

## INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

### Usos terapéuticos

KEYTRUDA® está indicado para:

#### Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años de edad) con Melanoma Estadio IIB, Estadio IIC o Estadio III después de la resección completa. con melanoma con afección de ganglio/s linfático/s después de la resección completa.

#### Carcinoma pulmonar de células no pequeñas

KEYTRUDA en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso metastásico, sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) escamoso metastásico.

KEYTRUDA está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC que expresen PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración), sin las anormalidades tumorales genómicas en EGFR o ALK y son:

- estadio III, donde los pacientes no son elegibles para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
- metastásico

KEYTRUDA está indicado como agente único en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor exprese PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) determinado por un ensayo validado y que hubieran recibido una quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK deberán haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir KEYTRUDA.

#### Cáncer de cabeza y cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente, metastásico o no resecable (HNSCC, por sus siglas en inglés).

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntaje combinado Positivo, por sus siglas en inglés, (CPS)  $\geq$ 1) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración),

KEYTRUDA como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC que hayan progresado a una quimioterapia basada en platino.

#### Linfoma de Hodgkin clásico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) recaído o refractario.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario, o cHL que haya progresado luego de 2 o más líneas de tratamiento.

#### Linfoma B mediastínico primario de células grandes

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma B mediastínico primario de células grandes refractario (PMBCL, por sus siglas en inglés), o que haya recaído después de 2 o más líneas previas de tratamiento.

Limitación de uso: No se recomienda el uso de KEYTRUDA para el tratamiento de pacientes con PMBCL que requieran terapia citorreductora urgente.

#### Carcinoma urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico: no aptos para recibir quimioterapia conteniendo algún platino, o que hayan progresado durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés) con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares, que no responden a Bacillus Calmette-Guerin (BCG), que no son elegibles o han decidido no someterse a una cistectomía.

#### Cánceres ligados a por Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con los siguiente cánceres irresecable o metastásico ligados a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiente reparación del ADN (dMMR):

- tumores sólidos que hayan progresado después de un tratamiento previo y que no tuvieran opciones de tratamiento alternativas satisfactorias, o

Limitación de uso: No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con MSI-H.

#### Cáncer colorrectal ligado a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) MSI-H o dMMR irresecable o metastásico

#### Cáncer gástrico

KEYTRUDA en combinación con Trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico

### Cáncer cervical

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, con o sin Bevacizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS $\geq$ 1) determinado por un ensayo validado.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS  $\geq$ 1) determinado por un ensayo validado.

### Carcinoma hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que han sido tratados previamente con sorafenib.

### Carcinoma de células renales (RCC)

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés)

KEYTRUDA, en combinación con Lenvatinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés)

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes con RCC de riesgo intermedio-elevado o elevado de recurrencia después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas

### Carcinoma de células de Merkel (MCC)

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel (MCC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico.

### Cáncer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico de esófago o de la unión gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) (con epicentro 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no es susceptible de resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, ya sea:

- en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, o
- como agente único después de una o más líneas anteriores de terapia sistémica para pacientes con tumores de histología de células escamosas que expresan PD-L1 (CPS  $\geq$ 10) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

### Carcinoma endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que no es MSI-H o dMMR, que hayan progresado luego de una terapia sistémica previa y no sean candidatos a cirugía curativa o radioterapia.

### Cáncer con alta carga mutacional tumoral

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) [ $\geq$ 10

mutaciones/megabase (mut/Mb)], determinado por un ensayo validado, que hayan progresado luego de un tratamiento previo y no tuvieran una opción terapéutica alternativa satisfactoria.

Limitaciones de uso: No se ha establecido la seguridad y efectividad de KEYTRUDA en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con TMB-H.

#### Carcinoma cutáneo de células escamosas

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas recurrente o metastásico (cSCC, por sus siglas en inglés) o cSCC localmente avanzado que no sea curable por cirugía o radiación.

#### Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano, de alto riesgo, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y continuando luego como agente único, como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) recurrente irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

#### **Indicaciones para adultos: régimen de dosificación adicional de 400 mg cada 6 semanas**

KEYTRUDA está indicado para su uso en una dosis recomendada adicional de 400 mg cada 6 semanas para todas las indicaciones aprobadas para adultos (ver Indicaciones y Posología y forma de administración)

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Selección de pacientes para NSCLC, HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer Esofágico, cáncer cervical, cáncer MSI-H o dMMR, CRC MSI-H o dMMR, TMB-H o TNBC

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 en:

- NSCLC estadio III, que no son elegibles para resección quirúrgica o quimio radiación definitiva (Ver Estudios Clínicos).
- NSCLC metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable (Ver Estudios Clínicos).
- carcinoma urotelial metastásico (Ver Estudios Clínicos).
- cáncer esofágico metastásico o localmente avanzado recidivante previamente tratado (Ver Estudios Clínicos)
- cáncer cervical recurrente o metastásico (Ver Estudios Clínicos)

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único en función del estado de MSI-H/dMMR en muestras de tumores (Ver Estudios clínicos).

