

UPUTSTVO ZA LEK

KEYTRUDA® , 25 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

pembrolizumab

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Važno je da sačuvate *Karticu sa upozorenjima* za vreme Vašeg lečenja.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek KEYTRUDA i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek KEYTRUDA
3. Kako se primenjuje lek KEYTRUDA
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek KEYTRUDA
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek KEYTRUDA i čemu je namenjen

Lek KEYTRUDA sadrži aktivnu supstancu pembrolizumab, koji je monoklonsko antitelo. Lek KEYTRUDA deluje tako da pomaže Vašem imunskom sistemu da se bori protiv raka.

Lek KEYTRUDA se koristi kod odraslih osoba za lečenje:

- jedne vrste raka kože koji se zove melanom
- jedne vrste raka pluća koji se zove nesitnoćelijski karcinom pluća
- jedne vrste raka koji se zove klasični *Hodgkin*-ov limfom
- jedne vrste raka koji se zove karcinom mokraćne bešike (urotelijalni karcinom)
- jedne vrste raka glave i vrata koji se zove karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata
- jedne vrste raka bubrega koji se zove karcinom bubrežnih ćelija
- jedne vrste raka za koji je utvrđeno da je visoke mikrosatelitske nestabilnosti (MSI-H) ili sa nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (dMMR) u debelom crevu ili rektumu (koja se naziva rak debelog creva ili rektuma), materici (koji se zove endometrijalni karcinom), želucu (koji se zove gastrični karcinom), tankom crevu (koji se zove rak tankog creva) ili žučnim kanalima ili žučnoj kesici (koji se zove bilijarni karcinom)
- jedne vrste raka koji se zove karcinom jednjaka
- jedne vrste raka dojke koji se zove trostruko negativan rak dojke
- jedne vrste raka materice koji se zove karcinom endometrijuma.
- jedne vrste raka koji se zove rak grlića materice

Lek KEYTRUDA se koristi kod dece i adolescenata:

- uzrasta 3 ili više godina za lečenje jedne vrste raka koji se zove klasični *Hodgkin*-ov limfom
- uzrasta 12 ili više godina za lečenje jedne vrste raka koji se zove melanom

Pacijentima se lek KEYTRUDA daje kada im se rak proširio ili ne može da se ukloni hirurškim zahvatom.

Pacijentima se lek KEYTRUDA daje nakon hirurškog zahvata kojim je uklonjen melanom ili karcinom bubrežnih ćelija, kako bi se sprečila ponovna pojava raka (adjuvantna terapija).

Pacijentima se lek KEYTRUDA daje pre hirurškog zahvata (neoadjuvantna terapija) radi lečenja trostruko negativnog raka dojke, a zatim i nakon hirurškog zahvata (adjuvantna terapija) kako bi se sprečila ponovna pojava raka.

Lek KEYTRUDA se može primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje raka. Važno je da pročitate i Uputstva za lekove za ove druge lekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lekovima, obratite se svom lekaru.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek KEYTRUDA

Lek KEYTRUDA ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na pembrolizumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6). Obratite se svom lekaru ukoliko niste sigurni.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek KEYTRUDA.

Pre nego što primite lek KEYTRUDA, recite svom lekaru ako:

- imate autoimunsku bolest (stanje u kojem telo napada vlastite ćelije)
- imate zapaljenje pluća ili zapaljenje plućnog tkiva (koja se naziva pneumonitis)
- ste ranije primali ipilimumab, drugi lek za lečenje melanoma, i imali ozbiljna neželjena dejstva zbog tog leka
- ste imali alergijsku reakciju na druga lečenja monoklonskim antitelima
- imate ili ste imali hroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C

(HCV)

- imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA)
- imate oštećenje jetre
- imate oštećenje bubrega
- imate presađen solidni organ ili presađenu koštanu srž (matične ćelije) kada su korišćene matične ćelije donora (alogeno presađivanje)

Tokom lečenja lekom KEYTRUDA možete imati neka ozbiljna neželjena dejstva. Ova neželjena dejstva nekada mogu biti opasna po život i mogu dovesti do smrti. Ova neželjena dejstva se mogu javiti u bilo kom trenutku tokom lečenja ili čak nakon završetka lečenja. Možete imati više od jednog neželjenog dejstva u isto vreme.

