

Edukační materiál

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Seznam důležitých imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a jejich příznaků, včetně opatření a léčby

Brožura pro Zdravotnického pracovníka

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Co je KEYTRUDA®(pembrolizumab)?

Přípravek KEYTRUDA je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na receptor programované buněčné smrti PD-1 (programmed cell death-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negativním regulátorem aktivity T-buněk, u kterého bylo prokázáno, že se podílí na regulaci T-buněčné imunitní odpovědi. Přípravek KEYTRUDA posiluje T-buněčnou odpověď, včetně protinádorové odpovědi prostřednictvím blokády vazby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, které se exprimují v buňkách prezentujících antigeny a mohou být exprimovány nádorovými nebo jinými buňkami v mikroprostředí nádoru.

Jaké jsou indikace přípravku KEYTRUDA?

Pro informaci o schválených indikacích přípravku KEYTRUDA prosím nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku, který obdržíte s touto brožurou.

Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku KEYTRUDA byla v klinických studiích hodnocena u 3 830 pacientů s pokročilým melanomem, nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) nebo uroteliálním karcinomem ve 4 dávkách (2 mg/kg každé 3 týdny, 200 mg každé 3 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 nebo 3 týdny). U této populace pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky (>10 %) přípravku KEYTRUDA únava (21 %), pruritus (16 %), vyrážka (13 %), průjem (12 %) a nauzea (10 %). Většina hlášených nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1 nebo 2. Klinicky nejrelevantnějšími nežádoucími účinky byly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky spojené s infuzí.

Imunitně mediované nežádoucí účinky

Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které se vyskytly během léčby přípravkem KEYTRUDA, byla reverzibilní a zvládla se přerušением léčby, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly také po podání poslední dávky. Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů.

Hlášeny byly:

- Imunitně zprostředkovaná pneumonitida
- Imunitně zprostředkovaná kolitida
- Imunitně zprostředkovaná hepatitida
- Imunitně zprostředkovaná nefritida
- Imunitně zprostředkované závažné endokrinopatie (včetně hypofyzitidy zahrnující hypopituitarismus a sekundární nedostatečnost nadledvin, diabetes mellitus typu 1, diabetickou ketoacidózu, hypotyreózu, hypertyreózu a tyreoiditidu)
- Imunitně zprostředkované kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN)
- Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (uveitida, artritida, myozitida, myokarditida, pankreatitida, těžké kožní reakce, Guillain-Barrého syndrom, rejekce transplantátu po léčbě pembrolizumabem u příjemců transplantovaných solidních orgánů, myastenický syndrom, hemolytická anémie a parciální záchvaty u pacienta se zánětlivými ložisky v mozковém parenchymu).

Doporučené úpravy léčby

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 3 nebo 4, nebo recidivující stupeň 2	Trvale vysadit
Kolitida	Stupeň 2 nebo 3	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3	Trvale vysadit
Nefritida	Stupeň 2 s kreatininem > 1,5 až ≤ 3násobek horní hranice normálu (ULN)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň ≥ 3 s kreatininem > 3násobku ULN	Trvale vysadit
Endokrinopatie	Symptomatická hypofyzitida Diabetes typu 1 spojený s hyperglykemií stupně > 3 (glukóza > 250 mg/dl nebo > 13,9 mmol/l) nebo spojený s ketoacidózou Hypertyreóza stupně ≥ 3	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1* U pacientů s endokrinopatií stupně 3 nebo stupně 4, která se zlepšila na stupeň 2 nebo nižší a je kontrolována pomocí hormonální substituce, je možno, pokud je indikováno, zvážit v případě potřeby pokračování podávání pembrolizumabu následně po postupném vysazení kortikosteroidů. Jinak má být léčba ukončena. Hypotyreózu lze zvládnout substituční terapií bez přerušení léčby.
Hepatitida	Stupeň 2 s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň ≥ 3 s AST nebo ALT > 5násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3násobek ULN	Trvale vysadit
	V případě jaterních metastáz s výchozí zvýšenou hodnotou AST nebo ALT stupně 2, hepatitida, kdy AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden	Trvale vysadit
Kožní reakce	Stupeň 3 nebo podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Stupeň 4 nebo potvrzený SJS nebo TEN	Trvale vysadit
Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Podle závažnosti a typu reakce (stupeň 2 nebo stupeň 3)	Dočasně vysadit, dokud se nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0 až 1*
	Myokarditida stupně 3 nebo 4	Trvale vysadit
	Stupeň 4 nebo recidivující stupeň 3	Trvale vysadit
Reakce spojené s infuzí	Stupeň 3 nebo 4	Trvale vysadit

Poznámka: stupně toxicity jsou v souladu s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Pokud se s léčbou související toxicita do 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nezlepší na stupeň 0 až 1 nebo pokud během 12 týdnů nelze dávkování kortikosteroidu snížit na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den, je nutno přípravek KEYTRUDA trvale vysadit.

