

## **KEYTRUDA®**

### **Pembrolizumab 100 mg/4ml (25 mg/ml)**

Solución para infusión – Vía intravenosa

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

#### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab. Cada ml de concentrado contiene 25 mg de pembrolizumab.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

#### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, con pH entre 5,2 y 5,8.

4.

##### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

###### Melanoma

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.

###### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico en adultos.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 1\%$  y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones

tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir KEYTRUDA.

#### Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma urotelial

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 10$ .

#### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

KEYTRUDA, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y

5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células

escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 1$ .

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 50\%$  y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1).

#### Carcinoma de células renales (CCR)

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos (ver sección 5.1).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos (ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas (para los criterios de selección, ver sección 5.1).

#### Cáncer colorrectal

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o con deficiencia del sistema de

reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) en adultos.

#### Carcinoma de esófago

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$  (ver sección 5.1).

#### Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

### Cáncer de endometrio (CE)

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y que no son candidatas a cirugía curativa o radioterapia.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

##### Pruebas de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con KEYTRUDA de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 se debe confirmar mediante una prueba validada (ver las secciones 4.1, 4.4, 4.8).

##### Pruebas de MSI-H/dMMR en pacientes con cáncer colorrectal

Para el tratamiento con KEYTRUDA en monoterapia, se recomienda la realización de pruebas de MSI-H/dMMR para determinar el estado tumoral utilizando una prueba validada para seleccionar los pacientes con cáncer colorrectal (ver las secciones 4.1).

##### Posología

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en monoterapia en pacientes pediátricos de 3 años de edad y mayores con LHc es 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg) cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Para utilizar en combinación, ver el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de los tratamientos administrados en combinación.

Los pacientes deben recibir tratamiento con KEYTRUDA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (y hasta la duración máxima del tratamiento si se especifica para una indicación). Se han observado respuestas atípicas (por ej. un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma o del CCR, KEYTRUDA se debe administrar hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o una duración del tratamiento de hasta un año.

*Suspensión temporal de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento (ver también*

*sección 4.4)*

No se recomiendan reducciones de la dosis de KEYTRUDA. KEYTRUDA se debe suspender

temporal o definitivamente para controlar las reacciones adversas tal como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas para KEYTRUDA**

<b>Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
Neumonitis	Grado 2	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grados 3 o 4 o recurrente de Grado 2	Suspender definitivamente
Colitis	Grados 2 o 3	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado 4 o recurrente de Grado 3	Suspender definitivamente
Nefritis	Grado 2 con creatinina > 1,5 a $\leq 3$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado $\geq 3$ con creatinina > 3 veces el LSN	Suspender definitivamente
Endocrinopatías	Insuficiencia suprarrenal e hipofisitis de Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva

	<p>Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática de Grados 3 o 4</p> <p>Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de Grado <math>\geq 3</math> (glucosa <math>&gt; 250</math> mg/dl o <math>&gt; 13,9</math> mmol/l) o asociada a cetoacidosis</p> <p>Hipertiroidismo de Grado <math>\geq 3</math></p>	<p>Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*</p> <p>Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario, en pacientes con endocrinopatías de Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.</p>
	Hipotiroidismo	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
<p>Hepatitis</p> <p><b>NOTA:</b> para pacientes con CCR tratados con <b>pembrolizumab en</b></p>	Grado 2 con la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) $> 3$ a 5 veces el LSN o la bilirrubina total $> 1,5$ a 3 veces el LSN	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
<b>Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
<p><b>combinación con axitinib</b> que presentan las enzimas hepáticas elevadas, ver directrices de dosis después de esta tabla.</p>	Grado $\geq 3$ con la AST o la ALT $> 5$ veces el LSN o la bilirrubina total $> 3$ veces el LSN	Suspender definitivamente
	En caso de metástasis hepática en estado basal con elevación de Grado 2 de la AST o la ALT, hepatitis con la AST o la ALT elevadas $\geq 50\%$ y ésta dura $\geq 1$ semana	Suspender definitivamente



Reacciones cutáneas	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grado 4 o confirmación de SSJ o NET	Suspender definitivamente
<b>Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario</b>	De acuerdo con la gravedad y tipo de la reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender temporalmente hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis de Grados 3 o 4 Encefalitis de Grados 3 o 4 Síndrome de Guillain-Barré de Grados 3 o 4	Suspender definitivamente
	Grado 4 o recurrente de Grado 3	Suspender definitivamente
<b>Reacciones adversas asociadas a la perfusión</b>	Grados 3 o 4	Suspender definitivamente

Nota: los grados de toxicidad son coherentes con los Criterios de Terminología Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute versión 4 (CTCAE del NCI v.4).

\* Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grados 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, KEYTRUDA se debe suspender definitivamente.

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis relacionada con el sistema inmunitario.

KEYTRUDA, en monoterapia o en tratamiento combinado, se debe suspender definitivamente por reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario de Grado 4 o recurrentes de Grado 3, a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1.

Solo en pacientes con LHc, KEYTRUDA se debe suspender temporalmente por toxicidad hematológica de Grado 4, hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

#### *KEYTRUDA en combinación con axitinib en CCR*

Para pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, ver el SmPC de axitinib para lo relacionado con la dosificación. Cuando se usa en combinación con pembrolizumab, se puede considerar el escalado de dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg, a intervalos de seis semanas o más.

