

## Información Seleccionada de Seguridad

### Keytruda (Pembrolizumab)

#### Indicaciones Terapéuticas

##### A. Melanoma

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

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma en estadio III y compromiso de los ganglios linfáticos que se han sometido a una resección completa.

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.

##### B. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para la primera línea de tratamiento 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 paclitaxel, o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 con puntuación de proporción de expresión tumoral (TPS, por las siglas en inglés para *tumor proportion score*)  $\geq 1\%$  determinado por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR y ALK donde los pacientes no son candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresen PD-L1 con un TPS  $\geq 1\%$ , determinado por una prueba validada y que han recibido quimioterapia que contenga platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con NSCLC en etapa IB (T2a  $\geq 4$  cm), II o IIIA.

##### C. Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA en combinación con platino y fluorouracilo (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 no resecable

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC metastásico o recurrente no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1

[puntuación positiva combinada (CPS, por las siglas en inglés para *Combined Positive Score*)  $\geq 1$ ], determinado por una prueba validada.

#### **D. Linfoma de Hodgkin Clásico**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por las siglas en inglés para *classical Hodgkin Lymphoma*) en recaída o refractario.

#### **E. Carcinoma Urotelial**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o 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*)  $\geq 10$ ], 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.

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

#### **F. Cáncer Gástrico**

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, por las siglas en inglés para *gastroesophageal junction*), positivo para HER-2 localmente avanzado no resecable o metastásico.

#### **G. Cáncer Esofágico**

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2 negativo, localmente avanzado no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas del esófago recurrente, localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ], determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad después de una línea previa de tratamiento sistémico.

#### **H. Cáncer con Inestabilidad Microsatelital Alta**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por las siglas en inglés para *microsatellite instability-high*), incluyendo cáncer por deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR, por las siglas en inglés para *mismatch repair deficient*) que han recibido tratamiento previo.

#### **I. Cáncer Colorrectal**

KEYTRUDA está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por las siglas en inglés para *colorectal cancer*), con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o por deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) no resecable o metastásico.

**J. 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  $\geq 1$ ) según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer cervicouterino recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ), según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de tratamiento con quimioterapia.

**K. 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 para el 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.

**L. Carcinoma Endometrial**

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado (EC, por las siglas en inglés para endometrial carcinoma) que no presentan inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) o deficiencia en la reparación de emparejamientos (dMMR), 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.

**M. Cáncer de Mama Triple Negativo**

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por las siglas en inglés para *triple-negative breast cancer*) de alto riesgo en estadio temprano 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 TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) según lo determinado por una prueba validada.

## Reacciones secundarias y adversas

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

### Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

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

Se produjo neumonitis en 324 (4.2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 143 (1.9%), 81 (1.1%), 19 (0.2%) y 9 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.9 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 (3.9%). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 131 (1.7%) pacientes y se resolvió en 196 pacientes, 6 de ellos con secuelas.

En pacientes con NSCLC, 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 NSCLC, se produjo neumonitis en el 8.9% con antecedentes de radiación torácica previa. En pacientes con cHL, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) osciló entre 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

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

Se produjo colitis en 158 (2.1%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 49 (0.6%), 82 (1.1%) y 6 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4.3 meses (rango, 2 días a 24.3 meses). La mediana de duración fue de 1.1 mes (rango, 1 día a 45.2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 48 (0.6%) pacientes y se resolvió en 132 pacientes, 2 de ellos con secuelas. En pacientes con CRC 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.

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

Se produjo hepatitis en 80 (1.0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 12 (0.2%), 55 (0.7%) y 8 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 3.5 meses (rango, 8 días a 26.3 meses). La mediana de duración fue de 1.3 meses (rango, 1 día a 29.0+ meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 37 (0.5%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 60 pacientes.

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

Se produjo nefritis en 37 (0.5%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 11 (0.1%), 19 (0.2%) y 2 (<0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 4.2 meses (rango, 12 días a 21.4 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango, 6 días a 28.2+ meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 17 (0.2%) pacientes. La nefritis se resolvió en 25 pacientes, 5 de ellos con secuelas. En pacientes con NSCLC 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.

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

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 74 (1.0%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 34 (0.4%), 31 (0.4%) y 4 (0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de insuficiencia suprarrenal fue de 5.4 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 13 (0.2%) pacientes. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 28 pacientes, 11 de ellos con secuelas.

Se produjo hipofisitis en 52 (0.7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3 o 4 en 23 (0.3%), 24 (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 3.6 meses (rango, 3 días a 48.1+ meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 14 (0.2%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 23 pacientes, 8 de ellos con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 394 (5.2%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 108 (1.4%) y 9 (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 4 (0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 326 (82.7%) pacientes, 11 de ellos con secuelas. En pacientes con RCC y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1,480), la incidencia de hipertiroidismo fue de 10.9%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

Se produjo hipotiroidismo en 939 (12.3%) pacientes, incluidos casos de Grados 2 o 3 en 687 (9.0%) 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 63.0+ meses). El hipotiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0.1%) pacientes. El hipotiroidismo se resolvió en 216 (23.0%) pacientes, 16 de ellos con secuelas. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grados 1 o 2. En pacientes con HNSCC 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 HNSCC 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 RCC y melanoma tratados con pembrolizumab en monoterapia en el contexto adyuvante (n=1,480), la incidencia de hipotiroidismo fue de 17.7%, la mayoría de los cuales fueron de Grado 1 o 2.