Potenciální riziko závažných komplikací alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) u klasického Hodgkina lymfomu

U pacientů podstupujících alogenní HSCT po předchozí expozici pembrolizumabem na hematologické malignity byly pozorovány případy GVHD a jaterní venookluzivní choroby (veno-occlusive disease - VOD). Dokud nebudou k dispozici další údaje, je nutno potenciální přínosy HSCT a možné zvýšené riziko komplikací souvisejících s transplantací pečlivě uvážit případ od případu.

Monitoring nežádoucích účinků a léčebná strategie

Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit:

- při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií:
o které jsou zvládnuty substitučními hormony nebo
 - o při hematologické toxicitě, pouze u pacientů s cHL, u nichž musí být přípravek KEYTRUDA vysazen do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1
 - pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den
 - pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 - 1
 - pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 .
 - přípravek trvale vysadíte v případě myokarditidy stupně 3 nebo 4.
- Bezpečnost opětovného zahájení léčby pembrolizumabem u pacientů, u nichž se objevila imunitně zprostředkovaná myokarditida, není známa.

Se svým pacientem proberte imunitně zprostředkované a další nežádoucí účinky, které se mohou objevit během léčby přípravkem KEYTRUDA, ještě před jejím zahájením. **Na základě závažnosti nežádoucích účinků.**

- léčbu pembrolizumabem dočasně vysadíte a podáváte kortikosteroidy. Po zlepšení závažnosti nežádoucího účinku na stupeň 1 nebo nižší začnete kortikosteroidy postupně vysazovat a v jejich vysazování pokračujte nejméně 1 měsíc.
- léčbu pembrolizumabem znovu nasadíte po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni 1 nebo nižším a dávka kortikosteroidů je ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den.
- při hematologické toxicitě, pouze u pacientů s cHL, musí být přípravek vysazen do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1.
- Na základě omezených údajů z klinických hodnocení, u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se nedaly kontrolovat použitím kortikosteroidů, má být zváženo podávání jiných systémových imunosupresiv.

Nežádoucí účinky spojené s infuzí

U pacientů léčených přípravkem KEYTRUDA® (pembrolizumab) byly hlášeny těžké reakce související s infuzí, včetně přecitlivělosti na léčivou látku, anafylaktické reakce, hypersenzitivity a syndromu z uvolnění cytokinů.

Pokračování v léčbě:

- Při těžkých reakcích spojených s infuzí infuzi ukončete a přípravek KEYTRUDA natrvalo vysadte.
- Pacientům s mírnou nebo středně těžkou reakcí spojenou s infuzí se přípravek KEYTRUDA může pod pečlivým dohledem podávat dál.
- Lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Brožura pro pacienta

Důležité informace o léčbě přípravkem KEYTRUDA® (pembrolizumab) jsou obsaženy v brožuře pro pacienta. Tuto brožuru můžete využít jako vodítko, které vám pomůže zahájit s pacientem debatu o léčbě. Pacienti si ji mohou sami přečíst podle potřeby, aby lépe porozuměli léčebnému režimu.

Vedle přehledu o léčbě brožura s informacemi pro pacienta podrobně uvádí, co má pacient dělat, pokud zaznamená nežádoucí účinky (tj. imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nebo reakce spojené s infuzí).

Každá brožura obsahuje Kartu Pacienta, kterou pacient musí stále nosit s sebou a ukazovat při všech návštěvách zdravotnických pracovníků s výjimkou lékaře, který přípravek KEYTRUDA předepsal. Vyzvěte prosím pacienta, aby v kartě vyplnil všechny relevantní kolonky, včetně všech kontaktních informací na ošetřujícího lékaře, pacienta a všechny ošetřovatele, kteří pacientovi pomáhají. Tato karta může být obzvláště důležitá při návštěvách pohotovosti, kde pacienta nemusejí znát.

Věnujte prosím určitý čas tomu, aby se pacient naučil Kartu Pacienta používat. Všimněte si, že obsahuje souhrn informací o léčbě a jak správně postupovat při nežádoucích účincích. Pacientům zdůrazněte, že je důležité, aby kartu vyplnili a nosili ji stále s sebou.

Nejdůležitější je pacientům připomenout, že pokud se u nich objeví nežádoucí účinky, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc a rychle podstoupit jejich léčbu.

Kde mohu získat další informace?

Více informací o přípravku KEYTRUDA® je k dispozici v souhrnu údajů o přípravku, na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu>) nebo je lze získat u společnosti Merck Sharp & Dohme, což je dceřiná společnost firmy Merck & Co, Inc., na e-mailové adrese dpoc_czechslovak@merck.com.

Další podrobnosti o léčivém přípravku Keytruda najdete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC), který lze vyhledat v databázi léků na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv po zadání názvu léčivého přípravku <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. email: farmakovigilance@sukl.cz.

V rámci hlášení je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Nežádoucí účinky je možné rovněž hlásit společnosti Merck Sharp & Dohme na telefonní číslo +420 603 459 059 nebo na e-mailovou adresu czech.pharmacovigilance@merck.com.

Pokud potřebujete další informace o používání přípravku KEYTRUDA nebo pokud byste rádi získali další výtisky tohoto edukačních materiálů, obraťte se na společnost Merck Sharp & Dohme: dpoc_czechslovak@merck.com