*Para elevaciones de las enzimas hepáticas, en pacientes con CCR que son tratados con KEYTRUDA*

en combinación con axitinib:

- Si ALT o AST es  $\geq 3$  veces el LSN, pero  $< 10$  veces el LSN sin que la bilirrubina total concurrente sea  $\geq 2$  veces el LSN, KEYTRUDA y axitinib se deben suspender hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Se puede valorar un tratamiento con corticosteroides. Se puede valorar volver a administrar un único medicamento o volver a administrar ambos medicamentos de forma secuencial después de recuperarse. Si se vuelve a administrar axitinib, se puede valorar la reducción de dosis tal como indica el SmPC de axitinib.
- Si ALT o AST es  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, KEYTRUDA y axitinib se deben suspender de forma permanente y valorar el tratamiento con corticosteroides.

KEYTRUDA en combinación con Lenvatinib

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib interrumpa uno o ambos, o reduzca la dosis o interrumpa lenvatinib para el control de los eventos adversos, 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 2 se muestran las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio o RCC. Para información sobre la mediana de dosis y mediana de duración de la exposición a lenvatinib en RCC.

**Tabla 2: Reducciones de la Dosis Recomendadas de Lenvatinib para Reacciones Adversas**

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis	Segunda Reducción de Dosis	Tercera Reducción de Dosis
Carcinoma endometrial	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg una vez al día	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.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años (ver las secciones 4).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave (ver la sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años excepto en pacientes pediátricos con LHC. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8.

### Forma de administración

KEYTRUDA es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante perfusión durante 30 minutos. KEYTRUDA no se debe administrar como inyección intravenosa rápida (bolus).

Cuando KEYTRUDA se administra en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero KEYTRUDA.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de forma clara el nombre y el número de lote del producto administrado.

#### Determinación de la expresión de PD-L1

Al evaluar el estado de PD-L1 del tumor, es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para reducir al mínimo los resultados falsos negativos o falsos positivos.

#### Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

En pacientes que reciben pembrolizumab, se han producido reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, incluidos casos graves y mortales. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo. También se produjeron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la última dosis de pembrolizumab. Se pueden producir reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en más de un sistema/órgano simultáneamente.

En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se deben

administrar corticosteroides. Tras la mejoría a Grado  $\leq 1$ , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Pembrolizumab se podría reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, si la reacción adversa se recupera a Grado  $\leq 1$  y la dosis de corticosteroide se ha reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por toxicidad de la reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4, excepto por endocrinopatías que estén controladas con terapia hormonal sustitutiva (ver las secciones 4.2 y 4.8).

#### Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de

prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de neumonitis de Grado 3, Grado 4 o recurrente de Grado 2 (ver sección 4.2).

#### Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado colitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de colitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de colitis de Grado 2 o Grado 3 y se debe suspender definitivamente en caso de colitis de Grado 4 o recurrente de Grado 3 (ver sección 4.2). Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

#### Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado hepatitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función hepática (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a síntomas de hepatitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día (en caso de acontecimientos de Grado 2) y 1-2 mg/kg/día (en acontecimientos de Grado  $\geq 3$ ) de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, pembrolizumab se debe suspender temporalmente o suspender definitivamente (ver sección 4.2).

#### Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar

a los pacientes en cuanto a cambios en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de la creatinina, pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de nefritis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de nefritis de Grado 3 o Grado 4 (ver sección 4.2).

### Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Con el tratamiento con pembrolizumab se han observado endocrinopatías graves, tales como insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

En casos de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario podría ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva.

Se ha notificado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que recibieron pembrolizumab. También se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluido hipopituitarismo) y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otras terapias hormonales sustitutivas según esté clínicamente indicado. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis de Grado 2 hasta que el acontecimiento se haya controlado con terapia hormonal sustitutiva.



Pembrolizumab se debe suspender temporal o definitivamente por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática de Grados 3 o 4. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario (ver sección 4.2). Se debe vigilar la función hipofisaria y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1 y se debe suspender temporalmente pembrolizumab en casos de diabetes tipo 1 asociada con hiperglucemia o cetoacidosis de Grado  $\geq 3$ , hasta que se alcance el control metabólico (ver sección 4.2).

Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibieron pembrolizumab y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. El hipotiroidismo se ha notificado más frecuentemente en pacientes con CCECC que se han sometido a radioterapia previa. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipertiroidismo de Grado  $\geq 3$  hasta que se recupere a Grado  $\leq 1$ . Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario, en pacientes con endocrinopatías de Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente (ver las secciones 4.2 y 4.8).

#### Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado reacciones cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente por reacciones cutáneas de Grado 3 hasta que se recuperen a Grado  $\leq 1$  o suspender definitivamente por reacciones cutáneas de Grado 4 y se deben administrar corticosteroides (ver sección 4.2).

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Si hay sospecha de SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se debe derivar al paciente a una unidad

especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender definitivamente (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

*Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario*

En ensayos clínicos o en la experiencia tras la comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas, relacionadas con el sistema inmunitario: uveítis, artritis, miositis, miocarditis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, anemia hemolítica, sarcoidosis, encefalitis, mielitis, vasculitis, colangitis esclerosante, gastritis y cistitis no infecciosa (ver las secciones 4.2 y 4.8).

