KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES Y USOS TERAPÉUTICOS

KEYTRUDA® está indicado para:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (de 12 años y mayores) con melanoma Estadio IIB o IIC que se hayan sometido a resección completa.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con compromiso de ganglios linfáticos, quienes se han sometido a resección completa.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *por las siglas en inglés para non-small cell lung carcinoma*) no escamoso, metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés para *tumor proportion score*) ≥1%, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK, y es:

- Estadio III donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o
- Metastásico

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS ≥1%, determinada por una prueba validada y que han recibido quimioterapia que contiene platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deberán haber recibido previamente tratamiento para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en Estadios II, IIIA o IIIB (T3-4N2) en combinación con quimioterapia que contenga platino como tratamiento neoadyuvante y después continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para head and neck squamous cell carcinoma), metastásico o recurrente irresecable.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para head and neck squamous cell carcinoma), metastásico o recurrente irresecable cuyos tumores expresan PD-L1 [(CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico
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 está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino y cuyos tumores expresan PD- L1 [Puntuación Positiva Combinada (CPS, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) ≥ 10], determinado por una prueba validada, o en pacientes que no son elegibles para cualquier quimioterapia que contiene platino, independientemente de su estatus de PD-L1. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC por las siglas en inglés para, non-muscle invasive bladder cancer), de alto riesgo, sin respuesta al Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), con carcinoma in situ (CIS) con o sin tumores papilares que son inelegibles para cistectomía o han decidido no someterse a ella.

Cáncer Gástrico

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-negativo localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥1]

KEYTRUDA, en combinación con trastuzumab, quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥1] según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica recurrente localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS, por las siglas en inglés para Combined Positive Score) ≥1], determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de dos o más líneas previas de tratamiento, incluyendo quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino y si es adecuado, tratamiento dirigido a HER2/neu.

Cáncer 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 ≥ 10.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de esófago localmente

avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una o más líneas previas de terapia sistémica.

Cáncer colorrectal
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) con MSI H o dMMR irresecable o metastásico.

Carcinoma de las vías biliares
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de las vías biliares (BTC por sus siglas en inglés, Biliary Tract Carcinoma) localmente avanzado no resecable o metastásico.

Cáncer Cervicouterino
KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recurrente, o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS≥1) según lo determinado por una prueba validada.

Carcinoma de Células Renales
KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales (RCC, por las siglas en inglés para Renal Cell Carcinoma) avanzado.

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Carcinoma Endometrial
KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado, que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier ámbito y que no son candidatas a radiación o cirugía curativa.

Cáncer de mama triple negativo
KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) localmente recurrente irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD L1 (CPS ≥10) según lo determinado por una prueba validada.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Si se especifica en la indicación seleccione a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 MSI-H o estado tumoral de dMMR [*ver Indicaciones y Uso (1)*].

La expresión de PD-L1 debe ser evaluada utilizando el kit de PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ o equivalente. Para cáncer gástrico en pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento, si la expresión de PD-L1 no es detectada en un espécimen de archivo, de ser posible obtenga una biopsia del tumor para la prueba de PD-L1.

El estado tumoral de MSI o MMR debe ser evaluado utilizando una prueba validada.

Dosificación Recomendada

Indicación	**Dosificación recomendada de Keytruda**	**Duración / Tiempo de tratamiento**
Monoterapia		
Pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma, NSCLC o RCC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 12 meses
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, Carcinoma Urotelial localmente avanzado o metastásico, CRC con MSI-H o dMMR, Cáncer de Esófago	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses

Pacientes adultos con NMIBC de alto riesgo, que no responde al BCG	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta un NMIBC de alto riesgo persistente o recurrente, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes pediátricos con cHL	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes pediátricos (de 12 años y mayores) para el tratamiento adyuvante de melanoma	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 12 meses
Terapia de Combinación†		
Pacientes adultos con NSCLC resecable.	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta que la progresión de la enfermedad impida la cirugía definitiva o cause una toxicidad inaceptable, seguido de un tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como único agente después de la cirugía durante 39 semanas o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cáncer gástrico, Cáncer de Esófago o BTC	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses
Pacientes adultos con Cáncer Gástrico HER2 positivo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de trastuzumab y la quimioterapia cuando se dan el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses

Pacientes adultos con Cáncer Cervicouterino	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar KEYTRUDA antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 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 por vía oral dos veces al día‡ o administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib 20 mg por vía oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 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 por vía oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o para KEYTRUDA, hasta 24 meses
Pacientes adultos con TNBC en estadio temprano de alto riesgo	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas* Administrar	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 24 semanas (8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, seguida de un tratamiento adyuvante con

