

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KEYTRUDA 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 50 mg de pembrolizumab.

Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 25 mg de pembrolizumab.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de KEYTRUDA es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento con KEYTRUDA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Suspensión temporal de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento (ver también sección 4.4)

Tabla 1: Directrices para la suspensión temporal o la suspensión definitiva de KEYTRUDA

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender temporalmente*
	Neumonitis de Grado 3 o 4 o recurrente de Grado 2	Suspender definitivamente
Colitis	Colitis de Grado 2 o 3	Suspender temporalmente*
	Colitis de Grado 4	Suspender definitivamente
Nefritis	Nefritis de Grado 2 con creatinina > 1,5 a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN)	Suspender temporalmente*
	Nefritis de Grado ≥ 3 con creatinina ≥ 3 veces el LSN	Suspender definitivamente
Endocrinopatías	Hipofisitis sintomática Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de Grado > 3 (glucosa > 250 mg/dl o > 13,9 mmol/l) o asociada a cetoacidosis Hipertiroidismo de Grado ≥ 3	Suspender temporalmente* Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de los corticosteroides, si es necesario, en pacientes con endocrinopatía de Grado 3 o Grado 4 que mejora a Grado 2 o menor y se controla con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente. El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
Hepatitis	Hepatitis con la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) > 3 a 5 veces el LSN o la bilirrubina total > 1,5 a 3 veces el LSN (Grado 2)	Suspender temporalmente*
	Hepatitis con la AST o la ALT > 5 veces el LSN o la bilirrubina total > 3 veces el LSN (Grado ≥ 3)	Suspender definitivamente
	En caso de metástasis hepática en estado basal con elevación de Grado 2 de la AST o la ALT, hepatitis con la AST o la ALT elevadas $\geq 50\%$ y ésta dura ≥ 1 semana	Suspender definitivamente
Reacciones adversas asociadas a la perfusión	Reacciones adversas asociadas a la perfusión de Grado 3 o 4	Suspender definitivamente

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

* hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1.

KEYTRUDA se debe suspender definitivamente:

- Por toxicidad de Grado 4 excepto por endocrinopatías que están controladas con terapia hormonal sustitutiva

- Si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas
- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grado 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA
- Si se produce por segunda vez cualquier acontecimiento de gravedad de Grado ≥ 3

Se debe dar a los pacientes tratados con KEYTRUDA la tarjeta de información para el paciente y se les debe informar sobre los riesgos de KEYTRUDA (ver también el prospecto).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes más jóvenes (< 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado KEYTRUDA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Melanoma ocular

Los datos sobre la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes con melanoma ocular son limitados (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

KEYTRUDA se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo. También se produjeron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la última dosis de pembrolizumab.

En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se debe administrar corticosteroides. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron

ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

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

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

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de neumonitis de Grado 3, Grado 4 o recurrente de Grado 2 (ver sección 4.2). En un ensayo con 550 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) se ha notificado un caso de neumonitis mortal.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

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

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

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

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Se debe administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de la creatinina, pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de nefritis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de nefritis de Grado 3 o Grado 4 (ver sección 4.2).

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

Se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y otras terapias hormonales sustitutivas según esté clínicamente indicado, y pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipofisitis sintomática hasta que el acontecimiento se ha controlado con terapia hormonal sustitutiva. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteoride, si es necesario (ver sección 4.2). Se debe vigilar la función hipofisaria y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

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

Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibieron pembrolizumab y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipertiroidismo de Grado ≥ 3 hasta que se recupere a Grado ≤ 1 . Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteoride, si es necesario, en pacientes con hipertiroidismo de Grado 3 o Grado 4 que mejore a Grado 2 o menor (ver secciones 4.2 y 4.8). Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas, relacionadas con el sistema inmunitario, en pacientes que recibieron pembrolizumab: uveítis, artritis, miositis, pancreatitis, reacciones cutáneas graves, síndrome miasténico, neuritis óptica, rbdomiolisis, anemia hemolítica y crisis parciales surgidas en un paciente con foco inflamatorio en el parénquima cerebral (ver sección 4.8).

De acuerdo a la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y administrar corticosteroides.

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

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por toxicidad de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4 (ver secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones asociadas a la perfusión

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). En las reacciones graves a la perfusión, se debe detener la perfusión y pembrolizumab se debe suspender definitivamente (ver sección 4.2). Los pacientes con reacción a la perfusión leve o moderada pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos.

