

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYTRUDA 100 mg/4 mL IV infüzyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): Pembrolizumab

Konsantrenin her mililitresi 25 mg pembrolizumab içerir.

Her bir 4 ml'lik flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Pembrolizumab Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insanlaştırılmış, monoklonal bir anti-programlı hücre ölümü-1 (PD-1) antikorudur (Fc bölgesinde stabilize edici bir dizi içeren IgG4/kappa izotipi).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren konsantre.

Renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Rezeke edilemeyen veya metastatik malign melanoma tedavisinde daha önce en az bir seri sistemik tedaviden sonra hastalık progresyonu gösteren ECOG PS 0-1 olan, daha önce PD-1 ve PD-L1 inhibitör tedavisi almayan hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve onların gözetimi altında verilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KEYTRUDA'nın tavsiye edilen dozu her 3 haftada bir 30 dakika süresince intravenöz olarak uygulanan 2 mg/kg'dır. Hastalar KEYTRUDA ile hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir. Atipik yanıtlar (örneğin; tümör büyüklüğünde başlangıçta geçici bir artış veya ilk birkaç ay içinde küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörde küçülme) gözlenmiştir. Hastalık progresyonu doğrulanana kadar, başlangıçta hastalık progresyon kanıtı olan klinik açıdan stabil hastalar için tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

KEYTRUDA 30 dakika süresince intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Tedaviye ara verilmesi veya kalıcı olarak bırakılması (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

Tablo 1: KEYTRUDA'nın dozuna ara verilmesi veya kalıcı olarak bırakılmasına ilişkin talimatlar

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
Pnömonit	Derece 2 pnömonit	Tedaviye ara veriniz*
	Derece 3 veya 4 ya da nüks eden Derece 2 pnömonit	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Kolit	Derece 2 veya 3 kolit	Tedaviye ara veriniz*
	Derece 4 kolit	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Nefrit	Derece 2 nefrit ile birlikte kreatininde üst normal limitin (ÜNL) >1.5 - 3 katı yükselme	Tedaviye ara veriniz*
	Derece ≥3 nefrit ile birlikte kreatininde ÜNL'nin ≥ 3 katı yükselme	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
Endokrinopatiler	Semptomatik hipofizit Derece >3 hiperglisemi (glukoz 250 mg/dL veya >13.9 mmol/L) veya ketoasidoz ile ilişkili Tip 1 diyabet Derece ≥3 hipertiroidizm	Tedaviye ara veriniz * Derece 2'ye veya daha düşük dereceye iyileşen Derece 3 veya Derece 4 endokrinopatisi olan ve hormon replasmanı ile kontrol altında olan hastalarda, eğer endike ise, pembrolizumaba devam edilmesi kortikosteroid azaltımından sonra (gerekirse) düşünülebilir. Aksi takdirde tedavi bırakılmalıdır. Hipotiroidizm, tedaviye ara verilmeksizin replasman tedavisiyle iyileştirilebilir.
Hepatit	Hepatit ile birlikte ÜNL'den > 3 - <5 kat daha yüksek aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) veya ÜNL'den >1.5 - 3 kat daha yüksek total bilirubin (Derece 2)	Tedaviye ara veriniz*
	Hepatit ile birlikte ALS veya ALT ÜNL'den >5 kat daha yüksek ya da total bilirubin ÜNL'den >3 kat daha yüksek (Derece ≥3)	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız
	Karaciğere metastaz ile birlikte başlangıçta AST veya ALT'de	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız

	Derece 2 yükselme, hepatit ile birlikte AST veya ALT'de ≥ 1 hafta süren $\geq 50\%$ artışlar	
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Derece 3 veya 4 infüzyonla ilişkili reaksiyonlar	Tedaviyi kalıcı olarak bırakınız

Not: Toksisite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kansere Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v.4) göre belirlenmiştir.

*advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar.

Aşağıdaki durumlarda KEYTRUDA uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır:

- Replasman hormonlarıyla kontrol altında olan endokrinopatiler hariç Derece 4 toksisite
- 12 hafta içerisinde kortikosteroid dozunun günde 10 mg veya daha az prednizon ya da eşdeğerine düşürülebilmesi
- Tedaviye bağlı bir toksisite son KEYTRUDA dozundan sonra 12 hafta içerisinde Derece 0-1'e geri dönmezse
- Herhangi bir olay ikinci bir kez Derece ≥ 3 şiddette meydana gelirse

KEYTRUDA ile tedavi edilen hastalar KEYTRUDA'nın riskleri konusunda bilgilendirilmelidir (ayrıca bkz. Kullanma Talimatı).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. KEYTRUDA orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

İleri yaşta hastalar (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar (65 yaşın altında) arasında güvenlik veya etkinlik bakımından genel olarak hiçbir fark bildirilmemiştir. Bu popülasyonda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

KEYTRUDA'nın güvenlik ve etkinliği 18 yaşından küçük çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Hiçbir veri yoktur.

Oküler melanom:

Oküler melanomu olan hastalarda KEYTRUDA'nın güvenlik ve etkinliğine dair sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar

Pembrolizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan immün sistem ilişkili advers reaksiyonların çoğu geri dönüşümlüdür ve pembrolizumab dozlarına ara verilerek, kortikosteroidler uygulanarak ve/veya destekleyici tedaviyle iyileştirilebilir. İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar da pembrolizumabın son dozundan sonra ortaya çıkmaktadır.

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlardan kuşkulandığında, etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumab bırakılmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Derece ≤ 1 ’e iyileşme olduktan sonra, kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir. İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda yürütülen klinik çalışmaların sınırlı verilerine dayanarak, diğer sistemik immün supresanların uygulanması düşünülebilir.

Eğer advers reaksiyon Derece ≤ 1 olarak kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse KEYTRUDA’nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumaba tekrar başlanabilir.

Nüks eden herhangi bir Derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyon ve replasman hormonlarıyla kontrol altında olan endokrinopatiler hariç herhangi bir Derece 4 immün ilişkili advers reaksiyon (toksikite) durumunda pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan hastalarda pnömonit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömoni belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Pnömonit kuşkusu radyografik görüntülemeyle doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); Derece 2 pnömonitte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 3, Derece 4 veya nüks eden Derece 2 pnömonitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu (NSCLC) 550 hastayı içeren bir çalışmada ölümle sonuçlanan bir pnömonit vakası bildirilmiştir.

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan hastalarda kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı); Derece 2 veya Derece 3 kolitte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 4 kolitte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Potansiyel gastrointestinal perforasyon riski göz önüne alınmalıdır.

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan hastalarda hepatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar karaciğer fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve hepatit belirtileri yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece 2 olaylar (başlangıçta günde 0.5-1 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve Derece ≥ 3 olaylar (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) için kortikosteroidler uygulanmalı ve karaciğer enzim yükselmelerinin şiddetine dayanarak pembrolizumaba ara verilmeli veya pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan hastalarda nefrit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonunda değişiklikler yönünden takip edilmeli ve böbrek fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalı (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon dozu veya eşdeğeri ve ardından doz azaltımı) ve kreatinin yükselmelerinin şiddetine dayanarak Derece 2 nefritte pembrolizumaba ara verilmeli ve Derece 3 veya Derece 4 nefritte pembrolizumab uygulaması kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab tedavisi sırasında hipofizit, tip 1 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, hipotiroidizm ve hipertiroidizmi içeren şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatilerin görüldüğü vakalarda uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekli olabilir.