	KEYTRUDA antes de la quimioterapia cuando se administra el mismo día	KEYTRUDA como monoterapia hasta por 27 semanas (9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas) o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable§
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, si se administra el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

* 30 minutos de perfusión intravenosa
† Consultar la Información para Prescripción de los agentes administrados en combinación con KEYTRUDA para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.
‡ Cuando el axitinib se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg en intervalos de seis semanas o más.
§ Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable relacionada a KEYTRUDA con el tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir KEYTRUDA como monoterapia adyuvante.

CONTRAINDICACIONES

KEYTRUDA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a pembrolizumab o a cualquiera de los ingredientes inactivos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmunomediadas
En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir después de la suspensión del tratamiento. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o cuidados de soporte. Pueden ocurrir de manera simultánea reacciones adversas inmunomediadas que afecten a más de un sistema corporal.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, asegure una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda KEYTRUDA y considere la administración de corticosteroides. Después de la mejoría a Grado 1 o menor, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe con esta disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en información limitada a partir de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se pudieron controlar con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie la administración de KEYTRUDA si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menor después de la descontinuación gradual del corticosteroide. Si ocurre otro episodio de alguna reacción adversa grave, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente [Ver *Dosis y Administración* (2.1) y *Reacciones*

Adversas (7.1).]

Neumonitis inmunomediada
Se ha reportado neumonitis (incluyendo casos fatales) en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con rayos X y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en neumonitis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Colitis inmunomediada
Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de colitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayor (dosis inicial de prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por colitis que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Hepatitis inmunomediada
Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado 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 eventos de Grado 3 o mayor], de prednisona o equivalente, seguido de disminución gradual) y, con base en la gravedad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspenda o descontinúe KEYTRUDA. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Nefritis inmunomediada
Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. 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 prednisona o equivalente de 1-2 mg/kg/día, seguido de disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA por nefritis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA por nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Endocrinopatías inmunomediadas
Insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) ha sido reportada en pacientes que reciben KEYTRUDA. Se ha reportado también hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA *[Ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluya otras causas. Administre corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal como esté indicado clínicamente, suspenda la administración de KEYTRUDA por hipofisitis moderada (Grado 2), suspenda o descontinúe KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA *[ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree a los pacientes buscando hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administre insulina para diabetes tipo 1 y suspenda la

administración de KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos tiroideos, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes buscando cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o descontinúe la administración de KEYTRUDA por hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). *[Ver Dosis y Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1), y Reacciones adversas inmunomediadas, arriba.]*

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

Reacciones cutáneas graves
Se han reportado reacciones cutáneas inmunomediadas graves en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, suspenda o descontinúe de forma permanente KEYTRUDA y administre corticosteroides *[ver Dosis y Administración (2.1)]*.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspenda KEYTRUDA y refiera al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirman SJS o TEN, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente. *[Ver Dosis y Administración (2.1)].*
Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones cutáneas adversas o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas inmunomediadas
En menos de 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, y KEYNOTE-010, se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo, gastritis y anemia hemolítica. Se ha reportado lo siguiente en otros estudios clínicos con KEYTRUDA, o en el uso posterior a la comercialización: miocarditis y colangitis esclerosante e insuficiencia pancreática exocrina.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes
Se ha reportado el rechazo de trasplante de órganos sólidos en el entorno posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede incrementar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al riesgo de un posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad de injerto contra huésped aguda (GVHD, por las siglas en inglés para graft-versus-host-disease), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por las siglas para hematopoietic stem cell transplant). Pacientes que experimentaron GVHD después de su trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA contra el riesgo de una posible GVHD en pacientes con antecedentes de HSCT alogénico.

