

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 4 mL de solution à diluer contient 100 mg de pembrolizumab.

Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab.

Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL de solution à diluer.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,2 – 5,8.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Carcinome urothélial

KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) résécable et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (et jusqu'à la durée maximale du traitement si spécifiée pour une indication). Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant d'une TVIM chez les patients inéligibles au cisplatine, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à l'enfortumab vedotin à raison de 3 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une cystectomie radicale ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en association à l'enfortumab vedotin à raison de 14 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 7 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable.

Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)

Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification de traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent	Arrêt définitif
Colite	Grades 2 ou 3	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Néphrite	Grade 2 avec créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
Endocrinopathies	Insuffisance surrénalienne et hypophysite de Grade 2	Suspension du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif
	Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose	Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement.
	Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3	
Hépatite	Hypothyroïdie	L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.
	Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN	Arrêt définitif
	En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50 % pendant ≥ 1 semaine	Arrêt définitif
Réactions cutanées	Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse	Suspension jusqu'à amélioration des effets

Effets indésirables à médiation immunitaire	Sévérité	Modification de traitement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	épidermique toxique (NET) suspectés	indésirables aux Grades 0-1*
	Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés	Arrêt définitif
	Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3)	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Myocardite de Grades 3 ou 4 Encéphalite de Grades 3 ou 4 Syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4	Arrêt définitif
	Grade 4 ou Grade 3 récurrent	Arrêt définitif
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave†	Grade 2	Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*
	Grades 3 ou 4	Arrêt définitif
Réactions liées à la perfusion	Grades 3 ou 4	Arrêt définitif

Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4)

* Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'aux Grades 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, KEYTRUDA doit être arrêté définitivement.

† Se présentant sous la forme d'un chevauchement de deux ou des trois affections. Le grade CTCAE le plus sévère parmi les événements individuels doit être pris en compte lors de l'évaluation de la modification de traitement recommandée de KEYTRUDA.

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite à médiation immunitaire n'est pas connue.

KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables à médiation immunitaire de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le Tableau 1.

Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est préparée et administrée au patient comme prescrit, pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses.

KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion est à usage intraveineux uniquement. KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion n'est pas destiné à une administration sous-cutanée.

KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. La formulation intraveineuse de KEYTRUDA ne doit pas être administrée en injection rapide ou en bolus.

KEYTRUDA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être substitué à ou remplacé par pembrolizumab sous-cutané, car leurs dosages et voies d'administration recommandés diffèrent.

Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à l'enfortumab vedotin, KEYTRUDA doit être administré après l'enfortumab vedotin lorsqu'il est administré le même jour.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Évaluation du statut PD-L1

Lors de l'évaluation du statut PD-L1 de la tumeur, il est important de choisir une méthodologie robuste et validée pour minimiser les faux-négatifs et les faux-positifs.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab. La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire apparus au cours du traitement par pembrolizumab ont été réversibles et pris en charge par une interruption de pembrolizumab, l'administration de corticostéroïdes et/ou des soins de support. Des effets indésirables à médiation immunitaire ont également été rapportés après la dernière administration de pembrolizumab. Des effets indésirables à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organes peuvent survenir simultanément.

En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, il convient de faire une évaluation appropriée pour confirmer l'étiologie ou éliminer les autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu et des corticostéroïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration au Grade ≤ 1 , une diminution progressive de la corticothérapie doit être initiée et poursuivie sur une période d'au moins 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire n'ont pu être contrôlés par des corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

Si l'effet indésirable s'améliore jusqu'au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes est réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour, pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA.

En cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 3 récurrent et pour toute toxicité due à un effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être accru par rapport au risque chez les patients n'ayant pas de MAI préexistante. De plus, les poussées de MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient légères et gérables.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. Une pneumopathie inflammatoire suspectée doit être confirmée par une

évaluation radiologique et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de pneumopathie inflammatoire de Grade 3, de Grade 4 ou récurrente de Grade 2, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Colite à médiation immunitaire

Des cas de colite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes de colite et les autres causes doivent être éliminées. En cas d'évènements de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de colite de Grade 2 ou de Grade 3, pembrolizumab doit être suspendu. En cas de colite de Grade 4 ou colite récurrente de Grade 3, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Le risque potentiel de perforation gastro-intestinale doit être pris en considération.

Hépatite à médiation immunitaire

Des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction hépatique (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et les symptômes d'une hépatite ; les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 0,5-1 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour pour les évènements de Grade 2, et dose initiale de 1-2 mg/kg par jour pour les évènements de Grade ≥ 3 , puis diminution progressive) et, selon la sévérité de l'augmentation des enzymes hépatiques, pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction rénale et les autres causes de dysfonctionnement rénal doivent être éliminées. En cas d'effets indésirables de Grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En fonction de la sévérité de l'augmentation de la créatinine : en cas de néphrite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu ; en cas de néphrite de Grade 3 ou de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des endocrinopathies sévères incluant insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, acidocétose diabétique, hypothyroïdie et hyperthyroïdie ont été observées au cours du traitement par pembrolizumab.

En cas d'endocrinopathies à médiation immunitaire, un traitement hormonal substitutif à long terme peut être nécessaire.

Une insuffisance surrénalienne (primaire et secondaire) a été rapportée chez des patients recevant pembrolizumab. Des cas d'hypophysite ont aussi été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher les signes et symptômes d'une insuffisance surrénalienne et d'une hypophysite (y compris un hypopituitarisme) et les autres causes doivent être éliminées. Des corticostéroïdes doivent être administrés pour traiter l'insuffisance surrénalienne, et d'autres traitements hormonaux substitutifs doivent être administrés selon les indications cliniques. En cas d'insuffisance surrénalienne ou d'hypophysite de Grade 2, pembrolizumab doit être suspendu jusqu'au contrôle de l'évènement par traitement hormonal substitutif. Pembrolizumab doit être suspendu ou arrêté en cas d'insuffisance surrénalienne ou d'hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4. La poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire (voir rubrique 4.2). La fonction hypophysaire et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Des cas de diabète de type 1, y compris d'acidocétose diabétique, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. De l'insuline doit être administrée pour le diabète de type 1. En cas de diabète de type 1 associé à une acidocétose ou à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 , pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à obtention du contrôle métabolique (voir rubrique 4.2).

