



KEYTRUDA®

(pembrolizumab) do iniekcji 100 mg

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE O PODŁOŻU IMMUNOLOGICZNYM

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn¹.

W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć podawanie kortykosteroidów, zgodnie z zaleceniami poniżej¹. (Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA®)¹.

Działanie niepożądane

 ZAPALENIE PŁUC O PODŁOŻU IMMUNOLOGICZNYM¹

Nasilenie

Umiarkowane
(2. stopnia)

Ciężkie lub zagrażające życiu (3.–4. stopnia) lub nawracające umiarkowane (2. stopnia)

Zalecenie

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (początkowa dawka 1–2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki).

Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (patrz dawka prednizonu powyżej).

* Jeśli nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidu do ≤ 10 mg w przypadku prednizonu lub dawki równoważnej w przypadku innego leku w ciągu 12 tygodni lub nasilenie objawów toksyczności związanych z leczeniem nie zmniejszy się do 0.–1. stopnia w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, należy trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA®.

Działanie niepożądane

Nasilenie

Zalecenie



ZAPALENIE
JELITA GRUBEGO
O PODŁOŻU
IMMUNOLO-
GICZNYM¹

**Umiarkowane lub
ciężkie** (2.–3. stopnia)

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (początkowa dawka 1–2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki).

Zagrażające życiu
(4. stopnia) lub nawracające
ciężkie (3. stopnia)

Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (patrz dawka prednizonu powyżej).



ZAPALENIE NEREK
O PODŁOŻU
IMMUNOLO-
GICZNYM¹

Umiarkowane
(2. stopnia)

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (początkowa dawka 1–2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub innego kortykosteroidu w dawce równoważnej, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki).

**Ciężkie lub zagrażające
życiu** (3.–4. stopnia)

Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (patrz dawka prednizonu powyżej).



ENDOKRYNOPATIE
O PODŁOŻU
IMMUNOLO-
GICZNYM¹

**Ciężkie lub zagrażające
życiu** (3.–4. stopnia)

Wstrzymać leczenie do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.*
W przypadku pacjentów z ciężką (3. stopnia) lub zagrażającą życiu (4. stopnia) endokrynopatią, której nasilenie ulegnie zmniejszeniu do stopnia 2. lub niższego i której opanowanie jest możliwe za pomocą hormonalnej terapii zastępczej, można rozważyć kontynuację leczenia z użyciem produktu leczniczego KEYTRUDA®.

* Jeśli nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidu do ≤ 10 mg w przypadku prednizonu lub dawki równoważnej w przypadku innego leku w ciągu 12 tygodni lub nasilenie objawów toksyczności związanych z leczeniem nie zmniejszy się do 0.–1. stopnia w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA®, należy trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA®.

Działanie niepożądane

 ZAPALENIE
WĄTROBY
O PODŁOŻU
IMMUNOŁO-
GICZNYM¹

 Reakcje skórne
o podłożu immunolo-
gicznym lub zespół
Stevensa-Johnsona
(SJS) lub zespół
toksycznej nekrolizy
naskórka (TEN)¹

Nasilenie

Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AIAT) przekraczająca zakres wartości prawidłowych (GGN) od > 3-krotnie do **5-krotnie** lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające GGN od > 1,5-krotnie do **3-krotnie**.

Aktywność AspAT lub AIAT przekraczająca > **5-krotnie** GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające > **3-krotnie** GGN.

Ciężkie reakcje skórne (3. stopnia) lub podejrzenie SJS lub TEN

Ciężkie reakcje skórne (4. stopnia) lub potwierdzony SJS lub TEN

Zalecenie

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (początkowa dawka prednizonu wynosząca 0,5–1 mg/kg mc./dobę (w przypadku nasilenia 2. stopnia) oraz 1–2 mg/kg mc./dobę (w przypadku nasilenia stopnia 3. lub wyższego) lub dawka równoważna innego kortykosteroidu, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki).

Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (patrz dawka prednizonu powyżej).

Wstrzymać leczenie do momentu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów (w przypadku stopnia 3.): należy również skierować pacjenta do poradni specjalistycznej w celu przeprowadzenia oceny i ustalenia leczenia.

Trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA® i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów.

* Jeśli nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidu do ≤ 10 mg w przypadku prednizonu lub dawki równoważnej w przypadku innego leku w ciągu 12 tygodni lub nasilenie objawów toksyczności związanych z leczeniem nie zmniejszy się do 0.–1. stopnia w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, należy trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA®.

