Pembrox® Pembrolizumab 100 mg/4 ml (25 mg/ml)

Solución para infusión. Vía de administración endovenosa

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada 1 ml de solución para infusión de **Pembrox®** contiene: Pembrolizumab 25 mg. Excipientes: ácido acético glacial, L-histidina, trehalosa dihidrato, L-arginina clorhidrato, L-arginina, poloxámero 188, agua para inyectables. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Pembrox® (Pembrolizumab) es un agente antineoplásico, inhibidor de PD-1 (Proteína de muerte celular programada 1).

INDICACIONES

Melanoma

Pembrox® está indicado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Pembrox® está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años de edad) con melanoma Estadio IIB, Estadio III o Estadio III después de la resección completa.

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

Pembrox® en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso metastásico, sin las aberraciones genómicas en EGFR o ALK.

Pembrox®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o paclitaxel unido a proteína, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) escamoso metastásico.

Pembrox® está indicado como agente único como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC que expresan PD-L1 (TPS≥1%) determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración), sin las anomalías tumorales genómicas en EGFR o ALK y no:

- estadio III, donde los pacientes no son elegibles para resección quirúrgica o quimioradiación definitiva, o
- metastásico.

Pembrox® está indicado como agente único en pacientes con NSCLC metastásico cuyo tumor expresa PD-L1 (TPS≥1%) determinado por un ensayo validado y que hubieran recibido una quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK deberan haber recibido tratamiento previo con terapias aprobadas para estas alteraciones moleculares antes de recibir **Pembrox®**.

Pembrox® está indicado como agente único en pacientes adultos como tratamiento luego de la resección y quimioterapia basada en platino en adultos con NSCLC estadio IB (T2a ≥4 cm), II o IIIA.

Cáncer de cabeza y cuello escamoso

Pembrox®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente, metastásico o no resecable (NSCC, por sus siglas en inglés).

Pembrox®, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NHSCC recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntaje combinado Positivo, por sus siglas en inglés, CPS) ≥1 determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

Pembrox® como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con NHSCC recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

Linfoma Hodgkin Clásico

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) recaído o refractario.

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con cHL refractario, o cHL que haya progresado luego de 2 o más líneas de tratamiento.

Linfoma B mediastínico primario de células grandes

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma B mediastínico primario de células grandes refractario (PMBCL, por sus siglas en inglés), o que haya recaído después de 2 o más líneas previas de tratamiento.

Limitaciones de uso: no se ha establecido la seguridad y eficacia de **Pembrox®** en pacientes pediátricos con PMBCL que requieran terapia citorreductora urgente.

Carcinoma Urotelial

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico: no aptos para recibir quimioterapia conteniendo algún platino, y

- que hayan progresado durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo- invasivo de alto riesgo (NMIBC, por sus siglas en inglés) con carcinoma in situ (CIS), con o sin tumores papilares, que no respondan a Bacillus Calmette-Guérin (BCG), que no sean elegibles o hayan decidido no someterse a una cistectomía.

Cánceres ligados a Inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con los siguientes cánceres irresecables o metastásicos ligados a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o deficiente reparación del ADN (dMMR):

- tumores sólidos, determinado por un test validado, que hayan progresado luego de un tratamiento previo y que no tuvieran opciones de tratamiento satisfactorias (ver Posología y Administración).

Limitaciones de uso: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Pembrox®** en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con MSI-H.

Cáncer colorrectal ligado a inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal irresecable o metastásico (CRC, por sus siglas en inglés) MSI-H o dMMR determinado por un test validado (ver Posología y Administración).

Cáncer gástrico

Pembrox® en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico.

Cáncer endometrial

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico de endometrio, que presenten inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de ADN (dMMR), que hayan progresado luego de una terapia sistémica previa en cualquier entorno y no sean candidatos a cirugía curativa o radioterapia (ver Posología y Administración).

Carcinoma de Merkel

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel (MCC, por sus siglas en inglés) recurrente localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma de células renales

Pembrox®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Pembrox®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado.

Pembrox® está indicado para el tratamiento adyuvante en pacientes con RCC con riesgo intermedio-elevado o elevado de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Carcinoma endometrial

Pembrox®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado no apto para terapia de radiación curativa, MSI-H/dMMR, que sus siglas en inglés) o no esta ligado a inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés), que hayan progresado luego de una terapia sistémica previa en cualquier entorno y no sean candidatos a cirugía curativa o radioterapia (ver Posología y Administración).

Pembrox®, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que es MSI-H o dMMR, determinado por test validado, cuya enfermedad ha progresado luego de terapia sistémica en cualquier configuración y no son candidatos para cirugía curativa o radiación (ver Posología y Administración).

Cáncer con alta carga mutacional tumoral

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) [≥10 mutaciones/megabase (mut/Mb)], determinado por un ensayo validado, que hayan progresado luego de un tratamiento previo y no tuvieran otras opciones satisfactorias de tratamiento.

Limitaciones de uso: no se ha establecido la seguridad y efectividad de **Pembrox®** en pacientes pediátricos con cánceres del sistema nervioso central con TMB-H.

Carcinoma cutáneo de celulas escamosas

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas recurrente o metastásico (cSCC, por sus siglas en inglés) o cSCC localmente avanzado que no sea curable por cirugía o radiación.

Cáncer de mama triple negativo

Pembrox® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) en estadio temprano, de alto riesgo, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y continuando luego como agente único, para el tratamiento adyuvante luego de la cirugía.

Pembrox®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo recurrente, irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥10) según lo determinado por un ensayo validado (ver Posología y forma de administración).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L01FF02

DESCRIPCIÓN

Pembrox® (Pembrolizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado kappa IgG4 que bloquea el receptor de muerte programada (PD-1). Tiene un peso molecular aproximado de 149 kDa. Pembrolizumab se elabora en células de ovario de hámster chino (CHO) recombinantes.

Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de células T y producción de citoquinas. Se produce una sobreexpresión de ligandos de PD-1 en algunos tumores, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de los linfocitos T sobre los tumores.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. In modelo de tumor en ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-1 resulta en la disminución del crecimiento tumoral.