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

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

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

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de KEYTRUDA deben estar familiarizados con la Información para el médico y las Directrices de manejo. El prescriptor debe explicar al paciente los riesgos del tratamiento con KEYTRUDA. Se le debe proporcionar al paciente la tarjeta de información para el paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Sin embargo, se puede usar corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. Aunque no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y de desarrollo con pembrolizumab, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, de acuerdo a los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pembrolizumab puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado fatiga después de la administración de pembrolizumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en ensayos clínicos en 1.012 pacientes en tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) con pembrolizumab fueron diarrea (15%), náuseas (12%), prurito (25%), erupción (25%), artralgia (13%) y fatiga (33%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en más de 1 de 1.012 pacientes con melanoma avanzado tratados con pembrolizumab se presentan en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con pembrolizumab en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	diverticulitis, neumonía, conjuntivitis, herpes zóster, infección por <i>Candida</i> , influenza, infección del tracto urinario, herpes oral, nasofaringitis, foliculitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	dolor tumoral
Raras	acrocordon, aumento de tamaño de una neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes	neutropenia, linfopenia, leucopenia, eosinofilia
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	trastorno autoinmune
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipofisitis*, hipertiroidismo, hipotiroidismo
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, tiroiditis*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	apetito disminuido, deshidratación
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1, hiponatremia, hipocaliemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	estado de confusión*, insomnio, ansiedad, libido disminuida, depresión
Raras	trastorno afectivo, agitación, alucinación, trance
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, disgeusia, neuropatía periférica, mareo, parestesia
Poco frecuentes	hipoestesia, letargia, neuralgia, neuropatía periférica sensitiva, hipogeusia, síndrome de piernas inquietas, hipotonía, alteración de la memoria, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la atención, hiperestesia, hipersomnia
Raras	edema en el cerebro, encefalopatía, epilepsia, meningitis no infecciosa, síndrome miasténico, convulsión, disartria, crisis parciales, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco
Poco frecuentes	uveítis*, dolor ocular, alteración visual, prurito en el ojo, visión borrosa, lagrimeo aumentado, hiperemia ocular, irritación ocular, decoloración de las pestañas, fotofobia, células flotantes en el vítreo
Raras	diplopía, trastorno del ojo, trastorno del párpado, degeneración macular, edema periorbital, fotopsia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo
Raras	vértigo posicional
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	derrame pericárdico, palpitaciones
Raras	fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
Frecuentes	sofocos
Poco frecuentes	hipotensión, rubefacción, fenómeno de Raynaud
Raras	hipertensión, linfedema, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis*, disnea, tos
Poco frecuentes	dolor pleurítico, disfonía, sibilancia, congestión nasal, dolor orofaríngeo, hemoptisis, tos productiva, respiración dolorosa, epistaxis, rinorrea, estornudos
Raras	derrame pleural, congestión de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	colitis*, vómitos, dolor abdominal*, estreñimiento, boca seca, distensión abdominal
Poco frecuentes	pancreatitis, disfagia, dolor bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastritis, hemorroides, trastorno de diente, flatulencia, dolor gingival, estomatitis, queilitis
Raras	perforación de intestino delgado, hemorragia gastrointestinal alta, malestar epigástrico, glositis, desmineralización dental
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis*, colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción*, prurito*
Frecuentes	reacciones cutáneas graves*, vitíligo*, piel seca, eritema, eczema, hiperhidrosis*, hipopigmentación de la piel, alopecia
Poco frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, psoriasis, dermatitis acneiforme, dermatitis, cambios de color del pelo, pápula, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la piel, lesión de la piel, masa cutánea, crecimiento anormal del pelo, queratosis liquenoide, cambio de color de la piel, hiperpigmentación de la piel, eritema nudoso, trastorno de la pigmentación, úlcera de la piel
Raras	acné, dermatitis de contacto
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	artralgia
Frecuentes	mialgia, pérdida de fuerza muscular, dolor musculoesquelético*, dolor en una extremidad, dolor de espalda, artritis, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Poco frecuentes	miositis*, rigidez articular, hinchazón articular, polimialgia reumática, poliartritis, dolor en mandíbula, dolor óseo, dolor costal, sinovitis, cervicalgia, sacudidas musculares
Raras	fascitis plantar, artropatía, dolor tendinoso, tendinitis, tenosinovitis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	nefritis*, insuficiencia renal aguda, fallo renal, insuficiencia renal crónica, polaquiuria, disuria
Raras	incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	dolor pélvico, disfunción eréctil, menorragia
Raras	dismenorrea, hematospermia, prurito genital, eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia, pirexia, inflamación de mucosa, edema periférico, enfermedad de tipo gripal, escalofrío
Poco frecuentes	edema generalizado, dolor, dolor torácico, inflamación, alteración de la marcha, malestar torácico, intolerancia a temperatura, malestar general, edema, edema de cara, xerosis, sensación de calor, sed
Raras	dolor inflamatorio, hinchazón local, edema localizado, reacción en la zona de la inyección, hinchazón
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	aspartato aminotransferasa elevada*, alanina aminotransferasa elevada*, peso disminuido, fosfatasa alcalina en sangre aumentada
Poco frecuentes	creatinfosfoquinasa en sangre elevada, glutamiltransferasa gamma elevada, amilasa elevada, glucosa elevada en sangre, creatinina elevada en sangre, bilirrubina elevada en sangre, tirotropina disminuida en sangre, tirotropina elevada en sangre, triyodotironina elevada, triglicéridos elevados en sangre, tiroxina disminuida, colesterol elevado en sangre, tiroxina libre elevada, transaminasas elevadas, peso aumentado, calcio elevado en sangre
Raras	autoanticuerpos positivos, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, testosterona disminuida en sangre, ácido úrico elevado en sangre, proteína C reactiva elevada, recuento elevado de eosinófilos

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	reacción asociada a perfusión*

* Términos que representan a un grupo de eventos relacionados que describen a una enfermedad más que a un evento aislado. Hipofisitis incluye hipotituitarismo; tiroiditis incluye tiroiditis autoinmune; estado de confusión incluye desorientación; uveítis incluye iritis e iridociclitis; neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial; colitis incluye colitis microscópica y enterocolitis; dolor abdominal incluye molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen; hepatitis incluye hepatitis autoinmunitaria; erupción incluye erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular; prurito incluye urticaria y prurito generalizado; reacciones cutáneas graves incluye dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y prurito de Grado ≥ 3 , erupción, erupción generalizada y erupción maculopapular; vitiligo incluye despigmentación de la piel; hiperhidrosis incluye sudores nocturnos; dolor musculoesquelético incluye molestia musculoesquelética; miositis incluye miopatía y rabdomiolisis; nefritis incluye nefritis autoinmune y nefritis tubulointersticial; reacción asociada a perfusión incluye hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, hipersensibilidad y síndrome de liberación de citoquina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis en 26 (2,6%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 9 (0,9%) y 5 (0,5%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 4,3 meses (rango, 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue de 2,8 meses (rango, 2 días a 15,1 meses). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 8 (0,8%) pacientes y se resolvió en 17 pacientes. La neumonitis de Grado 1 y Grado 3 se mantuvo en 8 (0,8%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 16 (1,6%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 5 (0,5%) y 9 (0,9%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4,2 meses (rango, 10 días a 9,7 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango, 4 días a 7,2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0,6%) pacientes y se resolvió en 15 pacientes.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 8 (0,8%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 2 (0,2%), 4 (0,4%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 22 días (rango, 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (rango, 1,1 semanas a 2,2 meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 2 (0,2%) pacientes y se resolvió en 6 pacientes.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo nefritis en 4 (0,4%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 2 (0,2%), 1 (0,1%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 6,8 meses (rango, 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 1,1 meses (rango, 2,1 semanas a 3,3 meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 1 (0,1%) paciente y se resolvió en 3 pacientes.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjo hipofisitis en 10 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 4 (0,4%), 3 (0,3%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 1,5 meses (rango, 1 día a 6,5 meses). La mediana de duración fue de 3,4 meses (rango, 0,8 a 12,7 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 4 (0,4%) pacientes y se resolvió en 4 pacientes, 2 con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 24 (2,4%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 4 (0,4%) y 2 (0,2%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 1,8 meses (rango, 1,4 semanas a 12,8 meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 2 (0,2%) pacientes y se resolvió en 19 (79%) pacientes.

