

Edukační materiály

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Zdravotnický pracovník

Často kladené otázky

Přípravek KEYTRUDA® je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastázujícího) melanomu u dospělých.



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

Předtím, než přípravek KEYTRUDA® předepíšete, si prosím přečtěte doprovodný souhrn údajů o přípravku.

Obsah

Jak tuto brožuru používat?	4
Co je KEYTRUDA® (pembrolizumab)?	5
Jak se KEYTRUDA® podává?	6
Nežádoucí účinky	7
Co je brožura s informacemi pro pacienta?	10
Kde mohu získat další informace?	11

Jak tuto **brožuru** používat?

Předtím, než přípravek KEYTRUDA® (pembrolizumab) předepíšete, si prosím přečtete souhrn údajů o přípravku i tuto edukační brožuru. Dohromady vám umožní porozumět tomu, jak se přípravek KEYTRUDA® používá, a pomohou:

- porozumět potenciálním nežádoucím účinkům
- nežádoucí účinky správně léčit
- používat brožuru s informacemi pro pacienta a Kartu Pacienta
- zajistit odpovídající a správné hlášení nežádoucích účinků

Tento edukační materiál je povinný jako podmínka registrace. Informace v této brožuře poskytuje společnost Merck Sharp & Dohme (MSD) onkologům, onkologickým sestrám, onkologickým lékárníkům a dalším zdravotnickým pracovníkům, kteří se účastní léčby pacientů, kterým se přípravek KEYTRUDA® podává. Zdravotnické pracovníky žádáme, aby hlásili všechna podezření na nežádoucí účinky. Pokyny k hlášení nežádoucích účinků naleznete na str. 11 této brožury.

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®?

Přípravek KEYTRUDA® je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastázujícího) melanomu u dospělých.

Přípravek KEYTRUDA® je kontraindikován u všech pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku, pembrolizumab, nebo na kteroukoli z pomocných látek: L-histidin, monohydrát hydrochloridu L-histidinu, sacharózu nebo polysorbát 80.

Jak se KEYTRUDA® (pembrolizumab) podává?

- Léčbu musí zahájit a musí na ni dohlížet lékař specialista se zkušenostmi v onkologické léčbě.
- Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA® je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA® léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.
- Byly pozorovány atypické odpovědi tzv. pseudoprogrese (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru).
- Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresus nepotvrdí.

Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku poučte, že během léčby přípravkem KEYTRUDA® a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu musí používat účinnou antikoncepci. Přípravek KEYTRUDA® se v těhotenství nemá používat, ledaže by klinický stav ženy léčbu pembrolizumabem vyžadoval.

Není známo, zda se přípravek KEYTRUDA® vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož je ale známo, že protilátky mohou být vylučovány do lidského mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence nebo děti nelze vyloučit. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit přípravek KEYTRUDA®, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem KEYTRUDA® pro pacientku.

Nežádoucí účinky

Jaké nežádoucí účinky mohou být s léčbou přípravkem KEYTRUDA® (pembrolizumab) spojeny?

Bezpečnost přípravku KEYTRUDA® byla v klinických studiích hodnocena u 1012 pacientů ve třech dávkách (2 mg/kg každé 3 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 nebo 3 týdny). U této populace pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky (>10 %) přípravku KEYTRUDA® průjem (15 %), nauzea (12 %), pruritus (25 %), vyrážka (25 %), artralgie (13 %) a únava (33 %). 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 zprostředkované nežádoucí účinky

Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které se vyskytly během léčby přípravkem KEYTRUDA®, byla reverzibilní a zvládla se přerušáním podávání přípravku KEYTRUDA®, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se vyskytly také po podání poslední dávky přípravku KEYTRUDA®.

U pacientů léčených přípravkem KEYTRUDA® byly hlášeny následující imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:

- imunitně zprostředkovaná pneumonitida
- imunitně zprostředkovaná kolitida
- imunitně zprostředkovaná hepatitida
- imunitně zprostředkovaná nefritida
- imunitně zprostředkované endokrinopatie (včetně hypofyzitidy, diabetes mellitus typu 1, včetně diabetické ketoacidózy, hypotyreózy, hypertyreózy a tyreoiditidy)
- Další imunitně zprostředkované nežádoucí účinky (uveitida, artritida, myozitida, pankreatitida a těžké kožní reakce, myastenický syndrom, optická neuritida, rabdomyolýza, hemolytická anémie a parciální záchvaty u pacienta se zánětlivými ložisky v mozковém parenchymu.)

Nežádoucí účinky spojené s infuzí

U pacientů léčených přípravkem KEYTRUDA® byly hlášeny těžké reakce spojené s infuzí.

Četnosti imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků spojených s infuzí jsou uvedeny v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku KEYTRUDA®.

Nežádoucí účinky

Jak mám u pacientů léčených přípravkem KEYTRUDA® (pembrolizumab) sledovat a zvládat imunitně zprostředkované nežádoucí účinky?

Se svým pacientem proberte imunitně zprostředkované a další nežádoucí účinky, které se mohou objevit během léčby přípravkem KEYTRUDA®, ještě před jejím zahájením.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky zajistěte odpovídající vyšetření, aby se etiologie potvrdila nebo aby se vyloučily jiné příčiny. Na základě závažnosti nežádoucích účinků:

- Přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte a podávejte kortikosteroidy. Po zlepšení na stupeň 1 nebo nižší začněte kortikosteroidy postupně vysazovat a v jejich vysazování pokračujte nejméně 1 měsíc.
- Přípravek KEYTRUDA® znovu nasadte po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA®, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni 1 nebo nižším a dávka kortikosteroidů je ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den.
- Pokud se objeví jakákoli toxicita stupně 3 podruhé, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4 přípravek KEYTRUDA® vysadte natrvalo.
- Na základě omezených údajů z klinických hodnocení, u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nemohly být kontrolovány použitím kortikosteroidů, může být zváženo podávání jiných systémových imunosupresiv.