Incremento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se añade KEYTRUDA a un análogo de talidomida y dexametasona
En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de talidomida más dexametasona, uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un incremento en la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona, fuera del ambiente de estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han reportado reacciones graves a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxis, en 6 (0,2%) de 2.799 pacientes que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE- 001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la perfusión, suspenda la perfusión y descontinúe KEYTRUDA de forma permanente *[ver Dosis y Administración (2.1)]*. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo KEYTRUDA, con monitoreo estrecho; puede considerarse la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Precauciones específicas de cada enfermedad
Uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial que han recibido quimioterapia previa basada en platino.
Antes de iniciar tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con peores características pronósticas y/o enfermedad agresiva. En cáncer urotelial, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 2 meses con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia [ver *Estudios Clínicos (9)*]. 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 cáncer urotelial en pacientes que no son candidatos a cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥ 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 quimioterapia en combinación basado en carboplatino para quienes el beneficio ha sido evaluado en un estudio comparativo, y pacientes elegibles a monoterapia con quimioterapia, para quienes 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 NSCLC
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 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 cáncer de pulmón de células no pequeñas no tratados previamente cuyos tumores expresen PD-L1.
Los datos de eficacia y seguridad de pacientes ≥ 75 años son limitados. Para pacientes ≥ 75 años, el tratamiento con pembrolizumab en combinación debe usarse con precaución 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 HNSCC
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. 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 carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello cuyos tumores expresen PD-L1.

Uso de pembrolizumab en combinación con axitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC
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 RCC avanzado. 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.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC
Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado *[ver Reacciones Adversas (7.1)]*. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio de y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos medicamentos. *[Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib*.]

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 ≥ 2 (excepto para carcinoma urotelial y RCC); 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 ULN) 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.

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

Modificación de dosis
No se recomiendan las reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o descontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas en cualquiera de los siguientes casos:

- Neumonitis grado 2
- Colitis grado 2 ó 3
- Endocrinopatías grado 3 ó 4
- Nefritis grado 2
- Reacciones cutáneas severas grado 3 o sospecha de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)
- Hepatitis inmunomediada en pacientes sin HCC: ASAT o ALAT mayor a 3 pero no mayor a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor que 1.5 pero no mayor a 3 veces el LSN.
- Cualquier otra reacción adversa grado 2 ó 3 relacionada con el tratamiento, en función del tipo y la severidad de la reacción

Reinicie KEYTRUDA en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperen a grado 0-1.

Suspender de forma permanente el uso de KEYTRUDA en cualquiera de los siguientes casos:

- Cualquier reacción adversa potencialmente mortal (excluidas las endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal)
- Neumonitis de grado 3 o 4 o neumonitis grado 2 recurrente (ver Advertencias y Precauciones)
- Colitis de mecanismo inmunológico grado 4
- Nefritis grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones cutáneas severas grado 4 o confirmación de SJS o NET (ver Advertencias y Precauciones)
- Hepatitis inmunomediada en pacientes sin HCC: En pacientes sin metástasis hepáticas, ASAT o ALAT mayores de 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor de 3 veces el LSN. En pacientes con metástasis hepáticas y ASAT o ALAT grado 2 al nivel basal con un aumento de ASAT o ALAT de 50% o más relativo al nivel basal que persiste por al menos 1 semana
- Miocarditis, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones relacionadas con la infusión grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones)
- Incapacidad para reducir gradualmente la dosis de corticosteroides: requerimiento de 10 mg o más de prednisona o equivalente por día por más de 12 semanas luego de la última dosis de Keytruda
- Reacciones adversas grado 2 o 3 persistentes (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) que no revierten a grado 0-1 dentro de las 12 semanas luego de la última dosis de KEYTRUDA

- Cualquier otra reacción adversa grave o grado 3 relacionada con el tratamiento que se reitere (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones relacionadas con la infusión grados 3 o 4

En pacientes con cHL con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC que están siendo tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si ALT o AST son ≥3 veces el ULN pero <10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, suspenda tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Considere tratamiento con corticosteroides. Considere re-exponer al paciente con uno solo de los medicamentos o una re-exposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se re-expone a axitinib, considerar reducción de dosis según folleto de información al profesional de axitinib.
- Si ALT o AST ≥10 veces el ULN o >3 veces el ULN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el ULN, descontinúe permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considere tratamiento con corticosteroides.

Al administrar KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpa uno o ambos medicamentos o reduzca o descontinúe la dosis de lenvatinib para manejar las reacciones adversas como sea apropiado. No se recomiendan reducciones en la dosis de KEYTRUDA.

Para recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio o RCC se muestran en la Tabla 3. Para información sobre la dosis y la duración medias de la exposición de lenvatinib en RCC [consulte la sección Estudios clínicos (9)].