Para la indicación TMB-H, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA como agente único según el estado de TMB-H en las muestras tumorales (ver Estudios clínicos).

Debido a que el efecto de la quimioterapia previa en los resultados de la prueba de carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H o dMMR en pacientes con gliomas de alto grado es desconocido, se recomienda analizar estos marcadores en las muestras de tumores primarios obtenidas al inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Seleccionar a los pacientes a ser tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia en función de la presencia de expresión positiva para PD-L1 en:

- TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico (Ver Estudios Clínicos)

### **Dosis recomendada**

Indicación	Dosis recomendada de KEYTRUDA	Duración/Tiempo del tratamiento
<b>Monoterapia</b>		
Pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma o RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, cáncer MSI-H o dMMR, CRC MSI-H o dMMR, cáncer esofágico, cáncer cervical, HCC, MCC, cáncer TMB-H o cSCC..	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo que no responden a BCG.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta persistencia o recurrencia de NMIBC de alto riesgo, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses

Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, cáncer MSI-H, MCC o cáncer TMB-H..	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
<b>Terapia combinada †</b>		
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC o Cáncer esofágico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administren el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con cáncer Gástrico	200mg cada 3 semanas O 400mg cada 6 semanas. Administrar KEYTRUDA antes de Trastuzumab y la quimioterapia cuando se administren el mismo día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con axitinib 5 mg oral dos veces al día ‡ o Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg oral una vez al día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con carcinoma endometrial	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg oral una vez al día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con TNBC localmente recurrente irresecable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.

\* Infusión intravenosa por 30 minutos

† Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con KEYTRUDA

para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda. ‡ Cuando axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más

### **Modificación de dosis**

No se recomienda una reducción de la dosis de KEYTRUDA. En general, suspenda KEYTRUDA para casos graves (Grado 3) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Discontinúe permanentemente KEYTRUDA para casos potencialmente mortales (Grado 4) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, reacciones graves recurrentes (Grado 3) de mecanismo inmunológico que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las pautas de modificaciones de dosis de KEYTRUDA para reacciones adversas que requieran un tratamiento diferente a estos se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas**

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de dosis
<b>Reacciones adversas de mecanismo inmunológico (Ver Advertencias y precauciones)</b>		
Neumonitis	Grado 2	Suspender <sup>†</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender <sup>†</sup>
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado  Para las elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con axitinib, ver Tabla 3.	ASAT o ALAT mayor a 3 veces y hasta 8 veces el LSN  o  Bilirrubina total mayor a 1,5 veces y hasta 3 veces el LSN	Suspender <sup>†</sup>
	ASAT o ALAT mayor a 8 veces el LSN  o  Bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>‡</sup>	ASAT o ALAT mayor a 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN  o  ASAT o ALAT mayor a 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN	Suspender <sup>†</sup>

	ALAT o ASAT aumenta a más de 10 veces el LSN o Bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la severidad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre Grado 2 o 3	Suspender <sup>†</sup>
	Aumento de creatinina en sangre Grado 4	Discontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender <sup>†</sup>
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender <sup>†</sup>
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Suspender hasta resolución a Grados 0 o 1
<b>Otras reacciones adversas</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y precauciones)	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

\* Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0

† Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grados 0 a 1) después de la reducción gradual de corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se resuelve total o parcialmente dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides o si no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

‡ Si ASAT y ALAT son menores o iguales al LSN al inicio del estudio, suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

ALAT = alanina aminotransferasa, ASAT = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior normal

La siguiente tabla representa modificaciones de dosis que son diferentes de las descritas anteriormente para KEYTRUDA o en la Información de prescripción completa para el medicamento administrado en combinación.

**Tabla 3: Modificación de dosis recomendada específica para reacciones adversas en terapia combinada**

<b>Tratamiento</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Severidad</b>	<b>Modificación de dosis</b>
KEYTRUDA en combinación con axitinib	Aumento de enzimas hepáticas *	ALAT o ASAT aumenta al menos 3 veces, pero menos de 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente al menos 2 veces el LSN	Suspender ambos, KEYTRUDA y axitinib hasta resolución a Grados 0 o 1 <sup>†</sup>
		ALAT o ASAT aumenta a más de 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente de al menos 2 veces el LSN	Discontinuar permanentemente ambos, KEYTRUDA y axitinib
		ALAT o ASAT $\geq 10$ veces el LSN	

\* Considere la terapia con corticosteroides.

† Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0. Considere la reexposición con un solo fármaco o la reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si se vuelve a administrar axitinib, considere la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

ALAT = alanina aminotransferasa, ASAT = aspartato aminotransferasa, LSN = límite superior normal

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma de endometrio y renal, interrumpa uno o ambos según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib. En la Tabla 4 se muestran las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio.