Sledujte

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida	• Projevy a příznaky pneumonitidy. • Podezření na pneumonitidu se musí potvrdit radiografickou zobrazovací metodou a musí se vyloučit jiné příčiny.
Imunitně zprostředkovaná kolitida	• Projevy a příznaky kolitidy; vylučte jiné příčiny.
Imunitně zprostředkovaná hepatitida	• Změny jaterních funkcí (na začátku léčby, pravidelně během léčby a dle klinického stavu) a příznaky hepatitidy; vylučte jiné příčiny.
Imunitně zprostředkovaná nefritida	• Změny renální funkce; vylučte jiné příčiny.
Imunitně zprostředkované endokrinopatie	• Projevy a příznaky hypofyzitidy (včetně hypopituitarismu a sekundární nedostatečnosti nadledvin); vylučte jiné příčiny. • Hyperglykémie nebo jiné projevy a příznaky diabetu. • Změny funkcí štítné žlázy (na začátku léčby, pravidelně během léčby a dle klinického stavu) a klinické projevy a příznaky poruch štítné žlázy.

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.

Jak se nežádoucí účinky související s infuzí mají léčit?

- 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.

Léčba

- Při příhodách stupně 2 a vyššího podávejte kortikosteroidy (zahajovací dávka 1–2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následuje postupné vysazování).
- Při pneumonitidě stupně 2 přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte.
- Při pneumonitidě stupně 3, stupně 4 nebo při recidivě stupně 2 přípravek KEYTRUDA® vysadte natrvalo.

- Při příhodách stupně 2 a vyššího podávejte kortikosteroidy (zahajovací dávka 1–2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následuje postupné vysazování).
- Při kolitidě stupně 2 nebo 3 přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte.
- Při kolitidě stupně 4 přípravek KEYTRUDA® vysadte natrvalo.

- Podávejte kortikosteroidy:
 - stupeň 2: zahajovací dávka 0,5 – 1 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následuje postupné vysazování.
 - stupeň ≥ 3 : 1–2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následuje postupné vysazování.
- Na základě závažnosti zvýšení jaterních enzymů přípravek KEYTRUDA® vysadte dočasně nebo natrvalo.

- Při příhodách stupně 2 a vyššího podávejte kortikosteroidy (zahajovací dávka 1–2 mg/kg/den prednisonu nebo jeho ekvivalentu, následuje postupné vysazování).
- Na základě závažnosti zvýšení kreatininu:
 - při stupni 2 přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte.
 - při nefritidě stupně 3 nebo 4 přípravek KEYTRUDA® vysadte natrvalo.

- V případech imunitně zprostředkovaných endokrinopatií může být nezbytná dlouhodobá substituční hormonální léčba.
- K léčbě sekundární nedostatečnosti nadledvin podávejte kortikosteroidy a další hormonální substituci podle klinické indikace.
- Při symptomatické hypofyzitidě přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte, dokud se příhoda nedostane pod kontrolu pomocí hormonální substituce. Je nezbytné monitorovat funkci hypofýzy a hladiny hormonů, aby byla zajištěna vhodná hormonální substituce.
- Při diabetu typu 1 podávejte inzulin a v případech hyperglykemie stupně 3 přípravek KEYTRUDA® dočasně vysadte, dokud se metabolická situace nedostane pod kontrolu.
- Hypotyreózu lze zvládnout substituční terapií bez přerušení léčby a bez kortikosteroidů.
- Hypertyreózu lze zvládnout symptomaticky. Při hypertyreóze stupně 3 nebo stupně 4 přípravek KEYTRUDA® vysadte dočasně nebo natrvalo.
- U pacientů s hypertyreózou stupně 3 nebo stupně 4, která se zlepšila na stupeň 2 nebo nižší, lze podle potřeby o pokračování v léčbě přípravkem KEYTRUDA® uvažovat po postupném vysazení kortikosteroidů. Je nezbytné monitorovat funkci štítné žlázy a hladiny hormonů, aby byla zajištěna vhodná hormonální substituce.

Co je brožura s informacemi pro pacienta?

Důležité informace o léčbě přípravkem KEYTRUDA® (pembrolizumab) jsou zdůrazněny v brožuře s informacemi 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).

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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

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

Kde mohu získat **další informace?**

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**

Zkrácená informace o léčivém přípravku • KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresu nepotvrdí. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; 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 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobek ULN; hepatitidě s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN (stupeň ≥ 3); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupne o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1); při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až 3násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypofyzitidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3násobek ULN (stupeň 2). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby pembrolizumabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($> 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté ($> 1/100$ až $1/10$): anémie, trombocytopenie, hypofyzitida, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, dehydratace, bolest hlavy, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, parestezie, suché oko, vertigo, nával horka, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, břišní distenze, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, hyperhidróza, hypopigmentace kůže, alopecie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad, artritida, svalové spasmy, muskuloskeletální ztuhlost, astenie, pyrexie, zánět sliznice, periferní edém, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, snížená hmotnost, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infuzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 17/07/2015.

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

Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena. **Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, Fax: +420 233 010 133
E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

0N03-1158045-0000