Ako imate bilo koje od navedenih stanja, odmah pozovite ili posetite Vašeg lekara. Vaš lekar Vam može dati druge lekove kako bi se sprečile teže komplikacije i smanjili simptomi. Vaš lekar može odložiti sledeću dozu leka KEYTRUDA ili prekinuti Vaše lečenje lekom KEYTRUDA.

- zapaljenje plućnog tkiva, koje može da uključuje nedostatak vazduha, bol u grudnom košu ili kašalj
- zapaljenje creva, koja može da uključuje proliv ili učestalije pražnjenje creva nego inače, crne, katranaste i lepljive stolice ili stolice koje sadrže krv ili sluz, jake bolove u stomaku ili osetljivost stomaka na dodir, mučninu, povraćanje
- zapaljenje jetre, koja može da uključuje mučninu ili povraćanje, smanjen osećaj gladi, bol sa desne strane stomaka, žutu prebojenost kože ili beonjača, tamnu mokraću ili povećanu sklonost ka krvarenju ili nastanku modrica
- zapaljenje bubrega, koja može da uključuje promene u količini ili boji mokraće
- upalu žlezda koje luče hormone (posebno štitaste žlezde, hipofize i nadbubrežnih žlezda), koja može da uključuje ubrzane otkucaje srca, gubitak telesne mase, pojačano znojenje, povećanje telesne mase, gubitak kose, osećaj hladnoće, otežano pražnjenje creva, dublji glas, bolove u mišićima, vrtoglavicu ili nesvesticu, glavobolje koje ne prolaze ili neuobičajenu glavobolju
- šećernu bolest tipa 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu (kiselinu u krvi uzrokovanu šećernom bolešću), čiji simptomi mogu uključivati osećaj gladi ili žeđi jači nego obično, učestaliju potrebu za mokrenjem ili gubitak telesne mase, osećaj zamora ili mučnine, bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, konfuzije, neuobičajenu pospanost, sladak miris daha, sladak ili metalni ukus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja
- zapaljenje očiju, koja može da uključuje promene vida
- zapaljenje mišića, koja može da uključuje bol ili slabost u mišićima
- zapaljenje srčanog mišića, koja može da uključuje nedostatak daha, nepravilne otkucaje srca, osećaj zamora, ili bol u grudima
- zapaljenje gušterače (pankreas), koja može da uključuje bol u stomaku, mučninu i povraćanje
- zapaljenje kože, koja može da uključuje osip, svrab, pojava plikova na koži, ljuštenje ili rane, i/ili čirevi u ustima ili na sluzokoži nosa, grla, ili genitalnoj regiji
- poremećaj imunskog sistema koji može uticati na pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- zapaljenje mozga, koje može uključiti konfuziju, groznicu, probleme sa pamćenjem ili napade (encefalitis)
- bol, utrnulost, trnci ili slabost u rukama ili nogama; problemi sa mokraćnom bešikom ili crevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće, otežano mokrenje i otežano pražnjenje creva (mijelitis)
- zapaljenje i nastanak ožiljaka u žučnim kanalima, što može uključivati bol u gornjem desnom delu stomaka, oticanje jetre ili slezine, zamor, svrab ili žutu boju kože ili beonjača (sklerozirajući holangitis)
- zapaljenje želuca (gastritis)
- smanjenu funkciju paratireoidne žlezde, što može uključivati grčeve mišića, zamor i slabost (hipoparatireoidizam)

- reakcije na infuziju, koje mogu da uključuju nedostatak vazduha, svrab ili osip, vrtoglavicu ili povišenu telesnu temperaturu.

Komplikacije, uključujući bolest kalem protiv domaćina (GVHT), kod osoba sa presađenom koštanom srži (matičnim ćelijama) kada su korišćene matične ćelije donora (alogeno presađivanje). Ove komplikacije mogu biti teške i mogu dovesti do smrtnog ishoda. Mogu se javiti ukoliko ste imali ovaj tip presađivanja u prošlosti ili ukoliko ćete ga imati u budućnosti. Vaš lekar će Vas pratiti zbog pojave znakova i simptoma, koji mogu da uključe osip na koži, zapaljenje jetre, bol u stomaku ili dijareju.