Se produjo hipotiroidismo en 75 (7,4%) pacientes, incluido un caso de Grado 3 en 1 (0,1%) paciente, que recibió pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango, 5 días a 18,9 meses). La mediana de duración fue de 7,9 meses (rango, 6 días a 24,3 meses). Ningún paciente discontinuó pembrolizumab debido a hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en 9 (12%) pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en 997 pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, uno (0,4%) de 268 pacientes evaluables dió positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab. En este único caso, se observó que los anticuerpos eran neutralizantes frente a pembrolizumab, sin secuelas clínicas aparentes.

En el subgrupo de 334 pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, ninguno de los 220 pacientes evaluables dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No hay información acerca de la sobredosis con pembrolizumab.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC18

Mecanismo de acción

KEYTRUDA es un anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. KEYTRUDA potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

Eficacia clínica y seguridad

KEYNOTE-002: Ensayo controlado en pacientes con melanoma tratados previamente con ipilimumab

La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-002, un ensayo multicéntrico, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes tratados previamente con ipilimumab y si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 (n=180) o 10 mg/kg (n=181) cada 3 semanas o quimioterapia (n=179; incluidas dacarbazina, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino+paclitaxel). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune o a aquellos que recibían inmunosupresores; criterios adicionales de exclusión fueron antecedentes de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves o potencialmente mortales con el tratamiento con ipilimumab, definidas como cualquier toxicidad de Grado 4 o de Grado 3 que requería tratamiento con corticosteroides (dosis > 10 mg/día de prednisona o equivalente) durante más de 12 semanas; reacciones adversas en curso de Grado ≥ 2 por tratamientos previos con ipilimumab; hipersensibilidad grave previa a otros anticuerpos monoclonales; antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial; infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C y estado funcional ECOG ≥ 2 .

Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 12 semanas y luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida posteriormente por la evaluación cada 12 semanas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, verificada independientemente después de la primera evaluación programada de la enfermedad, pudieron cambiar y recibir 2 mg/kg o 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas, en un modelo a doble ciego.

De los 540 pacientes, el 61% eran varones, el 43% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango, 15-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 82% tenían estadio M1c, el 73% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para el melanoma avanzado y el 32% de los pacientes habían recibido tres o más. El 45% tenían estado funcional ECOG de 1, el 40% tenían LDH elevada y el 23% tenían un tumor con mutación de BRAF.

Las medidas principales de resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP; evaluada mediante una revisión por Evaluación Radiológica y Oncológica Integrada (ROI) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia global (SG). Las medidas secundarias de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta. La Tabla 3 resume las medidas principales de eficacia en pacientes tratados previamente con ipilimumab y en la Figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP. Los dos grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia para la SLP, y no hubo diferencias entre las dosis de pembrolizumab. Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis preliminar de la SG, que no se ajustó en cuanto a los posibles efectos de confusión debidos al cambio de tratamiento. De los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia, el 48% cambiaron de tratamiento y, posteriormente, recibieron tratamiento con pembrolizumab.

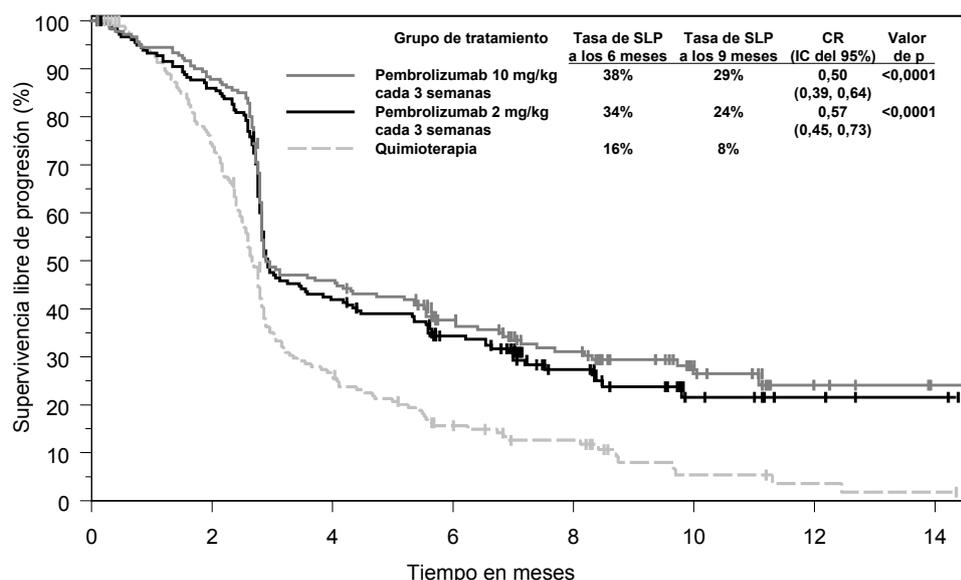
Tabla 3: Respuesta a pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma irresecable o metastásico en el ensayo KEYNOTE-002

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
SLP			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
Valor de p [†]	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
SG			
Número (%) de pacientes con evento	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,88 (0,64, 1,22)	0,78 (0,56, 1,08)	---
Valor de p [†]	0,2294	0,0664	---
Mejor respuesta global			
% de TRG (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
% de respuesta completa	2%	3%	0%
% de respuesta parcial	19%	23%	4%
Duración de la respuesta			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 11,5+)	No alcanzada (1,2+, 11,1+)	8,5 (1,6+, 9,5)
% que continúan	87%	80%	63%

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-002 (población con intención de tratar)



Número con riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Quimioterapia:	179	128	43	22	15	4	2	1

KEYNOTE-001: Ensayo no controlado en pacientes con melanoma naïve al tratamiento con ipilimumab y previamente tratados con ipilimumab

La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en pacientes con melanoma avanzado en un ensayo no controlado, abierto, KEYNOTE-001. Se evaluó la eficacia en 276 pacientes de dos cohortes definidas, una que incluyó a pacientes tratados previamente con ipilimumab (y, si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK) y, la otra, que incluyó a pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron similares a los del ensayo KEYNOTE-002.