De acuerdo a la gravedad y tipo de reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente por acontecimientos de Grado 2 o Grado 3 y administrar corticosteroides.

Pembrolizumab se puede reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, si la reacción adversa se recupera a Grado  $\leq 1$  y la dosis del corticosteroide se ha reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré de Grados 3 o 4 (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### Reacciones adversas relacionadas con los trasplantes

#### *Rechazo de trasplantes de órganos sólidos*

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con pembrolizumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

#### *Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)*

##### TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab

Se han observado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y de enfermedad

veno-oclusiva hepática en pacientes con LHc sometidos a un TPH alogénico tras la exposición previa a pembrolizumab. Hasta que se disponga de nuevos datos, se deben valorar de forma detenida, caso por caso, los posibles beneficios del TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante (ver sección 4.8).

##### TPH alogénico previo al tratamiento con pembrolizumab

En pacientes con antecedentes de TPH alogénico, tras el tratamiento con pembrolizumab se ha notificado EICH aguda, incluida EICH mortal. Los pacientes que experimentaron EICH después de su trasplante, pueden tener un mayor riesgo de EICH después del tratamiento con pembrolizumab. Se debe valorar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de posible EICH en pacientes con antecedentes de TPH alogénico.

### Reacciones asociadas a la perfusión

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Por reacciones a la perfusión de Grados 3 o 4, se debe detener la perfusión y pembrolizumab se debe suspender definitivamente (ver sección 4.2). Los pacientes con reacción a la perfusión de Grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se

puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos.

#### Uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia, se debe usar con precaución en pacientes

≥ 75 años después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

#### Precauciones específicas de cada enfermedad

#### *Uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa basada en platino*

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con peores características pronósticas y/o enfermedad agresiva. En el

carcinoma urotelial, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 2 meses con pembrolizumab comparado con la quimioterapia (ver sección 5.1). Los factores asociados con las muertes tempranas fueron la progresión rápida de la enfermedad con el tratamiento previo con platino y las metástasis hepáticas.

*Uso de pembrolizumab en carcinoma urotelial en pacientes que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$*

Las características basales y las características pronósticas de la enfermedad en la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes candidatos a una combinación basada en carboplatino, en los que el beneficio ha sido evaluado en un ensayo comparativo (KEYNOTE-361). En el ensayo KEYNOTE-361, se observó un mayor número de muertes los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia, con pembrolizumab en monoterapia en comparación con la quimioterapia. No se pudieron identificar factores específicos asociados con las muertes tempranas. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que son candidatos a quimioterapia en combinación basada en carboplatino. El ensayo KEYNOTE-052 también incluyó pacientes candidatos a quimioterapia en monoterapia, para los que no hay datos aleatorizados disponibles. Además, no se dispone de datos de seguridad y eficacia en pacientes más debilitados (p. ej. estado funcional ECOG 3), no considerados candidatos a quimioterapia. En ausencia de estos datos, pembrolizumab se debe usar con precaución en esta población después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual.

*Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM*

En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes (ver las secciones 4.2 y 4.8). No se dispone de una comparación directa de pembrolizumab cuando se usa en combinación con quimioterapia frente a pembrolizumab en monoterapia.

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con CPNM no tratados previamente cuyos tumores expresen PD-L1.

En el ensayo KEYNOTE-042, se observó un mayor número de muertes los 4 meses posteriores al inicio del tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia, con pembrolizumab en monoterapia en comparación con la quimioterapia.

*Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCECC*

En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con CCECC cuyos tumores expresen PD-L1.

*Uso de pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma*

Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia de reacciones adversas graves en pacientes de  $\geq 75$  años. Los datos de seguridad de pembrolizumab en el contexto adyuvante del melanoma en pacientes  $\geq 75$  años son limitados.

*Uso de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR*

Cuando pembrolizumab se administra con axitinib, se han notificado elevaciones de ALT y AST de Grados 3 y 4 con unas frecuencias más altas que las esperadas en pacientes con CCR avanzado (ver sección 4.8). Se deben vigilar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se puede valorar una mayor frecuencia de control de las enzimas hepáticas en

comparación con el uso de los medicamentos en monoterapia. Se deben seguir para ambos medicamentos las guías de manejo clínico (ver sección 4.2 del SmPC de axitinib).

#### Uso de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H/dMMR

En el ensayo KEYNOTE-177, las tasas de riesgo para los acontecimientos de supervivencia global fueron mayores con pembrolizumab comparado con quimioterapia durante los primeros 4 meses de tratamiento, seguido de un beneficio a largo plazo de la supervivencia con Pembrolizumab.

#### Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes con los siguientes problemas: metástasis activas en el SNC; estado funcional ECOG  $\geq 2$  (excepto para carcinoma urotelial y CCR); infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad autoinmune sistémica activa; enfermedad pulmonar intersticial; neumonitis previa que precisa tratamiento con corticosteroides sistémicos; antecedentes de hipersensibilidad grave a otros anticuerpos monoclonales; que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor y antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario, debidas al tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de Grado 4 o de Grado 3 que requirió tratamiento con corticosteroides ( $> 10$  mg/día de prednisona o equivalente) durante más de 12 semanas. Los pacientes con infecciones activas fueron excluidos de los ensayos clínicos y se requirió el tratamiento de la infección antes de recibir pembrolizumab. Los pacientes con infecciones activas que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron controlados con tratamiento médico adecuado. Los pacientes con anomalías, clínicamente significativas en el estado basal, renales (creatinina  $> 1,5$  x LSN) o hepáticas (bilirrubina  $> 1,5$  x LSN, ALT, AST  $> 2,5$  x LSN en ausencia de metástasis hepáticas) fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que la información en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática de moderada a grave es limitada.

Los datos sobre la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes con melanoma ocular son limitados.

Después de considerar cuidadosamente el potencial aumento del riesgo, se puede usar pembrolizumab con un control médico adecuado en estos pacientes.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Sin embargo, se puede usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con

pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4). Los corticosteroides también se pueden usar como medicación previa, cuando pembrolizumab se usa en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pembrolizumab y hasta al menos 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab.



## Embarazo

No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de la pérdida fetal (ver sección 5.3). Estos resultados indican un posible riesgo, de acuerdo a su mecanismo de acción, de que la administración de pembrolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G4 (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, siendo una IgG4, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con pembrolizumab.

## Lactancia

Se desconoce si pembrolizumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

## Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. No hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, de acuerdo a los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de pembrolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En algunos pacientes, se han notificado mareo y fatiga después de la administración de pembrolizumab (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab

(ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo). Las frecuencias incluidas a continuación y en la Tabla 2 se basan en todas las reacciones adversas medicamentosas notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad por el investigador.

#### *Pembrolizumab en monoterapia (ver sección 4.2)*

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 7.148 pacientes con melanoma avanzado, melanoma en estadio III resecado (tratamiento adyuvante), CPNM, LHc, carcinoma urotelial, CCECC, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, gástrico, de intestino delgado,

biliar, pancreático, o tratamiento adyuvante de CCR en cuatro dosis (2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, la mediana del tiempo de observación fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 39 meses) y las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (31%), diarrea (22%) y náuseas (21%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de Grados 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión (ver sección 4.4). La incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1.480) fue del 36,1% para todos los Grados y del 8,9% para Grados 3-5 y, en el contexto metastásico (n=5.375) fue del 24,2% para todos los Grados y del 6,4% para Grados 3-5. No se identificaron nuevas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en el contexto adyuvante.

*Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (ver sección 4.2)*

Cuando pembrolizumab se administre en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes del tratamiento en combinación, antes de iniciar el tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos en 2.033 pacientes con CPNM, CCECC, carcinoma de esófago o CMTN que recibieron 200 mg, 2 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (52%), náuseas (52%), fatiga (37%), estreñimiento (34%), neutropenia (33%), diarrea (32%), apetito disminuido (30%) y vómitos (28%). La incidencia de reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con CPNM fue del 67% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 66% con la quimioterapia sola, en pacientes con CCECC fue del 85% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 84% con la quimioterapia más cetuximab, en pacientes con carcinoma de esófago fue del 86% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 83% con la quimioterapia sola, y en pacientes con CMTN fue del 78% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 74% con la quimioterapia sola.

*Pembrolizumab en combinación con un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITK) (ver sección 4.2)*

Cuando pembrolizumab se administre en combinación con axitinib o lenvatinib, consulte el SmPC de axitinib o lenvatinib antes del inicio del tratamiento. Para información adicional de seguridad sobre lenvatinib relacionada con el CCR avanzado, ver el SmPC de Kisplyx, y para el CE avanzado, ver el SmPC de Lenvima. Para información adicional de seguridad sobre axitinib y la elevación de las enzimas hepáticas, ver también la sección 4.4.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib en CCR avanzado y en combinación con lenvatinib en CE avanzado en ensayos clínicos, en un total de

1.456 pacientes con CCR avanzado o CE avanzado que recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas con axitinib 5 mg dos veces al día o con lenvatinib 20 mg una vez al día, según correspondía. En estas poblaciones de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (58%), hipertensión (54%), hipotiroidismo (46%), fatiga (41%), apetito disminuido (40%),

náuseas (40%), artralgia (30%), vómitos (28%), peso disminuido (28%), disfonía (28%), dolor

abdominal (28%), proteinuria (27%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (26%),

erupción (26%), estomatitis (25%), estreñimiento (25%), dolor musculoesquelético (23%),

cefalea (23%) y tos (21%). Las reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con CCR fueron el 80% para pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib y el 71% para sunitinib en monoterapia. En pacientes con CE, las reacciones adversas de Grados 3-5 fueron el 89% para pembrolizumab en combinación con lenvatinib y el 73% para la quimioterapia sola.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia u otros medicamentos antitumorales o notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy

frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas que se sabe que se producen con pembrolizumab o con los componentes del tratamiento en combinación administrados solos, pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso aunque estas reacciones no fueran notificadas en los ensayos clínicos del tratamiento en combinación.