Deca i adolescenti

Lek KEYTRUDA se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 18 godina, uz izuzetak dece sa:

- klasičnim *Hodgkin*-ovim limfomom uzrasta od 3 ili više godina
- melanomom uzrasta 12 i više godina

Drugi lekovi i KEYTRUDA

Obavestite svog lekara

- Ako uzimate druge lekove koji slabe Vaš imunski sistem. Primeri mogu da uključuju kortikosteroide, poput prednizona. Ovi lekovi mogu da utiču na dejstvo leka KEYTRUDA. Međutim, jednom kad počnete lečenje sa lekom KEYTRUDA Vaš lekar može da Vam da kortikosteroide kako bi se smanjila neželjena dejstva koja možete da imate uz lek KEYTRUDA. Kortikosteroide ćete možda dobiti i pre nego što primite lek KEYTRUDA u kombinaciji sa hemioterapijom radi sprečavanja i/ili ublažavanja mučnine, povraćanja i drugih neželjenih reakcija koje uzrokuje hemioterapija.
- Ako uzimate, donedavno ste uzeli ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

- Ne smete da primete lek KEYTRUDA ako ste trudni, osim ako Vam to izričito preporuči Vaš lekar.
- Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obavestite o tome svog lekara.
- Lek KEYTRUDA može da naškodi nerođenom detetu ili da uzrokuje njegovu smrt.
- Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja lekom KEYTRUDA i još najmanje 4 meseca nakon primanja poslednje doze.

Dojenje

- Ako dojite, obavestite o tome svog lekara.
- Nemojte da dojite dok primete lek KEYTRUDA.
- Nije poznato da li se lek KEYTRUDA izlučuje u majčino mleko.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek KEYTRUDA ima mali uticaj na Vašu sposobnost da upravljate vozilima i rukujete mašinama. Osećaj vrtoglavice, zamora ili slabosti su moguća neželjena dejstva leka KEYTRUDA. Nemojte upravljati vozilima niti da rukujete mašinama nakon što primite lek KEYTRUDA, osim ako ste potpuno sigurni da se osećate dobro.

3. Kako se primenjuje lek KEYTRUDA

Lek KEYTRUDA primaćete u bolnici ili klinici, pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju raka.

- Preporučena doza leka KEYTRUDA kod odraslih je ili 200 mg svake 3 nedelje ili 400 mg svakih 6 nedelja.
- Preporučena doza leka KEYTRUDA kod dece i adolescenata sa klasičnim *Hodgkin*-ovim limfomom uzrasta 3 ili više godina i adolescenata sa melanomom uzrasta od 12 i više godina, iznosi 2 mg/kg telesne mase (do najviše 200 mg) svake 3 nedelje.
- Lekar će Vam davati lek KEYTRUDA infuzijom u venu (intravenski, i.v.) tokom približno 30 minuta.
- Vaš lekar će odlučiti koliko ciklusa lečenja treba da primite.

Ako ste zaboravili da primite lek KEYTRUDA

- Odmah pozovite lekara kako biste dogovorili novi termin.
- Veoma je važno da ne propustite da primite dozu ovog leka.

Ako naglo prestanete da primite lek KEYTRUDA

Prekid lečenja mogao bi da zaustavi dejstvo ovog leka. Nemojte da prekinete lečenje lekom KEYTRUDA ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim lekarom.

Ako imate dodatnih pitanja o svom lečenju, obratite se svom lekaru.

Ove podatke ćete takođe naći u *Kartici sa upozorenjima za pacijenta* koju Vam je dao Vaš lekar. Važno je da sačuvate tu *Karticu sa upozorenjima* i pokažete je svom partneru ili negovatelju.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Tokom lečenja lekom KEYTRUDA možete da imate neka ozbiljna neželjena dejstva. Videti odeljak 2 “Šta treba da znate pre nego što primite lek KEYTRUDA”.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva prilikom primene samo pembrolizumaba:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjeni broj crvenih krvnih ćelija
- smanjena aktivnost tiroidne žlezde
- smanjen osećaj gladi
- glavobolja
- nedostatak vazduha; kašalj
- proliv; bol u stomaku; mučnina; povraćanje; otežano pražnjenje creva
- svrab; osip kože
- bol u mišićima i kostima; bol u zglobovima
- osećaj zamora; neuobičajen zamor ili slabost; oticanje; povišena telesna temperatura