De los 89 pacientes que recibieron 2 mg/kg de pembrolizumab que fueron tratados previamente con ipilimumab, el 53% eran varones, el 33% eran ≥ 65 años de edad y la mediana de edad era de 59 años (rango, 18-88). Todos, excepto dos pacientes, eran de raza blanca. El 84% tenían estadio M1c y el 8% de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebral. El 78% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para el melanoma avanzado y el 35% de los pacientes habían recibido tres o más. Se notificaron mutaciones de BRAF en el 13% de la población del ensayo. Todos los pacientes con tumores con mutación de BRAF fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

De los 51 pacientes que recibieron 2 mg/kg de pembrolizumab que eran naïve al tratamiento con ipilimumab, el 63% eran varones, el 35% tenían ≥ 65 años de edad y la mediana de edad era de 60 años (rango, 35-80). Todos, excepto uno de los pacientes, eran de raza blanca. El 63% tenían estadio M1c y el 2% de los pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebral. El 45% no habían recibido tratamientos previos para el melanoma avanzado. Se notificaron mutaciones de BRAF en 20 (39%) pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 10 (50%) fueron tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

La medida principal de resultado de eficacia fue la TRG evaluada mediante una revisión independiente usando los criterios RECIST 1.1. Las medidas de resultados secundarias de eficacia fueron la tasa de control de la enfermedad (TCE; incluyendo la respuesta completa, la respuesta parcial y la enfermedad estable), la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La respuesta tumoral se evaluó a intervalos de 12 semanas. La Tabla 4 resume las medidas principales de eficacia en pacientes tratados previamente o naïve al tratamiento con ipilimumab, que recibían pembrolizumab a la dosis recomendada.

Tabla 4: Respuesta a pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma irresecable o metastásico en el ensayo KEYNOTE-001

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab n=51
Mejor respuesta global* por ROI†		
% de TRG (IC del 95%)	25% (16, 35)	33% (21, 48)
Respuesta completa	3%	10%
Respuesta parcial	21%	24%
% de tasa de control de la enfermedad‡	49%	49%
Duración de la respuesta §		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8+, 14,3+)	No alcanzada (1,6+, 13,8+)
% que continúan	86%¶	82%#
SLP		
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (2,8, 8,3)	5,5 (2,8, 14,0)
Tasa de SLP a los 6 meses	43%	50%
SG		
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11, no disponible)	No alcanzada (14, no disponible)
Tasa de SG a los 12 meses	60%	72%

* Incluye pacientes sin enfermedad medible en el estado basal mediante revisión radiológica independiente

† ROI = Evaluación radiológica y oncológica integrada usando los criterios RECIST 1.1

‡ Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

§ Basado en los pacientes con una respuesta confirmada mediante revisión independiente, comenzando desde la fecha en la que se registró por primera vez la respuesta; n=22 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n=17 para pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab

¶ Los pacientes respondedores fueron seguidos durante un mínimo de 12 meses después del inicio del tratamiento

Los pacientes respondedores fueron seguidos durante un mínimo de 15 meses después del inicio del tratamiento

Los resultados de los pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y naïve al tratamiento con ipilimumab (n=52), que recibieron 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas, fueron similares a los observados en pacientes que recibieron 2 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas.

KEYNOTE-006: Ensayo controlado en pacientes con melanoma naïve al tratamiento con ipilimumab

La seguridad y eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-006, un ensayo de Fase III, multicéntrico, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 (n=279) o 3 semanas (n=277) o ipilimumab (n=278). No se requirió que los pacientes con melanoma con mutación de BRAF V600E hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 12 semanas y luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

De los 834 pacientes, el 60% eran varones, el 44% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango, 18-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 65% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenían antecedentes de metástasis cerebral, el 66% no habían recibido tratamiento sistémico previo y

el 34% habían recibido un tratamiento previo. El 31% tenían estado funcional ECOG de 1, el 69% tenían estado funcional ECOG de 0 y el 32% tenían LDH elevada. Se notificaron mutaciones de BRAF en 302 (36%) pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 139 (46%) habían sido tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

Las medidas principales de resultados de eficacia fueron la SG y la SLP; evaluada por ROI usando los criterios RECIST, versión 1.1. La Tabla 5 resume las medidas principales de eficacia de acuerdo a los datos de un informe de resultados temprano. En las Figuras 2 y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier.

Tabla 5: Respuesta a pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas en pacientes con melanoma avanzado naïve al tratamiento con ipilimumab en el ensayo KEYNOTE-006*

Criterio de valoración	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
SG			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [†] (IC del 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	---
Valor de p [‡]	0,00358	0,00052	---
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (ND, ND)	No alcanzada (ND, ND)	No alcanzada (13, ND)
SLP			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [†] (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	---
Valor de p [‡]	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
Mejor respuesta global			
% de TRG (IC del 95%)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
% de respuesta completa	6%	5%	1%
% de respuesta parcial	27%	29%	10%

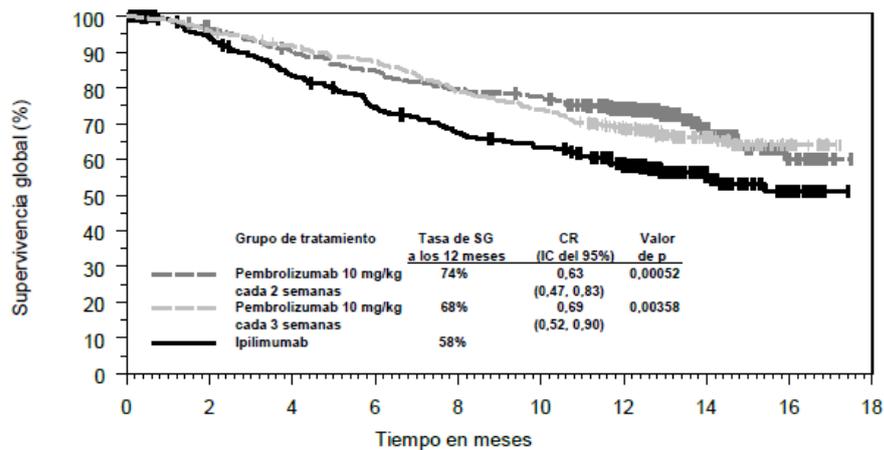
* De acuerdo a los datos de un informe de resultados temprano

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con ipilimumab) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