Działanie niepożądane

Nasilenie

Zalecenie

INNE DZIAŁANIA
NIEPOŻĄDANE
O PODŁOŻU
IMMUNOŁO-
GICZNYM¹

Na podstawie stopnia nasilenia
i rodzaju reakcji (2.–3. stopnia)

Wstrzymać leczenie do momentu zmniejszenia
nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.–1.*

**Ciężkie lub zagrażające
życiu** (3.–4. stopnia) zapalenie
mięśnia sercowego, zapalenie
mózgu lub zespół Guillaina-
Barrégo lub potwierdzony SJS lub
TEN

Przerwać wlew i trwale zakończyć podawanie
produktu leczniczego KEYTRUDA®.

Zagrażające życiu
(4. stopnia) lub nawracające
ciężkie (3. stopnia)

Trwale zakończyć leczenie produktem
leczniczym KEYTRUDA®.

REAKCJE
ZWIĄZANE
Z WLEWEM¹

**Łagodne
lub umiarkowane**

Stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA®
można kontynuować, zapewniając uważne
monitorowanie; można rozważyć podanie leku
przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego
w ramach premedykacji.

**Ciężkie lub zagrażające
życiu** (3.–4. stopnia)

Przerwać wlew i trwale zakończyć podawanie
produktu leczniczego KEYTRUDA®.

NIEWYDOLNOŚĆ
NADNERCZY¹

2. stopnia

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego
KEYTRUDA®** i rozpocząć leczenie z użyciem
kortykosteroidów i hormonalnej terapii zastępczej
zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

3.–4. stopnia

Wstrzymać lub zakończyć podawanie produktu
leczniczego KEYTRUDA®** i rozpocząć leczenie
z użyciem kortykosteroidów i hormonalnej terapii
zastępczej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

* Jeśli nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidu do ≤ 10 mg w przypadku prednizonu lub dawki równoważnej w przypadku innego leku w ciągu 12 tygodni lub nasilenie objawów toksyczności związanych z leczeniem nie zmniejszy się do 0.–1. stopnia w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, należy trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA®.

Działanie niepożądane

Nasilenie

Zalecenie



HYPOPHYSITIS¹

2. stopnia

Wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA[®]* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów i hormonalnej terapii zastępczej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

3.–4. stopnia

Wstrzymać lub zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA[®]* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów i hormonalnej terapii zastępczej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.



NIEDOCZYNNOŚĆ
TARCZYCY¹

Działanie można opanować poprzez zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej bez przerywania leczenia i bez konieczności rozpoczęcia leczenia z użyciem kortykosteroidów.

NADCZYNNOŚĆ
TARCZYCY¹

Działanie można opanować poprzez zastosowanie leczenia objawowego.



CUKRZYCA
TYPU 1¹

3.–4. stopnia

Wstrzymać lub zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA[®]* i rozpocząć leczenie z użyciem kortykosteroidów i hormonalnej terapii zastępczej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W przypadku ciężkiej hiperglikemii należy podawać insulinę w leczeniu cukrzycy typu 1 i wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA[®] do momentu uzyskania kontroli metabolicznej.

Uwaga: nasilenie działań niepożądanych zostało określone według opracowanej przez Narodowy Instytut Onkologii (National Cancer Institute, NCI) klasyfikacji nasilenia zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 4.01.

* Jeśli nie można zmniejszyć dawki kortykosteroidu do ≤ 10 mg w przypadku prednizonu lub dawki równoważnej w przypadku innego leku w ciągu 12 tygodni lub nasilenie objawów toksyczności związanych z leczeniem nie zmniejszy się do 0.–1. stopnia w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, należy trwale zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA[®].