Propiedades farmacodinámicas

Basada en el modelo de la relación de eficacia y seguridad dosis/exposición y los datos farmacocinéticos observados en de análisis intermedio de 41 pacientes con melanoma tratados con 400 mg de Pembrolizumab cada 6 semanas, no existen diferencias clínicamente significativas anticipadas en cuanto a la eficacia y seguridad entre las dosis de Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de Pembrolizumab se caracterizó utilizando datos recopilados de una población de 2393 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron dosis de Pembrolizumab de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas.

Las concentraciones en estado estacionario de Pembrolizumab se alcanzaron a las 16 semanas de la administración de dosis repetidas de 2 mg/kg cada 3 semanas. Para dosis de Pembrolizumab de 2 mg/kg cada 3 semanas, el pico de concentración máxima (C_{max}), concentración mínima (C_{min}) y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a la curva de tiempo en estado estacionario (ABCEE) de Pembrolizumab aumentaron de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas.

Distribución

El valor medio geométrico (CV%) para el volumen de distribución en estado estacionario es de 6.0 L (20%).

Eliminación

La depuración de Pembrolizumab (CL) es aproximadamente 23% menor [media geométrica, 195 ml/día (40%)] en estado estacionario en comparación con la primera dosis [252 ml/día (37%)]; esta disminución de la depuración con el tiempo no se considera clínicamente significativa. La vida media terminal ($t_{1/2}$) es de 22 días (32%).

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tuvieron efectos de importancia clínica sobre el CL de Pembrolizumab: edad (rango de 15 a 94 años), género, raza (89% de raza blanca), insuficiencia renal (eGFR ≥15 ml/min/1,73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior normal (LSN) y ASAT > LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces (2) la cantidad del LSN). No se conoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave en la farmacocinética de Pembrolizumab.

Pacientes pediátricos: las concentraciones de Pembrolizumab con dosis basadas en el peso a 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (10 meses a 17 años) son comparables a las de los adultos en la misma dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes

Selección de pacientes para tratamiento en monoterapia

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con **Pembrox®** como agente único en función de la presencia de expresión positiva de PD-L1 en:

- NSCLC estadio III, que no son elegibles para resección quirúrgica o quimioradiación definitiva,
- NSCLC metastásico,
- tratamiento de primera línea de HNSCC recurrente metastásico o irresecable,
- cáncer esofágico metastásico o localmente avanzado recidivante previamente tratado,
- cáncer cervical recurrente, persistente o metastásico con progresión de enfermedad durante o después de quimioterapia.

Para las indicaciones de MSI-H/dMMR, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con **Pembrox®** como agente único en función del estado de MSI-H/dMMR en muestras de tumores.

Para la indicación TMB-H, seleccionar a los pacientes para el tratamiento con **Pembrox®** como agente único según el estado de TMB-H en las muestras tumorales.

Debido a que el efecto de la quimioterapia previa en los resultados de la prueba de carga mutacional tumoral (TMB-H), MSI-H o dMMR en pacientes con gliomas de alto grado o desconocido, se recomienda analizar estos marcadores en las muestras de tumores primarios obtenidas al inicio de la quimioterapia con temozolomida en pacientes con gliomas de alto grado.

Selección de pacientes para terapia combinada

Para el uso de **Pembrox®** en combinación con quimioterapia, con o sin bevacizumab, seleccionar a los pacientes en función de la presencia de expresión positiva para PD-L1 en cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Para carcinoma endometrial avanzado pMMR/no MSI-H, seleccionar a los pacientes a ser tratados con **Pembrox®** en combinación lenvatinib en función del estado MSI o MMR en muestras del tumor.

Para el uso de **Pembrox®** en combinación con quimioterapia, seleccionar a los pacientes en función de la presencia de expresión positiva para PD-L1 en:

- TNBC localmente irresecable o metastásico

Dosis recomendada

Tabla 1: Dosis recomendada.

Indicación	Dosis recomendada de **Pembrox®**	Duración/Tiempo del tratamiento
Monoterapia		
Pacientes adultos con **melanoma metastásico o irresecable**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable.
Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con **melanoma** MSI-H	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.
Pacientes adultos con NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, **Carcinoma urotelial localmente avanzado metastásico, cáncer MSI-H o dMMR, CRC MSI-H o dMMR, carcinoma endometrial MSI-H o dMMR, cáncer gástrico, cáncer cervical, MCC, cáncer TMB-H o CSCC.**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con **NMIBC de alto riesgo no responden a BCG.**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*	Hasta persistencia o recurrencia de NMIBC de alto riesgo, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes pediátricos con cHL, PMBCL, cáncer MSI-H o dMMR, MCC o cáncer TMB-H.	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes pediátricos (a partir de 12 años) para **tratamiento adyuvante de melanoma**	2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg)*	Hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 12 meses.
Terapia combinada*		
Pacientes adultos con NSCLC o **cáncer esofágico**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*. Administrar **Pembrox®** antes de quimioterapia cuando se administren el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con **cáncer gástrico**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*. Administrar **Pembrox®** antes de trastuzumab y la quimioterapia cuando se administren el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con **cáncer cervical**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*. Administrar **Pembrox®** antes de la quimioterapia con o sin bevacizumab cuando se administre el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con **RCC**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*. Administrar **Pembrox®** en combinación con axitinib 5 mg oral dos veces al día* o administrar **Pembrox®** en combinación con lenvatinib 20 mg oral una vez al día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.
Pacientes adultos con **TNBC localmente irresecable o metastásico**	200 mg cada 3 semanas* o 400 mg cada 6 semanas*. Administrar **Pembrox®** antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta por 24 meses.