Des troubles thyroïdiens, y compris hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. L'hypothyroïdie est plus fréquemment rapportée chez les patients atteints de CETEC préalablement traités par une radiothérapie. Les patients doivent être surveillés pour rechercher des modifications de la fonction thyroïdienne (à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique) et des signes et symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge avec un traitement hormonal substitutif sans interruption de traitement et sans corticostéroïdes. L'hyperthyroïdie peut être prise en charge de façon symptomatique. En cas d'hyperthyroïdie de Grade ≥ 3 , pembrolizumab doit être suspendu jusqu'à amélioration à Grade ≤ 1 . La fonction thyroïdienne et les taux hormonaux doivent être surveillés pour s'assurer que le traitement hormonal substitutif est approprié.

Pour les patients atteints d'endocrinopathies de Grade 3 ou de Grade 4 qui s'améliorent jusqu'au Grade 2 ou inférieur, et sont contrôlées par un traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée après diminution progressive de la corticothérapie, si nécessaire. Sinon, le traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire ont été rapportées chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour des réactions cutanées sévères suspectées et les autres causes doivent être éliminées. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, pembrolizumab doit être suspendu en cas de réactions cutanées de Grade 3 jusqu'à amélioration au Grade ≤ 1 ou arrêté définitivement en cas de réactions cutanées de Grade 4, et des corticoïdes doivent être administrés (voir rubrique 4.2).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de SSJ ou de NET, pembrolizumab doit être suspendu et le patient doit être dirigé vers une unité spécialisée pour évaluation et traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

La prudence s'impose lorsque l'utilisation de pembrolizumab est envisagée chez un patient ayant déjà présenté un effet indésirable cutané sévère ou engageant le pronostic vital lors d'un précédent traitement avec d'autres agents anticancéreux stimulant le système immunitaire.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Les effets indésirables supplémentaires suivants, à médiation immunitaire et cliniquement significatifs ont été rapportés dans les études cliniques ou depuis la commercialisation : uvéite, arthrite, myosite, myocardite, pancréatite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, anémie hémolytique, sarcoïdose, encéphalite, myélite, vascularite, cholangite sclérosante, gastrite, cystite non infectieuse, hypoparathyroïdie, péricardite et syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Selon la sévérité et le type des effets indésirables, pembrolizumab doit être suspendu en cas d'événements de Grade 2 ou de Grade 3 et des corticoïdes administrés.

Pembrolizumab peut être repris dans les 12 semaines suivant la dernière administration de KEYTRUDA si l'effet indésirable est amélioré jusqu'au Grade ≤ 1 et si la dose de corticostéroïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

En cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de Grade 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement.

En cas de myocardite, d'encéphalite ou de syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4, pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets indésirables liés à une greffe

Rejet de greffe d'organe solide

Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités par inhibiteurs du PD-1. Le traitement par pembrolizumab peut augmenter le risque de rejet chez les

bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par pembrolizumab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique

GCSH allogénique après traitement par pembrolizumab

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ont été observés chez des patients atteints d'un LHC ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au pembrolizumab. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une évaluation attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe doit être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8).

GCSH allogénique avant traitement par pembrolizumab

Chez des patients avec un antécédent de GCSH allogénique, une GVH aiguë, y compris une GVH mortelle, a été rapportée après traitement par pembrolizumab. Les patients ayant présenté une GVH après leur greffe peuvent avoir un risque plus élevé de développer une GVH après traitement par pembrolizumab. Évaluer le bénéfice du traitement par pembrolizumab par rapport au risque d'une possible GVH chez les patients avec un antécédent de GCSH allogénique.

Réactions liées à la perfusion

Des cas de réactions sévères liées à la perfusion, incluant des cas d'hypersensibilité et des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés chez des patients recevant pembrolizumab (voir rubrique 4.8). En cas de réactions à la perfusion de Grades 3 ou 4, la perfusion doit être arrêtée et pembrolizumab doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). Les patients ayant présenté des réactions à la perfusion de Grades 1 ou 2 peuvent continuer à recevoir pembrolizumab sous surveillance étroite ; une prémédication par antipyrétique et antihistaminique peut être envisagée.

Patients exclus des études cliniques

Les patients présentant les pathologies suivantes ont été exclus des études cliniques : métastases cérébrales actives ; statut de performance ECOG ≥ 2 (à l'exception du carcinome urothélial et du CCR) ; infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (à l'exception du CVB) ; maladie auto-immune systémique active ; pneumopathie interstitielle diffuse ; pneumopathie inflammatoire antérieure nécessitant un traitement corticoïde systémique ; antécédent d'hypersensibilité sévère à un autre anticorps monoclonal ; patients recevant un traitement immunosuppresseur ; antécédent d'effets indésirables sévères à médiation immunitaire avec ipilimumab, définis comme toute toxicité de Grade 4 ou de Grade 3 nécessitant une corticothérapie (> 10 mg/jour de prednisone ou équivalent) pendant plus de 12 semaines. Les patients atteints d'infections actives ont été exclus des études cliniques et leur infection devait avoir été traitée avant de recevoir pembrolizumab. Les patients pour lesquels des infections actives sont apparues durant le traitement par pembrolizumab ont été pris en charge par un traitement médical approprié. Les patients atteints au début du traitement d'anomalies rénales cliniquement significatives (créatinine $> 1,5$ fois la LSN) ou hépatique (bilirubine $> 1,5$ fois la LSN, ALAT/ASAT $> 2,5$ fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques) ont été exclus des études cliniques ; l'information est donc limitée aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Les données sur la sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les patients atteints d'un mélanome oculaire sont limitées (voir rubrique 5.1).