**Tabla 4: Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas**

<b>Indicación</b>	<b>Primera reducción de dosis</b>	<b>Segunda reducción de dosis</b>	<b>Tercera reducción de dosis</b>
Carcinoma endometrial	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia renal grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft- Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

## Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia hepática grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

### **Información seleccionada de seguridad sobre KEYTRUDA®**

#### **Contraindicaciones**

KEYTRUDA® no tiene contraindicaciones

#### **Advertencias y Precauciones**

##### Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales

KEYTRUDA es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD-1 (PD-L1), bloqueando la vía PD-1/PD-L1, eliminando así inhibición de la respuesta inmune, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Las reacciones adversas de mecanismo inmunológico listadas en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES pueden no incluir todas las posibles reacciones adversas de mecanismo inmunológico graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier órgano, sistema o tejido y puede afectar a más de un sistema corporal simultáneamente. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Mientras que las reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas de mecanismo inmunológico también pueden manifestarse después de la interrupción del anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento temprano de las reacciones adversas de mecanismo inmunológico son esenciales para garantizar el uso seguro de anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Vigile de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Evaluar las enzimas hepáticas, creatinina y función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento. En casos de sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, iniciar un estudio adecuado para excluir etiologías alternativas, incluyendo infección. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según sea apropiado.

Suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA según la gravedad (ver Posología y forma de administración). En general, si KEYTRUDA requiere la suspensión o discontinuación, administrar terapia sistémica con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta una mejoría a Grado 1 o menor. Al mejorar a Grado 1 o menor, inicie la disminución gradual de corticosteroides y continúe disminuyendo al menos 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no se controlan con la terapia con corticosteroides.

A continuación, se analizan las pautas de manejo de toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

#### Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluidos casos fatales) en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes respecto a signos y síntomas de neumonitis. Evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis mediante imágenes radiográficas y excluir otras causas. Para neumonitis de Grado 2 o mayor Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual). Suspender el uso de KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente el uso de KEYTRUDA en caso de neumonitis severa (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o neumonitis moderada recurrente (Grado 2).

#### Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Para colitis grado 2 o superior administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución gradual). Suspenda KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y discontinuar de forma permanente el uso de KEYTRUDA por colitis que amenace la vida (Grado 4).

#### Hepatotoxicidad y Hepatitis de mecanismo inmunológico

KEYTRUDA como agente único

Se ha reportado hepatitis de mecanismo inmunológico en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides (dosis inicial de 0.5-1 mg/kg/día [para eventos de Grado 2] y dosis de 1-2 mg/kg/día [para Grado 3 o eventos mayores] de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual) y, según la severidad del aumento de las enzimas hepáticas, suspenda o discontinúe KEYTRUDA.

KEYTRUDA con axitinib

KEYTRUDA en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de las esperadas de elevaciones de ALAT y ASAT grado 3 y 4, en comparación con la monoterapia con KEYTRUDA. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando los medicamentos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa KEYTRUDA y axitinib y considere la posibilidad de administrar corticosteroides según sea necesario

#### Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función renal y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual), suspenda KEYTRUDA por nefritis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

##### **Insuficiencia suprarrenal**

KEYTRUDA puede causar insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria). Para la insuficiencia suprarrenal de grado 2 o mayor, iniciar el tratamiento sintomático incluyendo reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y forma de administración).

##### **Hipofisitis**

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. La hipofisitis se puede presentar con síntomas agudos asociados con efecto de masa como ser cefalea, fotofobia, o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo). Iniciar terapias de reemplazo hormonal según las indicaciones. Suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y forma de administración).

**Diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética:** se ha reportado Diabetes Mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina según se indique clínicamente. Interrumpir KEYTRUDA dependiendo de la gravedad (Ver Posología y Forma de Administración).

**Desórdenes de la tiroides, incluidos hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis:** han sido reportados en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique con base en la evaluación

clínica) y signos y síntomas clínicos de desórdenes de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin la discontinuación del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o discontinúe la administración de KEYTRUDA por hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o inferior y se controlan con reemplazo hormonal, se puede considerar la continuación de KEYTRUDA.

#### Reacciones dermatológicas de mecanismo inmunológico

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA y administre corticoesteroides.

Se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), en pacientes tratados con KEYTRUDA, algunos de estos casos tuvieron consecuencias fatales. Suspenda KEYTRUDA en caso de signos y síntomas de SJS o TEN y refiera al paciente a que reciba atención especializada para evaluación clínica y tratamiento. Descontinúe permanentemente KEYTRUDA en caso de que el SJS o TEN sea confirmado.

#### Otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico

Las siguientes reacciones adversas de mecanismo inmunológico clínicamente significativas se produjeron a una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en los pacientes que recibieron KEYTRUDA o fueron reportados con el uso de otros anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Se han reportado casos graves o fatales para algunas de estas reacciones adversas.

**Cardíaca/vascular:** Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

**Sistema nervioso:** Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

**Ocular:** pueden producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden ser asociados con el desprendimiento de retina. Pueden ocurrir varios grados de discapacidad visual, incluida la ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas de mecanismo inmunológico, considere un síndrome similar a Vogt-Koyanagi-Harada, ya que puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

**Gastrointestinal:** pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

**Musculoesquelético y tejido conectivo:** miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida insuficiencia renal), artritis (1,5%), polimialgia reumática.

**Endocrino:** hipoparatiroidismo.

**Hematológico/Inmune:** anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órgano sólido.

### **Complicaciones de HSCT alogénico**

Ocurrieron complicaciones fatales o serias, en pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad-injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad veno-oclusiva hepática grave (VOD, por sus siglas en inglés) después de un condicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requirió esteroides (sin causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar del tratamiento intermedio entre el bloqueo PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico. Seguir de cerca a los pacientes para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir rápidamente. Considere el beneficio versus el riesgo de tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1 antes de o luego de un HSCT alogénico.

### **Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se administró en asociación con un análogo de talidomida y dexametasona**

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueantes de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

### **Toxicidad embrionofetal**

Basado en su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los modelos animales vinculan la vía de señalización de PD-1/PD-L1 con el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmunológica materna al tejido fetal. Advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y por 4 meses después de la última dosis.

### **Reacciones relacionadas con la infusión:**

Se han informado reacciones graves a la infusión, incluidas hipersensibilidad y anafilaxis las cuales se reportaron en 0,2% de 2799 pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por

signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo rigidez, escalofríos, respiración sibilante, prurito, rubefacción, erupción cutánea, hipotensión, hipoxemia y fiebre. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión por reacciones relacionadas con infusión leves (grado 1) o moderadas (grado 2). En caso de producirse reacciones relacionadas con la infusión grave (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4), detener la infusión y discontinuar en forma permanente el uso de KEYTRUDA.

### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Embarazo**

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, KEYTRUDA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se cuenta con datos de seres humanos que informen acerca de riesgo de toxicidad embriofetal. En los modelos animales, la vía de señalización de PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de tolerancia inmunológica materna al tejido fetal.

Se sabe que las IgG4 (inmunoglobulinas) humanas atraviesan la placenta; por lo tanto, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Evaluar a las mujeres embarazadas en relación con el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos de América, el riesgo basal estimado de defectos importantes de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados es del 2 a 4% y de 15 a 20% respectivamente.

#### **Lactancia**

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de pembrolizumab ya sea en leche animal o humana o sus efectos en niños en lactancia o en la producción de leche. Dado el potencial de reacciones adversas serias en niños en lactancia, advierta a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante 4 meses después de la dosis final.

#### **Mujeres y hombres en edad reproductiva**

##### **Pruebas de embarazo**

Verifique la presencia de un embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar KEYTRUDA (ver Uso en poblaciones específicas)

Anticoncepción

**KEYTRUDA puede causar daño fetal** si se administra a mujeres embarazadas (ver Advertencias y Precauciones de Uso, Uso en Poblaciones Específicas). Informar a las mujeres en edad reproductiva que deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

#### **Pacientes pediátricos**

Existe poca experiencia con KEYTRUDA en pacientes pediátricos. En un estudio, 40 pacientes pediátricos (16 niños de 2 a 12 años y adolescentes de 12 a 18 años) con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos avanzados, refractarios o recaídos, PD-L1 positivos recibieron KEYTRUDA

a la dosis de 2 mg / kg cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA por una mediana de 3 dosis (rango 1-17 dosis), con 34 pacientes (85%) recibiendo KEYTRUDA por 2 o más dosis. Las concentraciones de KEYTRUDA en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo régimen de 2 mg/Kg cada 3 semanas.

### **Pacientes geriátricos**

No se informaron diferencias globales en la tolerabilidad y eficacia entre los pacientes ancianos (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave.

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### **Reacciones adversas**

Se evaluó la tolerabilidad de KEYTRUDA en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración de tratamiento fue de 4.2 meses (intervalo de 1 día-30.4 meses), lo que incluye a 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Se interrumpió KEYTRUDA debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 5% de los pacientes. Se presentaron eventos adversos serios (SAE) relacionados con el tratamiento, informados hasta 90 días después de la última dosis, en 10% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. De estos SAE relacionados con el tratamiento, los más frecuentes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

### **Experiencia en estudios clínicos**

#### **Melanoma**

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente de KEYTRUDA en el estudio Keynote 006 se produjeron en el 9% de pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA en más de un paciente fueron colitis (1,4%), hepatitis autoinmune (0,7%), reacción alérgica (0,4%), polineuropatía (0,4%) e insuficiencia cardíaca (0,4%). Las reacciones adversas que causaron la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 21% de los pacientes; la más común ( $\geq 1\%$ ) fue diarrea (2,5%). Otras reacciones de importancia clínica que se produjeron en

$\geq 10\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron diarrea (26%), náuseas (21%) y prurito (17%). Las reacciones adversas ocurridas en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg en el estudio KEYNOTE-002 (pacientes con progresión de su

enfermedad luego de recibir tratamiento con Ipilimumab) fueron artralgia, dolor lumbar, tos y vitiligo. La reacción adversa más frecuente (informada en al menos 20% de los pacientes) fue prurito.

En general, el perfil de seguridad fue similar para todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab.

#### Tratamiento adyuvante del melanoma reseado

La seguridad de KEYTRUDA como agente único se investigó en KEYNOTE-054. Dos pacientes tratados con KEYTRUDA murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; las causas de muerte fueron la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y miositis autoinmune con insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas serias en el 25% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. En el 14% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA se produjeron reacciones adversas que provocaron una interrupción permanente; los más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron neumonitis (1,4%), colitis (1,2%) y diarrea (1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 19% de los pacientes; los más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron diarrea (2,4%), neumonitis (2%), aumento de ALAT (1,4%), artralgia (1,4%), aumento de ASAT (1,4%), disnea (1%) y fatiga (1%).

Las reacciones adversas que ocurrieron en Estadio IIB y IIC (Keynote-716) fueron similares a las que ocurrieron en 1011 pacientes con Melanoma Estadio III de Keynote-054 o en los 2799 pacientes con Melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

#### Carcinoma pulmonar de células no pequeñas

##### Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso metastático con pemetrexed y quimioterapia con platino

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 20% de los pacientes. Las reacciones adversas que más comúnmente causaron la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3%) y lesión renal aguda (2%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 53% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia (13%), astenia/fatiga (7%), anemia (7%), trombocitopenia (5%), diarrea (4%), neumonía (4%), aumento de la creatinina en sangre (3%), disnea (2%), neutropenia febril (2%), infección del tracto respiratorio superior (2%), ALAT incrementada (2%) y pirexia (2%).

##### Tratamiento de primera línea de NSCLC escamoso metastático con carboplatino y quimioterapia con paclitaxel o paclitaxel unido a proteínas

La seguridad de KEYTRUDA en combinación con carboplatino y la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel se evaluó en el Estudio KEYNOTE-407. KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 15% de los pacientes, sin un solo tipo de reacción adversa que representara a la mayoría. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 43% de los pacientes; los más comunes ( $\geq 2\%$ ) fueron trombocitopenia (20%), neutropenia (11%), anemia (6%), astenia (2%) y diarrea (2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia febril (6%), neumonía (6%) e infección del tracto urinario (3%).

Las reacciones adversas observadas en KEYNOTE-407 fueron similares a las observadas en KEYNOTE-189, con la excepción de que se observó un aumento en la incidencia de alopecia (47% vs 36%) y neuropatía periférica (31% vs 25%) en KEYTRUDA y brazo de quimioterapia comparado con el brazo de placebo y quimioterapia en KEYNOTE-407.

#### NSCLC previamente sin tratar

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en KEYNOTE-042, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (1:1), con control activo en 1251 pacientes con expresión de PD-L1 con NSCLC sin tratamiento previo, en estadio III, que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o NSCLC metastásico.

KEYTRUDA se discontinuó por reacciones adversas en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la interrupción permanente de KEYTRUDA fueron neumonitis (3,0%), muerte por causa desconocida (1,6%) y neumonía (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 33% de los pacientes; las reacciones adversas más comunes o las anomalías de laboratorio que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonitis (3,1%), neumonía (3,0%), hipotiroidismo (2,2%) y aumento de ALAT (2,0%). Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía (7%), neumonitis (3,9%), embolia pulmonar (2,4%) y derrame pleural (2,2%).

#### NSCLC previamente tratado

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en el KEYNOTE-010.

En el KEYNOTE-010, el perfil de reacciones adversas fue similar para las dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg; por lo tanto, el resumen de resultados de seguridad se presenta en un análisis combinado (n=682). El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de pacientes que recibieron KEYTRUDA. El evento adverso más común que provocó la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,8%). Reacciones adversas causando la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 23% de pacientes; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron diarrea (1%), fatiga (1,3%), neumonía (1%), elevación de enzimas hepáticas (1,2%), disminución del apetito (1,3%) y neumonitis (1%). Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en los pacientes que recibieron KEYTRUDA fueron fatiga (25%), diarrea (14%), astenia (11%) y pirexia (11%).

#### HNSCC

Entre los regímenes de dosificación (10 mg/kg cada 2 semanas o 200 mg cada 3 semanas); estos datos se combinaron. Las reacciones adversas más comunes (que se presentaron en  $\geq 20\%$  de pacientes) fueron fatiga, disminución del apetito y disnea. Las reacciones adversas que se presentaron en pacientes con HNSCC, por lo general, fueron similares a las que se observaron en pacientes con melanoma o NSCLC, con excepción del incremento en la incidencia de edema facial (10% todos los grados; 2,1% Grados 3-4) e hipotiroidismo de nueva aparición o empeorado.

#### cHL

Quince (15%) de los pacientes tuvieron alguna reacción adversa que requirió terapia sistémica de corticosteroides. Dieciséis por ciento de los pacientes tuvieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) incluyeron: neumonía, neumonitis, pirexia, disnea, enfermedad injerto contra huésped (GVHD) y herpes zoster.

Dos pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por GVHD luego del HSCT alogénico subsecuente; otro por shock séptico.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en  $<10\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA incluyeron reacciones a la infusión (9%), hipertiroidismo (3%), neumonitis (3%), uveítis y miositis (1% cada una), mielitis y miocarditis (0,5% cada una).

#### PMBCL

Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas que ocurrieron en  $>2\%$  de los pacientes incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardíaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%) y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. La discontinuación permanente de KEYTRUDA debido a una reacción adversa ocurrió en el 8% de los pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa ocurrió en el 15%. Veinticinco por ciento de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos.

#### Carcinoma urotelial

##### *Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir cisplatino*

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. Dieciocho (5%) pacientes murieron por causas distintas a la progresión. Cinco (1,4%) pacientes que fueron tratados con KEYTRUDA experimentaron sepsis que condujo a la muerte, y 3 (0,8%) pacientes experimentaron neumonía que condujo a la muerte. En el 22% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron: aumento de enzimas hepáticas, diarrea, infección del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, fatiga, dolor articular y neumonía. En el 42% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: infección del tracto urinario, hematuria, daño renal agudo, neumonía y uro sepsis.

En el 8 % de los pacientes ocurrieron reacciones adversas de mecanismo inmunológico que requirieron glucocorticoides sistémicos, en el 8% de los pacientes se requirió el uso de suplementación hormonal debido a reacciones adversas de mecanismo inmunológico y 5 % de los pacientes requirió al menos una dosis equivalente a  $\geq 40$  mg de prednisona oral.

#### Carcinoma urotelial previamente tratado

En el 8% de los pacientes KEYTRUDA fue discontinuado debido a reacciones adversas. La reacción adversa más común que condujo a la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue neumonitis

(1,9%). En el 20% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA; las más comunes ( $\geq 1\%$ ) fueron: infección del tracto urinario (1,1%), diarrea (1,5%) y colitis (1,1%). Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA) fueron: fatiga, dolor musculoesquelético, prurito, disminución del apetito, náuseas y erupción cutánea. En el 39% de los pacientes tratados con KEYTRUDA ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron: infección del tracto urinario, neumonía, anemia y neumonitis.

#### NMIBC de alto riesgo que no responde a BCG

KEYTRUDA se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente ( $>1\%$ ) que provocó la discontinuación permanente de KEYTRUDA fue la neumonitis (1,4%). Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de KEYTRUDA en el 22% de los pacientes; los más comunes ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (4%) e infección del tracto urinario (2%). Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes tratados con KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) en pacientes tratados con KEYTRUDA fueron neumonía (3%), isquemia cardíaca (2%), colitis (2%), embolia pulmonar (2%), sepsis (2%) e infección del tracto urinario (2%).

#### Cáncer Cervical

KEYTRUDA se suspendió debido a reacciones adversas en el 8% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 39% de las pacientes que recibieron KEYTRUDA. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas incluyeron: anemia (7%), fístula (4,1%), hemorragia (4,1%) e infecciones (4,1%).

#### Cáncer colorrectal ligado a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

Entre los 153 pacientes con CRC MSI-H o dMMR enrolados en KEYNOTE-177 (ver Estudios clínicos) tratados con KEYTRUDA, la mediana de duración de exposición a KEYTRUDA fue de 11,1 meses (rango: 1 día a 30,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con CRC MSI-H o dMMR fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

#### Cáncer gástrico

El análisis de seguridad del estudio KEYNOTE-811 incluyó a 217 pacientes con cáncer gástrico positivo para HER2 que recibieron KEYTRUDA 200 mg, trastuzumab y CAPOX (n = 189) o PF (n = 28) cada 3 semanas, en comparación con 216 pacientes que recibieron placebo., trastuzumab y CAPOX (n = 187) o FP (n = 29) cada 3 semanas (ver Estudios clínicos).

La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,8 meses (rango: 1 día a 17,7 meses)

Las características de la población fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 84), 43% de 65 años ó más; 81% hombres, 58% blancos, 35% asiáticos y 0,9% negros; 44% ; ECOG PS de 0 y 56% ECOG PS de 1.

KEYTRUDA y placebo se interrumpieron debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes de cada brazo. La reacción adversa más común que resultó en la suspensión permanente de KEYTRUDA fue neumonitis (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 58% de los pacientes, Las reacciones adversas ó anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA (>2%) fueron neutropenia (18%), trombocitopenia (12%), diarrea (6%), anemia (3,7%) hipopotasemia (3,7%) fatiga /astenia (3,2%), disminución del apetito (3,2%) aumento de ASAT (2,8%), aumento de bilirrubina en sangre (2,8%), neumonía (2,8%), aumento de ALAT 82,3%) y vómitos (2,3%).

