

ספטמבר 2021

רופא/ה יקר/ה
רוקח/ת יקר/ה,

הנדון: KEYTRUDA® 100 mg/4 mL
קיטרודה 100 מ"ג/4 מ"ל

Dosage form and Composition:
Pembrolizumab 100 mg/4 mL; Concentrate for Solution for Intravenous Infusion

חברת מרק שארפ ודוהם (ישראל-1996) בע"מ, (MSD ישראל), מבקשת ליידע על עדכון העלון לרופא ולצרכן של Keytruda 100mg/4ml להכללת התוויות נוספות שאושרו, עדכוני בטיחות ועדכונים אחרים.

עדכונים מהותיים שבוצעו בעלון לרופא (טקסט שהוסף לעלון לרופא מודגש בקו תחתון, טקסט שנמחק מהעלון לרופא מסומן בקו חוצה):

1 THERAPEUTIC INDICATIONS

1.5 Classical Hodgkin Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL).

KEYTRUDA is indicated for the treatment of pediatric patients with refractory cHL, or cHL that has relapsed after 2 or more lines of therapy.

~~KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL), or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy.~~

1.15 Tumor Mutational Burden-High Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb)] solid tumors, as determined by a validated test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with TMB-H central nervous system cancers have not been established.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection for NSCLC, HNSCC, Urothelial Carcinoma, Gastric Cancer, Esophageal Cancer, Cervical Cancer, MSI-H or dMMR Cancer, or MSI-H or dMMR CRC or TMB-H Cancer

For the TMB-H indication, select patients for treatment with KEYTRUDA as a single agent based on TMB-H status in tumor specimens [see Clinical Studies (14.15)].

2.16 Recommended Dosage for TMB-H Cancer

The recommended dose of KEYTRUDA in adults is 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months.

The recommended dose of KEYTRUDA in pediatric is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

Immune-Mediated Pneumonitis

In clinical studies enrolling 389 adult patients with cHL who received KEYTRUDA as a single agent, pneumonitis occurred in 31 (8%) patients, including Grades 3-4 pneumonitis in 2.3% of patients. Patients received high-dose corticosteroids for a median duration of 10 days (range: 2 days to 53 months). Pneumonitis rates were similar in patients with and without prior thoracic radiation. Pneumonitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 21 (5.4%) patients. Of the patients who developed pneumonitis, 42% interrupted KEYTRUDA, 68% discontinued KEYTRUDA, and 77% had resolution.

The incidence of new or worsening hypothyroidism was higher in 1185 patients with HNSCC occurring in 16% of patients receiving KEYTRUDA as a single agent or in combination with platinum and FU, including Grade 3 (0.3%) hypothyroidism. The incidence of new or worsening hypothyroidism was higher in 389 patients with cHL (17%) receiving KEYTRUDA as a single agent, including Grade 1 (6.2%) and Grade 2 (10.8%) hypothyroidism.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Tumor Mutational Burden-High Cancer, Classical Hodgkin Lymphoma, Tumor Mutational Burden-High Cancer, PMBCL ועדכון מידע לגבי ההתוויה הרשומה.

8.4 Pediatric Use

עודכן מידע

8.5 Geriatric Use

עודכן מידע

12.3 Pharmacokinetics

Pediatric Patients ועדכון המידע בתת הסעיף לגבי

14 CLINICAL STUDIES

נוסף מידע לגבי התוויות Tumor Mutational Burden-High Cancer, Classical Hodgkin Lymphoma ועדכון מידע לגבי התווית NSCLC.

עדכונים מהותיים שבוצעו בעלון לצרכן (טקסט שהוסף לעלון לצרכן מודגש בקו תחתון, טקסט שנמחק מהעלון לצרכן מסומן בקו חוצה):

1. למה מיועדת קיטרודה?

קיטרודה הינה תרופת מרשם המשמשת לטיפול ב:

- סרטן מסוג לימפומת הודג'קין קלאסית (cHL) במבוגרים וילדים כאשר:

○ במבוגרים כאשר:

▪ ה- cHL שלך חזר או

▪ ניסית טיפול והוא לא עבד, או

○ בילדים כאשר:

▪ ניסית טיפול והוא לא עבד, או

▪ ה- cHL שלך חזרה לאחר שקיבלת 2 או יותר סוגים של טיפול.

○ ניסית טיפול והוא לא עבד או

○ ה- cHL שלך חזרה לאחר שקיבלת 3 או יותר סוגים של טיפול

- סרטן שבבדיקה נמצא כגידול עם עומס מוטציות גבוה (TMB-H). ניתן להשתמש בקיטרודה במבוגרים וילדים לטיפול

ב:

○ גידולים מוצקים שהתפשטו או שאין אפשרות להסירם על ידי ניתוח (סרטן מתקדם), ו

○ קיבלת טיפול כנגד הסרטן, והוא לא פעל או לא פועל יותר, ו

○ אין עבורך אפשרויות טיפול מספקות.