Après un examen attentif du risque potentiellement accru, pembrolizumab peut être utilisé avec une prise en charge médicale appropriée chez ces patients.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,2 mg de polysorbate 80 dans chaque mL de solution à diluer. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Carte patient

Tous les prescripteurs de KEYTRUDA doivent connaître le document contenant les informations destinées aux médecins et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques du traitement par KEYTRUDA. La carte patient sera remise au patient avec chaque prescription.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec pembrolizumab. Pembrolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par pembrolizumab, du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de pembrolizumab. Néanmoins, les corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration de pembrolizumab pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par pembrolizumab et pendant au moins 4 mois après la dernière administration de pembrolizumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de pembrolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec pembrolizumab ; cependant, dans des modèles murins de grossesse, le blocage de la voie de signalisation PD-L1 a montré une modification de la tolérance au fœtus et a conduit à une augmentation des pertes fœtales (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action, ces résultats indiquent que l'administration de pembrolizumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Il est connu que les immunoglobulines humaines G4 (IgG4) passent la barrière placentaire ; par conséquent pembrolizumab, étant une IgG4, a la possibilité d'être transmis de la mère au fœtus en développement. Pembrolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par pembrolizumab.

Allaitement

On ne sait pas si pembrolizumab est excrété dans le lait maternel. Les anticorps étant connus pour être sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre pembrolizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pembrolizumab pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de pembrolizumab sur la fertilité. Les études de toxicité à dose répétée de 1 mois et 6 mois menées sur des singes n'ont pas montré d'effets notables sur les organes reproducteurs mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pembrolizumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez certains patients, des étourdissements et de la fatigue ont été rapportés après administration de pembrolizumab (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur.

Pembrolizumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)

La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 7 631 patients dans différents types de tumeurs et avec quatre doses (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 8,5 mois (de 1 jour à 39 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (31 %), diarrhée (22 %) et nausée (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables à médiation immunitaire et des réactions sévères liées à la perfusion (voir

rubrique 4.4). Les incidences des effets indésirables à médiation immunitaire étaient de 37 % tous Grades, et 9 % pour les Grades 3-5 avec le pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant, et 25 % tous Grades, et 6 % pour les Grades 3-5 au stade métastatique. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire n'a été identifié au stade adjuvant.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pembrolizumab en monothérapie ou rapportés depuis la commercialisation de pembrolizumab sont listés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables connus pour survenir avec pembrolizumab ou les médicaments du traitement en association administrés seuls peuvent apparaître pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques avec l'association thérapeutique.

Pour plus d'informations sur la sécurité lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab[†]

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie
Infections et infestations	
Fréquent	pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie
Fréquent	thrombopénie, neutropénie, lymphopénie
Peu fréquent	leucopénie, thrombopénie immunitaire, éosinophilie
Rare	anémie hémolytique*, lymphohistiocytose hémophagocytaire, érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	réaction liée à la perfusion*
Peu fréquent	sarcoïdose*
Fréquence indéterminée	rejet de greffe d'organe solide
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie*
Fréquent	hyperthyroïdie
Peu fréquent	insuffisance surrénalienne*, hypophysite*, thyroïdite*
Rare	hypoparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit
Fréquent	hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie
Peu fréquent	diabète de type I*

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie
Affections psychiatriques	
Fréquent	insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	céphalée
Fréquent	étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie
Peu fréquent	syndrome myasthénique* [¶] , épilepsie
Rare	syndrome de Guillain-Barré*, encéphalite*, myélite*, névrite optique, méningite (aseptique)*
Affections oculaires	
Fréquent	sécheresse oculaire
Peu fréquent	uvéïte*
Rare	syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Affections cardiaques	
Fréquent	arythmie cardiaque [‡] (y compris fibrillation auriculaire)
Peu fréquent	myocardite [¶] , péricardite*, épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent	hypertension
Rare	vascularite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation
Fréquent	colite*, sécheresse buccale
Peu fréquent	pancréatite*, gastrite*, ulcération gastro-intestinale*
Rare	insuffisance pancréatique exocrine, perforation de l'intestin grêle, maladie coeliaque
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite*
Rare	cholangite sclérosante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Classification MedDRA par organe et par fréquence	Monothérapie
Très fréquent	prurit*, éruption cutanée*
Fréquent	réactions cutanées sévères*, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo*, eczéma, alopecie, dermatite acnéiforme
Peu fréquent	psoriasis, kératose lichénoïde*, papule, modification de la couleur des cheveux
Rare	syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculo-squelettique*, arthralgie
Fréquent	myosite*†, douleur aux extrémités, arthrite*
Peu fréquent	ténosynovite*
Rare	syndrome de Sjögren
Troubles du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	néphrite*
Rare	cystite non infectieuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, asthénie, œdème*, fièvre
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons
Investigations	
Fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie
Peu fréquent	augmentation de l'amylase

† Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 2 peuvent ne pas être totalement attribuables à pembrolizumab seul mais peuvent aussi intégrer la contribution de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés dans une association.

‡ Sur la base d'une requête standard incluant bradyarythmie et tachyarythmie.

¶ Une myocardite, une myosite et une myasthénie grave peuvent survenir simultanément (sous la forme d'un syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave).

*Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement isolé :

- anémie hémolytique (anémie hémolytique auto-immune et anémie hémolytique à Coombs négatif)
- réaction liée à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité, réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion, syndrome de relargage des cytokines et maladie sérique)
- sarcoïdose (sarcoïdose cutanée et sarcoïdose pulmonaire)
- hypothyroïdie (myxoedème, hypothyroïdie à médiation immunitaire et hypothyroïdie auto-immune)
- insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, insuffisance corticosurrénalienne secondaire et insuffisance surrénalienne primaire)
- thyroïdite (thyroïdite auto-immune, thyroïdite silencieuse, troubles thyroïdiens, thyroïdite aiguë et thyroïdite à médiation immunitaire)
- hyperthyroïdie (maladie de Basedow)
- hypophysite (hypopituitarisme et hypophysite lymphocytaire)
- diabète de type 1 (acidocétose diabétique)
- syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation)
- encéphalite (encéphalite auto-immune et encéphalite non infectieuse)

- syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante)
- myélite (y compris myélite transverse)
- méningite aseptique (méningite et méningite non infectieuse)
- uvéite (choriorétinite, iritis et iridocyclite)
- myocardite (myocardite auto-immune)
- péricardite (péricardite auto-immune, pleuropéricardite et myopéricardite)
- vascularite (vascularite du système nerveux central, aortite et artérite à cellules géantes)
- pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire et maladie pulmonaire auto-immune)
- douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse)
- colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique, colite auto-immune et entérocolite à médiation immunitaire)
- gastrite (gastrite érosive, gastrite hémorragique et gastrite à médiation immunitaire)
- pancréatite (pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire)
- ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal)
- hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë)
- cholangite sclérosante (cholangite à médiation immunitaire)
- prurit (urticaire, urticaire papuleuse et prurit génital)
- éruption cutanée (éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculaire et rash génital)
- réactions cutanées sévères (rash exfoliatif, pemphigus, et événements suivants de Grade ≥ 3 : vascularite cutanée, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, lichen plan, lichen plan buccal, pemphigoïde, prurit, prurit génital, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption pustuleuse, nécrose cutanée et éruption cutanée toxique)
- vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière)
- kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux)
- douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticollis)
- myosite (myalgie, myopathie, myosite nécrosante, pseudo-polyarthrite rhizomélisque et rhabdomyolyse)
- arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite, épanchement articulaire, arthrite auto-immune et arthrite à médiation immunitaire)
- ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons)
- néphrite (néphrite auto-immune, néphrite à médiation immunitaire, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite membraneuse et glomérulonéphrite aiguë)
- œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire)

Pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin (voir rubrique 4.2)

Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'enfortumab vedotin, se référer au RCP de l'enfortumab vedotin avant l'initiation du traitement.

La sécurité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été évaluée chez 564 patients atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique recevant 200 mg de pembrolizumab le Jour 1 et 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours.

Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été observée comme étant plus élevée que celle de pembrolizumab en monothérapie, reflétant la contribution de l'enfortumab vedotin et la durée du traitement en association plus longue.

Les effets indésirables étaient généralement similaires à ceux observés chez les patients recevant pembrolizumab ou enfortumab vedotin en monothérapie. L'incidence de l'éruption cutanée maculo-papuleuse était de 36 % tous Grades (10 % de Grades 3-4), ce qui est plus élevé que celle observée avec pembrolizumab en monothérapie.

Généralement similaires aux observations avec le comparateur chimiothérapie, les fréquences des événements indésirables étaient plus élevées chez les patients âgés de ≥ 65 ans comparées aux patients âgés de < 65 ans, en particulier pour les événements indésirables graves (respectivement 56,3 % et 35,3 %) et les événements de Grade ≥ 3 (respectivement 80,3 % et 64,2 %).

La sécurité de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été évaluée chez 167 patients atteints d'une TVIM recevant 200 mg de pembrolizumab le Jour 1 et 1,25 mg/kg d'enfortumab vedotin les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant. Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables de pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin a été observée comme étant plus élevée que celle de pembrolizumab en monothérapie, reflétant la contribution de l'enfortumab vedotin. Les effets indésirables étaient généralement similaires à ceux observés chez des patients atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique traités par pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basées sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon quatre posologies (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines) dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4.

Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 324 (4,2 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 143 (1,9 %), 81 (1,1 %), 19 (0,2 %) et 9 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,9 mois (de 2 jours à 27,2 mois) et la durée médiane a été de 2,0 mois (de 1 jour à 51,0+ mois). La pneumopathie inflammatoire était plus fréquente chez les patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure (8,1 %) que chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation thoracique préalable (3,9 %). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 131 (1,7 %) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 196 patients, 6 avec des séquelles.

Pour les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 230 (6,1 %), y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 103 (2,7 %), 63 (1,7 %), 17 (0,4 %) et 10 (0,3 %) patients, respectivement. Chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 8,9 % patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure. Chez les patients atteints de LHC, l'incidence de la pneumopathie inflammatoire (tous grades) variait entre 5,2 % et 10,8 % pour les patients avec un LHC dans l'étude KEYNOTE-087 (n = 210) et l'étude KEYNOTE-204 (n = 148), respectivement.

Colite à médiation immunitaire

Une colite est survenue chez 158 (2,1 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 49 (0,6 %), 82 (1,1 %) et 6 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,3 mois (de 2 jours à 24,3 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 1 jour à 45,2 mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 48 (0,6 %) patients. La colite s'est résolue chez 132 patients, 2 avec des séquelles. Chez les patients atteints de cancer colorectal traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 153), l'incidence de la colite était de 6,5 % (tous grades) avec 2,0 % de Grade 3 et 1,3 % de Grade 4.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite est survenue chez 80 (1,0 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 12 (0,2 %), 55 (0,7 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 3,5 mois (de 8 jours à 26,3 mois) et la durée médiane a été de 1,3 mois (de 1 jour à 29,0+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 37 (0,5 %) patients. L'hépatite s'est résolue chez 60 patients.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite est survenue chez 37 (0,5 %) patients recevant pembrolizumab en monothérapie, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 11 (0,1 %), 19 (0,2 %) et 2 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 4,2 mois (de 12 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 6 jours à 28,2+ mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 17 (0,2 %) patients. La néphrite s'est résolue chez 25 patients, 5 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde traités par pembrolizumab associé à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (n = 488), l'incidence de la néphrite était de 1,4 % (tous grades) avec 0,8 % de Grade 3 et 0,4 % de Grade 4.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 74 (1,0 %) patients, y compris des cas de Grade 2, 3 et 4 chez 34 (0,4 %), 31 (0,4 %) et 4 (0,1 %) patients recevant pembrolizumab, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'insuffisance surrénalienne a été de 5,4 mois (de 1 jour à 23,7 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 3 jours à 40,1+ mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 13 (0,2 %) patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 28 patients, 11 avec des séquelles.