* *Infusión intravenosa por 30 minutos*

† *Consulte la Información de prescripción de los agentes administrados en combinación con **Pembrox®** para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.*

‡ *Cuando axitinib se usa en combinación con **Pembrox®**, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más*

§ *Los pacientes que experimentan reacción de infusión relacionada con **Pembrox®** con tratamiento endovenoso en combinación con quimioterapia no deben recibir **Pembrox®** como agente único adyuvante.*

Modificación de dosis

No se recomienda una reducción de la dosis de **Pembrox®**. En general, suspenda **Pembrox®** para casos graves (Grado 3) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Discontinúe permanentemente **Pembrox®** para casos potencialmente mortales (Grado 4) de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Para reacciones graves recurrentes (Grado 3) de mecanismo inmunológico que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente en 12 semanas, discontinúe permanentemente **Pembrox®**.

Las pautas de modificaciones de dosis de **Pembrox®** para reacciones adversas que requieran un tratamiento diferente a esteroides se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas.

Reacción Adversa	Severidad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas de mecanismo inmunológico	**(Ver Advertencias y precauciones)**	
Neumonitis	Grado 2	Suspender
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender†
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado. Para las elevaciones de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con axitinib, ver Tabla 3	ASAT o ALAT mayor a 3 veces y hasta 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 1.5 veces y hasta 3 veces el LSN	Suspender†
	ASAT o ALAT mayor a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado†	ASAT o ALAT mayor a 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN o ASAT o ALAT mayor a 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN	Suspender†
	ASAT o ASAT aumenta a más de 10 veces el LSN o bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías	Grado 3 o 4	Suspender hasta que este clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la severidad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre grado 2 o 3	Suspender†
	Aumento de creatinina en sangre grado 4	Discontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN, o DRESS	Suspender†
	SJS, TEN, o DRESS confirmado	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3, o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender†
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidad hematológica en pacientes con cHL o PMBCL	Grado 4	Suspender hasta resolución a grados 0 o 1
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y precauciones)	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Suspender permanentemente

* *Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0*

† *Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (grados 0 a 1) después de la reducción gradual de corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se resuelve total o parcialmente dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides o si no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.*

‡ *SJ ASAT y ALAT son menores o iguales al LSN al inicio del estudio, suspenda o discuntine permanentemente **Pembrox®** según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.*

ALAT= alanina aminotransferasa, ASAT= aspartato aminotransferasa, DRESS= eruption farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS= síndrome de Stevens Johnson, TEN= necrolisis epidérmica tóxica, LSN= límite superior normal

La siguiente tabla representa modificaciones de dosis que son diferentes de las descritas anteriormente para **Pembrox®** o en la información de prescripción completa para el medicamento administrado en combinación.

Tabla 3: Modificación de dosis recomendada específica para reacciones adversas para Pembrox® en terapia combinada con axitinib.

Tratamiento	Reacción adversa	Severidad	Modificación de dosis
Pembrox® en combinación con axitinib	Aumento de enzimas hepáticas*	ALAT o ASAT aumenta al mayor 3 veces, pero menos de 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente al menos 2 veces el LSN	Suspender ambos, **Pembrox®** y axitinib hasta resolución a grados 0 o 1†
		ALAT o ASAT aumenta a más de 3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente de al menos 2 veces el LSN o ALAT o ASAT ≥10 veces el LSN	Discontinuar permanentemente ambos, **Pembrox®** y axitinib

* *Considere la terapia con corticosteroides.*

† *Basado en Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), versión 4.0. Considere la reexposición con solo fármaco a la reexposición secuencial con ambos fármacos después de la recuperación. Si se vuelve a administrar axitinib, considere la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.*

ALAT= alanina aminotransferasa, ASAT= aspartato aminotransferasa, LSN= límite superior normal

Recomendación de modificación de dosis para Pembrox® en combinación con Lenvatinib

Cuando se administre **Pembrox®** en combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma de endometrio, interrumpa en primera instancia a **Pembrox®** en combinación con lenvatinib para el control de los eventos adversos, según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para **Pembrox®**.

Para obtener recomendaciones para el ajuste de dosis de reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib. En la Tabla 4 se resumen las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma de endometrio o RCC.

Tabla 4: Reducciones de dosis recomendadas de lenvatinib para reacciones adversas.

Indicación	Dosis inicial	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
Carcinoma endometrial	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de la dosis de lenvatinib para insuficiencia renal grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Modificaciones de la dosis de Pembrolizumab para hepatotoxicidad

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para obtener información adicional sobre la hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información de prescripción de lenvatinib.

Preparación y administración

Preparación para infusión intravenosa

- Inspeccionar visualmente partículas y decoloración para detectar partículas y cambio de color. La solución es transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Diluir **Pembrox®** antes de la administración intravenosa.
- Extraer el volumen necesario de **Pembrox®** y transferirlo(s) a una bolsa de solución intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0.9% (USP) o dextrosa al 5% (USP). Mezclar la solución diluida suavemente por inversión. No agitar. La concentración final de la solución diluida se debe encontrar entre 1 mg/ml y 10 mg/ml.
- Desechar cualquier remanente no utilizado que quede en el vial.

Almacenamiento de la solución diluida. Ver sección "CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO".

Administración

- Administrar la solución diluida por vía intravenosa durante 30 minutos mediante una guía de administración parenteral que contenga un filtro en línea o adicional, de 0,2 a 5 micrones, con baja unión a proteínas, estéril y apirogeno.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía de infusión.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmumoediadas graves y mortales

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor inmunoestimulador de muerte celular PD-1 lo-a-ligado a inhibición de la vía PD- 1/PD-L1, eliminando la inhibición de la respuesta inmune, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Las reacciones adversas de mecanismo inmunológico tratadas en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES pueden no incluir todas las posibles reacciones adversas de mecanismo inmunológico graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier órgano, sistema o tejido y pueden afectar a más de un sistema corporal simultáneamente. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueante de PD-1/PD-L1. Mientras que las reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas de mecanismo inmunológico también pueden manifestarse después de la interrupción del anticuerpo bloqueante de PD-1/PD- L1.

La identificación y el tratamiento temprano de las reacciones adversas de mecanismo inmunológico son esenciales para garantizar el uso seguro de anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Vigile de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas de mecanismo inmunológico. Evaluar las enzimas hepáticas, creatinina y función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente durante el tratamiento.