ND = no disponible

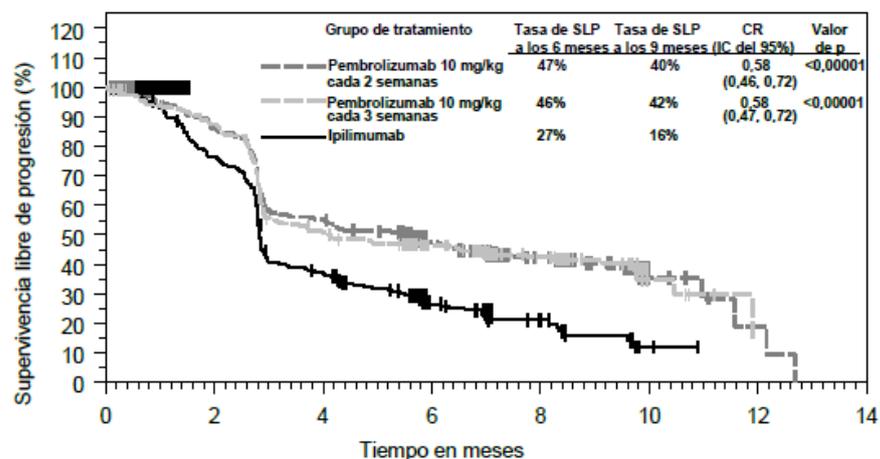
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-006 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-006 (población con intención de tratar)



Número con riesgo

Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas:	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

Análisis de subpoblaciones

Estado de la mutación BRAF

Se realizó un análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-002 en pacientes que tenían BRAF sin mutación (n=415; 77%) o BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=125; 23%). Los cocientes de riesgo (Hazard Ratio) (CR) de la SLP (grupos de pembrolizumab en conjunto [2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas] frente a quimioterapia) fueron 0,51 (IC del 95%: 0,41, 0,65) en BRAF sin mutación y 0,56 (IC del 95%: 0,37, 0,85) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los CR de la SLP para pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,51 (IC del 95%: 0,39, 0,67) en BRAF sin mutación y 0,74 (IC del 95%: 0,46, 1,18) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los CR de la SG para los grupos de pembrolizumab en conjunto frente a quimioterapia fueron 0,83 (IC

del 95%: 0,60, 1,15) en BRAF sin mutación y 0,82 (IC del 95%: 0,47, 1,43) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los CR de la SG para pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,80 (IC del 95%: 0,55, 1,18) en BRAF sin mutación y 1,03 (IC del 95%: 0,55, 1,91) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Las TRG en los grupos de pembrolizumab en conjunto y de pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron del 27% y del 25% frente al 6% en BRAF sin mutación y del 12% y del 9% frente al 0% en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Se realizó un análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-006 en pacientes que tenían BRAF sin mutación (n=525; 63%), BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF (n=163; 20%) y BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=139; 17%). Los CR de la SLP (grupos de pembrolizumab en conjunto [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] frente a ipilimumab) fueron 0,57 (IC del 95%: 0,45, 0,73) en BRAF sin mutación, 0,50 (IC del 95%: 0,32, 0,77) en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y 0,73 (IC del 95%: 0,48, 1,11) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los CR de la SG para los grupos de pembrolizumab en conjunto con un inhibidor de ipilimumab fueron 0,61 (IC del 95%: 0,46, 0,82) en BRAF sin mutación, 0,69 (IC del 95%: 0,33, 1,45) en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y 0,75 (IC del 95%: 0,45, 1,26) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. La TRG de los grupos de pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fue del 34% frente al 13% en BRAF sin mutación, del 41% frente al 13% en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y del 21% frente al 6% en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Estado de PD-L1

Se realizó un análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-002 en pacientes que eran PD-L1 positivo (puntuación de proporción de Allred ≥ 2 , presentando una expresión de membrana de PD-L1 en $\geq 1\%$ de los tumores celulares) frente a PD-L1 negativo (puntuación de proporción de Allred de 0 o 1). La expresión de PD-L1 se estudió retrospectivamente mediante un test de investigación de inmunohistoquímica con el anticuerpo anti PD-L1 22C3. Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1 (78%), el 69% (n=291) eran PD-L1 positivo y el 31% (n=130) eran PD-L1 negativo. Los CR de la SLP (grupos de pembrolizumab en conjunto [2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas] frente a quimioterapia) fueron 0,52 (IC del 95%: 0,39, 0,68) en los pacientes PD-L1 positivo y 0,60 (IC del 95%: 0,38, 0,94) en los pacientes PD-L1 negativo. Los CR de la SLP para pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,54 (IC del 95%: 0,39, 0,75) en los pacientes PD-L1 positivo y 0,89 (IC del 95%: 0,53, 1,50) en los pacientes PD-L1 negativo. Los CR de la SG en los grupos de pembrolizumab en conjunto frente a quimioterapia fueron 0,82 (IC del 95%: 0,55, 1,23) en pacientes PD-L1 positivo y 0,77 (IC del 95%: 0,43, 1,37) en pacientes PD-L1 negativo. Los CR de la SG para pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,93 (IC del 95%: 0,58, 1,49) en los pacientes PD-L1 positivo y 1,19 (IC del 95%: 0,58, 2,46) en los pacientes PD-L1 negativo. Las TRG en los grupos de pembrolizumab en conjunto y de pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron del 26% y del 23% frente al 4% en pacientes PD-L1 positivo y del 15% y del 11% frente al 8% en pacientes PD-L1 negativo.

Se realizó un análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-006 en pacientes que eran PD-L1 positivo (n=671; 80%) frente a PD-L1 negativo (n=150; 18%). Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1 (98%), el 82% eran PD-L1 positivo y el 18% eran PD-L1 negativo. Los CR de la SLP (grupos de pembrolizumab en conjunto [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] frente a ipilimumab) fueron 0,53 (IC del 95%: 0,43, 0,65) en pacientes PD-L1 positivo y 0,73 (IC del 95%: 0,47, 1,11) en pacientes PD-L1 negativo. Los CR de la SG en los grupos de pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fueron 0,56 (IC del 95%: 0,43, 0,73) en pacientes PD-L1 positivo y 0,95 (IC del 95%: 0,56, 1,62) en pacientes PD-L1 negativo. Las TRG en los grupos de pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fueron del 37% frente al 12% en pacientes PD-L1 positivo y del 18% frente al 11% en pacientes PD-L1 negativo.

Melanoma ocular

En 20 sujetos con melanoma ocular incluidos en el ensayo KEYNOTE-001, no se notificaron respuestas objetivas; se comunicó enfermedad estable en 6 pacientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con pembrolizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de todas las enfermedades incluidas en la categoría de neoplasias malignas (excepto del sistema nervioso, hematopoyético y del tejido linfoide) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 1.139 pacientes con melanoma o carcinoma metastásico o irreseccable que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Absorción

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

Distribución

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño ($\sim 8,1$ l; CV: 22%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

Biotransformación

Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de $\sim 0,2$ l/día (CV: 41%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~ 26 días (CV: 43%).