Pembrolizumab alan hastalarda hipofizit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hipofizit belirtileri ve bulguları (hipopitüitarizm ve sekonder adrenal yetmezlik dahil) yönünden takip edilmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Sekonder adrenal yetmezliği tedavi etmek üzere kortikosteroidler ve diğer hormon replasman tedavisi klinik yönden endike olan şekilde uygulanmalı ve semptomatik hipofizitte olay hormon replasmanı ile kontrol altına alınmaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Pembrolizumaba devam edilmesi, kortikosteroid azaltımından (gerekirse) sonra düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Uygun hormon replasmanını sağlamak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

Pembrolizumab alan hastalarda diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diabetes mellitus bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hiperglisemi ve diyabetin diğer belirti ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Tip 1 diyabet için insülin uygulanmalı ve Derece 3 hiperglisemi vakalarında metabolik kontrole ulaşıncaya kadar pembrolizumaba ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pembrolizumab alan hastalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroiditi içeren tiroid bozuklukları bildirilmiştir ve bunlar tedavi sırasında herhangi bir anda meydana gelebilir; bu nedenle hastalar tiroid fonksiyonunda değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve tiroid bozukluklarının klinik belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm tedaviye ara verilmeden ve kortikosteroidler uygulanmadan replasman tedavisiyle iyileştirilebilir. Hipertiroidizm semptomatik tedaviyle iyileştirilebilir. Derece 3 veya daha yüksek dereceli hipertiroidizmde durum Derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar pembrolizumaba ara verilmelidir. Derece 3 veya Derece 4 hipertiroidizmi Derece 2 veya daha düşük

derecelere gerileyen hastalarda, pembrolizumaba devam edilmesi, kortikosteroid azaltımından (gerekirse) sonra düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Uygun hormon replasmanını sağlamak için tiroid fonksiyonu ve hormon düzeyleri izlenmelidir.

İmmün sistem ilişkili diğer advers reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda aşağıdaki klinik yönden anlamlı, diğer immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar bildirilmiştir: uveit, artrit, miyozit, pankreatit, şiddetli deri reaksiyonları, miyastenik sendrom, optik nörit, rabdomiyoliz, hemolitik anemi ve beyin parenkiminde enflamasyon odakları bulunan bir hastada ortaya çıkan parsiyel nöbetler (bkz. Bölüm 4.8).

Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak pembrolizumaba ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır.

Advers reaksiyon Derece 1 veya daha düşük derecede kalırsa ve kortikosteroid dozu günde ≤ 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülmüşse KEYTRUDA'nın son dozundan sonraki 12 hafta içinde pembrolizumab tedavisine tekrar başlanabilir.

Nüks eden herhangi bir Derece 3 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda ve herhangi bir Derece 4 immün sistem ilişkili advers reaksiyonda (toksikite) pembrolizumab tedavisi kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Pembrolizumab alan hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve pembrolizumab kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hafif veya orta derecede infüzyon reaksiyonu olan hastalar yakın takip altında pembrolizumab almaya devam edebilirler; antipiretik ve antihistaminik ilaçlarla ön tedavi düşünülebilir.

Klinik çalışmalara alınmayan hastalar

Aşağıdaki hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır: HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu; aktif sistemik otoimmün hastalığı; daha önceden geçirilmiş pnömonit; başka bir monoklonal antikora karşı şiddetli aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar; immün supresif tedavi alan hastalar ve ipilimumab tedavisi sırasında şiddetli immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar yaşamış hastalar (12 haftadan daha uzun süreyle kortikosteroid tedavisi (> 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) gerektiren herhangi bir Derece 4 toksisite ya da Derece 3 toksisite şeklinde tanımlanır). Aktif enfeksiyonları olan hastalar klinik çalışmalara alınmamış ve pembrolizumab almadan önce bu hastaların enfeksiyonlarının tedavi edilmiş olması şart koşulmuştur. Pembrolizumab tedavisi sırasında aktif enfeksiyonlar gelişen hastalar uygun ilaç tedavisiyle tedavi edilmiştir. Başlangıçta klinik yönden anlamlı böbrek (kreatinin $> 1.5 \times \text{ÜNS}$) veya karaciğer anormallikleri (bilirubin $> 1.5 \times \text{ÜNS}$, ALT, AST $> 2.5 \times \text{ÜNS}$, karaciğer metastazları yokluğunda) olan hastalar klinik çalışmalardan dışlanmıştır; bu nedenle, şiddetli böbrek bozukluğu ve orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Artmış potansiyel risk dikkatle değerlendirildikten sonra, bu hastalarda pembrolizumab uygun ilaç yönetimiyle kullanılabilir.

Hasta Uyarı Kartı

KEYTRUDA'yı reçeteleyen tüm hekimler Hekim Bilgilendirme ve Tedavi Kılavuzlarına aşina olmalıdır. Reçeteleyen hekimin, hasta ile KEYTRUDA tedavisinin risklerini tartışmaları gerekmektedir. Hastaya her reçete ile Hasta Uyarı Kartı sağlanacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pembrolizumab ile hiçbir resmi farmakokinetik ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Pembrolizumab dolaşımdan katabolizma yoluyla uzaklaştırıldığından, metabolik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Pembrolizumaba başlamadan önce sistemik kortikosteroidlerin veya immün supresanların kullanımından kaçınılmalıdır çünkü bunların pembrolizumabın farmakodinamik aktivitesini ve etkililiğini azaltma potansiyeli mevcuttur. Ancak pembrolizumaba başlandıktan sonra, İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonları tedavi etmek için, sistemik kortikosteroidler veya diğer immün supresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlar pembrolizumab tedavisi süresince ve pembrolizumabın son dozundan sonra 4 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pembrolizumabın kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir; ancak farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalleşmesinin bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sonuçlar, etki mekanizmasına bağlı olarak, gebelik döneminde pembrolizumab uygulanmasının düşük veya ölü doğum oranlarında artış dahil olmak üzere fetal hasara yol açabileceğine ilişkin potansiyel bir riski göstermektedir. İnsanlarda immün globulin G4'ün (İgG4) plasenta bariyerinden geçtiği bilinmektedir ve pembrolizumab bir İgG4'dür; dolayısıyla, pembrolizumab anneden gelişmekte olan fetusa geçme potansiyeline sahiptir. Kadının klinik durumu pembrolizumab tedavisini mutlaka gerektirmedikçe pembrolizumab gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pembrolizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antikorların anne sütüne geçtiği bilindiğinden, yenidoğanlara/bebeklere yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk açısından yararı ve pembrolizumab tedavisinin kadın açısından yararı dikkate alınarak emzirme veya pembrolizumab tedavisinden hangisinin kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pembrolizumabın fertilite üzerindeki muhtemel etkilerine ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. Pembrolizumab ile üreme ve gelişim toksisitesini inceleyen çalışmalar yürütülmemişse de, 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında maymunlarda erkek ve dişi üreme organlarında kaydedeğer etkiler saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pembrolizumab araç ve makine kullanımı üzerinde hafif bir etki gösterebilir. Pembrolizumab uygulandıktan sonra yorgunluk bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pembrolizumab en sık olarak immün sistem ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun ilaç tedavisi başlandıktan sonra veya pembrolizumabın bırakılmasından sonra ortadan kalkmıştır (bkz. aşağıda “Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi”).

Pembrolizumabın güvenliliği klinik çalışmalarda 1012 hastada üç doz (3 haftada bir 2 mg/kg veya 2 hafta ya da 3 haftada bir 10 mg/kg) için değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, pembrolizumab ile görülen en yaygın advers reaksiyonlar (> %10) diyare (%15), bulantı (%12), kaşıntı (%25), döküntü (%25), eklem ağrısı (%13) ve yorgunluktur (%33). Bildirilen advers reaksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya 2 şiddetindedir. En ciddi advers reaksiyonlar immün sistem ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Klinik çalışmalarda pembrolizumab ile tedavi edilen ileri evre melanomlu 1012 hastadan >1 hastada bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 2’de sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$).

Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre verilmektedir.

Tablo 2: Klinik çalışmalarda pembrolizumab ile tedavi edilen ileri evre melanomlu hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan	Divertikülit, pnömoni, konjunktivit, herpes zoster, kandida enfeksiyonu, grip, idrar yolu enfeksiyonu, oral herpes, nazofarenjit, folikülit
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmalar	
Yaygın olmayan	Tümör ağrısı
Seyrek	Akrokordon (fibroepitelyal polip), neoplazmda şişme
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	Anemi, trombositopeni
Yaygın olmayan	Nötropeni, lenfopeni, lökopeni, eozinofili
Seyrek	İmmün trombositopenik purpura, hemolitik anemi, pansitopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Seyrek	Otoimmün hastalık
Endokrin hastalıklar	
Yaygın	Hipofizit*, hipertiroidizm, hipotiroidizm
Yaygın olmayan	Adrenal yetmezlik, tiroidit*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	İştah azalması, dehidratasyon
Yaygın olmayan	Tip 1 diabetes mellitus, hiponatremi, hipokalemi, hiperglisemi,

	hipofosfatemi, hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperkolesterolemi, hiperkalsemi, hiperürisemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın olmayan	Konfüzyonel durum*, uykusuzluk, anksiyete, libido azalması, depresyon
Seyrek	Afektif bozukluk, ajitasyon, halüsinasyon, trans hali
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı, tat duyumunda bozulma, periferik nöropati, baş dönmesi, parestezi
Yaygın olmayan	Hipoestezi, letarji, nevralji, periferik duysal nöropati, tat duyumunda azalma, huzursuz bacak sendromu, hipotoni, bellek bozukluğu, titreme, denge bozukluğu, dikkat dağınıklığı, hiperestezi, hypersomnia
Seyrek	Beyinde ödem, ensefalopati, epilepsi, enfektif olmayan menenjit, miyastenik sendrom, konvülsiyon, dizatri, kısmi nöbetler, bayılma
Göz hastalıkları	
Yaygın	Göz kuruluğu
Yaygın olmayan	Üveit*, göz ağrısı, görme bozukluğu, gözde kaşıntı, bulanık görme, göz yaşı artışı, gözde hiperemi, gözde tahriş, kirpiklerde renk değişikliği, fotofobi, vitreus içinde katı cisimcikler "uçuşan cisimler"
Seyrek	Çift görme, göz hastalığı, göz kapağı hastalığı, makula dejenerasyonu, periorbital ödem, fotopsi (ışık çakmaları algısı)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın	Vertigo
Seyrek	Pozisyonel vertigo
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan	Perikardiyal efüzyon, çarpıntılar
Seyrek	Atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Sıcak basması
Yaygın olmayan	Hipotansiyon, yüzde ve boyunda kızarma, Raynaud fenomeni
Seyrek	Hipertansiyon, lenfödem, vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın	Pnömonit*, dispne, öksürük
Yaygın olmayan	Plevritik ağrı, disfoni, hırıltılı solunum, burun tıkanıklığı, orofaringeal ağrı, hemoptizi, balgamlı öksürük, ağrılı solunum, burun kanaması, burun akıntısı, hapşırma
Seyrek	Plevra efüzyonu, solunum yolunda konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, bulantı
Yaygın	Kolit*, kusma, abdominal ağrı*, konstipasyon, ağız kuruluğu, karında distansiyon
Yaygın olmayan	Pankreatit, disfaji, ağızda ağrı, gastroözofegal reflü hastalığı, dispepsi, gastrit, hemoroidler, diş hastalığı, flatulans, diş eti ağrısı, stomatit, şeilit (dudağın serbest kenarının iltihabı)
Seyrek	İnce barsak perforasyonu, üst gastrointestinal bölgede hemoraji, epigastrik rahatsızlık, glossit, dişte demineralizasyon
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hepatit*, kolestaz
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	Döküntü*, kaşıntı*

Yaygın	Şiddetli deri reaksiyonları*, vitiligo*, deride kuruluk, eritem, egzama, aşırı terleme*, deride hipopigmentasyon, saç dökülmesi
Yaygın olmayan	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, psoriyazis, akneiform dermatit, dermatit, saç renginde değişiklikler, papül, ışığa duyarlılık reaksiyonu, deri hastalığı, deri lezyonu, deride kitle, saç büyümesinde anormallik, likenoid keratoz, deride renk değişikliği, deride hiperpigmentasyon, eritema nodozum, pigmentasyon bozukluğu, deri ülseri
Seyrek	Akne, kontakt dermatit
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın	Eklem ağrısı
Yaygın	Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, kas-iskelet ağrısı*, ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, artrit, kas spazmları, kas-iskelet tutukluğu
Yaygın olmayan	Miyozit*, eklem tutukluğu, eklemde şişlik, romatizmal polimiyalji, poliartrit, çene ağrısı, kemik ağrısı, yan ağrısı, sinovit, boyun ağrısı, kas seyirmesi
Seyrek	Plantar fasiit, artropati, tendon ağrısı, tendonit, tenosinovit
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın olmayan	Nefrit*, akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, pollakiüri, dizüri
Seyrek	Üriner inkontinans
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Pelvis ağrısı, erektil disfonksiyon, menoraji
Seyrek	Dismenore, hematospermi, genital kaşıntı, skrotumda eritem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok yaygın	Yorgunluk
Yaygın	Asteni, pireksi, mukoza enflamasyonu, periferik ödem, gribe benzer hastalık, üşüme
Yaygın olmayan	Jeneralize ödem, ağrı, göğüs ağrısı, enflamasyon, yürüme bozukluğu, göğüste rahatsızlık, ısıya toleranssızlık, halsizlik, ödem, yüzde ödem, cilt kuruluğu, sıcaklık hissi, susama
Seyrek	Enflamatuvar ağrı, lokal şişlik, lokal ödem, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon şişlik
Araştırmalar	
Yaygın	Aspartat aminotransferaz artışı*, alanin aminotransferaz artışı*, kilo azalması, kanda alkali fosfataz artışı
Yaygın olmayan	Kanda kreatin fosfokinaz artışı, gamaglutamil transferaz artışı, amilaz artışı, kan glukozunda artış, kanda kreatinin artışı, kanda bilirubin artışı, kanda tiroid stimulan hormon düzeyinde azalma, kanda tiroid stimulan hormon düzeyinde artış, triiodotironin artışı, kanda trigliseridlerde artış, tiroksinde azalma, kanda kolesterol artışı, serbest tiroksinde artış, transaminazlarda artış, kilo artışı, kanda kalsiyum artışı
Seyrek	Otoantikör pozitif, elektrokardiyogramda QT uzaması, aktive parsiyel tromboplastin süresinde uzama, kanda testosteron azalması, kanda ürik asit artışı, C-reaktif protein artışı, eozinofil sayısında artış
Yaralanma ve zehirlenme	
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon

* Terimler tek bir olaydan çok bir tıbbi durumu tarif eden, birbiriyle ilişkili bir grup olayı temsil eder. Hipofizit hipopitüitarizmi içerir; tiroidit otoimmün tiroiditi içerir; konfüzyonel durum oryantasyon bozukluğunu içerir; uveit, iriti ve iridosikliti içerir; pnömonit, interstisyel akciğer hastalığını içerir; kolit mikroskopik koliti ve enterokoliti içerir; abdominal ağrı abdominal rahatsızlığı, üst abdominal ağrıyı ve alt abdominal ağrıyı içerir; hepatit otoimmün hepatiti içerir; döküntü eritematöz döküntüyü, foliküler döküntüyü, jeneralize döküntüyü, maküler döküntüyü, makülo-papüler döküntüyü, papüler döküntüyü, kaşıntılı döküntüyü ve veziküler döküntüyü içerir; kaşıntı ürtikeri ve jeneralize kaşıntıyı içerir; şiddetli deri

reaksiyonları eksfoliyatif dermatit, eritema multiformeyi, eksfoliyatif döküntüyü, Stevens-Johnson sendromunu ve Derece ≥ 3 kaşıntıyı, döküntüyü, jeneralize döküntüyü ve makülo-papüler döküntüyü içerir; vitiligo deride depigmentasyonu içerir; aşırı terleme gece terlemelerini içerir; kas-iskelet ağrısı kas-iskelet rahatsızlığını içerir; miyozit miyopatiyi ve rabdomiyolizi içerir; nefrit otoimmün nefriti ve tübülointerstisyel nefriti içerir; infüzyonla ilişkili reaksiyon ilaca karşı aşırı duyarlılığı, anafilaktik reaksiyonu, aşırı duyarlılığı ve sitokin salınım sendromunu içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Aşağıdaki immün sistem ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin veriler klinik çalışmalarda pembrolizumabın üç dozunu alan (3 haftada bir 2 mg/kg veya 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg) hastalardan elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu advers reaksiyonların tedavi kılavuzları Bölüm 4.4’de ele alınmaktadır.

İmmün sistem ilişkili advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

İmmün sistem ilişkili pnömonit

Pembrolizumab alan 26 hastada (%2.6) pnömonit görülmüştür; bunlara 9 hastadaki (%0.9) Derece 2 ve 5 hastadaki (%0.5) Derece 3 vakalar dahildir. Pnömonit gelişimine kadar geçen medyan süre 4.3 aydır (aralık: 2 gün -19.3 ay). Medyan süre 2.8 aydır (aralık: 2 gün-15.1 ay). Pnömonit 8 hastada (%0.8) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Pnömonit 17 hastada tamamen iyileşmiştir. Derece 1 pnömonit 8 hastada (%0.8) ve Derece 3 pnömonit 1 hastada (%0.1) devam etmektedir.

İmmün sistem ilişkili kolit

Pembrolizumab alan 16 hastada (%1.6) kolit görülmüştür; bunlara 5 hastadaki (%0.5) Derece 2 ve 9 hastadaki (%0.9) Derece 3 vakalar dahildir. Kolit gelişimine kadar geçen medyan süre 4.2 aydır (aralık: 10 gün -9.7 ay). Medyan süre 1.4 aydır (aralık: 4 gün-7.2 ay). Kolit 6 hastada (%0.6) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Kolit 15 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili hepatit

Pembrolizumab alan 8 hastada (%0.8) hepatit görülmüştür; bunlara 2 hastadaki (%0.2) Derece 2, 4 hastadaki (%0.4) Derece 3 ve 1 hastadaki (%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Hepatit gelişimine kadar geçen medyan süre 22 gündür (aralık: 8 gün -21.4 ay). Medyan süre 1.3 aydır (aralık: 1.1 hafta-2.2 ay). Hepatit 2 hastada (%0.2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hepatit 6 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili nefrit

Pembrolizumab alan 4 hastada (%0.4) hepatit görülmüştür; bunlara 2 hastadaki (%0.2) Derece 2, 1 hastadaki (%0.1) Derece 3 ve 1 hastadaki (%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Nefrit gelişimine kadar geçen medyan süre 6.8 aydır (aralık: 12 gün -12.8 ay). Medyan süre 1.1 aydır (aralık: 2.1 hafta-3.3 ay). Nefrit 1 hastada (%0.1) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Nefrit 3 hastada tamamen iyileşmiştir.

İmmün sistem ilişkili endokrinopatiler

Pembrolizumab alan 10 hastada (%1.0) hipofizit görülmüştür; bunlara 4 hastadaki (%0.4) Derece 2, 3 hastadaki (%0.3) Derece 3 ve 1 hastadaki (%0.1) Derece 4 vakalar dahildir. Hipofizit gelişimine kadar geçen medyan süre 1.5 aydır (aralık: 1 gün -6.5 ay). Medyan süre 3.4 aydır (aralık: 0.8-12.7 ay). Hipofizit 4 hastada (%0.4) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipofizit 2 hastada sekelli olmak üzere 4 hastada tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 24 hastada (%2.4) hipertiroidizm görülmüştür; bunlara 4 hastadaki (%0.4) Derece 2 ve 2 hastadaki (%0.2) Derece 3 vakalar dahildir. Hipertiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 1.4 aydır (aralık: 1 gün -21.9 ay). Medyan süre 1.8 aydır (aralık: 1.4 hafta-12.8 ay). Hipertiroidizm 2 hastada (%0.2) pembrolizumabın kesilmesine yol açmıştır. Hipertiroidizm 19 hastada (%79) tamamen iyileşmiştir.

Pembrolizumab alan 75 hastada (%7.4) hipotiroidizm görülmüştür; bunlara 1 hastadaki (%0.1) Derece 3 vaka dahildir. Hipotiroidizm gelişimine kadar geçen medyan süre 3.5 aydır (aralık: 5 gün -18.9 ay). Medyan süre 7.9 aydır (aralık: 6 gün-24.3 ay). Hiçbir hasta hipotiroidizm nedeniyle pembrolizumabı bırakmamıştır. Hipotiroidizm 9 hastada (%12) tamamen iyileşmiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda 3 haftada bir 2 mg/kg veya 2 haftada ya da 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab ile tedavi edilen 997 hasta arasından, değerlendirilebilir nitelikteki 268 hastanın 1'inde (%0.4) tedavi döneminde pembrolizumaba karşı antikorlar için yapılan test pozitif sonuçlanmıştır. Bu bir hastada antikorların pembrolizumabı nötrleştirdiği saptanmış ve belirgin klinik sekeller ortaya çıkmamıştır.

Üç haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab ile tedavi edilen 334 hastayı içeren alt grupta, değerlendirilebilir nitelikteki 220 hastadan hiçbirinde tedavi döneminde pembrolizumaba karşı antikorlar için yapılan test pozitif sonuçlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Pembrolizumab ile doz aşımı hakkında hiçbir bilgi yoktur.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirti ve bulguları yönünden yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01XC18

Etki mekanizması

KEYTRUDA programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve PD-1 ile ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 arasındaki etkileşimi bloke eden bir antikordur. PD-1 reseptörü, T hücre aracılı immün yanıtların kontrolünde rol oynadığı gösterilmiş olan T hücre aktivitesinin bir negatif düzenleyicisidir. KEYTRUDA PD-1'in, antijen sunan hücrelerde eksprese edilen ve tümörün mikroçevresindeki tümörler veya diğer hücrelerde eksprese edilebilen PD-L1

ve PD-L2'e bağlanmasını bloke ederek T hücre yanıtlarını güçlendirir (anti-tümör yanıtlar dahil).

Klinik etkililik ve güvenlilik

KEYNOTE-002: İpilimumab ile tedavi edilen melanomlu hastalarda yürütülen kontrollü çalışma

Daha önce ipilimumab ile ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen ileri evre melanomlu hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok-merkezli, kontrollü bir çalışmada (KEYNOTE-002) araştırılmıştır. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg (n=180) veya 10 mg/kg pembrolizumab (n=181) ya da kemoterapi (n=179; dakarbazin, temozolomid, karboplatin, paklitaksel veya karboplatin+paklitaksel) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). Otoimmün hastalığı olan veya immün supresif tedavi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır; diğer dışlama kriterleri, kortikosteroid tedavisi gerektiren herhangi bir Derece 4 toksisite veya 12 haftadan daha uzun süre kortikosteroid tedavisi gerektiren (günde 10 mg'dan fazla prednizon ya da eşdeğeri) Derece 3 toksisite şeklinde tanımlanan, ipilimumab tedavisiyle ilişkili şiddetli veya yaşamı tehdit eden immün sistem ilişkili advers reaksiyon öyküsü; önceki ipilimumab tedavisinden sonra devam eden $\geq$ Derece 2 advers reaksiyonlar; diğer monoklonal antikorlara geçmişte şiddetli aşırı duyarlılık; pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı öyküsü; HIV, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu ve ECOG PS $\geq$ 2'yi içermiştir.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır. Kemoterapi alan ve ilk takvimlenmiş hastalık değerlendirmesinden sonra bağımsız şekilde doğrulanmış hastalık progresyonu yaşayan hastaların çift-kör koşullarda pembrolizumab tedavisine geçerek 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumab almaları mümkün olmuştur.