Tabla 3: Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas

Indicación	**Dosis inicial**	**Reducción de la primera dosis a**	**Reducción de la segunda dosis a**	**Reducción de la tercera dosis a**
Carcinoma Endometrial	20 mg una vez al día por vía oral	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 por vía oral	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 información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Modificaciones de 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 información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Pacientes Pediátricos
Para melanoma, cHL, la dosis recomendada de KEYTRUDA en pacientes pediátricos es de 2 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg), administrada como una perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Pacientes Geriátricos
No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.
Los datos de la combinación de pembrolizumab con axitinib en pacientes con RCC avanzado, de la combinación con quimioterapia en pacientes con NSCLC metastásico y de pembrolizumab (con o sin quimioterapia) en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para HNSCC metastásico o recurrente irresecable $\geq$ 75 años son limitados.

Insuficiencia Renal
No es necesario el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática
No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado a KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo
No existe información sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 afecta la tolerancia al feto y resulta en un incremento de pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento en las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por lo tanto, tiene el potencial de ser transmitida de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda KEYTRUDA durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con KEYTRUDA y durante al menos 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA.

Madres Lactantes
Se desconoce si KEYTRUDA se secreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, deberá tomarse la decisión sobre descontinuar la lactancia materna o descontinuar KEYTRUDA, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA para la mujer.

Uso Pediátrico

En KEYNOTE-051, a 161 pacientes pediátricos (62 niños de 6 meses a menos de 12 años y 99 adolescentes de 12 a 17 años) con melanoma avanzado, linfoma, o tumores sólidos avanzados positivos a PD-L1 con recurrencia o refractarios, se les administraron 2 mg/kg de KEYTRUDA cada 3 semanas. Los pacientes recibieron KEYTRUDA en una mediana de 4 dosis (rango 1-35 dosis), con 138 pacientes (86%) que recibieron 2 dosis o más de KEYTRUDA. Las concentraciones de pembrolizumab en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en pacientes adultos con el mismo régimen de dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en pacientes adultos tratados con pembrolizumab. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos) fueron pirexia, vómito, cefalea, dolor abdominal, anemia, tos, y estreñimiento.

La eficacia para pacientes pediátricos con cHL, se extrapoló de los resultados en las poblaciones adultas respectivas [ver Estudios Clínicos (9)].

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2.799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,2 meses (rango 1 día a 30,4 meses) incluyendo 1.153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos graves (SAEs, por las siglas en inglés para *serious adverse events*) reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea, y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas*:*
Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2.799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar en los pacientes con melanoma y NSCLC.

Reacciones adversas inmunomediadas

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2.799				
Reacción Adversa	**Todos los Grados (%)**	**Grado 2 (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Grado 5 (%)**
Hipotiroidismo*	8,5	6,2	0,1	0	0
Hipertiroidismo †	3,4	0,8	0,1	0	0
Neumonitis ‡	3,4	1,3	0,9	0,3	0,1
Colitis	1,7	0,4	1,1	<0,1	0
Insuficiencia suprarrenal	0,8	0,3	0,3	<0,1	0
Hepatitis	0,7	0,1	0,4	<0,1	0
Hipofisitis	0,6	0,2	0,3	<0,1	0
Nefritis §	0,3	0,1	0,1	<0,1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0,2	<0,1	0,1	0,1	0

*En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=984) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total =2602), la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con 200 mg de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n=405), la incidencia de nefritis fue de 1.7% (todos los Grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo para el inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5,3 meses (rango de 26 días a 16,6 meses). No se alcanzó la mediana de duración (rango de 4 días a 1,9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la interrupción de KEYTRUDA en 1 paciente (<0,1%). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipofisitis fue de 3,7 meses (rango de 1 día a 11,9 meses). La mediana de duración fue de 4,7 meses (rango 8+ días a 12,7+ meses). La hipofisitis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 4 (0,1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango de 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 2,1 meses (rango de 3 días a 15,0+ meses). El hipertiroidismo condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 2 (<0,1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo para la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango 1 día a 18,9 meses). No se alcanzó la mediana de duración (rango 2 días a 27,7+ meses). Un paciente (<0,1%) descontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3,3 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango 1 día a 17,2+ meses). La neumonitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 36 (1,3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo para la aparición de colitis fue de 3,5 meses (rango 10 días a 16,2 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (rango 1 día a 8,7+ meses). La colitis llevó a la

descontinuación de KEYTRUDA en 15 (0,5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo para la aparición de hepatitis fue de 1,3 meses (rango 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,8 meses (rango 8 días a 20,9+ meses). La hepatitis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 6 (0,2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana de tiempo para la aparición de nefritis fue de 5,1 meses (rango 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 3,3 meses (rango 12 días a 8,9+ meses). La nefritis llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 3 (0,1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos
Melanoma
La tabla 1 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron artralgia y tos.