En el grupo de KEYTRUDA frente a placebo, hubo una diferencia de incidencia >5% entre los pacientes tratados con KEYTRUDA frente a la atención estándar para la diarrea (53% vs 44%) y náuseas (49% vs 44%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos:

Hubo una diferencia de incidencia > 5% entre los pacientes tratados con KEYTRUDA versus el tratamiento estándar para el aumento de ALAT (34% vs 29%) y el aumento de creatinina (20% vs 10%). No hubo diferencias clínicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos.

### HCC

Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con HCC fueron generalmente similares a las de los pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único, con la excepción del aumento de la incidencia de ascitis (8%, grados 3-4) y hepatitis de mecanismo inmunológico (2,9%). Las anomalías de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron incremento de ASAT (20%), ALAT (9%) e hiperbilirrubinemia (10%).

### RCC

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3,3 % de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Estos incluyeron 3 casos de paro cardíaco, 2 casos de embolia pulmonar y 1 caso de insuficiencia cardíaca, muerte por causa desconocida, miastenias graves, miocarditis, gangrena de Fournier, mieloma de células plasmáticas, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 40% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Las reacciones adversas serias  $\geq 1\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib incluyeron hepatotoxicidad (7%), diarrea (4,2%), lesión renal aguda (2,3%), deshidratación (1%) y neumonitis (1%). La interrupción permanente debida a una reacción adversa de KEYTRUDA o axitinib ocurrió en el 31 % de los pacientes, el 13% sólo con KEYTRUDA, el 13 % sólo con axitinib y el 8% con ambos fármacos. La reacción adversa más común ( $>1\%$ ) que resultó en la interrupción permanente de KEYTRUDA, axitinib o la combinación fue hepatotoxicidad (13%), diarrea / colitis (1,9%), lesión renal aguda (1,6%) y accidente cerebrovascular (1,2%).

Ocurrieron interrupciones o reducciones de la dosis debido a una reacción adversa, excluyendo interrupciones temporales de las infusiones de KEYTRUDA debidas a reacciones relacionadas con la perfusión, en el 76% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. Esto incluye interrupción de KEYTRUDA en el 50% de los pacientes. Axitinib se interrumpió en el 64% de los pacientes y la dosis se redujo en el 22% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes ( $>10\%$ ) que resultaron en la interrupción de KEYTRUDA fueron hepatotoxicidad (14%) y diarrea (11,9%) y las reacciones adversas más comunes ( $>10\%$ ) que resultaron en interrupción o reducción de axitinib fueron hepatotoxicidad (21%), diarrea (19%) e hipertensión (18%).

Las reacciones adversas más comunes ( $>20\%$ ) en pacientes que recibieron KEYTRUDA y axitinib fueron diarrea, fatiga /astenia, hipertensión, hipotiroidismo, disminución del apetito, hepatotoxicidad, eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, estomatitis / inflamación mucosa, disfonía, erupción, tos y constipación.

Veintisiete por ciento (27%) de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a  $\geq 40$  mg diarios por una reacción adversa inmunitaria.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,3% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, incluyendo paro cardiorrespiratorio (0,9%), sepsis (0,9%) y un caso (0,3%) de arritmia, hepatitis autoinmune, disnea., crisis hipertensiva, aumento de creatinina en sangre, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome miasténico, miocarditis, nefritis, neumonitis, rotura aneurisma y hemorragia subaracnoidea.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron eventos hemorrágicos (5%), diarrea (4%), hipertensión (3%), infarto de miocardio (3%), neumonitis (3%), vómitos (3%), lesión renal aguda (2%), insuficiencia suprarrenal (2%), disnea (2%) y neumonía (2%).

La interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa ocurrió en el 37% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib; 29% solo KEYTRUDA, 26% solo lenvatinib y 13% ambos. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) que dieron lugar a la interrupción permanente de KEYTRUDA, lenvatinib o la combinación fueron neumonitis (3%), infarto de miocardio (3%), hepatotoxicidad (3%), lesión renal aguda (3%), erupción cutánea (3%) y diarrea (2%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 78% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib.

KEYTRUDA se interrumpió en el 55% de pacientes y ambos fármacos se interrumpieron en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 3\%$ ) que provocaron la interrupción de KEYTRUDA fueron diarrea (10%), hepatotoxicidad (8%), fatiga (7%), aumento de lipasa (5%), aumento de amilasa (4%), dolor musculoesquelético (3%), hipertensión (3%), erupción cutánea (3%), lesión renal aguda (3%) y disminución del apetito (3%).

### Cáncer esofágico

#### Tratamiento de primera línea del cáncer de esófago/unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación permanente de KEYTRUDA ( $\geq 1\%$ ) fueron neumonitis (1,6%), lesión renal aguda (1,1%) y neumonía (1,1%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 67% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia (19%), fatiga/astenia (8%), disminución del recuento de glóbulos blancos (5%), neumonía (5%), disminución del apetito (4,3%), anemia (3,2%), aumento de creatinina en sangre (3,2%), estomatitis (3,2%), malestar (3,0%), trombocitopenia (3%), neumonitis (2,7%), diarrea (2,4%), disfagia (2,2 %) y náuseas (2,2%).