Para pacientes con TNBC tratados con Pembrolizumab en neoadyuvancia, monitorear el nivel basal de cortisol en sangre, antes de la cirugía y cortisol en sangre en indicios clínicos sospecha de reacciones adversas de mecanismo inmunológico, iniciar un estudio adecuado para excluir etiologias alternativas, incluyendo infección. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según sea apropiado. Suspenda o discontinúe permanentemente Pembrolizumab dependiendo de la gravedad (Ver Posología y forma de administración). En general, si Pembrolizumab requiere la suspensión o discontinuación, administrar terapia sistémica con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta una mejoría a Grado 1 o menos. Almejorar a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual de corticosteroides y continúe durante al menos durante 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas de mecanismo inmunológico no se controlan con la terapia con corticosteroides.

A continuación, se analizan las pautas de manejo de toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis de mecanismo inmunológico

Pembrolizumab puede causar neumonitis de mecanismo inmunológico. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa. Ocurrió neumonitis de mecanismo inmunológico en 3,4% (94/2799) de los pacientes que recibieron Pembrolizumab, incluyendo reacciones adversas Grado (0,1%), grado 4 (0,3%), grado 3 (0,9%) y grado 2 (1,3%). Se requirió corticosteroides sistémicos en el 67% (63/94) de los pacientes con neumonitis.

La neumonitis comienza a los 2 meses de administración permanente de Pembrolizumab en 1,3% (36) de los pacientes y a la suspensión de Pembrolizumab en 0,9% (26) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron Pembrolizumab después de la mejoría de los síntomas; de estos, 23% tuvieron recurrencia de neumonitis. La neumonitis permaneció en 0,3% (8) de los pacientes.

En estudios clínicos que incluyeron a 389 pacientes adultos con CHL que recibieron Pembrolizumab como agente único, se produjo neumonitis en 31 (8%) pacientes, incluida neumonitis de grados 3-4 en el 2,3% de los pacientes. Los pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 18 días (rango 2 días a 53 meses). Las tasas de neumonitis fueron similares en pacientes con y sin radiación torácica previa. La neumonitis condujo a discontinuación de Pembrolizumab en 21 (5.4%) pacientes. De los pacientes que discontinuaron neumonitis, el 42% interrumpió Pembrolizumab, 68% discontinuó Pembrolizumab y 77% tuvo resolución.

En un estudio clínico en el que participaron 580 pacientes adultos con NSCLC resecable (el ESTUDIO-091) que recibieron Pembrolizumab como agente único para el tratamiento adyuvante, se produjo neumonitis en 41 (7%) pacientes, incluidas reacciones adversas mortales (0,2%), de grado 4 (0,3%) y de grado 3 (1%). Los pacientes recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de duración de 10 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis provocó la interrupción de Pembrolizumab en 26 (4,5%) de los pacientes. De los pacientes que sufrieron neumonitis, el 54% interrumpió Pembrolizumab y el 63% discontinuó Pembrolizumab y el 71% tuvo resolución.

Colitis de mecanismo inmunológico

Pembrolizumab puede causar colitis de mecanismo inmunológico, la cual se puede presentar con diarrea. Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis de mecanismo inmunológico refractaria a corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considere la posibilidad de repetir el diagnóstico de infección por CMV. Ocurrió colitis de mecanismo inmunológico ocurrió en 1,7% (48/2799) de los pacientes que recibieron Pembrolizumab, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (1,1%) y Grado 2 (0,4%). Se requirió corticosteroides sistémicos en 69% (33/48) de los pacientes con colitis. La colitis comenzó después de la administración permanente de Pembrolizumab en 0,1% (3) de los pacientes y a la interrupción de Pembrolizumab en 0,1% (3) de los pacientes. Todos los pacientes que interrumpieron reiniciaron Pembrolizumab después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de colitis. La colitis se resolvió en 85% de los 48 pacientes.

Hepatotoxicidad y Hepatitis de mecanismo inmunológico.

Pembrolizumab puede causar hepatitis de mecanismo inmunológico.

Pembrolizumab puede causar hepatitis de mecanismo inmunológico. La hepatitis de mecanismo inmunológico ocurrió en 0,7% (19/2799) de los pacientes que recibieron Pembrolizumab, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0,1%), Grado 3 (0,4%) y Grado 2 (0,3%). Se requirió corticosteroides sistémicos en el 68% (13/19) de los pacientes con hepatitis. Poco por cierto de estos pacientes requirió terapia inmunosupresora adicional. La hepatitis dio lugar a la discontinuación permanente de Pembrolizumab en 0,3% (6) de los pacientes y a la suspensión de Pembrolizumab en 0,3% (8) de los pacientes. Todos los pacientes que suspendieron reiniciaron Pembrolizumab después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de hepatitis. La hepatitis se resolvió en 79% de los 19 pacientes.

Pneumopatías inmunomediadas

Pembrolizumab en combinación con axitinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de las esperadas de elevaciones de ALAT y ASAT grado 3 y 4, en comparación con la monoterapia con Pembrolizumab. Monitorear los enzimas hepáticas antes del inicio de Pembrolizumab en combinación con axitinib, y frecuentemente monitorear más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando los medicamentos se administran como agentes únicos. Para las enzimas hepáticas elevadas, interrumpa Pembrolizumab y axitinib, y considere la posibilidad de administrar corticosteroides según sea necesario (ver Posología y forma de administración). Con la combinación de Pembrolizumab y axitinib, se observaron incrementos de ALAT (20%) y ASAT (13%) grados 3 y 4. El cinuenta y nueve por ciento de los pacientes con un aumento de ALAT recibieron corticosteroides sistémicos. De pacientes con ALAT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n=116), 86% recibieron corticosteroides. Entre los 92 pacientes que reinician la terapia con Pembrolizumab (n=3) o axitinib (n=34) administrados como agentes únicos o con ambos (n=55) se observó recurrencia de ALAT ≥ 3 veces el LSN en 1 paciente que recibió Pembrolizumab, 16 pacientes que recibieron axitinib y 24 pacientes que recibieron Pembrolizumab y axitinib. Todos los pacientes con recurrencia de ALAT ≥ 3 veces el LSN se recuperaron del evento.