Une hypophysite est survenue chez 52 (0,7 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 23 (0,3 %), 24 (0,3 %) et 1 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 5,9 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane a été de 3,6 mois (de 3 jours à 48,1+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 14 (0,2 %) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 23 patients, 8 avec des séquelles.

Une hyperthyroïdie est survenue chez 394 (5,2 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 108 (1,4 %) et 9 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 23,2 mois) et la durée médiane a été de 1,6 mois (de 4 jours à 43,1+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 4 (0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 326 (82,7 %) patients, 11 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2 060), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 11,0 %, dont la majorité était de Grade 1 ou 2.

Une hypothyroïdie est survenue chez 939 (12,3 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 687 (9,0 %) et 8 (0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,4 mois (de 1 jour à 25,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 63,0+ mois). L'hypothyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,1 %) patients. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 216 (23,0 %) patients, 16 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHC (n = 389), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 17 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients atteints d'un CETEC récidivant ou métastatique traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 909), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 16,1 % (tous grades) avec 0,3 % de Grade 3. Chez les patients atteints d'un CETEC récidivant ou métastatique traités par pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU (n = 276), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 15,2 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients atteints d'un CETEC localement avancé résécable traités par pembrolizumab en traitement néoadjuvant et en association à une radiothérapie avec ou sans cisplatine concomitant en traitement adjuvant (n = 361), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 24,7 %, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib (n = 1 456), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 46,2 % (tous Grades) avec 0,8 % de Grade 3 ou 4. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2 060), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 18,5 %, dont la majorité était de Grade 1 ou 2.

Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire sont survenues chez 130 (1,7 %) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 11 (0,1 %), 103 (1,3 %), 1 (< 0,1 %) et 1 (< 0,1 %) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 2,8 mois (de 2 jours à 25,5 mois). La durée médiane a été de 1,9 mois (de 1 jour à 47,1+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 18 (0,2 %) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 95 patients, 2 avec des séquelles.

De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Complications d'une GCSH allogénique dans le LHC

Parmi les 14 patients de KEYNOTE-013 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients ont développé une GVH aiguë et 1 patient a développé une GVH chronique, dont aucune n'a été fatale. Deux patients ont présenté une MVO hépatique, dont une d'issue fatale. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation.

Parmi les 32 patients de KEYNOTE-087 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 16 patients ont développé une GVH aiguë et 7 patients ont développé une GVH chronique, dont deux d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Aucun patient n'a présenté de syndrome de prise de greffe après transplantation.

Parmi les 14 patients de KEYNOTE-204 ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 8 patients ont développé une GVH aiguë et 3 patients ont développé une GVH chronique, aucune d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation.

Anomalies des valeurs biologiques

Chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 9,9 % pour une diminution des lymphocytes, 7,3 % pour une diminution du sodium, 5,7 % pour une diminution de l'hémoglobine, 4,6 % pour une augmentation du glucose, 4,5 % pour une diminution du phosphate, 3,1 % pour une augmentation des ALAT, 2,9 % pour une augmentation des ASAT, 2,6 % pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,2 % pour une diminution du potassium, 2,1 % pour une diminution des neutrophiles, 1,7 % pour une augmentation de la bilirubine, 1,7 % pour une diminution des plaquettes, 1,7 % pour une augmentation du potassium, 1,6 % pour une augmentation du calcium, 1,4 % pour une diminution de l'albumine, 1,3 % pour une diminution du calcium, 1,2 % pour une augmentation de la créatinine, 0,8 % pour une diminution des leucocytes, 0,8 % pour une augmentation du magnésium, 0,6 % pour une diminution du glucose, 0,2 % pour une diminution du magnésium et 0,2 % pour une augmentation du sodium.

Immunogénicité

Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines, 200 mg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8 %) des 2 034 patients évaluable ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4 %) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune information sur le surdosage avec pembrolizumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Code ATC: L01FF02

Mécanisme d'action

KEYTRUDA est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, qui a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires des cellules T. KEYTRUDA potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, par le blocage de la liaison de PD-1 avec PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

Efficacité et sécurité clinique

Des doses de pembrolizumab de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines ont été évaluées dans des études cliniques effectuées dans le mélanome ou dans le CBNPC préalablement traité. Sur la base de la modélisation et de la simulation des relations dose/exposition pour l'efficacité et la tolérance pour le pembrolizumab, il n'y a pas de différences cliniquement significatives d'efficacité ou de tolérance entre les doses de 200 mg toutes les 3 semaines, de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 400 mg toutes les 6 semaines (voir rubrique 4.2).

Carcinome urothelial

KEYNOTE-905 : Etude contrôlée de l'association à l'enfortumab vedotin dans le traitement néoadjuvant et adjuvant des patients atteints d'une TVIM et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

L'efficacité du pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin en traitement néoadjuvant puis poursuivi après cystectomie radicale en traitement adjuvant a été étudiée dans KEYNOTE-905, une étude en ouvert, randomisée, multicentrique, contrôlée par traitement actif chez des patients atteints d'une TVIM. Les principaux critères d'éligibilité étaient une TVIM de stades cT2-T4aN0M0 ou cT1-T4aN1M0 non précédemment traitée chez des patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou l'ayant refusée et éligibles à une cystectomie radicale (CR) avec curage ganglionnaire lymphatique pelvien (CGLP), indépendamment du statut PD-L1. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ayant nécessité un traitement systémique dans les 2 ans précédant le traitement ou dont l'état clinique nécessitait un traitement immunosuppresseur étaient inéligibles. Les patients étaient randomisés 1:1:1 pour recevoir pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin en traitement néoadjuvant et adjuvant, pembrolizumab en monothérapie en traitement néoadjuvant et adjuvant ou une CR avec CGLP seule. La randomisation était stratifiée selon le stade de la tumeur (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-T4aN1), l'éligibilité au cisplatine (inéligible au cisplatine vs. éligible au cisplatine mais l'ayant refusé) et la région géographique (Etats-Unis vs. Union européenne vs. Reste du monde). Les caractéristiques de la population de l'étude et l'évaluation de l'efficacité étaient basées sur les bras de traitement suivants ; tous les médicaments de l'étude ont été administrés par perfusion intraveineuse.

- Pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin (n = 170) : en néoadjuvant pembrolizumab 200 mg pendant 30 minutes le Jour 1 et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours, pendant 3 cycles. A la suite de la CR avec CGLP, pembrolizumab 200 mg en adjuvant pendant 30 minutes le Jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 14 cycles et enfortumab vedotin 1,25 mg/kg en adjuvant les Jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles.
- CR avec CGLP seule (n = 174).

Le traitement était poursuivi jusqu'à la fin des traitements de l'étude, progression de la maladie empêchant une CR avec CGLP, non réalisation ou refus d'une CR avec CGLP, récurrence de la maladie en phase adjuvante ou toxicité inacceptable. L'évaluation du stade de la tumeur était réalisée à l'inclusion, dans les 5 semaines précédant la CR avec CGLP et 6 semaines après la cystectomie radicale. A la suite de la CR avec CGLP, l'évaluation du stade de la tumeur était réalisée toutes les 12 semaines pendant 2 ans puis toutes les 24 semaines.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient : âge médian de 73 ans ; 78 % d'hommes et 22 % de type caucasien ; 47 % avaient un CPS ≥ 10 et 53 % avaient un CPS < 10 ; 86 % avaient un statut de performance ECOG de 0-1 et 14 % avaient un statut de performance ECOG de 2 ; 18 % étaient T2N0, 77 % T3/T4aN0 et 5 % T1-T4aN1. Quarante-et-un pourcent des patients avaient une clairance de la créatinine à l'inclusion ≥ 60 mL/min, 59 % avaient < 60 mL/min mais ≥ 30 mL/min et 0,3 % avaient < 30 mL/min respectivement. Quarante-vingt-onze pourcent des patients avaient une histologie de carcinome urothélial ; 4 % avaient un carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde, 3 % avaient un carcinome urothélial avec différenciation glandulaire et 2 % avaient un carcinome urothélial avec une autre histologie.

Un total de 149 patients (88 %) dans le bras pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin et 156 patients (90 %) dans le bras CR avec CGLP seule ont subi une cystectomie radicale.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'EFS évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (BICR). Les critères additionnels d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de pCR évalué par BICR et l'OS. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de l'EFS, l'OS et la pCR chez les patients traités en néoadjuvant et adjuvant par pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin comparativement à la CR avec CGLP seule. La durée médiane de suivi des

patients randomisés dans le bras de traitement pembrolizumab en association à l'enfortumab vedotin était de 20,4 mois (intervalle : 1,4 à 52,6 mois). Le Tableau 3 résume les principaux résultats d'efficacité. Les Figures 1 et 2 montrent les courbes de Kaplan-Meier pour l'EFS et l'OS.

Table 3 : Résultats d'efficacité dans KEYNOTE-905

Critère d'évaluation	Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines en association à l'enfortumab vedotin n = 170	CR avec CGLP seule n = 174
EFS		
Nombre de patients avec événement (%)	48 (28 %)	95 (55 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	NA (37,3 - NA)	15,7 (10,3 - 20,5)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,40 (0,28 - 0,57)	
Valeur de p [‡]	< 0,0001	
OS		
Nombre de patients avec événement (%)	38 (22 %)	68 (39 %)
Médiane en mois* (IC 95 %)	NA (NA - NA)	41,7 (31,8 - NA)
Hazard ratio [†] (IC 95 %)	0,50 (0,33 - 0,74)	
Valeur de p [‡]	0,0002	
pCR		
Nombre de patients avec pCR	97	15
Taux de pCR (%), (IC 95 %)	57,1 (49,3 - 64,6)	8,6 (4,9 - 13,8)
Estimation (%) de la différence de traitement (IC 95 %) [§]	48,3 (39,5 - 56,5)	
Valeur de p	< 0,0001	

* Sur la base des estimations de Kaplan-Meier

† Sur la base du modèle de régression de Cox stratifié avec la méthode d'Efron pour gérer les ex-aequo avec traitement comme covariable

‡ Sur la base du test de log rank stratifié

§ Sur la base de la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée

NA = non atteint

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans événement par bras de traitement dans KEYNOTE-905