Para información adicional de seguridad cuando pembrolizumab se administra en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes del tratamiento en combinación.

**Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab\***

	<b>Monoterapia</b>	<b>En combinación con quimioterapia</b>	<b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Muy frecuentes		neumonía	infección del tracto urinario
Frecuentes	neumonía		neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Muy frecuentes	anemia	neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia	anemia
Frecuentes	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febril, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Poco frecuentes	leucopenia, eosinofilia	eosinofilia	eosinofilia
Raras	trombocitopenia inmune, anemia hemolítica, aplasia eritrocitaria pura, linfocitosis hemofagocítica		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Frecuentes	reacción asociada a la perfusión <sup>a</sup>	reacción asociada a la perfusión <sup>a</sup>	reacción asociada a la perfusión <sup>a</sup>
Poco frecuentes	sarcoidosis		
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos		
<b>Trastornos endocrinos</b>			
Muy frecuentes	hipotiroidismo <sup>b</sup>	hipotiroidismo	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo	hipertiroidismo <sup>c</sup>	insuficiencia suprarrenal <sup>f</sup> , hipertiroidismo, tiroiditis <sup>e</sup>
Poco frecuente	insuficiencia suprarrenal <sup>f</sup> ,	insuficiencia suprarrenal <sup>f</sup> ,	hipofisitis <sup>d</sup>

s	hipofisitis <sup>d</sup> , tiroiditis <sup>e</sup>	hipofisitis <sup>d</sup> , tiroiditis <sup>e</sup>	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Muy frecuentes	apetito disminuido	hipocalcemia, apetito disminuido	apetito disminuido
Frecuentes	hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia	hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1 <sup>g</sup>	diabetes mellitus tipo 1	diabetes mellitus tipo 1 <sup>g</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Muy frecuentes		insomnio	
Frecuentes	insomnio		insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica, cefalea, mareo	cefalea, disgeusia
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia	letargia, disgeusia	mareo, neuropatía periférica, letargia
Poco frecuentes	epilepsia	epilepsia	síndrome miasténico <sup>h</sup> , encefalitis <sup>j</sup>
	<b>Monoterapia</b>	<b>En combinación con quimioterapia</b>	<b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>
Raras	síndrome de Guillain-Barré <sup>i</sup> , encefalitis <sup>j</sup> , mielitis <sup>k</sup> , síndrome miasténico <sup>h</sup> , meningitis (aséptica) <sup>l</sup>	encefalitis, síndrome de Guillain-Barré <sup>i</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>			
Frecuentes	ojo seco	ojo seco	ojo seco
Poco frecuentes	uveítis <sup>m</sup>		uveítis <sup>m</sup>
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	uveítis	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Frecuentes	arritmia cardiaca <sup>†</sup> (que	arritmia cardiaca <sup>†</sup> (que	arritmia cardiaca <sup>†</sup> (que

	incluye fibrilación auricular)	incluye fibrilación auricular)	incluye fibrilación auricular)
Poco frecuentes	miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis	miocarditis <sup>n</sup> , derrame pericárdico, pericarditis	miocarditis, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	hipertensión	
Poco frecuentes		vasculitis <sup>o</sup>	vasculitis <sup>o</sup>
Raras	vasculitis <sup>o</sup>		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Muy frecuentes	disnea, tos	disnea, tos	disnea, tos
Frecuentes	neumonitis <sup>p</sup>	neumonitis <sup>p</sup>	neumonitis <sup>p</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Muy frecuentes	diarrea, dolor abdominal <sup>q</sup> , náuseas, vómitos, estreñimiento	náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal <sup>q</sup> , estreñimiento	diarrea, dolor abdominal <sup>q</sup> , náuseas, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	colitis <sup>r</sup> , boca seca	colitis <sup>r</sup> , boca seca, gastritis	colitis <sup>r</sup> , pancreatitis <sup>s</sup> , gastritis, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis <sup>s</sup> , gastritis, ulceración gastrointestinal <sup>t</sup>	pancreatitis <sup>s</sup> , ulceración gastrointestinal <sup>t</sup>	ulceración gastrointestinal <sup>t</sup>
Raras	perforación de intestino delgado		perforación de intestino delgado
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Frecuentes		hepatitis <sup>u</sup>	hepatitis <sup>u</sup>
Poco frecuentes	hepatitis <sup>u</sup>		
Raras	colangitis esclerosante	colangitis esclerosante	