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcija pluća
- smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost ka nastanku modrica ili krvarenju); smanjen broj belih krvnih ćelija (limfocita, neutrofila)
- reakcija povezana sa infuzijom ovog leka
- prekomerna aktivnost štitaste žlezde; naleti vrućine
- smanjene koncentracije natrijuma, kalijuma ili kalcijuma u krvi
- nesаница
- vrtoglavica; zapaljenje nerava koja uzrokuje utrnulost, slabost, žmarce ili žareći bol u rukama i nogama; manjak energije; promena čula ukusa
- suvo oko
- poremećaj srčanog ritma
- visok krvni pritisak
- zapaljenje pluća
- zapaljenje creva; suva usta
- zapaljenje jetre
- izdignut crveni kožni osip, ponekad praćen plikovima; gubitak boje na nekim delovima kože; zapaljenje kože; suva koža koja svrbi; gubitak kose; problem sa kožom nalik aknama
- bol i osetljivost mišića; bol u rukama ili nogama; bol u zglobovima praćen oticanjem
- drhtavica; bolest nalik gripu
- povišene vrednosti enzima jetre u krvi; povišene koncentracije kalcijuma u krvi; odstupanja u

nalazima testova funkcije bubrega

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjen broj belih krvnih ćelija (leukociti i eozinofili)
- zapaljenski odgovor usmeren protiv krvnih pločica
- poremećaj imunskog sistema koji može uticati na pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlezde; zapaljenje hipofize, žlezde smeštene na bazi mozga; zapaljenje štitaste žlezde
- šećerna bolest tip 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu
- stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju; epileptični napadi
- zapaljenje očiju; bol, nadraženost, svrab ili crvenilo oka; neugodna osetljivost na svetlost; mrlje u vidnom polju
- zapaljenje srčanog mišića, koja može da uključuje nedostatak daha, nepravilne otkucaje srca, osećaj zamora, ili bol u grudima
- zapaljenje srčane maramice (perikarditis); nakupljanje tečnosti u srčanoj kesi (perikardijalni izliv)
- zapaljenje gušterače (pankreas)
- zapaljenje stomaka
- ranica koja se javlja na unutašnjoj strani želuca ili gornjeg dela tankog creva
- zadebljanje na koži, ponekad prekriveno ljuspicama; promene boje kose; kvržice, izrasline ili ranice na koži
- zapaljenje ovojnice koja okružuje tetive
- zapaljenje bubrega;
- povišene vrednosti amilaze, enzima koji razgrađuje skrob

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- zapaljenski odgovor usmeren protiv crvenih krvnih ćelija; osećaj slabosti, ošamućenosti, nedostatka daha ili ukoliko Vaša koža izgleda bledo (znak smanjenog broja crvenih krvnih ćelija, moguće kao posledica anemije koja se naziva izolovana aplazija crvene krvne loze); stanje koje se naziva hemofagocitna limfocitocitoza, kod kog imunski sistem stvara previše histiocita i limfocita, ćelija koje služe za borbu protiv infekcije, što posledično može uzrokovati različite simptome
- smanjena funkcija paratireoidne žlezde, koja se može manifestovati kao grčevi mišića, zamor i slabost
- privremeno zapaljenje nerava koje uzrokuje bol, slabost i paralizu ekstremiteta;
- zapaljenje mozga, koje se može ispoljiti kao konfuzija, groznica, poteškoće sa pamćenjem ili epileptični napadi (encefalitis)
- bol, utrnulost, trnci ili slabost u rukama ili nogama; problemi sa mokraćnom bešikom ili crevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, nemogućnost zadržavanja mokraće, otežano mokrenje i otežano pražnjenje creva (mijelitis)
- zapaljenje opne oko kičmene moždine i mozga, koje se može ispoljiti kao ukočenost vrata, glavobolja, groznica, osetljivost oka na svetlost, mučnina ili povraćanje (meningitis);
- zapaljenje krvnih sudova
- perforacija tankog creva
- zapaljenje žučnih kanala
- crvene potkožne kvržice, osetljive na dodir
- svrab, pojava plikova na koži, ljuštenje ili rane, i/ili čirevi u ustima ili na sluzokoži nosa, grla, ili genitalnoj regiji (*Stevens-Johnson-ov sindrom* ili toksična epidermalna nekroliza)
- bolest kod koje imunski sistem napada žlezde koje izlučuju tečnost koja vlaži telo, kao što su suze i pljuvačka (*Sjogren-ov sindrom*)
- zapaljenje mokraćne bešike. Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem delu stomaka