540 hastadan %61'i erkek, %43'ü 65 yaş ve üzeri (medyan yaş 62'dir [aralık: 15-89]) ve %98'i beyazdır. %82'sinde M1c evresi mevcuttur. %73'üne ileri evre melanom için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %32'sine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. Hastaların %45'inde bir ECOG PS 1'dir, %40'ında LDH yüksekliği ve %23'ünde bir BRAF mutasyonlu tümör mevcuttur.

Primer etkililik sonuç ölçütleri progresyonsuz sağkalım (PFS; Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri [RECIST 1.1] kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO]) gözden geçirmesiyle değerlendirilmiştir ve genel sağkalımdır (OS). Sekonder etkililik ölçütleri toplam yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresidir. Tablo 3 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda ana etkililik ölçütlerini özetlemektedir; Şekil 1'de ise PFS için Kaplan-Meier eğrisi gösterilmektedir. Her iki pembrolizumab kolu PFS açısından kemoterapiden üstündü ve pembrolizumab dozları arasında hiçbir fark yoktur. OS verileri PFS analizinin yapıldığı tarihte analize hazır değildir. Diğer tedaviye (pembrolizumab) geçişin potansiyel olarak karıştırıcı etkileri için düzeltme yapılmayan ön OS analizinde pembrolizumab ile kemoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kemoterapi koluna randomize edilen hastalardan %48'i diğer kola geçmiş ve ardından pembrolizumab tedavisi almıştır.

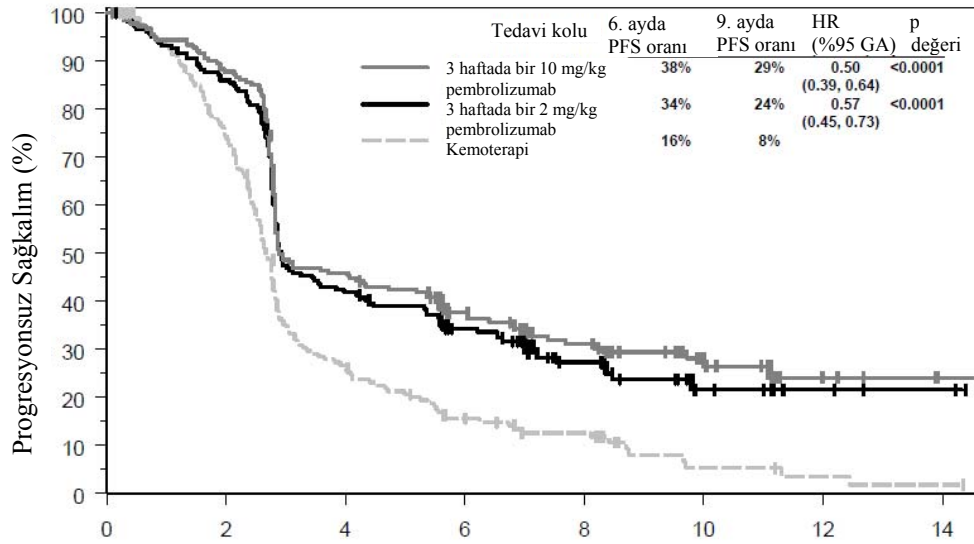
Tablo 3: KEYNOTE-002’de rezekte edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg pembrolizumaba yanıt

Son nokta	3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=180	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=181	Kemoterapi n=179
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	129 (%72)	126 (%70)	155 (%87)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
p-değeri †	< 0.0001	< 0.0001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	73 (%41)	69 (%38)	78 (%44)
Tehlike oranı* (%95 GA)	0.88 (0.64, 1.22)	0.78 (0.56, 1.08)	---
p-değeri †	0.2294	0.0664	---
En iyi toplam yanıt			
ORR % (%95 GA)	%21 (15, 28)	%25 (19, 32)	%4 (2, 9)
Tam yanıt %	%2	%3	%0
Kısmi yanıt %	%19	%23	%4
Yanıt süresi			
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (1.4+, 11.5+)	Ulaşılmadı (1.2+, 11.1+)	8.5 (1.6+, 9.5)
Devam eden, %	%87	%80	%63

* Tehlike oranı (pembrolizumabın kemoterapiyle karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

† Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

Şekil 1: KEYNOTE-002’de tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli hastaların sayısı
Süre (aylar)
Pembrolizumab 10 mg/kg: 181 158 82 55 39 15 5 1
Pembrolizumab 2 mg/kg: 180 153 74 53 26 9 4 2
Kemoterapi: 179 128 43 22 15 4 2 1

KEYNOTE-001: Daha önce ipilimumab almamış ve önceden ipilimumab le tedavi edilen melanomlu hastalarda açık etiketli çalışma

İlerlemiş melanomlu hastalarda pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği kontrollü olmayan, açık etiketli KEYNOTE-001 çalışmasında araştırılmıştır. Etkililik, tanımlanan iki kohorttaki 276 hastada değerlendirilmiştir; bu kohortlardan biri daha önce ipilimumab ile tedavi edilen (ve eğer hasta BRAF V600 mutasyonu yönünden pozitif ise bir BRAF veya MEK inhibitörüyle tedavi edilen) hastaları, diğeri ise hiç ipilimumab tedavisi almamış hastalardan oluşmuştur. Hastalar 3 haftada bir 2 mg/kg veya 3 haftada bir 10 mg/kg dozunda pembrolizumab almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Hariç bırakma kriterleri KEYNOTE-002 ile benzerdir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 89 hastadan %53'ü erkek, %33'ü 65 yaş ve üzeriydi ve medyan yaş 59'dur (aralık: 18-88). İki hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %84'ünde M1c evresi ve %8'inde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. Hastaların %78'ine ileri evre melanom için daha önce en az iki sistemik tedavi ve %35'ine üç veya daha fazla sistemik tedavi uygulanmıştır. BRAF mutasyonları çalışma popülasyonunun %13'ünde bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan tüm hastalar daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş ve 2 mg/kg pembrolizumab alan 51 hastadan %63'ü erkektir, %35'i 65 yaş ve üzeridir ve medyan yaş 60'dır (aralık: 35-80). Bir hasta dışında tüm hastalar beyazdır. %63'ünde M1c evresi ve %2'sinde beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %45'i ileri evre melanom için daha önce hiç tedavi almamıştır. BRAF mutasyonları 20 (%39) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 10'u (%50) daha önce bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Primer etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1 kullanılarak bağımsız gözden geçirmeyle değerlendirilen ORR'dir. Sekonder etkililik sonuç ölçütleri hastalık kontrol oranı (DCR; tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalığı içerir), yanıt süresi, PFS ve OS'dir. Tümör yanıtı 12 hafta aralıklarla değerlendirilmiştir. Tablo 4 tavsiye edilen dozda pembrolizumab alan, daha önce ipilimumab tedavisi almış veya almamış hastaların ana etkililik ölçümelerini özetlemektedir.