Linealidad/No linealidad

La exposición a pembrolizumab expresada mediante concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis dentro del rango de dosis para la eficacia. Con la administración repetida, se observó que el aclaramiento de pembrolizumab era independiente del tiempo y la acumulación sistémica fue aproximadamente 2,1 veces mayor cuando se administró cada 3 semanas. Las concentraciones de pembrolizumab cerca del estado estacionario se alcanzaron a las 18 semanas; la media de C_{min} a las 18 semanas fue aproximadamente de 22 mcg/ml, a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones. El aclaramiento de pembrolizumab aumentó con el aumento del peso corporal; las diferencias resultantes en la exposición se abordan adecuadamente mediante la administración sobre una base de mg/kg. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango, 15-94 años), sexo, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve y carga tumoral. No se pudo evaluar el efecto de la raza debido a los datos limitados disponibles en los grupos étnicos no caucásicos.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o

moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida usando los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute de EE.UU.) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se evaluó la seguridad de pembrolizumab en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y otro de 6 meses en monos *Cynomolgus* que recibieron dosis IV de 6, 40 o 200 mg/kg una vez a la semana en el estudio de 1 mes y una vez cada dos semanas en el estudio de 6 meses, seguido por un periodo de 4 meses sin tratamiento. No se observaron hallazgos de importancia toxicológica y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en ambos estudios fue ≥ 200 mg/kg, que es 19 veces la exposición en seres humanos a la dosis más alta estudiada clínicamente (10 mg/kg).

No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab. La vía PD-1/PD-L1 se piensa que está involucrada en mantener la tolerancia al feto durante el embarazo. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un posible riesgo de que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo pueda causar daño fetal, incluidos aumentos de las tasas de abortos o fetos nacidos muertos.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con pembrolizumab. En estudios de toxicología a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos; sin embargo, muchos animales de estos estudios no eran sexualmente maduros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial no abierto
18 meses

Después de la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y diluida durante 24 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. No congelar la solución reconstituida o diluida. Si no se usa

inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a un total de 24 horas. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C); en cualquier tiempo de espera restante, la temperatura debe ser de entre 2°C y 8°C. Si se refrigera, dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I de 15 ml con un tapón de bromobutilo de color gris y una cápsula de aluminio con una tapa desprendible de color aguacate, que contiene 50 mg de pembrolizumab.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación y administración

- Antes de la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar fuera de la nevera (temperaturas a o por debajo de 25°C) hasta 24 horas.
- Añadir aseptícamente 2,3 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una solución de 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA.
- Para evitar la formación de espuma, verter el agua por las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que pasen hasta 5 minutos para que se eliminen las burbujas. No agitar el vial.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. KEYTRUDA reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Extraer el volumen necesario hasta 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA y transferirlo a una bolsa para administración intravenosa que contenga cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y diluida durante 24 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. No congelar la solución reconstituida o diluida. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a un total de 24 horas. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C); en cualquier tiempo de espera restante, la temperatura debe ser de entre 2°C y 8°C. Si se refrigera, dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso. Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, usando un filtro de 0,2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- KEYTRUDA es para un solo uso. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1024/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)
633/636/660 Research Court Frederick
MD 21703-8619, Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de KEYTRUDA en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y

formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El programa educativo está dirigido a incrementar el conocimiento sobre los posibles:

- acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario
- reacciones asociadas con la perfusión

asociados con el uso de KEYTRUDA, cómo controlarlos, y a aumentar el conocimiento de los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos y síntomas relevantes para el reconocimiento e identificación precoz de esos acontecimientos adversos.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro en el que se comercialice KEYTRUDA, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban y utilicen KEYTRUDA tengan acceso a o se les proporcionen los siguientes materiales educativos:

- Material educativo para el médico
- Material educativo para el paciente

El material educativo para el médico debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Manual de preguntas frecuentes para el profesional sanitario

El Manual de preguntas frecuentes para el profesional sanitario incluirá los siguientes elementos clave:

- Lista de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario importantes y sus síntomas, incluidas las precauciones y el tratamiento, como se describen en la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto:
 - Hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria)
 - Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario
 - Trastornos del tiroides relacionados con el sistema inmunitario (incluyendo hipotiroidismo e hipertiroidismo)
 - Uveítis relacionada con el sistema inmunitario
 - Colitis relacionada con el sistema inmunitario
 - Pancreatitis relacionada con el sistema inmunitario
 - Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario
 - Diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario
 - Miositis relacionada con el sistema inmunitario
 - Nefritis relacionada con el sistema inmunitario
 - Reacciones cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario
 - Reacciones adversas asociadas a la perfusión
- Detalles sobre cómo minimizar los problemas de seguridad mediante revisión y control apropiados
- Recordatorio de distribuir el manual de información para pacientes y la tarjeta de información para pacientes

El material educativo para el paciente debe contener:

- Manual de información para el paciente
- La Tarjeta de información para el paciente

El Manual de información para el paciente y la Tarjeta de información para el paciente incluirán los siguientes elementos clave:

- Descripción de los signos o síntomas principales de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y la importancia de comunicarlas inmediatamente al médico que le trata si aparecen síntomas
- La importancia de no intentar tratarse uno mismo ningún síntoma sin consultar primero con su profesional sanitario
- La importancia de llevar la Tarjeta de información para el paciente en todo momento y de enseñarla en todas las visitas médicas a profesionales sanitarios que no sean su médico

prescriptor (por ej. profesionales sanitarios de urgencias). La Tarjeta recuerda a los pacientes los síntomas principales que se deben comunicar inmediatamente al médico/enfermero. También permite anotar los datos de contacto con el médico que lo trata y avisa a otros médicos de que el paciente está en tratamiento con KEYTRUDA