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva u kliničkim studijama u kojima se pembrolizumab primenjivao u kombinaciji sa hemioterapijom:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjen broj belih krvnih ćelija (neutrofili, leukociti); smanjen broj crvenih krvnih ćelija; smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost ka nastanku modrica ili krvarenju)
- smanjena aktivnost štitaste žlezde
- smanjene koncentracije kalijuma u krvi; smanjen osećaj gladi
- nesanica
- zapaljenje nerava koje izaziva utrnulost, slabost, žmarce ili žareći bol u rukama i nogama; glavobolja, vrtoglavica, promena čula ukusa
- nedostatak vazduha; kašalj
- mučnina; proliv, povraćanje; bol u stomaku; otežano pražnjenje creva
- gubitak kose; osip kože; svrab
- bol u zglobovima, bol u mišićima i kostima; bolovi ili osetljivost mišića
- neuobičajeni osećaj zamora ili slabosti; groznica; oticanje
- povišene vrednosti enzima jetre alanin aminotransferaze u krvi; povišene vrednosti enzima jetre aspartat aminotransferaze u krvi;

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcija pluća
- smanjen broj belih krvnih ćelija (neutrofila) praćen groznicom; smanjen broj belih krvnih ćelija (limfocita)
- reakcija povezana sa infuzijom ovog leka
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlezde; zapaljenje štitaste žlezde; prekomerna aktivnost štitaste žlezde
- smanjene koncentracije natrijuma ili kalcijuma u krvi
- manjak energije;
- suvo oko
- poremećaj srčanog ritma
- visok krvni pritisak
- zapaljenje pluća
- zapaljenje creva; zapaljenje želuca; suva usta
- zapaljenje jetre
- izdignut crveni kožni osip, ponekad praćen mehurićima; problemi na koži nalik aknama; zapaljenje kože; suva koža koja svrbi
- bol u rukama ili nogama; bol u zglobovima praćen oticajem
- iznenadno oštećenje bubrega
- bolest nalik gripu; drhtavica
- odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega; povišene vrednosti enzima jetre alkalne fosfataze u krvi; povećanje koncentracije kalcijuma u krvi; povišene koncentracije bilirubina u krvi

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjen broj belih krvnih ćelija (eozinofila)
- zapaljenje hipofize, žlezde smeštene na bazi mozga;
- šećerna bolest tip 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu
- zapaljenje mozga, koje se može ispoljiti kao konfuzija, groznica, poteškoće sa pamćenjem ili epileptični napadi (encefalitis); epileptični napadi
- zapaljenje sračanog mišića, koja se može javiti kao nedostatak vazduha, nepravilni otkucaji srca, zamor ili bol u grudnom košu; nakupljanje tečnosti oko srca (perikardijalni izliv); zapaljenje srčane maramice (perikarditis)
- zapaljenje krvnih sudova
- zapaljenje gušterače (pankreas); ranica koja se javlja na unutrašnjoj strani želuca ili gornjeg dela tankog creva
- zadebljanje na koži, ponekad prekriveno ljuspicama; gubitak boje na nekim delovima kože; male kvržice, izrasline ili ranice na koži;
- zapaljenje ovojnice koja okružuje tetive
- zapaljenje bubrega; zapaljenje bešike, koja se može ispoljiti kao učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon

- za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem delu stomaka
- povišene vrednosti amilaze, enzima koji razgrađuje skrob

