

Información Seleccionada de Seguridad (ISS)
KEYTRUDA® (pembrolizumab)

1. INDICACIONES Y USO

Melanoma

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos (de 12 años mayores) con melanoma Estadio IIB, IIC, o III que se hayan 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, *non-small cell lung carcinoma*) no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales 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 localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS, por las siglas en inglés, *tumor proportion score*) $\geq 1\%$, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC 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 para el tratamiento adyuvante de pacientes con NSCLC en estadio IB (T2a ≥ 4 cm), II o IIIA que se han sometido a una resección completa.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, como monoterapia o en combinación con quimioterapia 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, *head and neck squamous cell carcinoma*), metastásico o recurrente no resecable.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con HNSCC metastásico o recurrente no resecable, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino.

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, *classical Hodgkin lymphoma*) en recaída o refractario.

Linfoma Mediastinal Primario de Células B

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma mediastinal primario de células-B (PMBCL, por las siglas en inglés, *primary mediastinal B-cell lymphoma*) refractario o quienes han recaído después de 2 o más líneas de tratamiento.

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 con cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, o en pacientes que no son elegibles para recibir ninguna quimioterapia que contenga platino, independientemente del estado de PD-L1.

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

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular (NMIBC por las siglas en inglés, *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 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ, por las siglas en inglés, *gastroesophageal junction*) localmente avanzado irresecable o metastásico.

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, *gastroesophageal junction*), positivo para HER2 localmente avanzado no resecable o metastásico.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico con recurrencia local cuyos tumores expresan PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥ 1] según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad en o después de dos o más líneas previas de terapia que incluyen quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino y si es adecuado, terapia dirigida a HER2/neu.

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 de la unión gastroesofágica, localmente avanzado no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 [Calificación Positiva Combinada (CPS) ≥ 10], determinado por una prueba validada, y quienes han recibido una línea previa de tratamiento sistémico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico recurrente localmente avanzado o metastásico que han recibido dos o más líneas previas de tratamiento sistémico.

Cáncer Microsatelital de Alta Inestabilidad

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer microsatelital de alta inestabilidad (MSI-H, por las siglas en inglés, Microsatellite Instability-High), o cáncer por deficiencia en la reparación de desajuste (dMMR, por las siglas en inglés, Mismatch Repair Deficient), según lo determinado por una prueba validada, que han recibido tratamiento previo.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés para colorectal cancer) no resecable o metastásico, MSI-H o dMMR), según lo determinado mediante una prueba validada.

Carcinoma Hepatocelular

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, las siglas en inglés, *hepatocellular carcinoma*), que han sido tratados previamente con un inhibidor de tirosina cinasa (TKI, por las siglas en inglés, *tyrosine kinase inhibitor*) antiangiogénico.

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 irresecable 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.

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

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, *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 entorno y que no son candidatas a radiación o cirugía curativa.

Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas (cSCC, por las siglas en inglés, *cutaneous Squamous Cell Carcinoma*) recurrente o

metastásico, o cSCC localmente avanzado, que no es curable mediante cirugía o radiación.

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, *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 TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico, cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥ 10), según lo determinado por una prueba validada.

2. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

Keytruda® (pembrolizumab)
Solución para Perfusión

S-IP-MK3475-IV-112023
Fecha Efectiva: 0624-NOV-2023

3. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron KEYTRUDA, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente pueden ocurrir después de la suspensión del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas mediadas inmunológicamente que afectan a más de un sistema de órganos pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa grave, suspenda KEYTRUDA permanentemente. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones Adversas (7.1)]

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). [Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y las reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1) y reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.]

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.*]

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. [Ver *Reacciones Adversas (7.1)*.] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis grave (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)* y *reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.*]

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). [Ver *Dosis y Administración (2.1)*, *Reacciones Adversas (7.1)* y *reacciones adversas mediadas inmunológicamente mencionadas anteriormente.*]

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves mediadas inmunológicamente en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la gravedad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SSJ o NET, suspender KEYTRUDA y referir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET, discontinúe permanentemente KEYTRUDA. [Ver *Dosis y Administración (2.1)*].

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente

significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis, hipoparatiroidismo y gastritis. Se ha reportado en otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso posterior a la comercialización: miocarditis y colangitis esclerosante.

Los casos de estas reacciones adversas mediadas inmunológicamente, algunos de los cuales fueron graves, han sido reportados en los ensayos clínicos o en el uso posterior a la comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

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

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación conaxitinib 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 fármacos se usan en monoterapia. Siga las guías de manejo médico para ambos fármacos. [ver *Dosis y Administración (2.1)* y la información para prescribir de axitinib.]

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han reportado reacciones graves a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxis, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la perfusión, suspender la perfusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver *Dosis y Administración (2.1)*]. Los pacientes con reacción leve o moderada a la perfusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

4. REACCIONES ADVERSAS

4.1 Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente [ver Advertencias y Precauciones (4)]: Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 1 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 1: Reacción Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	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% (en todos los Grados) con 0.3% en Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia con 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 Grado 1o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=448) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) 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 =2022), 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 de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 ± meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un (<0.1%) paciente suspendió 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 la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la 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 condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otras reacciones adversas

Melanoma

La tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratado con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Las reacciones adversas más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

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

* De estas reacciones adversas ≥10%, ninguna fue reportada como Grado 4.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en una dosis de 2 mg/kg en KEYNOTE-002. La reacción adversa más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