לא ידוע אם קיטרודה בטוחה ויעילה בילדים עם סרטני TMB-H של המוח או חוט השדרה (סרטנים של מערכת

העצבים המרכזית).

2.1 אזהרות מיוחדות בנוגע לשימוש בקיטרודה

- קיבלת טיפול קרינתי לאזור החזה שלך

- יש לך מצב רפואי המשפיע על מערכת העצבים שלך, כגון מיאסטיניה גראביס (myasthenia gravis) או תסמונת

גיליאן-ברה (Guillain-Barré syndrome)

4. תופעות לוואי

דבר או הפגש עם הרופא שלך מיד, אם אתה מפתח תסמינים כלשהם של הבעיות הבאות או שהתסמינים הללו מחמירים:

- בעיות בריאה (דלקת ברקמת הריאה). תסמינים של דלקת ברקמת הריאה יכולים לכלול:

קוצר נשימה; כאב בחזה; שיעול חדש או החמרה של שיעול.

- בעיות במעיים (דלקת המעי הגס) שעלולות לגרום לקרעים או חורים במעיים שלך. סימנים ותסמינים של

דלקת המעי הגס יכולים לכלול:

שלשול (צואה רכה מהרגיל) או איבוד פעילות מעיים בתכיפות גבוהה מהרגיל; צואה בצבע שחור, דמויית זפת,

דביקה, או דמית או רירית; כאב חמור או רגישות חמורה באיזור הבטן.

- **בעיות בכבד (דלקת כבד).** סימנים ותסמינים של דלקת כבד יכולים לכלול: הצהבה של העור שלך או של החלק הלבן בעיניים; בחילה חמורה או הקאה; כאב בצד הימני של איזור הבטן; שתן כהה (בצבע תה); תחושת רעב פחותה מהרגיל; דימום או הופעת חבורות בקלות רבה יותר מהרגיל.
- **בעיות בבלוטות הורמונליות (במיוחד בלוטת התריס, יותרת המוח, יותרת הכליה והלבלב).** סימנים ותסמינים לכך שהבלוטות ההורמונליות שלך אינן פועלות כשורה יכולים לכלול: דופק מהיר; עליה או ירידה במשקל; הזעה מוגברת; עייפות קיצונית; תחושת רעב או צמא מוגברת מהרגיל; הטלת שתן לעיתים קרובות יותר מהרגיל; נשירת שיער; תחושת קור; עצירות; התעבות הקול; כאבי שרירים; תחושה של חולשה מרובה, סחרחורת או התעלפות; כאבי ראש שאינם חולפים או כאב ראש לא רגיל; רגישות בעין לאור; בעיות בעין; שינויים בהתנהגות או במצב הרוח, כגון ירידה בחשק המיני, רגזנות או שכחה.
- **בעיות בכליה, כולל דלקת כליות וכשל כליתי.** סימנים של בעיות בכליה יכולים לכלול: שינוי בכמות או בצבע של השתן שלך; נפיחות של הקרסוליים שלך; איבוד תיאבון.
- **בעיות בעור.** סימנים של בעיות בעור יכולים לכלול: פריחה; גרוד; שלפוחיות, קילוף או פצעים בעור; פצעים או כיבים כואבים בפה שלך או באף, בגרון או באזור איברי המין שלך; חום או תסמינים דמויי שפעת; נפיחות בקשרי לימפה.
- **בעיות עלולות להופיע גם באיברים אחרים וברקמות אחרות. אלו לא כל הסימנים והתסמינים של בעיות במערכת החיסון שעלולות להופיע בעקבות שימוש בקיטרודה. פנה אל הרופא שלך באופן מיידי במקרה של תסמין חדש או תסמין שמחמיר אשר יכול לכלול:**
 - קוצר נשימה, דופק לא סדיר, תחושת עייפות, נפיחות של הקרסוליים, או כאב בחזה (דלקת שריר הלב)
 - בלבול, ישנוניות, חום, חולשת שרירים, בעיות שיווי משקל, בחילה, הקאה, נוקשות בצוואר, שינויים בהתנהגות או במצב הרוח, בעיות זיכרון, או פרכוסים (דלקת מוח), כאב, התכווצות שרירים, חוסר תחושה, עקצוץ, או חולשה חוסרת תחושה של הידיים או הרגליים שלך, בעיות בשלפוחית השתן או במעי, כולל הצורך לתת שתן לעיתים תכופות יותר, דליפת שתן, קושי במתן שתן, או עצירות (מיאליטיס, תהליך דלקתי לאורך חוט השדרה),
 - שינויים בחדות הראייה, שינויים בראייה, כאב בעין (סרקואידוזיס)
 - כאבים חמורים או מתמשכים בשרירים או במפרקים, חולשת שרירים חמורה
 - ספירה נמוכה של כדוריות דם אדומות (אנמיה), הופעת חבורות
 - נפיחות בקשרי לימפה, פריחה או גושים רגישים בעור, שיעול