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- zapaljenski odgovor usmeren protiv crvenih krvnih zrnaca ili krvnih pločica
- poremećaj imunskog sistema koji može zahvatiti pluća, kožu, oči i/ili limfne čvorove (sarkoidoza)
- smanjena funkcija paratireoidne žlezde, koja se može manifestovati kao grčevi mišića, zamor i slabost
- stanje poznato pod nazivom *Guillain Barré-ov* sindrom, koje uzrokuje slabost mišića na obe strane tela i može biti teško; stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju
- zapaljenje očiju; bol, nadraženost, svrab ili crvenilo oka; neugodna osetljivost na svetlost; mrlje u vidnom polju
- perforacija tankog creva
- zapaljenje žučnih kanala
- svrab, plikovi na koži, ljuštenje kože ili ranice, i/ili čirevi u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja (*Stevens-Johnson-ov* sindrom); crvene potkožne kvržice, osetljive na dodir; promene boje kose
- bolest kod koje imunski sistem napada žlezde koje izlučuju tečnost koja vlaži telo, kao što su suze i pljuvačka (*Sjogren-ov* sindrom)

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena u kliničkim studijama u kojima se pembrolizumab primenjivao u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcije mokraćnih puteva (povećana učestalost mokrenja i bol pri mokrenju)
- smanjen broj crvenih krvnih ćelija
- smanjena aktivnost štitaste žlezde
- smanjen osećaj gladi
- glavobolja; promena čula ukusa
- visok krvni pritisak
- nedostatak vazduha; kašalj
- proliv; bol u želucu; mučnina; povraćanje; otežano pražnjenje creva
- kožni osip; svrab
- bol u zglobovima; bol u mišićima i kostima; bol ili osetljivost mišića; bol u rukama ili nogama
- osećaj zamora; neuobičajen zamor ili slabost; oticanje; groznica
- povišene vrednosti lipaze, enzima koji razgrađuje masti; povišene vrednosti enzima jetre u krvi; odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- infekcija pluća
- smanjen broj belih krvnih ćelija (neutrofila, leukocita, limfocita); smanjen broj krvnih pločica (povećana sklonost nastanku modrica ili krvarenju)
- reakcija povezana sa infuzijom ovog leka
- smanjeno izlučivanje hormona koje proizvode nadbubrežne žlezde; povećana aktivnost štitaste žlezde; zapaljenje štitaste žlezde;
- smanjene koncentracije natrijuma, kalijuma ili kalcijuma u krvi
- nesanica
- vrtoglavica; manjak energije; zapaljenje nerava koja uzrokuje utrnulost, slabost, žmarce ili žareću bol u rukama i nogama
- suvo oko
- poremećaj srčanog ritma
- zapaljenje pluća
- zapaljenje creva; zapaljenje gušterače (pankreas); zapaljenje želuca; suva usta
- zapaljenje jetre
- izdignut crveni osip na koži, ponekad praćen plikovima; zapaljenje kože; suva koža koja svrbi;

- problem sa kožom nalik aknama; gubitak kose
- bol u zglobovima praćen oticanjem;
- zapaljenje bubrega
- bolest nalik gripu; drhtavica
- povišene vrednosti amilaze, enzima koji razgrađuje skrob; povišene vrednosti enzima jetre u krvi; povišene vrednosti jetrenog enzima alkalne fosfataze u krvi; povišene koncentracije kalcijuma u krvi

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjen broj belih krvnih ćelija (eozinofila)
- zapaljenje hipofize, žlezde smeštene na bazi mozga
- šećerna bolest tip 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu
- stanje u kojem mišići postaju slabi i lako se zamaraju; zapaljenje mozga, koja se može ispoljiti kao konfuzija, groznica, poteškoće sa pamćenjem ili epileptični napadi (encefalitis)
- zapaljenje očiju; bol, nadraženost, svrab ili crvenilo oka; neugodna osetljivost na svetlost; mrlje u vidnom polju
- zapaljenje srčanog mišića, koja može da uključuje nedostatak daha, nepravilne otkucaje srca, osećaj zamora, ili bol u grudima; nakupljanje tečnosti oko srca
- zapaljenje krvnih sudova
- ranica koja se javlja na unutrašnjoj strani želuca ili gornjeg dela tankog creva
- zapaljenje kože; zadebljana izraslina na koži, ponekad prekrivena ljuspicama; gubitak boje na nekim delovima kože; malene kvržice, izrasline ili ranice na koži; promena boje kose
- zapaljenje ovojnice koja okružuje tetive