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

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario en 130 (1.7%) pacientes, incluidos casos de Grados 2, 3, 4 o 5 en 11 (0.1%), 103 (1.3%), 1 (< 0.1%) y 1 (<0.1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 2.8 meses (rango, 2 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 18 (0.2%) pacientes. Las reacciones cutáneas graves se resolvieron en 95 pacientes, 2 de ellos con secuelas.

Se han observado casos raros de SJS y de TEN, algunos de ellos con desenlace mortal.

### **7. *Complicaciones del HSCT alogénico en linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por las siglas en inglés para classical Hodgkin Lymphoma)***

En KEYNOTE-204, de 14 pacientes que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con pembrolizumab, 8 pacientes notificaron enfermedad de injerto contra huésped aguda (GVHD) aguda y 3 pacientes notificaron GVHD crónica, ninguno de los cuales fue mortal. Ningún paciente experimentó VOD hepática. Un paciente experimentó síndrome de injerto después del trasplante.

### **8. *Enzimas hepáticas elevadas cuando pembrolizumab se combina con axitinib en RCC***

En un estudio clínico con pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron pembrolizumab en combinación con axitinib, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (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 ULN (Grados 2-4, n=116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El 59% de los pacientes con ALT elevada recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya fuera a pembrolizumab (3%) o a axitinib (31%) en monoterapia, o a 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.

## **PRECAUCIONES GENERALES**

### **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 discontinuación 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, asegurar 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 discontinuación gradual del corticosteroide. Si ocurre otro episodio de alguna reacción adversa grave, descontinúe KEYTRUDA de forma permanente.

#### **a) Neumonitis inmunomediada**

Se ha reportado neumonitis (incluyendo casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes buscando signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayor (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA

en neumonitis moderada (Grado 2) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

**b) Colitis inmunomediada**

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. 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 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual), suspenda la administración de KEYTRUDA en colitis moderada (Grado 2) o grave (Grado 3) y descontinúe de forma permanente KEYTRUDA en colitis que amenace la vida (Grado 4).

**c) Hepatitis inmunomediada**

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. 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 mayores] de prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual) y, con base en la gravedad de la elevación de las enzimas hepáticas, suspenda o descontinúe KEYTRUDA.

**d) Nefritis inmunomediada**

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

**e) Endocrinopatías inmunomediadas**

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. 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 otros reemplazos hormonales según esté indicado clínicamente, suspenda la administración de KEYTRUDA por insuficiencia suprarrenal moderada (Grado 2), suspenda o descontinúe KEYTRUDA por insuficiencia suprarrenal o hipofisitis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver *Reacciones Secundarias y Adversas*]. 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 la discontinuación del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspenda o discontinúe la administración de KEYTRUDA por hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

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

**f) Reacciones cutáneas graves**

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitoree a los pacientes para identificar posibles reacciones cutáneas graves y para excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspenda o discontinúe permanentemente KEYTRUDA y administre corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por las siglas en inglés para Stevens-Johnson syndrome) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por las siglas en inglés para toxic epidermal necrolysis), 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. En caso de que el SJS o TEN se confirmen, discontinúe permanentemente KEYTRUDA.

**g) Otras reacciones adversas inmunomediadas**

En menos del 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 adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico / miastenia gravis (incluyendo exacerbaciones), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. Se ha reportado lo siguiente en otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso posterior a la comercialización miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o 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 rechazo de trasplante de órgano sólido en ámbito posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órgano sólido. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA frente al riesgo de un posible rechazo de órgano en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) aguda, incluyendo GVHD fatal, después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). 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.

### **Enzimas hepáticas elevadas 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 Secundarias y Adversas]. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas comparado como cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de guías médicas para ambos medicamentos.

### **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 entorno de estudios clínicos controlados.

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

Se han reportado reacciones graves a la infusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia 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 infusión, suspenda la misma y descontinúe KEYTRUDA de forma permanente. Los pacientes con reacción a la infusión leve o moderada pueden continuar recibiendo KEYTRUDA bajo estrecha vigilancia; se puede considerar premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

### **Uso en pacientes pediátricos**

En KEYNOTE-051, a 161 pacientes pediátricos (62 niños de 6 meses a menos de 12 años y 99 adolescentes de 12 años 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 esquema 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 melanoma y cHL se extrapoló de los resultados en las poblaciones adultas respectivas.

## **Contraindicaciones**

KEYTRUDA está contraindicado en la hipersensibilidad severa a cualquiera de los componentes de la fórmula