Según estudios publicados, con la combinación de **Pembrox®** y axitinib, se observaron incrementos de ALAT (29%) y ASAT (33%) grados 3 y 4.

Endocrinopatías de mecanismo inmunológico

Insuficiencia suprarenal

Pembrolizumab puede causar insuficiencia suprarenal primaria y secundaria. La insuficiencia suprarenal de grado 2 o mayor, iniciar el tratamiento sintomático inclusivo reemplazo

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio (≥15%) que empeoraron del estado basal en pacientes con cHL en el ESTUDIO-204.

Prueba de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	46	4,1	36	2,0
Incremento de ASAT	39	5	41	1,9
Incremento de ALAT	34	6	45	5
Hipofosfatemia	31	5	18	2,7
Incremento de creatinina	28	1,4	24	2,6
Hipomagnesemia	25	0	12	0
Hipoalbuminemia	24	0,1	20	1,3
Hipocalcemia	22	2,0	16	0
Incremento de fosfatasa alcalina	21	2,1	22	2,6
Hiperbilirrubinemia	16	0,7	9	1,3
Hipobaliumemia	16	0,7	10	0,7
Hiperkalemia	15	1,4	8	0,7
Hematología				
Linfopenia	35	9	32	13
Trombocitopenia	13	0	26	0,7
Neutropenia	28	8	43	17
Anemia	24	0,7	34	1,3

[*] *La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio efectuada durante el estudio: Pembrolizumab (rango: 143 a 146 pacientes) y BV (rango: 146 a 152 pacientes); hipomagnesemia: Pembrolizumab n=53 y BV n=50.*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

ESTUDIO-087

Entre los 210 pacientes con cHL que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-087, la mediana de duración de la exposición a Pembrolizumab fue de 13,4 meses (rango: 0 a 35,2 meses). 16% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab tuvieron reacciones adversas serias. En este estudio publicado, las reacciones adversas serias que ocurrieron en ≥1% de los pacientes incluyeron: neumonitis, pneumonitis, pirexia, disnea, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía y sepsis. Dos pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por GVHD luego del HSCT alogénico subsecuente; otro por shock séptico.

La discontinuación permanente de Pembrolizumab debido a una reacción adversa ocurrió en el 5% de los pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa ocurrió en el 26%. El quince por ciento de los pacientes tuvo una reacción adversa que requirió tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ESTUDIO-087.

Tabla 21: Reacciones adversas (≥2%) en pacientes con cHL recibiendo Pembrolizumab en ESTUDIO-087.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=210 Grados 3 (%)
Generales		
Fatiga[‡]	26	1,0
Pirexia	24	1,0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos[*]	24	0,5
Disnea[§]	11	0
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético[‖]	21	1,0
Artralgia	10	0,5
Gastrointestinales		
Diarrea[#]	20	1,4
Vomitos	13	0
Náuseas	13	0
Piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea[¶]	20	0,5
Prurito	11	0
Endoxinosis		
Hipotiroidismo	14	0,5
Infecciones		
Infección del tracto urinario superior	13	0
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0,5
Neuropatía periférica[#]	10	0

[*] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[†] *Incluye fatiga, astenia.*

[‡] *Incluye tos, tos productiva.*

[§] *Incluye disnea, disnea de esfuerzo, sibilancias.*

[‖] *Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético de pecho, malestar musculo-esquelético, dolor de cuello.*

[#] *Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.*

[¶] *Incluye erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme.*

[‖] *Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía.*

Reacciones adversas clinicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab incluyeron reacciones a la infusión (9%), hipertiroidismo (3%), neumonitis (3%), uveítis y miositis (1% cada una), mielitis y miocarditis (0,5% cada una).

Tabla 22: Anormalidades de laboratorio empeoradas (≥15%) que empeoraron desde la línea basal en pacientes con cHL que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-087.

Anormalidades de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)
Química		
Hipertransaminasemia[‡]	34	2
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	15	0,5
Hematología		
Anemia	30	6
Trombocitopenia	27	4
Neutropenia	24	7

[*] *La incidencia de cada evento está basada en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: Pembrolizumab (rango: 208 a 209 pacientes).*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[‡] *Incluye elevación de ASAT o ALAT.*

Se observó hiperbilirrubinemia en menos del 15% de los pacientes en el ESTUDIO-087 (10% Todos los grados, 2,4% Grado 3-4).

PMBCL (Linfoma B mediastínico primario de células grandes)

Entre los 53 pacientes con PMBCL que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-170, la mediana de duración de la exposición a Pembrolizumab fue de 9,0 meses (rango: 0 a 35,8 meses). 16% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab tuvieron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes incluyeron arritmia (4%), taponamiento cardíaco (2%), infarto de miocardio (2%), derrame pericárdico (2%) y pericarditis (2%). Seis (11%) pacientes murieron dentro de los 30 días del inicio del tratamiento. La discontinuación permanente de Pembrolizumab debido a una reacción adversa ocurrió en el 8% de los pacientes y la interrupción de la dosis debido a una reacción adversa ocurrió en el 15%. Veintiocuro por ciento de pacientes tuvo una reacción adversa que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos. Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ESTUDIO-170.

Tabla 23: Reacciones adversas (≥10%) en pacientes con PMBCL que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-170.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=53 Grados 3 (%)
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético[‡]	30	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario superior[§]	28	0
Generales		
Pirexia	28	0
Fatiga[‖]	23	0
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos[#]	26	2
Disnea	11	0
Gastrointestinales		
Diarrea[¶]	13	2
Dolor abdominal[#]	13	0
Náuseas	11	0
Cardiacos		
Arritmia[‖]	11	4
Sistema nervioso		
Cefalea	11	0

[*] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[†] *Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético de pecho, dolor de cuello, dolor pectoral no cardíaco.*

[‡] *Incluye nasofaringitis, faringitis, rinorrea, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.*

[§] *Incluye fatiga, astenia.*

[‖] *Incluye tos productiva.*

[#] *Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior.*

[¶] *Incluye fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.*

Las reacciones adversas clinicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab incluyeron hipotiroidismo (8%), hipertiroidismo y pericarditis (4% cada uno) y tiroiditis, derrame pericárdico, neumonitis, artritis y lesión renal aguda (2% cada uno).