#### Cáncer esofágico metastásico o recurrente localmente avanzado previamente tratados

Entre los 314 pacientes con cáncer de esófago enrolados en KEYNOTE-181 las reacciones adversas que ocurrieron fueron similares a las que sucedieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

### MCC

Entre los 50 pacientes con MCC enrolados en KEYNOTE-017 (ver Estudios Clínicos), la mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6,6 meses (rango de 1 día a 23,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requirió inmunosupresión no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con MCC fueron similares a las que ocurrieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único.

Las anormalidades de laboratorio (grados 3-4) que se produjeron con una mayor incidencia fueron elevación de ASAT (11%) e hiperglucemia (19%).

### Carcinoma endometrial

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib, incluida la perforación gastrointestinal, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) con hemorragia intraventricular y hemorragia intracraneal.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 52% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA y lenvatinib. Las reacciones adversas graves en  $\geq 3\%$  de los pacientes fueron hipertensión (9%), dolor

abdominal (6%), dolor musculoesquelético (5%), hemorragia (4%), fatiga (4%), náuseas (4%), estado de confusión, (4%), derrame pleural (4%), insuficiencia suprarrenal (3%), colitis (3%), disnea (3%) y pirexia (3%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas (Grado 1-4) en el 19% de los pacientes, independientemente de la acción tomada con lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 2\%$ ) que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron insuficiencia suprarrenal (2%), colitis (2%), pancreatitis (2%) y debilidad muscular (2%).

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ocurrieron en el 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron: fatiga (14%), diarrea (6%), disminución del apetito (6%), erupción (5%), insuficiencia renal (4%), vómitos. (4%), aumento de lipasa (4%), pérdida de peso (4%), náuseas (3%), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (3%), úlcera cutánea (3%), insuficiencia suprarrenal (2%), aumento de amilasa (2%), hipocalcemia (2%), hipomagnesemia (2%), hiponatremia (2%), edema periférico (2%), dolor musculoesquelético (2%), pancreatitis (2%) y síncope (2%).

#### Cáncer de TMB-H

La seguridad de KEYTRUDA se investigó en 105 pacientes con cáncer TMB-H enrolados en KEYNOTE- 158 (Ver Estudios Clínicos). La mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 4,9 meses (rango: 0,03 a 35,2 meses). Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer TMB-H

fueron similares a las que ocurrieron en pacientes con otros tumores sólidos que recibieron KEYTRUDA como agente único.

#### cSCC

Entre los 105 pacientes con cSCC enrolados en KEYNOTE-629 (Ver Estudios Clínicos), la mediana de la duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 5,8 meses (rango de 1 día a 16,1 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmunitaria o una afección médica que requiriera corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores no fueron elegibles. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cSCC fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con KEYTRUDA como agente único. Las anomalías de laboratorio (grados 3-4) que ocurrieron con una incidencia mayor incluyeron linfopenia (11%).

#### TNBC

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 2,5% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia, incluyendo paro cardiorrespiratorio (0,7%) y shock séptico (0,3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA en combinación con paclitaxel, paclitaxel unido a proteínas o gemcitabina y carboplatino. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron neumonía (2,9%), anemia (2,2%) y trombocitopenia (2%).

KEYTRUDA se suspendió por reacciones adversas en el 11% de los pacientes. Las reacciones

adversas más comunes que llevaron a la discontinuación permanente de KEYTRUDA ( $\geq 1\%$ ) fueron un aumento de ALAT (2,2%), aumento de ASAT (1,5%) y neumonitis (1,2%). Reacciones adversas que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA se produjeron en el 50% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia (22%), trombocitopenia (14%), anemia (7%), aumento de ALAT (6%), leucopenia (5%), aumento de ASAT (5%), disminución del recuento de glóbulos blancos (3,9%) y diarrea (2%).

### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra pembrolizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede ser engañosa.

Debido a que los niveles de pembrolizumab interfieren con los resultados del ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), se llevó a cabo un análisis de subgrupos en los pacientes con una concentración de pembrolizumab por debajo del nivel de tolerancia al fármaco del ensayo de anticuerpos antiproducido. En los estudios clínicos efectuados en pacientes tratados con pembrolizumab en dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 27 (2,1%) de 1289 pacientes evaluables obtuvieron una prueba positiva para los anticuerpos anti-pembrolizumab emergentes del tratamiento de los cuales seis (0,5%) pacientes tuvieron anticuerpos anti-pembrolizumab. No hubo evidencias de un perfil farmacocinético alterado o incremento de las reacciones a la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-pembrolizumab.

### **SOBREDOSIS:**

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel. 1722

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 2°C - 8°C. Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento luego de la dilución, ver: Posología y Forma de administración

**Antes de prescribir KEYTRUDA®, consulte la información para prescribir completa.**

**Fecha de Última revisión: 20/05/2022**