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjena funkcija paratireoidne žlezde, koja se može manifestovati kao grčevi mišića, zamor i slabost
- perforacija tankog creva
- svrab, mehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice i/ili čirovi u ustima ili na sluznici nosa, grla ili genitalnog područja (toksična epidermalna nekroliza ili *Stevens-Johnson-ov* sindrom)
- bolest kod koje imunski sistem napada žlezde koje izlučuju tečnost koja vlaži telo, kao što su suze i pljuvačka (*Sjogren-ov* sindrom)
- zapaljenje mokraćne bešike, koja se može ispoljavati kao učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem delu stomaka

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 i-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek KEYTRUDA

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek KEYTRUDA posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi rastvor je potrebno upotrebiti odmah. Razblaženi rastvor se ne sme zamrzavati. Ako se ne upotrebi odmah, hemijska i fizička stabilnost pripremljenog leka KEYTRUDA je dokazana tokom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. Taj 96-časovni period čuvanja može da uključuje do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se bočice i/ili kesica za intravensku primenu čuvaju u frižideru, pre primene treba sačekati da se zagreju na sobnu temperaturu.

Neupotrebljeni rastvor za infuziju ne sme da se čuva za kasniju ponovnu upotrebu. Neupotrebljeni lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek KEYTRUDA

Aktivna supstanca je pembrolizumab.

Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg pembrolizumaba.

Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba.

Pomoćne supstance su: L-histidin; L-histidin-hidrohlorid, monohidrat; saharoza; polisorbit 80 i voda za injekcije.

Kako izgleda lek KEYTRUDA i sadržaj pakovanja

Lek KEYTRUDA je bistar do blago opalescentan, bezbojan do slabo žut rastvor (pH 5,2 – 5,8).

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip I) zapremine 10 mL sa 4 mL koncentrata, sa sivim čepom od hlorbutilgume ili brombutilgume i flip-off zatvaračem (aluminijumskim prstenom i plastičnim poklopcem tamno plave boje).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

Proizvođač:

SCHERING-PLOUGH LABO NV

Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, Belgija

MERCK SHARP & DOHME B.V.

Waarderweg 39

Haarlem, Holandija

Napomena:

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Septembar, 2022.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03916-21-001 od 23.09.2022.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Priprema i primena infuzije

- Nemojte tresti bočicu.
- Sačekati da se bočica zagreje do sobne temperature (25°C ili manje).
- Bočica sa tečnošću se može pre razblaživanja čuvati van frižidera (na temperaturi od 25°C ili manje) najviše 24 sata.
- Lekove za parenteralnu primenu bi trebalo pre primene vizualno pregledati kako bi se uočilo moguće prisustvo čestica i promena boje. Koncentrat je bistar do blago opalescentan, bezbojan do bledo žut rastvor. Bacite bočicu ako se u njoj primete vidljive čestice.
- Trebalo bi izvući željeni volumen od najviše 4 mL (100 mg) koncentrata i preneti ga u kesu za intravensku primenu koja sadrži rastvor natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) ili rastvor glukoze od 50 mg/mL (5%) kako bi se pripremio razblaženi rastvor konačne koncentracije od 1 do 10 mg/mL. Svaka bočica sadrži višak punjenja od 0,25 mL (jedna bočica sadrži ukupno 4,25 mL) kako bi se osiguralo izvlačenje 4 mL koncentrata. Razblaženi rastvor treba promešati nežno ga okrećući.
- Sa mikrobiološkog stanovišta, razblaženi rastvor je potrebno upotrebiti odmah. Razblaženi rastvor se ne sme zamrzavati. Ako se ne upotrebi odmah, hemijska i fizička stabilnost pripremljenog leka KEYTRUDA je dokazana tokom 96 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. Taj 96-časovni period čuvanja može da uključuje do 6 sati čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod ili na 25°C). Ako se bočice i/ili kesa za intravensku primenu čuvaju u frižideru, pre primene treba sačekati da se zagreju na sobnu temperaturu. U razblaženom rastvoru se mogu videti prozirne do bele proteinske čestice. Primeniti rastvor za infuziju intravenski tokom 30 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršćeni (*add-on*) filter veličine 0,2-5 mikrometara male sposobnosti vezivanja proteina.
- Nemojte istovremeno primenjivati druge lekove istom infuzionom linijom.
- Lek KEYTRUDA je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu. Bacite sav lek koji je preostao u bočici.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.