Tabla 24: Anormalidades de laboratorio (≥15%) que empeoraron desde la línea basal en pacientes con PMBCL que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-170.

Anormalidades de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	47	0
Leucopenia	35	9
Linfopenia	32	18
Neutropenia	30	11
Química		
Hiperglucemia	38	4
Hipofosfatemia	29	10
Hipertransaminasemia[‡]	27	4
Hipoglucemia	19	0
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0
Incremento de creatinina	17	0
Hipocalcemia	15	4
Hipotiroidismo	15	4

[*] *La incidencia de cada evento está basada en el número de pacientes que tuvieron disponibles al menos la medición basal y una medición adicional: Pembrolizumab (rango: 44 a 48 pacientes).*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[‡] *Incluye aumento de ASAT o ALAT.*

Carcinoma urotelial

Pacientes con carcinoma urotelial no aptos para recibir platino

La seguridad de Pembrolizumab fue investigada y publicada en el ESTUDIO-052, de una sola rama que enroló 370 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado que tenían una o más comorbilidades. Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección que requiriera corticosteroides sistémicos u alguna otra medicación inmunosupresora no fueron admitidos. Los pacientes recibieron Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o hasta progresión clínica o radiográfica de la enfermedad.

La mediana de duración a la exposición a Pembrolizumab fue 2,8 meses (rango: 1 días 15,8 meses). Pembrolizumab se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. 18 (5%) pacientes murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad. 5 (1,4%) pacientes que fueron tratados con Pembrolizumab experimentaron sepsis que condujo a la muerte, y 3 (0,8%) pacientes experimentaron neumonía que condujo a la muerte. En el 22% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción de Pembrolizumab; las más comunes (≥1%) fueron: aumento de enzimas hepáticas, diarrea, infección del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, fatiga, dolor articular y neumonía. En el 16% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron: infección del tracto urinario, hematuria, daño renal agudo, neumonía y uroepsis.

En el 8% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas de mecanismo inmunológico que requirieron glucocorticoides sistémicos, en el 8% de los pacientes se requirió el uso de suplementación hormonal debido a reacciones adversas de mecanismo inmunológico, y 5% de los pacientes requirió al menos una dosis equivalente a ≥40 mg de prednisona oral.

La Tabla 25 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-052.

Tabla 25: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-052.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=370 Todos los grados (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=370 Grados 3-4 (%)
Generales		
Fatiga[*]	38	6,5
Pirexia	14	0,8
Musculoesquelético y del tejido conectivo		
Dolor Musculoesquelético[†]	32	3,0
Piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	23	0
Erupción cutánea[‡]	20	0,4
Gastrointestinales		
Náuseas	21	1,1
Constipación	19	1,1
Diarrea[§]	18	2,2
Vomitos	15	0,4
Dolor abdominal	13	1,1
Metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	21	1,8
Infecciones		
Infección del tracto urinario	15	4,1
Respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos[‖]	15	0,4
Disnea[#]	14	1,9
Trastornos renales y urinarios		
Hematuria[¶]	12	2,3

[*] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[†] *Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello.*

[‡] *Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia.*

[§] *Incluye: tos, tos productiva.*

[‖] *Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias.*

[#] *Incluye: erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, eritema, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide.*

[¶] *Incluye: diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.*

Tabla 27: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en ≥20% de los pacientes con carcinoma urotelial que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-045.

Prueba de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)	Quimioterapia[‡] Todos los grados[†] (%)	Quimioterapia[‡] Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	52	8	60	7
Anemia	52	13	68	18
Linfopenia	45	15	53	25
Hipoalbuminemia	43	1,7	50	3,8
Hiponatremia	37	9	47	13
Aumento de fosfatasa alcalina	37	7	33	4,9
Aumento de creatinina	35	4,4	28	2,9
Hipofosfatemia	29	8	34	14
Aumento de ASAT	28	4,1	20	2,5
Hiperpotasemia	28	0,8	27	6
Hipocalcemia	26	1,6	34	2,1

[*] *Quimioterapia: paclitaxel, docetaxel, o vinflunina.*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[‡] *Incluye: astenia, fatiga, malestar, letargo.*

[§] *Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello.*

[‖] *Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia.*

[#] *Incluye: tos, tos productiva.*

[¶] *Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias.*

[**] *Incluye: astenia, fatiga, malestar, letargo.*

[††] *Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, dolor de cuello.*

[‡‡] *Incluye: presencia de sangre en orina, hematuria, cromaturia.*

[§§] *Incluye: tos, tos productiva.*

[‖‖] *Incluye: disnea, disnea de ejercicio, sibilancias.*

[##] *Incluye: erupción maculo-papular, erupción genital, erupción eritematosa, erupción pustular, erupción pruritiva, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme, dermatitis, queratosis seborreica, queratosis liquenoide.*

[¶¶] *Incluye: diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.*

Tabla 28: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-057.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas N=148 Grados 3-4 (%)
Generales		
Fatiga[‡]	29	0,7
Edema periférico[§]	11	0
Gastrointestinal		
Diarrea[‖]	24	2,0
Náuseas	20	0,7
Constipación	12	0
Piel y Tejido subcutáneo		
Erupción[#]	24	0,7
Prurito	19	0,7
Musculoesquelético y Tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético[¶]	19	0
Artralgia	14	1,4
Renal y Urinario		
Hematuria	19	1,4
Respiratorio, Torácico, y del Mediastino		
Tos[‖]	19	0
Infecciones		
Infección del tracto urinario	12	2,0
Nasofaringitis	10	0
Endocrino		
Hipotiroidismo	11	0

[*] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.3*

[†] *Incluye: astenia, fatiga, malestar.*

[‡] *Incluye edema periférico, hinchazón periférica.*

[§] *Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis.*

[‖] *Incluye erupción maculo-papular, erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción pustular, eritema, eczema, eczema asteatósico, queratosis liquenoide, urticaria, dermatitis.*

[¶] *Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor de cuello.*

[#] *Incluye tos, tos productiva.*

Tabla 29: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en ≥20% de los pacientes con NMIBC que no responden a BCG que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-057.