KEYTRUDA®

(pembrolizumab) do iniekcji 100 mg



Wybrane informacje o bezpieczeństwie leku KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: w celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu. Ocena ekspresji PD-L1: w przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń. **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. **Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego** Zapalenie płuc wystąpiło u 324 (4,2%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,9%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 131 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 160 (5,7%) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym zapalenie płuc stopnia 2, 3, 4. i 5. stwierdzono odpowiednio u 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) i 10 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. **Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego** Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 158 (2,1%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 49 (0,6%), 82 (1,1%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 48 (0,6%) pacjentów. U pacjentów z CRC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3, a 1,3% działania stopnia 4. **Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego** Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. **Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego** Zapalenie nerek wystąpiło u 37 (0,5%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,1%), 19 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 17 (0,2%) pacjentów. U pacjentów z niepląskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemeteksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3, a 0,4% działania stopnia 4. **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego** **Niedoczynność tarczycy** wystąpiła u 1,0% pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 0,4%, 0,4% i 0,1% pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. **Zapalenie przysadki mózgowej** wystąpiło u 52 (0,7%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,3%), 24 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,2%) pacjentów. **Nadczynność tarczycy** wystąpiła u 394 (5,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 108 (1,4%) i 9 (0,1%) pacjentów. **Nadczynność tarczycy** była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. **Chłoniak Hodgkina** **Niedoczynność tarczycy** wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania nadczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3

wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5 FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywnym lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 46,2%, przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z RCC oraz czerniakiem, leczonych pembrolizumabem w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową (n=1480) wynosiła 17,7%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2. Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. **Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego** Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 130 (1,7%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2, 3, 4. lub 5. odpowiednio u 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 18 (0,2%) pacjentów. Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem. **Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego** Zgłaszano występowanie istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barre, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardnienie zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc. **Działania niepożądane związane z przeszczepieniem** Odrzucenie przeszczepionego narządu łitego Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu łitego. **Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)** U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” i choroby zarostowej żył wątrobowych. U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. **Reakcje związane z infuzją dożylną** U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. **Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią** Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka. **Pembrolizumab w monoterapii** Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (n=1480) wynosiła 36,1% wszystkich stopni nasilenia i 8,9% stopni nasilenia 3 i 5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami (n=5375) wynosiła 24,2% wszystkich stopni nasilenia i 6,4% stopni nasilenia 3 i 5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. **Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią** Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), hysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3 i 5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię. **Pembrolizumab w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej** Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały biegunka (58%), nadciśnienie tętnicze (54%), niedoczynność tarczycy (46%), zmęczenie (41%), zmniejszone łaknienie (40%), nudności (40%), ból stawów (30%), wymioty (28%), zmniejszenie masy ciała (28%), dysfonia (28%), ból brzucha (28%), białkomocz (27%), erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (26%), wysypka (26%), zapalenie jamy ustnej (25%), zaparcia (25%), ból kostno-mięśniowy (23%), ból głowy (23%) i kaszel (21%). Działania niepożądane stopnia 3. 5. u pacjentów z RCC występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z aktywnym lub lenwatynibem i 71% w przypadku stosowania tylko sunitynibu. Działania niepożądane stopnia 3. 5. u pacjentów z rakiem endometrium występowały z częstością wynoszącą 89% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem i 73% w przypadku stosowania samej chemioterapii. **Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym lub lenwatynibem w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC)** W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aktywnym lub lenwatynibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopnia 3. i 4. **Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych** U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9,4% – zmniejszenie liczby limfocytów, 7,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 5,8% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,3% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,3% – zwiększenie stężenia glukozy, 3,3% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,6% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,3% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zwiększenie stężenia potasu, 1,9% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,8% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,8% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 1,2% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,8% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,7% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,5% – zwiększenie stężenia sodu, 0,4% – zwiększenie stężenia hemoglobiny, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 44,0% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 29,4% – zmniejszenie liczby leukocytów, 26,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 22,1% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 13,2% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 11,0% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,7% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,8% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 6,8% – zmniejszenie stężenia potasu, 6,1% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,6% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,2% – zwiększenie stężenia potasu, 2,9% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,2% – zmniejszenie stężenia albumin, 2,1% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 2,0% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,0% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,3% – wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,2% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,5% – zwiększenie stężenia sodu. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktywnym lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% – zwiększenie aktywności lipazy (nie oznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aktywnym), 12,0% – zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% – zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% – zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 9,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% – zwiększenie stężenia glukozy, 6,8% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% – zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% – zwiększenie stężenia potasu, 4,5% – zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% – zmniejszenie stężenia magnezu, 3,5% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 3,1% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,7% – zmniejszenie liczby krwinek białych, 1,6% – zwiększenie stężenia magnezu, 1,5% – wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% – zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% – zmniejszenie stężenia albuminy, 1,2% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu, 0,1% – zwiększenie stężenia hemoglobiny. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację** Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. **Ciąża** Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu. **Karmienie piersią** Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowląt. **Płodność** Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA®. W niniejszym materiale pełna informacja o bezpieczeństwie produktu zawarta jest w Skróconej Informacji o Produkcie dostępnej pod linkiem i QR kodem.