Tablo 4: KEYNOTE-001'de rezekte edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumaba yanıt

Son nokta	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=89	Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda 3 haftada bir 2 mg/kg Pembrolizumab n=51
En iyi toplam yanıt*, IRO'ya göre †		
ORR % (%95 GA)	%25 (16, 35)	%33 (21, 48)
Tam yanıt	%3	%10
Kısmi yanıt	%21	%24
Hastalık Kontrol Oranı, % ‡	%49	%49

Yanıt süresi §		
Medyan (ay) (aralık)	Ulaşılmadı (2.8+, 14.3+)	Ulaşılmadı (1.6+, 13.8+)
Devam eden, %	%86 ¶	%82 #
PFS		
Medyan (ay) (%95 GA)	4.9 (2.8, 8.3)	5.5 (2.8, 14.0)
6. ayda PFS oranı	%43	%50
OS		
Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (11, mevcut değil)	Ulaşılmadı (14, mevcut değil)
12. ayda OS oranı	%60	%72

* Bağımsız radyolojiye göre başlangıçta ölçülebilir hastalığı olmayan hastaları içerir.

† IRO = RECIST 1.1'in kullanıldığı Entegre Radyoloji ve Onkoloji Değerlendirmesi

‡ Stabil hastalık veya daha iyiyi içeren en iyi yanıtı dayanır.

§ Yanıtın ilk kaydedildiği tarihten itibaren, bağımsız gözden geçirmeyle doğrulanmış bir yanıtı olan hastaları esas alır; n=22 daha önce ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda; n=17 daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş hastalarda.

¶ Yanıt veren hastalar tedaviye başlandıktan sonra en az 12 ay takip edilmiştir.

Yanıt veren hastalar tedaviye başlandıktan sonra en az 15 ay takip edilmiştir.

Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmiş (n=84) ve önceden ipilimumab ile tedavi edilmemiş (n=52) olup 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlar 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab alan hastalardaki sonuçlarla benzerdir.

KEYNOTE-006: Daha önce ipilimumab ile tedavi edilmemiş melanomlu hastalardaki kontrollü çalışma

Daha önce hiç ipilimumab ile tedavi edilmemiş ileri evre melanomlu hastaların tedavisinde pembrolizumabın güvenliliği ve etkililiği çok-merkezli, kontrollü, Faz III KEYNOTE-006 çalışmasında araştırılmıştır. Hastalar 2 haftada bir (n=279) veya 3 haftada bir (n=277) pembrolizumab 10 mg/kg ya da ipilimumab (n=278) almak üzere randomize edilmiştir (1:1:1). BRAF V600E mutant melanomlu hastaların daha önceden BRAF inhibitör tedavisi almış olmaları şartı aranmamıştır.

Hastalar kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonuna kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta hastalık progresyonu bulguları olan klinik yönden stabil hastaların hastalık progresyonu doğrulanıncaya kadar tedaviye devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi 12. haftada, ardından 48. haftaya kadar 6 haftada bir ve daha sonra 12 haftada bir yapılmıştır.

834 hastadan %60'ı erkektir, %44'ü 65 yaş ve üzeridir (medyan yaş: 62 [aralık: 18-89]) ve %98'i beyazdır. %65'inde M1c evresi ve %9'unda beyin metastazları öyküsü mevcuttur. %66'sı daha önce hiç tedavi almamış ve %34'ü en az bir tedavi almıştır. %31'inde ECOG PS 1, %69'unda ECOG PS 0'dı ve %32'sinde LDH yüksektir. BRAF mutasyonları 302 (%36) hastada bildirilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörleri olan hastalardan 139'u (%46) önceden bir BRAF inhibitörüyle tedavi edilmiştir.

Primer etkililik sonuç ölçütleri RECIST versiyon 1.1 kullanılarak Entegre Radyoloji ve Onkoloji İncelemesi [IRO] gözden geçirmesiyle değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS). Tablo 5 erken sonuçlar raporundaki verilere dayanarak ana etkililik ölçümlerini özetlemektedir. Kaplan-Meier eğrileri Şekil 2 ve 3'de gösterilmektedir.

Tablo 5: KEYNOTE-006’da daha önce ipilimumab almayan, ileri evre melanomlu hastalarda 2 haftada veya 3 haftada bir 10 mg/kg pembrolizumaba yanıt*

Son nokta	3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=277	2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab n=181	İpilimumab n=278
OS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	92 (%33)	85 (%30)	112 (%40)
Tehlike oranı † (%95 GA)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-değeri ‡	0.00358	< 0.00052	---
Medyan (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (NA, NA)	Ulaşılmadı (NA, NA)	Ulaşılmadı (13, NA)
PFS			
Olay yaşayan hastaların sayısı (%)	157 (%57)	157 (%56)	188 (%68)
Tehlike oranı† (%95 GA)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-değeri ‡	< 0.00001	< 0.00001	---
Medyan (ay) (%95 GA)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
En iyi toplam yanıt			
ORR % (%95 GA)	%33 (27, 39)	%34 (28, 40)	%12 (8, 16)
Tam yanıt %	%6	%5	%1
Kısmi yanıt %	%27	%29	%10

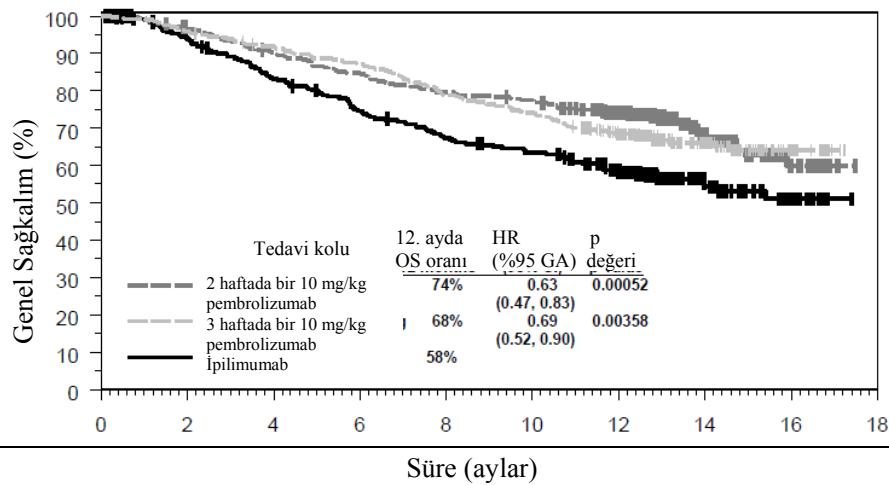
* Bir erken sonuçlar raporundaki verilere dayanır

† Tehlike oranı (pembrolizumabın ipilimumab ile karşılaştırması) sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike modeline dayanır.

‡ Sınıflandırılmış Log-rank testine dayanır.