Prueba de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	59	8
Aumento de ALAT	55	3,4
Hiponatremia	24	7
Hipofosfatemia	24	6
Hipoalbuminemia	24	2,1
Hipertaquemia	23	1,4
Hipocalcemia	22	0,7
Aumento de ASAT	20	3,4
Aumento de creatinina	20	0,7
Hematología		
Anemia	35	1,4
Linfopenia	29	1,6

[*] *La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: Pembrolizumab (rango: 124 a 147 pacientes).*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

Cáncer colorrectal ligado a inestabilidad microsatelital o a deficiencia en la reparación de ADN

Entre los 153 pacientes con CRC MSI-H o dMMR enrolados en el ESTUDIO-177 tratados con Pembrolizumab, la mediana de duración de exposición a Pembrolizumab fue de 11,1 meses (rango: 1 día a 30,6 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. En este estudio publicado, las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con CRC MSI-H o dMMR fueron similares a las que ocurrieron en 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con Pembrolizumab como agente único.

Cáncer gástrico

El análisis de seguridad del ESTUDIO-811 incluyó a 217 pacientes con cáncer gástrico positivo para HER2 que recibieron Pembrolizumab 200 mg, trastuzumab y CAPOX (n=189) o PF (n=28) cada 3 semanas, en comparación con 216 pacientes que recibieron placebo, trastuzumab y CAPOX (n=187) o PF (n=29) cada 3 semanas.

En este estudio publicado la mediana de duración de la exposición a Pembrolizumab fue de 5,8 meses (rango: 1 día a 17,7 meses).

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad de 63 años (rango: 19 a 84), 43% de 65 años o más, 78% hombres; 58% blancos, 35% asiáticos y 0,9% negros; 44% ECOG PS de 0 y 56% de 1; 55% de los pacientes con PD-L1 positivo. Pembrolizumab y placebo se interrumpieron debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes de cada brazo. La reacción adversa más común que resultó en la suspensión permanente de Pembrolizumab fue neumonitis (1,4%). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de Pembrolizumab ocurrieron en el 58% de los pacientes; Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más frecuentes que provocaron la interrupción de Pembrolizumab (≥2%) fueron neutropenia (18%), trombocitopenia (12%), diarrea (6%), anemia (3,7%), hipoglucemia (3,7%), fatiga/astenia (3,2%), disminución del apetito (3,2%), aumento de ASAT (2,8%), aumento de bilirrubina en sangre (2,8%), neumonía (2,8%), aumento de ALAT (2,3%) y vómitos (2,3%). En el grupo de Pembrolizumab frente a placebo, hubo una diferencia de incidencia ≥5% entre los pacientes tratados con Pembrolizumab frente a placebo para la atención estándar para la diarrea (53% vs 41%) y náuseas (45% vs 44%). No hubo diferencias clinicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos.

Hubo una diferencia de incidencia ≥5% entre los pacientes tratados con Pembrolizumab versus el tratamiento estándar para el vómito (14% vs 9%) y el aumento de la lipasa (16% versus 11%) en el ESTUDIO-811. No hubo diferencias clinicamente significativas en la incidencia de toxicidad de Grado 3-4 entre los brazos.

Cáncer esofágico

Tratamiento de primera línea del cáncer de esófago/unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico.

Fue publicada la seguridad de Pembrolizumab en combinación con cisplatino y quimioterapia de FU en el ESTUDIO-590, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico o localmente avanzado de la unión esofágica o gastroesofágica (tumores con epicentro de 1 a 5 centímetros por encima de la GEJ) que no eran candidatos para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva. Un total de 740 pacientes recibieron Pembrolizumab 200 mg (n=370) o placebo (n=370) cada 3 semanas durante hasta 35 ciclos, ambos en combinación con hasta 6 ciclos de cisplatino y hasta 35 ciclos de FU.

La mediana de duración de la exposición fue de 5,7 meses (rango: 1 día a 26 meses) en el grupo de pembrolizumab versus 5,1 meses (rango: 3 días a 27 meses) en el grupo de quimioterapia.

Pembrolizumab se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente de Pembrolizumab (≥1%) fueron neumonitis (1,6%), lesión renal aguda (1,1%) y neumonía (1,1%). Las reacciones adversas que llevaron a la reinterrupción de Pembrolizumab ocurrieron en el 67% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de Pembrolizumab (≥2%) fueron neutropenia (19%), fatiga/astenia (8%), disminución del recuento de glóbulos blancos (5%), anemia (3%), disminución del apetito (4,3%), diarrea (3,2%), aumento de creatinina en sangre (3,2%), neumonitis (2,9%), vómitos (2,9%), trombocitopenia (3%), neumonitis (2,7%), diarrea (2,4%), disfagia (2,2 %) y náuseas (2,2%).

La Tabla 30 y 31 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes con Pembrolizumab en el ESTUDIO-590.

Tabla 30: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-590.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU N=370 Todos los grados (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU N=370 Grados 3-4[*] (%)	Placebo Cisplatino/FU N=370 Todos los grados (%)	Placebo Cisplatino/FU N=370 Grados 3-4[*] (%)
Gastrointestinal				
Náuseas	67	7	63	7
Constipación	40	0	40	0
Diarrea	36	4,1	33	3
Vomitos	34	7	32	5
Estomatitis	27	6	26	3,8
General				
Fatiga[†]	57	12	46	9
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	44	4,1	38	5
Investigaciones				
Perdida de peso	24	3,0	24	5

[*] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[†] *Se reportó un caso fatal de diarrea en cada brazo.*

[‡] *Incluye astenia, fatiga.*

Tabla 31: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en ≥20% de los pacientes con cáncer esofágico que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-590.