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes	prurito <sup>v</sup> , erupción <sup>w</sup>	alopecia, erupción <sup>w</sup> , prurito <sup>v</sup>	erupción <sup>w</sup> , prurito <sup>v</sup>
Frecuentes	reacciones cutáneas graves <sup>x</sup> , eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo <sup>y</sup> , alopecia, eczema, dermatitis acneiforme	reacciones cutáneas graves <sup>x</sup> , eritema, dermatitis, piel seca	reacciones cutáneas graves <sup>x</sup> , dermatitis, piel seca, eritema, dermatitis acneiforme, alopecia
	<b>Monoterapia</b>	<b>En combinación con quimioterapia</b>	<b>En combinación con axitinib o lenvatinib</b>
Poco frecuentes	psoriasis, queratosis liquenoide <sup>z</sup> , pápula, cambios de color del pelo	psoriasis, eczema, queratosis liquenoide, dermatitis acneiforme, vitíligo <sup>y</sup>	eczema, queratosis liquenoide <sup>z</sup> , psoriasis, vitíligo <sup>y</sup> , pápula, cambios de color del pelo
Raras	síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, necrólisis epidérmica tóxica	eritema nudoso, pápula, cambios de color del pelo	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético <sup>aa</sup> , artralgia	dolor musculoesquelético <sup>aa</sup> , artralgia	artralgia, dolor musculoesquelético <sup>a</sup> , miositis <sup>bb</sup> , dolor en una extremidad
Frecuentes	dolor en una extremidad, miositis <sup>bb</sup> , artritis <sup>cc</sup>	miositis <sup>bb</sup> , dolor en una extremidad, artritis <sup>cc</sup>	artritis <sup>cc</sup>
Poco frecuentes	tenosinovitis <sup>dd</sup>	tenosinovitis <sup>dd</sup>	tenosinovitis <sup>dd</sup>
Raras	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren	síndrome de Sjögren
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Frecuentes		lesión renal aguda	nefritis <sup>ee</sup>
Poco frecuentes	nefritis <sup>ee</sup>	nefritis <sup>ee</sup>	
Raras	cistitis no infecciosa		cistitis no infecciosa
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			



Muy frecuentes	fatiga, edema <sup>ff</sup> , pirexia, astenia,	fatiga, pirexia, edema <sup>ff</sup> , astenia,	fatiga, edema <sup>ff</sup> , pirexia, astenia,
Frecuentes	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos	enfermedad de tipo gripal, escalofríos
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Muy frecuentes		alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada	lipasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada	hipercalcemia, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, bilirrubina elevada en sangre	amilasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia
Poco frecuentes	amilasa elevada	amilasa elevada	

\*Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en la Tabla 2 pueden no ser totalmente atribuibles a pembrolizumab en monoterapia, sino también incluir contribuciones de la enfermedad subyacente o de otros medicamentos usados en combinación.

†Basado en una consulta estándar que incluye bradiarritmias y taquiarritmias.

Los siguientes términos representan a un grupo de acontecimientos relacionados que describen a una enfermedad más que a un acontecimiento aislado:

- a. reacción asociada a la perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión y síndrome de liberación de citocina)
- b. hipotiroidismo (mixedema)
- c. hipertiroidismo (enfermedad de Basedow)
- d. hipofisitis (hipopituitarismo, hipofisitis linfocítica)
- e. tiroiditis (tiroiditis autoinmune, trastorno de tiroides y tiroiditis aguda)
- f. insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria)
- g. diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)
- h. síndrome miasténico (miastenia gravis, incluida la exacerbación)
- i. síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante)
- j. encefalitis (encefalitis autoinmune, encefalitis no infecciosa)
- k. mielitis (mielitis transversa)
- l. meningitis aséptica (meningitis, meningitis no infectiva)
- m. uveítis (coriorretinitis, iritis e iridociclitis)
- n. miocarditis (miocarditis autoinmune)
- o. vasculitis (vasculitis del sistema nervioso central, aortitis, arteritis de células gigantes)
- p. neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizativa, neumonitis inmunomediada)
- q. dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen)
- r. colitis (colitis microscópica, enterocolitis, enterocolitis hemorrágica, colitis autoinmune y enterocolitis inmunomediada)
- s. pancreatitis (pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda y pancreatitis inmunomediada)
- t. ulceración gastrointestinal (úlceras gástrica y úlcera duodenal)
- u. hepatitis (hepatitis autoinmunitaria, hepatitis inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis aguda)
- v. prurito (urticaria, urticaria papular y prurito genital)
- w. erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital)
- x. reacciones cutáneas graves (dermatitis exfoliativa generalizada, erupción exfoliativa, pénfigo y las siguientes reacciones de Grado  $\geq 3$ : dermatosis neutrófila aguda febril, contusión, úlcera de decúbito, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, eritema multiforme, ictericia, liquen plano, liquen plano oral, penfigoide, prurito, prurito genital, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustular, lesión de la piel, necrosis de la piel y erupción cutánea tóxica)
- y. vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)
- z. queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)
- aa. dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de

- espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis)
- bb. miositis (mialgia, miopatía, miositis necrotizante, polimialgia reumática y rabdomiolisis)
  - cc. artritis (hinchazón articular, poliartritis y derrame articular)
  - dd. tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso)
  - ee. nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa)
  - ff. edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital)

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se basan en pacientes que recibieron pembrolizumab en cuatro dosis (2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas, 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas) en ensayos clínicos (ver sección 5.1). Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

#### **Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4)**

##### *Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario*

Se produjo neumonitis en 314 (4,4%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 138 (1,9%),

80 (1,1%), 19 (0,3%) y 9 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3,7 meses (rango, 2 días a 27,2 meses). La mediana de duración fue de 2,0 meses (rango, 1 día a 51,0+ meses). La neumonitis se produjo más frecuentemente en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (8,1%) que en pacientes que no recibieron radiación torácica previa (4,1%). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 129 (1,8%) pacientes y se resolvió en 188 pacientes, 6 con secuelas.