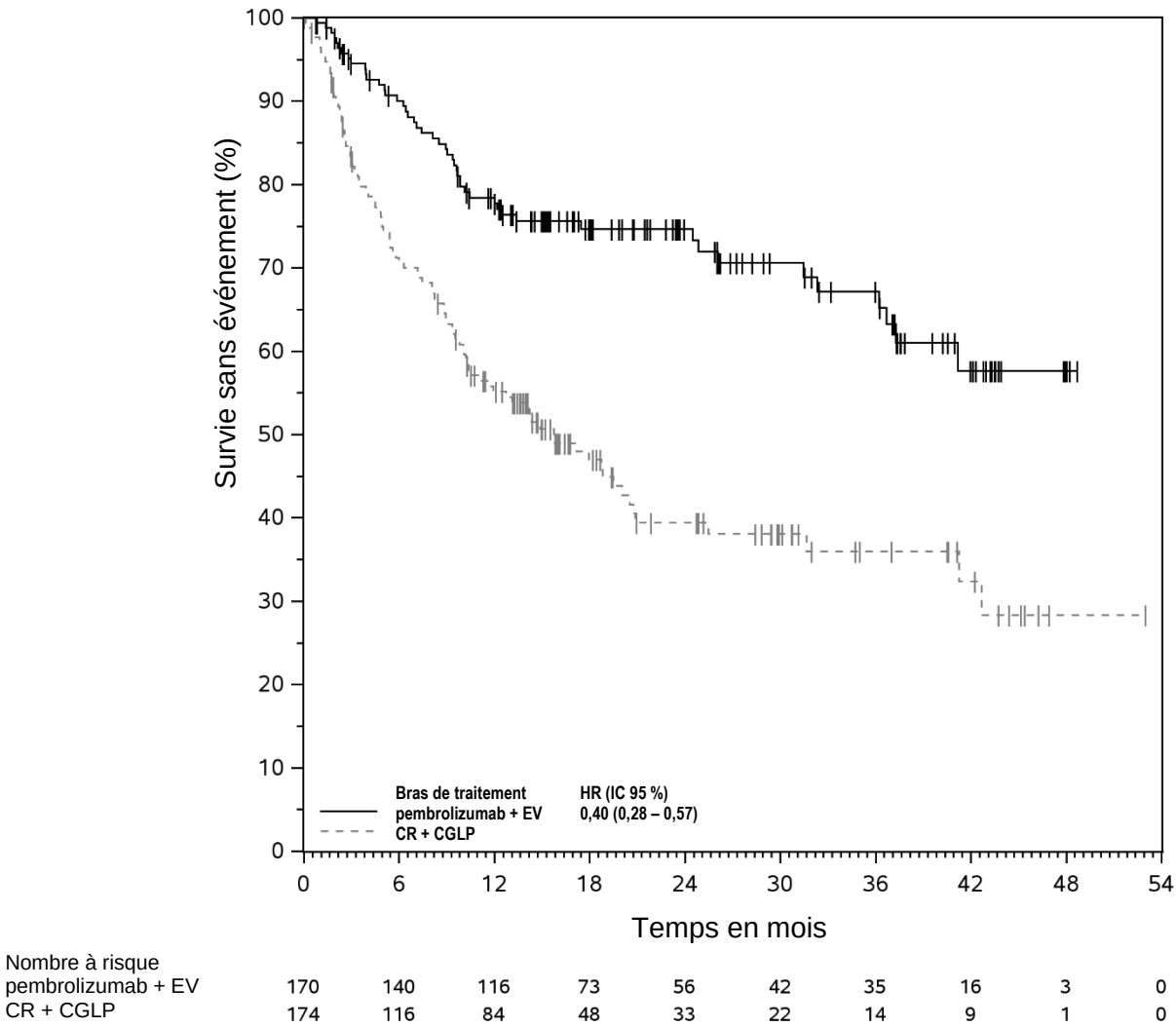
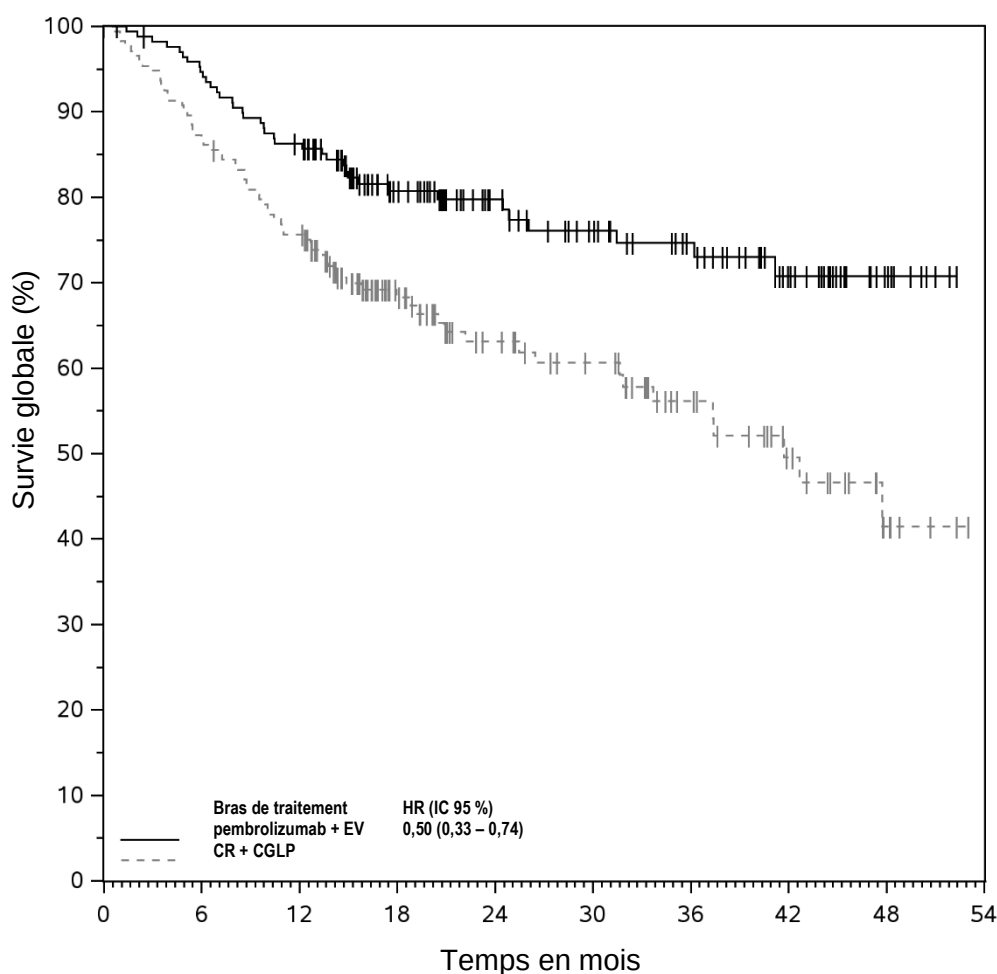


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale par bras de traitement dans KEYNOTE-905



Nombre à risque
pembrolizumab + EV
CR + CGLP

170	159	144	94	68	56	45	28	10	0
174	150	130	75	54	45	30	18	6	0

Population âgée

Aucune différence globale en termes de sécurité n'a été observée chez les patients ≥ 75 ans par rapport aux patients plus jeunes recevant le pembrolizumab en monothérapie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de mélanome, de CBNPC ou de carcinome métastatiques ou non résécables ayant reçu des doses allant de 1 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines, 2 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines.

Absorption

Pembrolizumab est administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est donc immédiate et complète.

Distribution

En cohérence avec une distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution de pembrolizumab à l'état d'équilibre est faible ($\sim 6,0$ L ; coefficient de variation CV : 20 %). Pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière spécifique, ce qui est prévisible pour un anticorps.

Biotransformation

Pembrolizumab est catabolisé par des voies non-spécifiques, son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination

Après atteinte de la variation maximale à l'état d'équilibre, la clairance du pembrolizumab est approximativement 23 % plus faible (moyenne géométrique, 195 mL/jour [% CV : 40 %] par rapport à la première dose (252 mL/jour [% CV : 37 %]) ; cette baisse de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme cliniquement significative. La valeur de la moyenne géométrique (% CV) pour la demi-vie terminale est de 22 jours (32 %) à l'état d'équilibre.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle de doses utilisées pour la mesure de l'efficacité. Les concentrations de pembrolizumab à l'état d'équilibre ont été atteintes après 16 semaines d'administrations répétées toutes les 3 semaines et le ratio d'accumulation systémique était de 2,1. Les concentrations minimales ($C_{résiduelle}$) médianes à l'état d'équilibre étaient approximativement de 22 µg/mL à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 29 µg/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines. L'aire médiane sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur 3 semaines ($ASC_{0-3\text{semaines}}$) était de 794 µg·jour/mL à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines et de 1 053 µg·jour/mL à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines.

Populations particulières

Les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique de pembrolizumab ont été évalués par une analyse pharmacocinétique de population. Les facteurs suivants n'ont pas montré d'effet cliniquement important sur la clairance de pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, l'origine ethno-géographique, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère ou modérée et la charge tumorale. La relation entre le poids corporel et la clairance est en faveur de l'utilisation d'une dose fixe pour assurer un contrôle adéquat et similaire de l'exposition.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ayant une fonction rénale normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance de pembrolizumab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (selon les critères de dysfonction hépatique du US National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement importante dans la clairance de pembrolizumab n'a été mise en évidence entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et ceux ayant une fonction hépatique normale. Pembrolizumab n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

La tolérance de pembrolizumab a été évaluée dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes *Cynomolgus* ayant reçu des doses intraveineuses de 6, 40 ou 200 mg/kg de poids corporel une fois par semaine dans l'étude de 1 mois et une fois toutes les deux semaines dans celle de 6 mois, suivie d'une période sans traitement de 4 mois. Aucun résultat toxicologique significatif n'a été observé et la dose sans effet toxique observable (« no observable adverse effect level » [NOAEL]) dans les deux études était ≥ 200 mg/kg de poids corporel, ce qui a conduit à des expositions 19 et 94 fois plus élevées que l'exposition chez l'Homme aux doses de 10 et 2 mg/kg de poids corporel, respectivement. Le multiple d'exposition entre la NOAEL et la dose humaine de 200 mg était de 74.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec pembrolizumab. On estime que la voie PD-1/PD-L1 est impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus pendant la grossesse. Il a été

montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 dans des modèles murins de grossesse induit une modification de la tolérance au fœtus et conduit à une augmentation des pertes fœtales.

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été conduite avec pembrolizumab. Dans des études de toxicité à doses répétées de 1 et 6 mois chez des singes, aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été constaté ; cependant, de nombreux animaux dans ces études n'étaient pas sexuellement matures.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate-80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert
2 ans

Après préparation de la perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 42 jours entre 2 °C et 8 °C ou entre 23 °C et 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit, une fois dilué, doit être utilisé immédiatement. La solution diluée ne doit pas être congelée. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 7 jours entre 2 °C et 8 °C, ou 12 heures à température ambiante, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 10 mL avec un bouchon gris en chlorobutyle ou en bromobutyle enrobé et un opercule amovible en aluminium avec un capuchon flip-off de couleur bleu foncé. Un flacon contient 4 mL de solution à diluer, contenant 100 mg de pembrolizumab.

Présentations : un ou deux flacons par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation et administration de la perfusion

- N'agitez pas le flacon.
- Laissez revenir le flacon à température ambiante (à 25 °C ou en dessous).
- Avant dilution, le flacon de liquide peut être conservé non réfrigéré (températures à 25 °C ou en dessous) jusqu'à 24 heures.

- Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'un jaunissement. La solution à diluer est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Jetez le flacon si des particules visibles sont observées.
- Retirez le volume nécessaire, jusqu'à 4 mL (100 mg) de solution à diluer et transférez-le dans une poche de perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose à 50 mg/mL (5 %) pour préparer une solution diluée avec une concentration finale comprise entre 1 et 10 mg/mL. Chaque flacon contient un excédent de 0,25 mL (contenu total de 4,25 mL par flacon) pour assurer l'extraction de 4 mL de solution à diluer. Mélangez la solution diluée en la renversant doucement.
- En cas de réfrigération, il faut laisser les flacons et/ou les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante avant utilisation. Des particules protéiques translucides à blanches peuvent être visibles dans la solution diluée. Administrez la solution pour perfusion par voie intraveineuse sur 30 minutes en utilisant un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène, à faible taux d'adsorption des protéines de 0,2 à 5 µm.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments par la même ligne de perfusion.
- KEYTRUDA est à usage unique. Jetez tout contenu non utilisé restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

MSD FRANCE
10-12 Cours Michelet
92800 Puteaux
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 550 243 1 6 : KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon (verre)
- 34009 551 048 6 5 : KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – 2 flacons (verre)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.