* De estas reacciones adversas $\geq 10\%$, ninguna fue reportada como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

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

Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-716 y 1019 pacientes con melanoma resecaado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecaable o metastásico o NSCLC.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Tratamiento de Combinación

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y quimioterapia con pemetrexed y platino en KEYNOTE-189. Las reacciones adversas 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 en KEYNOTE-189, con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 20\%$ 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 $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4] (KEYNOTE-189)

Reacciones Adversas	KEYTRUDA + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=405		Placebo + Quimioterapia con Pemetrexed + Platino n=202	
	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 cutánea	20	1.7	11	1.5

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Monoterapia

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes con NSCLC sin tratamiento previo, que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-042. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Las reacciones adversas 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 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-5]) (KEYNOTE-042)

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

* Calificados por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer
Monoterapia

Las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, PMBCL, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer MSI-H, CRC, HCC, cáncer cervicouterino, cSCC recurrente o metastásico, o cSCC localmente avanzado, 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 $\geq 2\%$) 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 recibieron KEYTRUDA más trastuzumab y quimioterapia (floropirimidina y platino), las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de severidad Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (floropirimidina y platino) fueron: vómitos (4.6% vs. 1.9%), anemia (14% vs. 12%), disminución del recuento de plaquetas (14% vs. 10%) y linfopenia (13% vs. 0.9%).

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 ($\geq 2\%$) 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 ($\geq 2\%$) 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 eritrodiseptesia palmo-plantar, náusea, incremento de ALT, incremento de AST, 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 LSN (Grados 2-4, n=116), 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 LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos hepáticos de Grado 5. [ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4).]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Mayor Incidencia que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	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 Nutrición				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	30	0	4.1	0
Investigaciones				
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 cutánea	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos 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

Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endócrinos				
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				
Disfonía	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 discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de las pacientes; 15% KEYTRUDA y 11% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento de ALT y obstrucción intestinal (cada uno de 1.0%). Refiérase a la información para prescripción de lenvatinib para obtener información sobre la discontinuación 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 ($\geq 2\%$) 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 obtener 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 doxorubicina 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 $\geq 5\%$) en comparación con pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y 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 recibieron KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de las pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con las pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs 23%), disminución del apetito (21% vs 14%), y erupción cutánea (20% vs 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs 1.8%), disminución del apetito (0.8% vs 0.4%) y erupción cutánea (0.8% vs 0.0%).

4.2 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 a la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada *Trastornos*

del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema nervioso: neuritis óptica

5. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

5.1. General

Selección de Pacientes

Si se especifica en la indicación, seleccione a los pacientes para tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, MSI-H o estatus tumoral de dMMR o TMB-H [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, cuando no se detecta la expresión de PD-L1 en una muestra en archivo, obtenga una biopsia tumoral para la prueba PD-L1, si es factible.

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

Dosis Recomendada

KEYTRUDA se administra como una perfusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es de:

- 200 mg cada 3 semanas, o
- 400 mg cada 6 semanas.

Para el uso en combinación, consulte la información para prescribir de los tratamientos concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, debe administrarse primero KEYTRUDA.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con relación a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por arriba de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más [ver Estudios Clínicos (9)].

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta que se presenten recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de TNBC estadio temprano de alto riesgo, las pacientes deben ser tratadas con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia por 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 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. Las pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan las reducciones de dosis de KEYTRUDA. Se debe suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 8.

Tabla 8: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Reacciones adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA
Hepatitis /no-HCC inmunomediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
Para elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación después de esta tabla	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente

Hepatitis /HCC inmunomediada	AST o ALT con valores basales <2 veces el LSN e incrementos a ≥ 5 veces el LSN; AST o ALT con valores basales ≥ 2 veces el LSN e incrementos a >3 veces el valor basal; o AST o ALT >500 U/L independientemente de los niveles basales Bilirrubina total con valores basales <1.5 mg/dL e incrementos a >2 mg/dL; bilirrubina total con valores basales ≥ 1.5 mg/dL e	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
---------------------------------	--	--

	incrementos a ≥ 2 veces el valor basal; o bilirrubina tota > 3.0 mg/dL	
	ALT > 20 veces el LSN; puntuación de Child Pugh ≥ 9 puntos; hemorragia gastrointestinal sugestiva de hipertensión portal; ascitis; o encefalopatía	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4, por las siglas en inglés)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con cHL o PMBC L 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 LSN, pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, 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 solo uno de los fármacos o una reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considere la reducción en la dosis de acuerdo con la información para prescribir de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, 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 lenvatinib para manejar las reacciones adversas como sea apropiado. No se recomiendan reducciones en la dosis de KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el tratamiento 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 carcinoma de endometrio o RCC se muestran en la Tabla 9. Para obtener información sobre la dosis media y la duración media de la exposición de lenvatinib en RCC, ver la Sección 9. *Estudios Clínicos, Carcinoma de Células Renales.*

Tabla 9. Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para Reacciones Adversas

Indicación	Dosis inicial	Reducción de la Primera Dosis	Reducción de la Segunda Dosis	Reducción de la Tercera Dosis
Carcinoma Endometrial	20 mg por vía oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg por vía oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para perfusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la perfusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Pueden observarse partículas proteínicas de translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de perfusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

5.2 Pacientes Pediátricos

En cHL y PMBCL, 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.

5.3 Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

5.4 Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

5.5 Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. *[Ver Advertencias y Precauciones (4).]* Los corticosteroides también pueden usarse como pre-medicación cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.