Prueba de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas Cisplatino/FU Grados 3-4 (%)	Quimioterapia (Cisplatino y FU) Todos los grados[†] (%)	Quimioterapia (Cisplatino y FU) Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	83	21	86	24
Neutropenia	74	43	71	47
Leucopenia	69	32	73	37
Linfopenia	55	22	53	18
Trombocitopenia	43	5	46	8
Química				
Hiperglucemia	56	7	55	6
Hiponatremia	53	14	59	17
Hipoalbuminemia	52	2,8	52	2,3
Aumento de creatinina	45	2,5	42	2,5
Hipocalemia	44	5,9	38	5,1
Hipofosfatemia	37	9	31	10
Hipocalcemia	30	1,4	30	0,8
Aumento de fosfatasa alcalina	29	1,9	29	1,7
Hipercalemia	28	3,6	27	2,6
Aumento de ASAT	25	4,4	22	2,8
Aumento de ALAT	23	3,6	18	1,3

[*] *La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que disponían el nivel basal y al menos una medición de laboratorio basal y al menos una en el estudio: Pembrolizumab/cisplatino/FU (rango: 345 a 365 pacientes) y placebo/cisplatino/FU (rango: 330 a 358 pacientes).*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

Cáncer esofágico metastásico o recurrente localmente avanzado previamente tratado

Entre los 314 pacientes con cáncer de esófago enrolados en el ESTUDIO-181 tratados con Pembrolizumab, la mediana de la duración de la exposición a Pembrolizumab fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 24,4 meses). Los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requiera inmunosupresión no fueron elegibles en este estudio publicado. Las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con cáncer de esófago fueron similares a las que sucedieron en los 2799 pacientes con melanoma o NSCLC tratados con Pembrolizumab como agente único.

Cáncer cervical

Cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico

La seguridad de Pembrolizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se investigó en el ESTUDIO-826, un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo en pacientes con cáncer cervical metastásico persistente, recurrente o de primera línea que no habían sido tratados con quimioterapia, excepto cuando se usaban simultáneamente como agente radiosensibilizante. Un total de 616 pacientes, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1, recibieron Pembrolizumab 200 mg y quimioterapia con o sin bevacizumab (n=307) cada 3 semanas o placebo y quimioterapia con o sin bevacizumab (n=309) cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 9,7 meses (rango: 1 día a 26 meses).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 4,6% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, incluidos 3 casos de hemorragia, 2 casos de sepsis, 2 casos debido a causas desconocidas y 1 caso de cada uno de infarto agudo de miocardio, encefalitis autoinmune, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, fractura de fémur con émbolo pulmonar perioperatorio, perforación intestinal e infección pélvica.

Se produjeron reacciones adversas severas en el 50% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab. Las reacciones adversas severas en ≥3% de los pacientes incluyeron neutropenia febril (6,8%), infección del tracto urinario (5,2%), anemia (4,6%), lesión renal aguda (3,3%) y sepsis (3,3%).

Pembrolizumab se suspendió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que resultó en la discontinuación permanente de Pembrolizumab (≥3%) fue colitis (1%).

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de Pembrolizumab ocurrieron en el 66% de los pacientes; las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que condujeron a la interrupción de Pembrolizumab (≥2%) fueron trombocitopenia (15%), neutropenia (14%), anemia (11%), anemia (8%), leucopenia (6%), fatiga/astenia (6,2%), infección del tracto urinario (3,6%), aumento de ASAT (3,3%), pirexia (3,3%), diarrea (2,6%), lesión renal aguda (2,6%), aumento de la creatinina en sangre (2,6%), colitis (2,3%), disminución del apetito (2%) y tos (2%).

Para los pacientes tratados con Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (n=196), las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron neutropenia periférica (62%), alopecia (58%), anemia (55%), fatiga/astenia (53%), náuseas (41%), neutropenia (41%), diarrea (39%), hipertensión (35%), trombocitopenia (35%), estreñimiento (31%), artralgia (31%), vomitos (31%), infección del tracto urinario (27%), erupción cutánea (26%), leucopenia (24%), hipotiroidismo (22%) y disminución del apetito (21%).

Las Tablas 32 y 33 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes con Pembrolizumab en el ESTUDIO-826.

Tabla 32: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-826.

Reacción adversa	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia[*] con o sin bevacizumab N=307 Todos los grados[†] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia[*] con o sin bevacizumab N=307 Grados 3-4 (%)	Placebo y quimioterapia[*] con o sin bevacizumab N=309 Todos los grados[†] (%)	Placebo y quimioterapia[*] con o sin bevacizumab N=309 Grados 3-4 (%)
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica[‡]	58	4,2	57	6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia	56	0	58	0
Erupción cutánea[§]	22	3,6	15	0,3
General				
Fatiga[‖]	47	7	46	6
Gastrointestinal				
Nausea	40	2	44	1,6
Diarrea	36	2	30	2,6
Constipación	28	0,3	33	1
Vomitos	26	2,6	27	1,9
Tejido conectivo y musculoesquelético				
Artralgia	27	0,7	26	1,3
Vascular				
Hipertensión	24	9	23	11
Infecciones				
Infección del tracto urinario	24	9	26	8

[*] *Quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino).*

[†] *Grados asignados según NCI CTCAE v4.0.*

[‡] *Incluye: neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial motora periférica, parestesia.*

[§] *Incluye: Erupción cutánea, Erupción maculo papular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa.*

[‖] *Incluye: fatiga y astenia.*

Tabla 33: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal ocurriendo en ≥20% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab en el ESTUDIO-826.

Prueba de laboratorio[*]	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia[†] con o sin bevacizumab N=307 Todos los grados[‡] (%)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y quimioterapia[†] con o sin bevacizumab N=307 Grados 3-4 (%)	Placebo y quimioterapia[†] con o sin bevacizumab N=309 Todos los grados[‡] (%)	Placebo y quimioterapia[†] con o sin bevacizumab N=309 Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	80	35	77	33
Leucopenia	76	27	69	19
Neutropenia	66	39	58	31
Linfopenia	61	33	56	35
Trombocitopenia	57	19	53	15
Química				
Hiperglicemia	51	4,7	46	2,3
Hipoalbuminemia	46	1,3	38	5
Hiponatremia	40	1,4	38	3,6