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
1. Estudio de eficacia post-autorización (PAES): el TAC debe presentar el informe final del estudio del ensayo P002: Ensayo de Fase II, aleatorizado, de MK-3475 frente a quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado – Informe final del estudio	Primer trimestre de 2017
2. Estudio de eficacia post-autorización (PAES): el TAC debe presentar el informe final del estudio del ensayo P006: Ensayo de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de tres grupos, para evaluar la seguridad y la eficacia de dos esquemas de dosis de MK-3475 en comparación con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado – Informe final del estudio	Primer trimestre de 2017
3. Estudio de eficacia post-autorización (PAES): para confirmar el beneficio en subgrupos de pacientes con mutación de BRAF V600 y PD-L1 negativo a la dosis recomendada, el TAC debe proporcionar análisis actualizados de los ensayos P001 y P002: <ul style="list-style-type: none"> • Datos actualizados de eficacia en subgrupos que comparen 2 frente a 10 mg/kg cada 3 semanas del análisis final del ensayo P002. • Datos de eficacia en subgrupos que comparen 2 frente a 10 mg/kg cada 3 semanas del ensayo P001, usando los datos desde la fecha de corte de 18 de octubre de 2014 de las Partes B2 y D del ensayo P001 por niveles de dosis. 	Primer trimestre de 2017 Tercer trimestre de 2015
4. El valor de los biomarcadores para predecir la eficacia de pembrolizumab se debe investigar con mayor profundidad, concretamente: <p>Aunque el estado PD-L1 es predictivo de respuesta en pacientes con melanoma avanzado, se han observado respuestas duraderas en pacientes PD-L1 negativo. Se debe investigar otros biomarcadores adicionales predictivos de la eficacia de pembrolizumab, distintos del estado de la expresión PD-L1 mediante IHQ (por ej. PD-L2, huella RNA, etc.), junto con más información en relación con el patrón de la expresión de PD-L1 obtenida en los estudios de melanoma en marcha (P001, P002 y P006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparación de PD-L1 mediante tinción IHQ en tejidos de referencia y nuevas muestras de tejidos obtenidos • Comparación de PD-L1 mediante tinción IHQ entre los tejidos tumorales pre y post tratamiento • Datos de la huella genética Nanostring RNA • Tinción IHQ para PD-L2 • Datos sobre el RNA y el perfil sérico proteómico • Datos sobre el perfil celular inmunológico (sangre periférica) 	Primer trimestre de 2017

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KEYTRUDA 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
pembrolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 50 mg de pembrolizumab. Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Los viales reconstituidos y/o diluidos en bolsas de suero intravenoso se pueden conservar hasta 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp and Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1024/001 (1 vial)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KEYTRUDA 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
pembrolizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

KEYTRUDA 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión pembrolizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que lleve siempre consigo la tarjeta de información para el paciente durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es KEYTRUDA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre KEYTRUDA
3. Cómo se le administra KEYTRUDA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KEYTRUDA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KEYTRUDA y para qué se utiliza

KEYTRUDA contiene el principio activo pembrolizumab, una proteína que actúa ayudando a su sistema inmunitario a combatir su cáncer.

KEYTRUDA se usa en adultos para tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma, que se ha extendido o que no se puede quitar con cirugía.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre KEYTRUDA

No se le debe administrar KEYTRUDA:

- si es alérgico a pembrolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 “Contenido del envase e información adicional”). En caso de duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir KEYTRUDA.

Antes de recibir KEYTRUDA, informe a su médico si:

- tiene una enfermedad autoinmune (una enfermedad en la que el cuerpo ataca a sus propias células)
- tiene neumonía o inflamación de los pulmones (llamada neumonitis)
- ha sido tratado previamente con ipilimumab, otro medicamento para tratar el melanoma, y ha tenido efectos adversos graves debido a este medicamento
- ha tenido una reacción alérgica a otros tratamientos con anticuerpos monoclonales
- tiene o ha tenido infección crónica del hígado por virus, como la hepatitis B o la hepatitis C

- tiene infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- tiene el hígado dañado o le han hecho un trasplante de hígado
- tiene el riñón dañado o le han hecho un trasplante de riñón

Cuando reciba KEYTRUDA, puede sufrir algunos efectos adversos graves.

Si sufre cualquiera de los siguientes, llame o acuda a su médico inmediatamente. Su médico puede darle otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas. Su médico puede retrasar la dosis siguiente de KEYTRUDA o interrumpir el tratamiento con KEYTRUDA.

- inflamación de los pulmones: los signos y síntomas pueden ser dificultad para respirar, dolor en el pecho o tos
- inflamación de los intestinos: los signos y síntomas pueden ser diarrea o más movimientos de lo habitual del intestino, heces negras, alquitranadas, pegajosas o heces con sangre o moco, dolor o hipersensibilidad de estómago intensa, náuseas, vómitos
- inflamación del hígado: los signos y síntomas pueden ser náuseas o vómitos, sensación de menos hambre, dolor en la parte derecha del estómago, coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos, orina oscura, o sangrado o formación de moretones con más facilidad de lo habitual
- inflamación de los riñones: los signos y síntomas pueden ser cambios en la cantidad o el color de la orina
- inflamación de las glándulas hormonales (especialmente la tiroides, la hipófisis y las glándulas suprarrenales): los signos y síntomas pueden ser latido rápido del corazón, pérdida de peso, aumento de la sudoración, aumento de peso, pérdida de pelo, sensación de frío, estreñimiento, voz más grave, dolores musculares, mareos o desmayos, dolores de cabeza que no se van o dolor de cabeza inusual
- diabetes tipo 1: los signos y síntomas pueden ser sensación de más hambre o sed de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, o pérdida de peso
- inflamación de los ojos: los signos y síntomas pueden ser cambios en la vista
- inflamación de los músculos: los signos y síntomas pueden ser dolor o debilidad de los músculos
- inflamación del páncreas: los signos y síntomas pueden ser dolor abdominal, náuseas y vómitos
- inflamación de la piel: los signos y síntomas pueden ser erupción
- reacciones a la perfusión: los signos y síntomas pueden ser dificultad para respirar, picor o erupción, mareos o fiebre

Niños y adolescentes

KEYTRUDA no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de KEYTRUDA con otros medicamentos

Consulte a su médico

- Si está tomando otros medicamentos que debilitan su sistema inmunitario. Algunos ejemplos de éstos podrían ser los corticosteroides, como la prednisona. Estos medicamentos pueden influir en el efecto de KEYTRUDA. Sin embargo, una vez que esté en tratamiento con KEYTRUDA, su médico puede darle corticosteroides para reducir los efectos adversos que pueda tener con KEYTRUDA.
- Si está tomando, ha tomado recientemente o puede tener que tomar otros medicamentos.

Embarazo

- No debe usar KEYTRUDA si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende específicamente.
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.
- KEYTRUDA puede causar daño o la muerte a su bebé no nacido.
- Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo adecuado mientras esté recibiendo tratamiento con KEYTRUDA y durante al menos 4 meses después de su última dosis.

Lactancia

- Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico.
- No dé el pecho mientras tome KEYTRUDA.
- Se desconoce si KEYTRUDA pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use máquinas después de que se le haya administrado KEYTRUDA a menos que esté seguro de que se encuentra bien. Sentirse cansado o débil es un efecto adverso muy frecuente de KEYTRUDA. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo se le administra KEYTRUDA

KEYTRUDA se le administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado.

- Su médico le administrará KEYTRUDA mediante una perfusión en la vena (IV) durante unos 30 minutos, cada 3 semanas.
- Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

¿Cuánto KEYTRUDA se le administrará?

La dosis recomendada es de 2 mg de pembrolizumab por kilogramo de peso corporal.

Si falta a una cita para recibir KEYTRUDA

- Llame a su médico inmediatamente para volver a programar su cita.
- Es muy importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si se interrumpe el tratamiento con KEYTRUDA

Interrumpir su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con KEYTRUDA a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento, pregunte a su médico.

Encontrará también esta información en la tarjeta de información para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que guarde esta tarjeta de información y se la enseñe a su pareja o cuidadores.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando reciba KEYTRUDA, puede sufrir efectos adversos graves. Ver sección 2.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea; náuseas
- picor; erupción en la piel
- dolor en las articulaciones
- sensación de cansancio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de plaquetas (mayor facilidad para los moretones o para tener una hemorragia)
- tener menos hambre; pérdida de peso; cambio en su sentido del gusto
- deshidratación; sequedad de boca
- dolor de cabeza
- entumecimiento; hormigueo
- debilidad de las manos o los pies

- ojo seco
- mareos o sensación de mareo
- sofocos
- tos; dificultad para respirar
- hinchazón abdominal; dolor de estómago; estreñimiento; vómitos
- pérdida de pelo; zonas de la piel que han perdido el color; sequedad de la piel; picor en la piel; sudoración excesiva
- erupción cutánea inflamada enrojecida, a veces con ampollas, que puede incluir descamación generalizada de la piel
- dolor de las articulaciones con hinchazón; dolor de espalda; espasmos musculares; debilidad muscular, dolor, rigidez, dolores continuos o hipersensibilidad; dolor en los brazos o las piernas
- cansancio o debilidad inusual; escalofríos; enfermedad parecida a la gripe; fiebre
- hinchazón en los brazos o las piernas
- inflamación de las membranas mucosas (p. ej., el recubrimiento de la boca o la garganta)
- disminución del número de glóbulos rojos
- niveles elevados de enzimas del hígado en la sangre
- inflamación de los pulmones o los intestinos; problemas en las glándulas, como la tiroides y la hipófisis
- reacciones asociadas a la perfusión del medicamento

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación del hígado, los riñones, el páncreas o los ojos
- diabetes tipo 1
- conjuntivitis; herpes; infección por hongos; infección del tracto urinario; herpes en la boca; infección de las raíces del pelo
- resultados anormales de los análisis de sangre
- sensación de confusión; problemas de sueño; sensación de ansiedad; disminución del apetito sexual; depresión
- sensación de decaimiento; disminución de la sensibilidad en los brazos o las piernas; síndrome de piernas inquietas; alteración de la memoria; temblor; alteración de la atención; aumento de la sensibilidad; entumecimiento, hormigueo y cambio de color de los dedos de las manos y de los pies cuando se exponen al frío; intolerancia a la temperatura; problemas al andar
- dolor, irritación, picor o enrojecimiento de los ojos; disminución de la visión o visión borrosa; cambios en la vista; aumento del lagrimeo; cambio de color de las pestañas; sensación de incomodidad a la luz
- líquido alrededor del corazón; latido cardiaco irregular; presión sanguínea baja
- problemas con la voz; jadeos; sangrado de la nariz; goteo de la nariz excesivo; estornudos; hinchazón de la cara
- problemas al tragar; dolor de boca; tos con sangre; almorranas; problemas en los dientes; gases; úlceras en la boca; inflamación de los labios
- bloqueo del conducto de la bilis
- enrojecimiento, hinchazón y/o dolor en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies; problema de la piel parecido al acné; cambios de color del pelo; pequeñas protuberancias, bultos o ampollas en la piel; aumento de la sensibilidad de la piel al sol; engrosamiento o descamación de la piel; protuberancias rojas blandas bajo la piel causadas por inflamación; cambios en el crecimiento del pelo
- dolor del tumor; dolor de huesos; dolor de cuello; dolor en la mandíbula
- insuficiencia renal; dificultad al orinar
- dolor de la pelvis; disfunción eréctil; regla intensa

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KEYTRUDA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y diluida durante 24 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. No congelar la solución reconstituida o diluida. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a un total de 24 horas. Este tiempo de conservación de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C); en cualquier tiempo de espera restante, la temperatura debe ser de entre 2°C y 8°C.

No conservar ninguna parte no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización. Todo medicamento no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KEYTRUDA

El principio activo es pembrolizumab. Cada vial contiene 50 mg de pembrolizumab.

Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 25 mg de pembrolizumab.

Los otros componentes son L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina monohidrato, sacarosa y polisorbato 80.

Aspecto de KEYTRUDA y contenido del envase

KEYTRUDA es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Está disponible en cajas que contienen un vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**Preparación y administración**

- Antes de la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar fuera de la nevera (temperaturas a o por debajo de 25°C) hasta 24 horas.
- Añadir asepticamente 2,3 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una solución de 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA.
- Para evitar la formación de espuma, verter el agua por las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que pasen hasta 5 minutos para que se eliminen las burbujas. No agitar el vial.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. KEYTRUDA reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Extraer el volumen necesario hasta 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA y transferirlo a una bolsa para administración intravenosa que contenga cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5% para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida y diluida durante 24 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. No congelar la solución reconstituida o diluida. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarlo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a un total de 24 horas. Este periodo de 24 horas puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C); en cualquier tiempo de espera restante la temperatura debe ser de entre 2°C y 8°C. Si se refrigera, dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso. Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos,

usando un filtro de 0,2 a 5 μm , estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- KEYTRUDA es para un solo uso. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.