NA = mevcut değil

Şekil 2: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



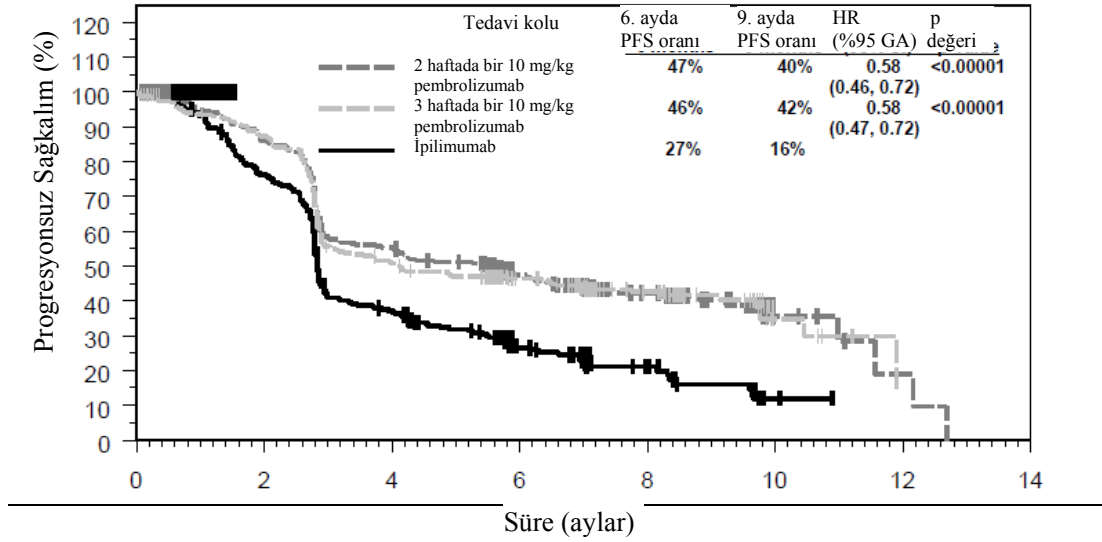
Riskli hastaların sayısı

2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab 279 266 248 233 219 212 177 67 19 0

3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab: 277 266 251 238 215 202 158 71 18 0

İpilimumab: 278 242 212 188 169 157 117 51 17 0

Şekil 3: KEYNOTE-006’da tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tedavi amaçlı popülasyon)



Riskli hastaların sayısı

2 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab: 279 231 147 98 49 7 2 0

3 haftada bir 10 mg/kg Pembrolizumab: 277 235 133 95 53 7 1 1

İpilimumab: 278 186 88 42 18 2 0 0

Alt popülasyon analizleri

BRAF mutasyonu durumu

KEYNOTE-002’de BRAF yabani tipi (n=415; %77) olan hastalarda veya önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=125; %23) bir alt grup analizi yapılmıştır. PFS tehlike oranları (HR’ler) (havuzlanmış pembrolizumaba [3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg] karşı kemoterapi) BRAF yabani tipi için 0.51 (%95 GA: 0.41, 0.65) iken önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.56’dır (%95 GA: 0.37, 0.85). Üç haftada bir 2 mg/kg pembrolizumabın kemoterapiye göre PFS HR’leri BRAF yabani tipi için 0.51 (%95 GA: 0.39, 0.67) ve önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.74’dür (%95 GA: 0.46, 1.18). Kemoterapiye göre havuzlanmış pembrolizumabın OS HR’leri BRAF yabani tipi için 0.83 (%95 GA: 0.60, 1.15) ve önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.82’dir (%95 GA: 0.47, 1.43). Üç haftada bir 2 mg/kg pembrolizumabın kemoterapiye göre OS HR’leri BRAF yabani tipi için 0.80 (%95 GA: 0.55, 1.18) iken önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 1.03’dür (%95 GA: 0.55, 1.91). Havuzlanmış pembrolizumab ve 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab kemoterapiyle karşılaştırıldığında ORR BRAF yabani tipi için sırasıyla %27 ve %25’e karşı %6 ve önceden BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda sırasıyla %12 ve %9’a karşı %0’dır.

KEYNOTE-006’da BRAF yabani tipi olan hastalarda (n=525; %63), daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=163; %20) ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda (n=139; %17) bir alt grup analizi yapılmıştır. PFS tehlike oranları (HR’ler) (havuzlanmış pembrolizumaba [2 haftada veya 3 haftada bir 10 mg/kg] karşı ipilimumab) BRAF yabani tipi olan hastalarda 0.57 (%95 GA: 0.45, 0.73),

daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.50 (%95 GA: 0.32, 0.77) ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.73'dür (%95 GA: 0.48, 1.11). İpilimumaba karşı havuzlanmış pembrolizumabın OS HR'leri BRAF yabani tipi olan hastalarda 0.61 (%95 GA: 0.46, 0.82), daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.69 (%95 GA: 0.33, 1.45) ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda 0.75'dir (%95 GA: 0.45, 1.26). Havuzlanmış pembrolizumab ipilimumab ile karşılaştırıldığında ORR BRAF yabani tipi olan hastalarda sırasıyla %34 ve %13, daha önce BRAF tedavisi almamış BRAF mutasyonlu hastalarda %41 ve %13 ve daha önce BRAF tedavisi almış BRAF mutasyonlu hastalarda %21 ve %6'dır.

PD-L1 durumu

KEYNOTE-002'de PD-L1 pozitif olan hastaları (Allred oran skoru ≥ 2 ; tümör hücrelerinin ≥ 1 'inde PD-L1 membran ekspresyonunu temsil eder) PD-L1 negatif hastalarla (Allred oran skoru 0 veya 1) karşılaştıran bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu 22C3 anti-PD-L1 antikoruyla geriye dönük olarak immünohistokimya araştırma testiyle analiz edilmiştir. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%78), %69'u (n=291) PD-L1 pozitif ve %31'i (n=130) PD-L1 negatiftir. PFS HR'ler (havuzlanmış pembrolizumaba [3 haftada bir 2 mg/kg veya 10 mg/kg] karşı kemoterapi)) PD-L1 pozitif hastalarda 0.52 (%95 GA: 0.39, 0.68) ve PD-L1 negatif hastalarda 0.60'dır (%95 GA: 0.38, 0.94). Üç haftada bir 2 mg/kg pembrolizumabın kemoterapiye göre PFS HR'leri PD-L1 pozitif hastalarda 0.54 (%95 GA: 0.39, 0.75) ve PD-L1 negatif hastalarda 0.89'dur (%95 GA: 0.53, 1.50). Havuzlanmış pembrolizumabın kemoterapiye göre OS HR'leri PD-L1 pozitif hastalarda 0.82 (%95 GA: 0.55, 1.23) ve PD-L1 negatif hastalarda 0.77'dir (%95 GA: 0.43, 1.37). Üç haftada bir 2 mg/kg pembrolizumabın kemoterapiye göre OS HR'leri PD-L1 pozitif hastalarda 0.93 (%95 GA: 0.58, 1.49) ve PD-L1 negatif hastalarda 1.19'dur (%95 GA: 0.58, 2.46). Havuzlanmış pembrolizumab ve 3 haftada bir 2 mg/kg pembrolizumab kemoterapiyle karşılaştırıldığında PD-L1 pozitif hastalarda %26 ve %23'e karşı %4 ve PD-L1 negatif hastalarda %15 ve %11'e karşı %8'dir.

KEYNOTE-006'da PD-L1 pozitif hastaları (n=671; %80) PD-L1 negatif hastalarla (n=150; %18) karşılaştıran bir alt grup analizi yapılmıştır. PD-L1 ekspresyonu yönünden değerlendirilebilir nitelikte olan hastalardan (%98), %82'si PD-L1 pozitif ve %18'i PD-L1 negatiftir. PFS HR'ler (havuzlanmış pembrolizumaba [2 haftada veya 3 haftada bir 10 mg/kg] karşı ipilimumab) PD-L1 pozitif hastalarda 0.53 (%95 GA: 0.43, 0.65) ve PD-L1 negatif hastalarda 0.73'dür (%95 GA: 0.47, 1.11). Havuzlanmış pembrolizumabın ipilimumaba göre OS HR'leri PD-L1 pozitif hastalarda 0.56 (%95 GA: 0.43, 0.73) ve PD-L1 negatif hastalarda 0.95'dir (%95 GA: 0.56, 1.62). Havuzlanmış pembrolizumab grubunda ipilimumab grubuna göre ORR'ler PD-L1 pozitif hastalarda %37'e karşı %12 ve PD-L1 negatif hastalarda %18'e karşı %11'dir.