En pacientes con CPNM, se produjo neumonitis en 160 (5,7%), incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5

en 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) y 10 (0,4%) pacientes, respectivamente. En pacientes con CPNM, se produjo neumonitis en el 8,9% con antecedentes de radiación torácica previa. En pacientes con LHc, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) osciló entre 5,2% y 10,8% para pacientes con LHc en el ensayo KEYNOTE-087 (n=210) y en el ensayo KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

#### *Colitis relacionada con el sistema inmunitario*

Se produjo colitis en 140 (2,0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 42 (0,6%), 74 (1,0%) y 6 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4,5 meses (rango, 2 días a 24,3 meses). La mediana de duración fue de 1,0 mes (rango, 1 día a 45,2+ meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 41 (0,6%) pacientes y se resolvió en 115 pacientes, 2 con secuelas. En pacientes con cáncer colorrectal tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=153), la incidencia de colitis fue de 6,5% (todos los Grados) con 2,0% de Grado 3 y 1,3% de Grado 4.

#### *Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario*

Se produjo hepatitis en 70 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 11 (0,2%),

47 (0,7%) y 8 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 3,9 meses (rango, 8 días a 26,3 meses). La mediana de duración fue de 1,2 meses (rango, 1 día a 22,5+ meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 29 (0,4%) pacientes y se resolvió en 54 pacientes.

#### *Nefritis relacionada con el sistema inmunitario*

Se produjo nefritis en 30 (0,4%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 8 (0,1%), 16 (0,2%) y 2 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 4,6 meses (rango, 12 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 6,9 meses (rango, 6 días a 28,2+ meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 13 (0,2%) pacientes y se resolvió en 18 pacientes, 5 con secuelas. En pacientes con CPNM no escamoso tratados con pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=488), la incidencia de nefritis fue de 1,4% (todos los Grados) con 0,8% de Grado 3 y 0,4% de Grado 4.

#### *Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario*

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 62 (0,9%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 27 (0,4%), 27 (0,4%) y 4 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 5,5 meses (rango, 1 día a 23,7 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango, 3 días a 40,1+ meses). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 10 (0,1%) pacientes y se resolvió en 24 pacientes, 10 con secuelas.

Se produjo hipofisitis en 40 (0,6%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en

15 (0,2%),

21 (0,3%) y 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 5,9 meses (rango, 1 día a 17,7 meses). La mediana de duración fue de 3,3 meses (rango, 3 días a 48,1+ meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 10 (0,1%) pacientes y se resolvió en 19 pacientes, 8 con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 344 (4,8%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 93 (1,3%) y 8 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 23,2 meses). La mediana de duración fue de 1,6 meses (rango, 4 días a 43,1+ meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 3 (<0,1%) pacientes y se resolvió en 282 (82,0%) pacientes, 11 con secuelas. En pacientes con CCR y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1.480), la incidencia de hipertiroidismo fue del 10.9%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Se produjo hipotiroidismo en 856 (12,0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 630 (8,8%) y 8 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la

aparición de hipotiroidismo fue de 3,4 meses (rango, 1 día a 25,9 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango, 2 días a 62,9+ meses). Cuatro pacientes (0,1%) discontinuaron pembrolizumab debido a hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en 199 (23,2%) pacientes, 16 con secuelas. En pacientes con LHc (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, de la que todos los casos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes con CCECC tratados con pembrolizumab en monoterapia (n=909), la incidencia de hipotiroidismo fue de 16,1% (todos los Grados), con 0,3% de Grado 3. En pacientes con CCECC tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15,2%, de los cuales todos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib (n=1.456), la incidencia de hipotiroidismo fue de 46,2% (todos los Grados) con 0,8% de Grado 3 o 4. En pacientes con CCR y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1.480), la incidencia de hipotiroidismo fue del 17,7%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

#### *Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario*

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario en 116 (1,6%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 5 en 11 (0,2%), 91 (1,3%) y 1 (<0,1%)

pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 3,3 meses (rango, 3 días a 25,5 meses). La mediana de duración fue de 1,9 meses (rango, 1 día a 47,1+ meses). Las reacciones cutáneas graves condujeron a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 15 (0,2%) pacientes. Las reacciones cutáneas graves se resolvieron en 83 pacientes, 2 con secuelas.

Se han observado casos raros de SSJ y NET, algunos de ellos con desenlace mortal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Complicaciones del TPH alogénico en LHc

En el ensayo KEYNOTE-013, de 14 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 6 pacientes notificaron EICH aguda y 1 paciente notificó EICH crónica, sin ser ninguno de los casos mortal. Dos pacientes sufrieron enfermedad veno-oclusiva hepática, siendo uno de los casos mortal. Un paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

En el ensayo KEYNOTE-087, de 32 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 16 pacientes notificaron EICH aguda y 7 pacientes notificaron EICH crónica, siendo dos de los casos mortales. Ningún paciente sufrió enfermedad veno-oclusiva hepática. Ningún paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

En el ensayo KEYNOTE-204, de 14 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 8 pacientes notificaron EICH aguda y 3 pacientes notificaron EICH crónica, sin ser ninguno de los casos mortal. Ningún paciente sufrió enfermedad veno-oclusiva hepática. Un paciente sufrió síndrome del injerto postrasplante.