- **תגובות לעירוי (תוך-וריד), שעלולות לעיתים להיות חמורות ומסכנות חיים. סימנים ותסמינים של תגובות לעירוי יכולים לכלול:**

צמרמורת או רעד; קוצר נשימה או צפצופים; גרוד או פריחה; הסמקה; סחרחורת; חום; תחושת עילפון, כאב גב.

.....
תופעות לוואי של קיטרודה כשניתנת לבדה אשר שכיחות יותר בילדים מאשר במבוגרים כוללות:
חום, הקאה, זיהום בדרכי הנשימה העליונות, כאב ראש וירידה ברמות תאי הדם הלבנים ותאי הדם האדומים (אנמיה).

בילדים, הרגשת עייפות, הקאות וכאב באזור הבטן, עלייה ברמות אנזימי הכבד וירידה ברמות המלח בדם (נתרן) הינם שכיחים יותר מאשר במבוגרים.

ההתוויות המאושרות לתכשיר:

Melanoma

- KEYTRUDA (pembrolizumab) is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma.
- KEYTRUDA is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph node (s) following complete resection.

Non-Small Cell Lung Cancer

- KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) negative for EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- KEYTRUDA, in combination with carboplatin and either paclitaxel or paclitaxel protein-bound, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic squamous NSCLC.
- KEYTRUDA, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$] as determined by a validated test. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on or after platinum-containing chemotherapy and an approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA.
- KEYTRUDA, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with advanced NSCLC whose tumors express PD-L1 as determined by a validated test, with disease progression on or after platinum containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA [see Clinical Studies (14.2)].

Small Cell Lung Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy and at least one other prior line of therapy, that have not been previously treated with immunotherapy.



Head and Neck Cancer

- KEYTRUDA, in combination with platinum and fluorouracil (FU), is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic or with unresectable, recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).
- KEYTRUDA, as a single agent, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic or with unresectable, recurrent HNSCC whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1] as determined by a validated test.
- KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy.

Classical Hodgkin Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL).

KEYTRUDA is indicated for the treatment of pediatric patients with refractory cHL, or cHL that has relapsed after 2 or more lines of therapy.

Primary Mediastinal large B-Cell Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.

Limitation of Use: KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.

Urothelial Carcinoma

- KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 10] as determined by a validated test, or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status.
- KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-unresponsive, high-risk, non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) with carcinoma in situ (CIS) with or without papillary tumors who are ineligible for or have elected not to undergo cystectomy.

Microsatellite Instability-High Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI H) or mismatch repair deficient (dMMR).

- solid tumors that have progressed following prior systemic treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or
- colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

Limitation of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI H central nervous system cancers have not been established.

Gastric Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1] as determined by a validated test, with disease progression on or after two or more prior lines of therapy including fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy and if appropriate, HER2/neu targeted therapy.

Cervical Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy whose tumors express PD-L1 (CPS ≥ 1) as determined by a validated test.

Merkel Cell Carcinoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).

Renal Cell Carcinoma

KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

Tumor Mutational Burden-High (TMB-H) Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb)] solid tumors, as determined by a validated test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with TMB-H central nervous system cancers have not been established

Esophageal Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus whose tumors express PD-L1 (CPS ≥ 10) as determined by a validated test, with disease progression after one or more prior lines of systemic therapy.

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) that is not curable by surgery or radiation

Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer (CRC)

KEYTRUDA is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC).

Triple negative breast cancer (TNBC)

KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (CPS ≥ 10) as determined by a validated test

העלונים כוללים עדכונים נוספים.
למידע מלא ולהוראות מתן מפורטות, יש לעיין בעלון לרופא ולצרכן המאושרים על ידי משרד הבריאות.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, חברת MSD, בטלפון 09-9533333.
Keytruda 100mg/4ml מופצת ע"י חברת נובולוג בע"מ.

בברכה,
דורית מאורי
רוקחת ממונה
MSD ישראל

References:

Keytruda_100mg_4ml-SPC-08_2021
Keytruda_100mg_4ml-PIL_HEB-08_2021