Oküler melanom

KEYNOTE-001 çalışmasına dahil edilen oküler melanomlu 20 hastada hiç objektif yanıt bildirilmemiştir; 6 hastada stabil hastalık bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı malign neoplazmlar kategorisinde yer alan tüm hastalıkların tedavisinde (sinir sistemi, hematopoetik ve lenf dokusu hariç) pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda pembrolizumab ile yürütülen çalışmaların sonuçlarının gönderilme zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Pembrolizumabın farmakokinetik özellikleri 2 haftada veya 3 haftada bir 1 ila 10 mg/kg arasında değişen dozlar alan metastatik veya rezekte edilemeyen melanom veya karsinomlu 1139 hastada çalışılmıştır.

Emilim

Pembrolizumab intravenöz yolla uygulanır ve dolayısıyla hemen tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım

Sınırlı ekstravasküler dağılımla uyumlu olarak, kararlı durumda pembrolizumabın dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 8.1 L; varyasyon katsayısı (CV): %22). Bir antikordan bekleneneği gibi, pembrolizumab plazma proteinlerine spesifik biçimde bağlanmaz.

Biyotransformasyon

Pembrolizumab spesifik olmayan yollarla katabolize edilir; metabolizma pembrolizumabın klerensine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon

Pembrolizumabın sistemik klerensi günde yaklaşık 0.2 L'dir (CV: %41) ve terminal yarı-ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 26 gündür (CV: %43).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Zirve konsantrasyon (C_{max}) veya zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan (EAA) ile ifade edilen pembrolizumabın maruz kalımı etkililik açısından doz aralığında dozla orantılı şekilde artmıştır. Tekrarlı dozajdan sonra, pembrolizumabın klerensinin zamandan bağımsız olduğu saptanmıştır ve 3 haftada bir uygulandığında sistemik birikim yaklaşık 2.1 kat olmuştur. Pembrolizumabın kararlı durum konsantrasyonlarına 18 haftada ulaşılmıştır; 18. haftada, 3 haftada bir 2 mg/kg dozunda ortalama C_{min} yaklaşık 22 mcg/mL bulunmuştur.

Spesifik Popülasyonlar

Çeşitli eş değişkenlerin pembrolizumabın farmakokinetikleri üzerindeki etkileri popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Pembrolizumabın klerensi artan vücut ağırlıyla artmıştır; sonuçta ortaya çıkan maruz kalım farkları mg/kg temelinde uygulamayla yeterli düzeyde giderilmektedir. Aşağıdaki faktörler pembrolizumabın klerensi üzerinde klinik yönden önemli hiçbir etkiye yol açmamıştır: yaş (aralık: 15-94 yaş), cinsiyet, hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu, hafif karaciğer bozukluğu ve tümör yükü. Beyaz olmayan hastalara ait veriler sınırlı olduğundan ırkın etkisi değerlendirilememiştir.

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek bozukluğunun pembrolizumabın klerensine etkisi, hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastaların böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığı popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif veya orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klerensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer bozukluğunun pembrolizumabın klerensine etkisi hafif karaciğer bozukluğu (A.B.D. Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır) olan hastalar karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırılarak popülasyon farmakokinetik analizlerinde değerlendirilmiştir. Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastalar arasında pembrolizumabın klerensi bakımından klinik yönden önemli farklar saptanmamıştır. Pembrolizumab orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Pembrolizumabın güvenliliği makak maymunlarında yürütülen 1 aylık ve 6 aylık tekrarlı doz toksisite çalışmalarında değerlendirilmiştir; 1 aylık çalışmada maymunlara haftada bir kez 6, 40 veya 200 mg/kg İV dozlar, 6 aylık çalışmada ise aynı İV dozlar iki haftada bir verilmiş ve dozajı 6 aylık tedavisiz dönem izlemiştir. Toksikolojik yönden anlamlı bulgular gözlenmemiş ve her iki çalışmada hiçbir advers etkinin gözlenmediği düzey (NOEL) $\geq$ 200 mg/kg olarak tespit edilmiştir; bu düzey, klinik yönden test edilen en yüksek dozda (10 mg/kg) insanlardaki maruz kalımın 19 katıdır.

Pembrolizumab ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir. PD-1/PD-L1 yolunun gebelik döneminde fetusa toleransın sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Farelerdeki gebelik modellerinde PD-L1 sinyalleşmesinin bloke edilmesinin fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar gebelik döneminde KEYTRUDA uygulanmasının düşük veya ölü doğum oranlarında artışı içeren fetal zarara ilişkin potansiyel bir risk bulunduğunu göstermektedir.

Pembrolizumab ile fertilité çalışmaları yürütülmemiştir. Maymunlarda 1 ay ve 6 ay süren tekrarlı dozlu toksikoloji çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde kaydedilebilir etkiler saptanmamıştır; ancak bu çalışmalarda hayvanların çoğu cinsel yönden olgun değildir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat-80
Sukroz
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

Kullanım esnasında, seyreltilmiş solüsyonun kimyasal ve fiziksel stabilitesi oda sıcaklığında 24 saat saklama için (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta) gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden ürün derhal kullanılmalıdır. Seyreltilmiş solüsyonu dondurmayınız. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım esnasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve toplam 24 saati geçmemelidir. Bu 24 saatlik bekleme süresi 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir; bunun ötesindeki ilave herhangi bir saklama 2°C-8°C'de olmalıdır. Eğer buzdolabında saklanırsa, kullanımdan önce flakonların ve/veya intravenöz torbaların oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyiniz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C - 8°C'de saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Dondurmayınız.

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

KEYTRUDA 10 ml Tip I renksiz cam flakon içerisinde 4 ml konsantre şeklinde sunulur; flakonda gri klorobutil tıpa ve alüminyum kapak ile birlikte lacivert renkte flip-off kapak mevcuttur; flakon 100 mg pembrolizumab içerir.

Her karton kutuda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İnfüzyonun hazırlanması ve uygulanması

- Flakonu çalkalamayınız.
- KEYTRUDA flakonunun oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyiniz.
- Seyreltmeden önce sıvı flakonu 24 saate kadar süreyle buzdolabı dışında saklanmış olabilir (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta).
- Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol edilmelidir. KEYTRUDA renksiz ile açık sarı arası renkte berrak veya hafifçe opalesan bir çözeltidir. Partiküller gözlenirse flakonu atınız.
- Gereken hacimde (4 mL'ye (100 mg) kadar) KEYTRUDA'yı çekiniz ve %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz içeren bir intravenöz torbasına aktararak son konsantrasyonu 1-10 mg/mL arasında değişen bir seyreltik solüsyon hazırlayınız. Seyreltilen solüsyonu yavaşça alt-üst ederek karıştırınız.
- Kullanım esnasında, seyreltilmiş solüsyonun kimyasal ve fiziksel stabilitesi oda sıcaklığında 24 saat saklama için (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta) gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden ürün derhal kullanılmalıdır. Seyreltilmiş solüsyonu dondurmayınız. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım esnasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve toplam 24 saati geçmemelidir. Bu 24 saatlik bekleme süresi 6 saate kadar oda sıcaklığında (25°C'de veya daha düşük sıcaklıkta) saklamayı içerebilir; bunun ötesindeki ilave herhangi bir saklama 2°C-8°C'de olmalıdır. Eğer buzdolabında saklanırsa, kullanımdan önce flakonların ve/veya intravenöz torbaların oda sıcaklığına ulaşmasını bekleyiniz. İnfüzyon çözeltisini steril, pirojenik olmayan, proteinlere düşük oranda bağlanan

0.2-5 mikrometre'lik bir hat içi ya da ilave filtre kullanarak 30 dakika süreyle intravenöz yolla uygulayınız.

- Aynı infüzyon hattından başka tıbbi ürünleri aynı anda uygulamayınız.
- KEYTRUDA tek kullanımlıktır. Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Kullanılmamış ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd.Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

2016/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