Tabla 1 : Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		**Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256**	
Eventos Adversos	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3* (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3* (%)**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La tabla 2 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 2 : Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Evento Adverso	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4* (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4* (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron 2 mg/kg de KEYTRUDA. Se reportó hiponatremia Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y los pacientes *naive* a tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado
Entre 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1.019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Tratamiento de Combinación
La Tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia con pemetrexed y platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC sin tratamiento previo y que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes de KEYNOTE-189, con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 3: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4] (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con Platino n=405		Placebo + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=202	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable
Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia en KEYNOTE-671, fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en otros estudios clínicos entre diversos tipos tumorales que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia.

Monoterapia
La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024, y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a los que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-5]) (KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
Evento Adverso	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3-5* (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3- 5* (%)**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Tratamiento Adyuvante para NSCLC Resecado
Entre los 580 pacientes con NSCLC resecado tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-091, los eventos adversos fueron en general similares a las que ocurren en otros pacientes con NSCLC que reciben KEYTRUDA como monoterapia con la excepción de hipotiroidismo (21%) e hipertiroidismo (11%).

Otros tipos de Cáncer
Monoterapia
Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer de esófago, CCR o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Tratamiento de Combinación
Cáncer de Cabeza y Cuello
En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5- FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) en comparación con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Cáncer Gástrico
En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20%

de los pacientes y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de severidad Grados 3- 4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% vs. 10%), disminución en el recuento plaquetario (7% vs. 5%).

En pacientes con cáncer gástrico que recibieron KEYTRUDA más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (diferencia ≥2%) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómito (4.6% vs 1.9%), anemia (14% vs 12%), disminución del recuento plaquetario (14% vs 10%) y linfopenia (13% vs 9%).

Cáncer cervicouterino
En pacientes con cáncer cervicouterino que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) de Grados 3-5 de severidad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%) trombocitopenia (8% vs. 5%),astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico
En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (≥2%) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% vs 17.3), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales
En Combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)
Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náusea, hepatotoxicidad (incremento de ALT, incremento de AST), estomatitis, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el ULN (Grados 2-4, n=116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en 94%. Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con incremento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron re-expuestos ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT>3 veces el ULN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT>3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de Grado 5

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)
La siguiente tabla resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesquelétios y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La siguiente tabla resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de las pacientes tratadas con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con carcinoma endometrial que recibieron KEYTRUDA en combinación con lenvatinib en KEYNOTE-146 fueron en general similares a los que ocurrieron en las pacientes en KEYNOTE-775.

Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		**Doxorrubicina o paclitaxel n=388**	
Eventos Adversos*	**Todos los Grados† (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados† (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Investigaciones				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

* La mediana de duración del tratamiento de estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió descontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en 30% de las pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la descontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada 1.0%). Refiérase a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre descontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en 69% de las pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en 50% y ambos fármacos fueron interrumpidos en 31% de las pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA (≥2%) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Refiérase a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de mama triple negativo
KEYNOTE-522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo
En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta (diferencia ≥5%) en comparación con pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina ciclofosfamida), administrado como un tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% vs. 34%), erupción (30% vs. 24%), pirexia (28% vs. 19%), y disminución del apetito (23% vs. 17%). De estas reacciones adversas, los eventos Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% vs. 1.8%), erupción (1.8% vs. 0.3%), pirexia (1.3% vs. 0.3%) y
disminución del apetito (0.9% vs. 0.3%).

KEYNOTE-355: Estudio controlado de tratamiento de combinación en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas ocurren en al menos el 20% de las pacientes y con una mayor incidencia (diferencia
≥5%) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel o gemcitabina y carboplatino) hubo diarrea (28% frente a 23%), disminución del apetito (21% frente a 14%) y erupción cutánea (20% frente a 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3 4 fueron diarrea (1,8% frente a 1,8%), disminución del apetito (0,8% frente a 0,4%) y erupción cutánea (0,8% frente a 0,0%).

Carcinoma de las vías biliares
En pacientes con BTC que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia (≥5%) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% vs. 20%), erupción (17% vs. 9%), prurito (15% vs. 10%) e hipotiroidismo (9% vs. 2.6%). De estos eventos
adversos, eventos Grados 3-4 fueron pirexia (2.3% vs. 0.9%), erupción (0.6% vs.
0.4%), prurito (0.0% vs. 0.0%) e hipotiroidismo (0.2% vs. 0.0%).

Experiencia post-comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema nervioso: neuritis óptica

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