#### Enzimas hepáticas elevadas cuando pembrolizumab se combina con axitinib en CCR

En un ensayo clínico con pacientes con CCR, no tratados previamente, que recibieron pembrolizumab en combinación con axitinib, se observó una

incidencia más alta de lo esperado en ALT elevada (20%) y AST elevada (13%) de Grados 3 y 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT elevada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4,

n=116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con ALT elevada recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, a 92 (84%) se les volvió a administrar pembrolizumab (3%) o axitinib (31%) en monoterapia, o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvieron recidiva de ALT  $> 3$  veces el LSN, y de estos pacientes con recurrencia de ALT  $> 3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo acontecimientos hepáticos de Grado 5.

### Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 9,9% para linfocitos disminuidos, 7,9% para sodio disminuido, 6,2% para hemoglobina disminuida, 5,5% para glucosa elevada, 5,4% para fosfato disminuido, 3,3% para ALT elevada, 3,2% para AST elevada, 2,7% para fosfatasa alcalina elevada, 2,4% para potasio disminuido, 2,1% para potasio elevado, 2,0% para neutrófilos disminuidos, 1,9% para plaquetas disminuidas, 1,9% para calcio elevado, 1,8% para bilirrubina elevada, 1,5% para albúmina disminuida, 1,5% para calcio disminuido, 1,4% para creatinina elevada, 1,0% para glucosa disminuida, 0,9% para leucocitos disminuidos, 0,8% para magnesio elevado, 0,5% para hemoglobina elevada, 0,5% para sodio elevado y 0,2% para magnesio disminuido.

En pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con quimioterapia, el porcentaje de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grados 3 o 4 fue el siguiente: 37,7% para neutrófilos disminuidos, 25,8% para linfocitos disminuidos, 25,2% para leucocitos disminuidos, 20,3% para hemoglobina disminuida, 13,3% para plaquetas disminuidas, 11,3% para sodio disminuido, 8,9% para fosfato disminuido, 7,2% para potasio disminuido, 6,7% para glucosa elevada, 5,8% para ALT elevada, 5,4% para AST elevada, 3,6% para calcio disminuido, 3,4% para potasio elevado, 2,8% para albúmina disminuida, 2,7% para creatinina elevada, 2,3% para fosfatasa alcalina elevada, 1,9% para bilirrubina elevada, 1,7% para calcio elevado, 1,0% para glucosa disminuida, 0,6% para sodio elevado y 0,1% para hemoglobina elevada.

En los pacientes tratados con pembrolizumab en combinación con axitinib o lenvatinib, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el estado basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 23,0% para lipasa elevada (no medida en los pacientes tratados con pembrolizumab y axitinib), 12,0% para linfocitos disminuidos, 11,4% para sodio disminuido, 11,2% para amilasa elevada, 11,2% para triglicéridos elevados, 10,4% para ALT elevada, 8,9% para AST elevada, 7,8% para glucosa elevada, 7,3% para fósforo disminuido, 6,8% para fosfato disminuido, 6,1% para potasio disminuido, 5,1% para potasio elevado, 4,5% para colesterol elevado, 4,4% para creatinina elevada, 4,2% para hemoglobina disminuida, 4,0% para magnesio disminuido, 3,5% para neutrófilos disminuidos, 3,1% para fosfatasa alcalina elevada, 3,0% para plaquetas disminuidas, 2,8% para bilirrubina elevada, 2,2% para calcio disminuido, 1,7% para glóbulos blancos disminuidos, 1,6% para magnesio elevado, 1,5% para protrombina INR elevada, 1,4% para glucosa disminuida, 1,2% para albúmina disminuida, 1,2% para calcio elevado, 0,4% para sodio aumentado y 0,1% para hemoglobina elevada.

### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas o 10 mg/kg de peso corporal cada dos o tres semanas en monoterapia, 36 (1,8%) de 2.034 pacientes evaluables dio positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab, de los cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra



pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes.

#### Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab como monoterapia en 161 pacientes pediátricos de

9 meses a 17 años con melanoma avanzado, linfoma o tumores sólidos PD-L1 positivos avanzados, en recaída o refractarios en dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en el ensayo de Fase I/II KEYNOTE-051. La población con LHC (n=22) incluyó a pacientes de 11 a 17 años. De manera general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos tratados con pembrolizumab. Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos) fueron pirexia (33%), vómitos (30%), cefalea (26%), dolor abdominal (22%), anemia (21%), tos (21%) y estreñimiento (20%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en monoterapia fueron de gravedad Grados 1 o 2. Setenta y seis (47,2%) pacientes tuvieron 1 o más reacciones adversas de Grados 3 a 5, de los cuales 5 (3,1%) pacientes tuvieron 1 o más reacciones

adversas que derivaron en muerte. Las frecuencias se basan en todas las reacciones adversas medicamentosas notificadas, con independencia de la evaluación de causalidad por el investigador.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### **4.9 Sobredosis**

No hay información acerca de la sobredosis con pembrolizumab.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado.