

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab.

Após reconstituição, 1 ml de solução contém 25 mg de pembrolizumab.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, antirreceptor da proteína de morte programada-1 (PD-1) (isótopo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento de cancro.

Posologia

A dose recomendada de KEYTRUDA é de 2 mg/kg, administrada por via intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas. Os doentes devem ser tratados com KEYTRUDA até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento inicial transitório do tamanho do tumor ou aparecimento de pequenas novas lesões durante os primeiros meses de tratamento, seguido de redução do volume tumoral). Recomenda-se a continuação do tratamento dos doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença, até que seja confirmada a progressão da doença.

Atrasar doses ou interrupção definitiva (ver também secção 4.4)

Tabela 1: Normas orientadoras para suspensão ou interrupção definitiva de KEYTRUDA

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Modificação do tratamento
Pneumonite	Pneumonite de Grau 2	Suspender*
	Pneumonite de Grau 3 ou 4, ou pneumonite de Grau 2 recorrente	Interromper definitivamente
Colite	Colite de Grau 2 ou 3	Suspender*
	Colite de Grau 4	Interromper definitivamente
Nefrite	Nefrite de Grau 2 com creatinina >1,5 a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN)	Suspender*
	Nefrite de Grau ≥3 com creatinina ≥3 vezes o LSN	Interromper definitivamente
Endocrinopatias	Hipofisite sintomática Diabetes tipo 1 associada a hiperglicemia de Grau > 3 (glucose > 250 mg/dl ou > 13,9 mmol/l) ou associada com cetoacidose Hipertiroidismo de Grau ≥ 3	Suspender* Para doentes com endocrinopatia de Grau 3 ou Grau 4 que melhore para Grau 2 ou inferior, e esteja controlada com substituição hormonal, se indicado, pode ser considerada a continuação com pembrolizumab após redução de corticosteroides, se necessário. De outra forma o tratamento deve ser interrompido. Hipotiroidismo pode ser gerido com terapêutica de substituição sem interrupção do tratamento.
Hepatite	Hepatite com aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3 a 5 vezes o LSN ou bilirrubina total >1,5 a 3 vezes LSN (Grau 2)	Suspender*
	Hepatite com AST ou ALT > 5 vezes o LSN ou a bilirrubina total > 3 vezes o LSN (Grau ≥ 3)	Interromper definitivamente
	No caso de metástases no fígado com aumentos de Grau 2 dos valores iniciais da AST ou ALT, hepatite com aumentos da AST ou da ALT ≥ 50% e que dure ≥1 semana	Interromper definitivamente
Reações relacionadas com a perfusão	Reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou 4	Interromper definitivamente

Nota: os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para os acontecimentos adversos do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

* até que as reações adversas recuperem para Grau 0-1.

KEYTRUDA deve ser interrompido definitivamente:

- Para toxicidade de Grau 4, exceto para endocrinopatias que são controladas com hormonas de substituição
- Se a dose de corticosteroides não poder ser reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia, em 12 semanas
- Se a toxicidade relacionada com o tratamento não diminuir para Grau 0-1 dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA
- Se ocorrer pela segunda vez qualquer acontecimento com gravidade de Grau ≥ 3 .

Aos doentes tratados com KEYTRUDA tem de ser dado o Cartão de Alerta do Doente e informação sobre os riscos de KEYTRUDA (ver também o Folheto Informativo).

Populações especiais

Idosos

Não foram notificadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre doentes idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens (< 65 anos). Não é necessário ajuste posológico nesta população.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro. KEYTRUDA não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

Melanoma ocular

Existem dados limitados em relação à segurança e eficácia de KEYTRUDA em doentes com melanoma ocular (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de KEYTRUDA em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

KEYTRUDA deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações adversas imunitárias

A maioria das reações adversas relacionadas com o sistema imunitário que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram reversíveis e resolvidas com a interrupção do pembrolizumab, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Também ocorreram reações adversas imunitárias após a última dose de pembrolizumab.

Na suspeita de reações adversas imunitárias, deve ser assegurada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o pembrolizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1 , deve ser iniciada a redução dos corticosteroides e continuada durante pelo menos 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos, em doentes cujas reações adversas imunitárias não podem ser controladas com a utilização de corticosteroides, pode ser considerada a administração de outros imunossuppressores sistémicos.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa permanecer de Grau ≤ 1 e se a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab tem de ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de toxicidade de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que estão controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Pneumonite imunitária

Foi notificada pneumonite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para pneumonite de Grau 2, e interrompido definitivamente para pneumonite de Grau 3, Grau 4 ou Grau 2 recorrente (ver secção 4.2). Num estudo que incluiu 550 doentes com carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC), foi notificado um caso fatal de pneumonite.

Colite imunitária

Foi notificada colite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1 - 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta); pembrolizumab deve ser suspenso para colite de Grau 2 ou Grau 3, e interrompido definitivamente para colite de Grau 4 (ver secção 4.2). O risco potencial de perfuração gastrointestinal deve ser considerado.

Hepatite imunitária

Foi notificada hepatite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau 2) e de 1-2 mg/kg/dia (para acontecimentos de Grau ≥ 3) de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o pembrolizumab deve ser suspenso ou interrompido definitivamente (ver secção 4.2).

Nefrite imunitária

Foi notificada nefrite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Grau ≥ 2 (dose inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do

aumento da creatinina, o pembrolizumab deve ser suspenso para nefrite de Grau 2 e interrompido definitivamente para nefrite de Grau 3 ou Grau 4 (ver secção 4.2).

Endocrinopatias imunitárias

Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo hipofisite, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidose diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo com tratamento com pembrolizumab.

No caso de endocrinopatias imunitárias pode ser necessária terapêutica hormonal de substituição prolongada.

Foi notificada hipofisite em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipofunção hipofisária e insuficiência suprarrenal secundária) e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para tratar a insuficiência suprarrenal secundária e outras hormonas de substituição conforme clinicamente indicado, e pembrolizumab deve ser suspenso para hipofisite sintomática até que o acontecimento esteja controlado com substituição hormonal. Pode ser considerada a continuação do pembrolizumab, após redução dos corticosteroides, se necessário (ver secção 4.2). A função hipofisária e valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar substituição hormonal adequada.

Foi notificada diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Deve ser administrada insulina para a diabetes tipo 1 e o pembrolizumab deve ser suspenso em casos de hiperglicemia de Grau 3 até que seja atingido o controlo metabólico (ver secção 4.2).

Foram notificados casos de disfunção tiroideia, incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo e tiroidite em doentes a receber pembrolizumab, que podem ocorrer a qualquer altura durante o tratamento; como tal, os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais clínicos e sintomas de disfunção da tiroide. O hipotiroidismo pode ser gerido sintomaticamente. O pembrolizumab deve ser suspenso para hipertiroidismo de Grau ≥ 3 até recuperação para Grau ≤ 1 . Para doentes com hipertiroidismo de Grau 3 ou de Grau 4 que melhorem para Grau 2 ou inferior, pode ser considerada a continuação do pembrolizumab, após redução dos corticosteroides, se necessário (ver secção 4.2 e 4.8). A função tiroideia e os valores hormonais devem ser monitorizados para assegurar uma substituição hormonal adequada.

Outras reações adversas imunitárias

Foram notificadas as seguintes reações adversas imunitárias clinicamente significativas em doentes a receber pembrolizumab: uveíte, artrite, miosite, pancreatite, reações cutâneas graves, síndrome miasténica, neurite ótica, rabdomiólise, anemia hemolítica e convulsões parciais em doente com focos inflamatórios no parênquima cerebral (ver secção 4.8).

Com base na gravidade da reação adversa, pembrolizumab deve ser suspenso e administrados corticosteroides.

Pembrolizumab pode ser reiniciado dentro de 12 semanas após a última dose de KEYTRUDA se a reação adversa permanecer de Grau ≤ 1 e a dose de corticosteroides tiver sido reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumab deve ser interrompido definitivamente para qualquer reação adversa imunitária de Grau 3 recorrente e para qualquer reação adversa imunitária de toxicidade de Grau 4 (ver secções 4.2 e 4.8).

Reações relacionadas com perfusão

Foram notificadas reações graves relacionadas com perfusão em doentes a receber pembrolizumab (ver secção 4.8). Para reações graves à perfusão, a perfusão deve ser interrompida e pembrolizumab interrompido em definitivo (ver secção 4.2). Doentes com reação ligeira ou moderada à perfusão podem continuar a receber o pembrolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Os seguintes doentes foram excluídos dos ensaios clínicos: doentes com infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C; com doença autoimune sistémica ativa; pneumonite anterior, história de hipersensibilidade grave a outros anticorpos monoclonais; a receber imunossuppressores; com história de reações adversas imunitárias graves ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou Grau 3 necessitando tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) durante mais de 12 semanas. Foram ainda excluídos dos ensaios clínicos doentes com infeções ativas sendo necessário ter a infeção tratada antes de receber pembrolizumab. Os doentes com infeções ativas que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumab foram controlados com tratamento médico adequado. Doentes com compromisso renal clinicamente significativo (creatinina > 1,5 x LSN) ou alterações hepáticas (bilirrubina > 1,5 x LSN, ALT e AST > 2,5 x LSN na ausência de metástases hepáticas) foram excluídos dos ensaios clínicos no início do estudo, logo, a informação é limitada em doentes com compromisso renal grave e compromisso hepático moderado a grave.

Após consideração cuidada do aumento do risco potencial, o pembrolizumab pode ser utilizado nestes doentes enquadrado na abordagem clínica apropriada.

Cartão de Alerta do Doente

Todos os prescritores de KEYTRUDA têm de estar familiarizados com a Informação aos Médicos e as Normas Orientadoras de Monitorização. O prescriptor tem de discutir os riscos do tratamento de KEYTRUDA com o doente. O doente tem de receber com cada prescrição um Cartão de Alerta do Doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação medicamentosa com pembrolizumab. Não são esperadas quaisquer interações medicamentosas metabólicas dado que pembrolizumab é eliminado da circulação através de catabolismo.

Deve evitar-se o uso de corticosteroides sistémicos ou outros imunossuppressores antes de iniciar pembrolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de pembrolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossuppressores após início de pembrolizumab para tratar reações adversas imunitárias (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de pembrolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com o pembrolizumab; no entanto, tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio da sinalização do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em perda fetal aumentada (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial da administração de pembrolizumab durante a gravidez poder causar efeitos nefastos no feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou nado-morto. As imunoglobulinas G4 (IgG4) humanas atravessam a barreira placentária e o pembrolizumab é uma IgG4; como tal, o pembrolizumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O pembrolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher exija tratamento com pembrolizumab.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com pembrolizumab e até pelo menos 4 meses após a última dose de pembrolizumab.

Amamentação

Desconhece-se se o pembrolizumab é excretado no leite humano. Uma vez que se sabe que os anticorpos podem ser excretados no leite humano, não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a interrupção definitiva da amamentação ou a interrupção definitiva com pembrolizumab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os possíveis efeitos do pembrolizumab na fertilidade. Apesar de não terem sido realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com pembrolizumab, não se verificaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutivos femininos e masculinos em macacos, com base nos estudos de toxicidade repetida a 1 e 6-meses (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pembrolizumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada fadiga após a administração de pembrolizumab (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Pembrolizumab é mais frequentemente associado com reações adversas relacionadas com o sistema imunitário. A maioria, incluindo reações graves, resolveram-se após o início de tratamento médico apropriado ou retirada de pembrolizumab (ver a seguir "Descrição das reações adversas selecionadas").

A segurança do pembrolizumab foi avaliada em 1012 doentes em três doses (2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas) em estudos clínicos. Nesta população de doentes, as reações adversas mais frequentes (> 10%) com pembrolizumab foram diarreia (15%), náuseas (12%), prurido (25%), erupção cutânea (25%), artralgia (13%) e fadiga (33%). A maioria das reações adversas notificadas foram de Grau 1 ou 2 de gravidade. As reações adversas mais graves foram as reações adversas imunitárias e reações graves relacionados com perfusão (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em mais do que um dos 1012 doentes com melanoma avançado tratados com pembrolizumab em ensaios clínicos são apresentadas na Tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes com melanoma avançado tratados com pembrolizumab em ensaios clínicos

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	diverticulite, pneumonia, conjuntivite, herpes zóster, infeção por Candida, gripe, infeção do trato urinário, herpes oral, nasofaringite, foliculite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	
Pouco frequentes	dor tumoral
Raras	acrocórdão, aumento de tamanho de neoplasma
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia, trombocitopenia
Pouco frequentes	neutropenia, linfopenia, leucopenia, eosinofilia
Raras	púrpura trombocitopénica imune, anemia hemolítica, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raras	doença autoimune
Doenças endócrinas	
Frequentes	hipofisite*, hipertiroidismo, hipotiroidismo
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal, tiroidite*
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	apetite diminuído, desidratação
Pouco frequentes	diabetes mellitus tipo 1, hiponatremia, hipocaliemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia, hiperuricemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	estado confusional*, insónia, ansiedade, diminuição da líbido, depressão
Raras	perturbação afetiva, agitação, alucinações, transe
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	cefaleia, disgeusia, neuropatia periférica, tonturas, parestesia
Pouco frequentes	hipostesia, letargia, neuralgia, neuropatia sensorial periférica, hipogeusia, síndrome das pernas inquietas, hipotonia, defeito de memória, tremor, perturbação do equilíbrio, atenção alterada, hiperestesia, hipersónia
Raras	edema cerebral, encefalopatia, epilepsia, meningite não infecciosa, síndrome miasténica, convulsões, disartria, crises parciais, síncope
Afeções oculares	
Frequentes	olho seco
Pouco frequentes	uveíte*, dor ocular, insuficiência visual, prurido ocular, visão turva, hipersecreção lacrimal, hiperemia ocular, irritação ocular, alteração da cor das pestanas, fotofobia, corpos flutuantes de vítreo

Raras	diplopia, deficiência da visão, alteração das pálpebras, degenerescência macular, edema periorbitário, fotopsia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens
Raras	vertigem posicional
Cardiopatias	
Pouco frequentes	derrame pericárdico, palpitações
Raras	fibrilhação auricular
Vasculopatias	
Frequentes	rubor quente
Pouco frequentes	hipotensão, afrontamento, fenômeno de Raynaud
Raras	hipertensão, linfoedema, vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	pneumonite*, dispneia, tosse
Pouco frequentes	dor pleurítica, disfonia, sibilos, congestão nasal, dor orofaríngea, hemoptise, tosse produtiva, respiração dolorosa, epistaxe, rinorreia, espirro
Raras	derrame pleural, congestão das vias respiratórias
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	colite*, vômitos, dor abdominal*, obstipação, boca seca, distensão abdominal
Pouco frequentes	pancreatite, disfagia, dor na boca, doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastrite, hemorroidas, anomalia dentária, flatulência, dor gengival, estomatite, queilite
Raras	perfuração do intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior, mal-estar epigástrico, glossite, desmineralização do dente
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes	hepatite*, colestase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea*, prurido*
Frequentes	reações cutâneas graves*, vitiligo*, pele seca, eritema, eczema, hiperidrose*, hipopigmentação da pele, alopecia
Pouco frequentes	síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, psoríase, dermatite acneiforme, dermatite, alterações da cor dos pelos, pápula, reação de fotossensibilidade, anomalia da pele, lesão da pele, massa cutânea, anomalia do crescimento dos pelos, queratose liquenoide, descoloração da pele, hiperpigmentação da pele, eritema nodoso, alteração da pigmentação, úlcera cutânea
Raras	acne, dermatite de contato
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	artralgia
Frequentes	mialgia, fraqueza muscular, dor musculoesquelética*, dor nas extremidades, dorsalgia, artrite, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Pouco frequentes	miosite*, rigidez articular, tumefação articular, polimialgia reumática, poliartrite, dor no maxilar inferior, dor óssea, dor do flanco, sinovite, dor cervical, fasciculação e fibrilhação muscular
Raras	fascite plantar, artropatia, dor nos tendões, tendinite, tendossinovite

Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	nefrite*, insuficiência renal aguda, insuficiência renal, insuficiência renal crônica, polaquiúria, disúria
Raras	incontinência urinária
Doenças nos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	dor pélvica, disfunção erétil, menorragia
Raras	dismenorreia, hematospermia, prurido genital, eritema escrotal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	astenia, pirexia, inflamação das mucosas, edema periférico, estado gripal, arrepios
Pouco frequentes	edema generalizado, dor, dor torácica, inflamação, perturbação da marcha, mal-estar torácico, intolerância a temperatura, mal-estar geral, edema, edema facial, xerose, sensação de calor, sede
Raras	dor inflamatória, inchaço local, edema localizado, reação no local da injeção, tumefação
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	aspartataminotransferase aumentada*, alaninaminotransferase aumentada*, peso diminuído, fosfatase alcalina no sangue aumentada
Pouco frequentes	creatinfosfoquinase no sangue aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, amilase aumentada, glicemia aumentada, creatininemia aumentada, bilirrubinemia aumentada, tiotropina no sangue diminuída, tiotropina no sangue aumentada, triiodotironina aumentada, triglicéridos no sangue aumentados, tiroxina diminuída, colesterolemia aumentada, tiroxina livre aumentada, transaminases aumentadas, peso aumentado, calcemia aumentada
Raras	autoanticorpo positivo, intervalo QT prolongado (ECG), tempo parcial de tromboplastina ativada prolongado, testosterona no sangue diminuída, ácido úrico no sangue aumentado, proteína-C reativa aumentada, número de eosinófilos aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes	reação associada a perfusão intravenosa*

* Os termos representam um grupo de acontecimentos relacionados que descrevem uma situação médica em vez de um acontecimento único. Hipofisite inclui hipofunção hipofisária; tiroidite inclui tiroidite autoimune, estado confusional inclui desorientação, uveíte inclui irite e iridociclite; pneumonite inclui doença intersticial do pulmão; colite inclui colite microscópica e enterocolite; dor abdominal inclui mal-estar abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior; hepatite inclui hepatite autoimune; erupção cutânea inclui erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica e erupção cutânea vesicular; prurido inclui urticária e prurido generalizado; reações cutâneas graves incluem dermatite exfoliativa, eritema multiforme, erupção cutânea exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson; e prurido de Grau ≥ 3 , erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, e erupção cutânea maculopapular; vitiligo inclui despigmentação da pele; hiperidrose inclui suores noturnos; dor musculoesquelética inclui mal-estar musculoesquelético; miosite inclui miopatia e rabdomiolise; nefrite inclui nefrite autoimune e nefrite tubulointericial; reações relacionadas com a perfusão incluem hipersensibilidade ao fármaco, reação anafilática, hipersensibilidade e síndrome da libertação de citocinas.

Descrição das reações adversas selecionadas

Os dados para as seguintes reações adversas autoimunes baseiam-se em doentes que receberam pembrolizumab em três doses (2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas) em

estudos clínicos (ver secção 5.1). As normas orientadoras para a gestão destas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

Reações adversas imunitárias (ver secção 4.4)

Pneumonite imunitária

Ocorreu pneumonite em 26 (2,6%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 9 (0,9%) e 5 (0,5%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da pneumonite foi 4,3 meses (intervalo de 2 dias a 19,3 meses). A duração mediana foi 2,8 meses (intervalo de 2 dias a 15,1 meses). A pneumonite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 8 (0,8%) doentes. A pneumonite resolveu-se em 17 doentes. Pneumonite de Grau 1 e Grau 3 estavam em curso em 8 (0,8%) e 1 (0,1%) dos doentes, respetivamente.

Colite imunitária

Ocorreu colite em 16 (1,6%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 5 (0,5%) e 9 (0,9%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da colite foi 4,2 meses (intervalo de 10 dias a 9,7 meses). A duração mediana foi 1,4 meses (intervalo de 4 dias a 7,2 meses). A colite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 6 (0,6%) doentes. A colite resolveu-se em 15 doentes.

Hepatite imunitária

Ocorreu hepatite em 8 (0,8%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 2 (0,2%), 4 (0,4%) e 1 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hepatite foi 22 dias (intervalo de 8 dias a 21,4 meses). A duração mediana foi 1,3 meses (intervalo de 1,1 dias a 2,2 meses). A hepatite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 2 (0,2%) doentes. A hepatite resolveu-se em 6 doentes.

Nefrite imunitária

Ocorreu nefrite em 4 (0,4%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 2 (0,2%), 1 (0,1%) e 1 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da nefrite foi 6,8 meses (intervalo de 12 dias a 12,8 meses). A duração mediana foi 1,1 meses (intervalo de 2,1 semanas a 3,3 meses). A nefrite causou interrupção definitiva de pembrolizumab em 1 (0,1%) doente. A nefrite resolveu-se em 3 doentes.

Endocrinopatias imunitárias

Ocorreu hipofisite em 10 (1,0%) doentes, incluindo casos de Grau 2, 3 ou 4 em 4 (0,4%), 3 (0,3%) e 1 (0,1%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início da hipofisite foi 1,5 meses (intervalo de 1 dia a 6,5 meses). A duração mediana foi 3,4 meses (intervalo de 0,8 semanas a 12,7 meses). A hipofisite causou a interrupção definitiva de pembrolizumab em 4 (0,4%) doentes. A hipofisite resolveu-se em 4 doentes, 2 com sequelas.

Ocorreu hipertiroidismo em 24 (2,4%) doentes, incluindo casos de Grau 2 ou 3 em 4 (0,4%) e 2 (0,2%) doentes a receber pembrolizumab, respetivamente. O tempo mediano para o início do hipertiroidismo foi 1,4 meses (intervalo de 1 dia a 21,9 meses). A duração mediana foi 1,8 meses (intervalo de 1,4 semanas a 12,8 meses). O hipertiroidismo causou a interrupção definitiva do pembrolizumab em 2 (0,2%) doentes. O hipertiroidismo resolveu-se em 19 (79%) doentes.

Ocorreu hipotiroidismo em 75 (7,4%) doentes, incluindo casos de Grau 3 em 1 (0,1%) doente a receber pembrolizumab. O tempo mediano para o início do hipotiroidismo foi 3,5 meses (intervalo de 5 dias a 18,9 meses). A duração mediana foi 7,9 meses (intervalo de 6 dias a 24,3 meses).

Nenhum doente interrompeu definitivamente o pembrolizumab por hipotireoidismo. O hipotireoidismo resolveu-se em 9 (12%) doentes.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos realizados, que incluíram 997 doentes tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada duas ou três semanas, um (0,4%) de 268 doentes avaliados teve teste positivo para anticorpos emergentes de tratamento com pembrolizumab. Neste caso único, demonstrou-se serem anticorpos neutralizadores de pembrolizumab sem consequências clínicas aparentes.

No subgrupo de 334 doentes tratados com pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas, nenhum dos 220 doentes avaliados tiveram teste positivo relativo a anticorpos emergentes de tratamento com pembrolizumab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com pembrolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC18

Mecanismo de ação

KEYTRUDA é um anticorpo que se liga ao recetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

Eficácia e segurança clínicas

KEYNOTE-002: Ensaio controlado em doentes com melanoma tratados previamente com ipilimumab

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-002, um estudo multicêntrico, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes previamente tratados com ipilimumab e com mutação BRAF V600, um inibidor BRAF ou MEK. Os doentes foram

distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab numa dose de 2 (n=180) ou 10 mg/kg (n=181) a cada 3 semanas ou quimioterapia (n=179; incluindo dacarbazina, temozolomida, carboplatina, paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel). Foram excluídos do estudo doentes com doença autoimune ou a fazer imunossuppressores; outros critérios de exclusão foram história de reações adversas graves ou potencialmente fatais relacionadas com a imunidade associadas ao tratamento com ipilimumab, definidas como qualquer toxicidade de Grau 4 ou toxicidade de Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroides (> 10 mg/dia de prednisona ou dose equivalente) durante mais do que 12 semanas; reações adversas em curso \geq Grau 2 de tratamento prévio com ipilimumab; hipersensibilidade grave anterior a outros anticorpos monoclonais; história de pneumonite ou doença pulmonar intersticial; infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C e ECOG PS \geq 2.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à semana 48, e cada 12 semanas daí em diante. Os doentes em quimioterapia que sofreram progressão da doença após a primeira avaliação da doença agendada, verificada de forma independente, puderam mudar de grupo de tratamento e passar a receber 2 mg/kg ou 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas em regime de dupla ocultação.

Dos 540 doentes, 61% eram do sexo masculino, 43% tinha idade \geq 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 15-89]) e 98% eram caucasianos. Oitenta e dois por cento tinham estágio M1c, 73% tinha recebido pelo menos dois e 32% três ou mais tratamentos sistémicos prévios para melanoma avançado. Quarenta e cinco por cento tinham ECOG PS de 1, 40% tinham LDH elevada e 23% tinham mutação BRAF.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram sobrevivência livre de progressão (*progression free survival*, PFS; como avaliado pela revisão *Integrated Radiology and Oncology Assessment* [IRO] usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST], versão 1.1) e sobrevivência global (*overall survival*, OS). Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram taxa de resposta global (ORR) e duração da resposta. A Tabela 3 resume os principais parâmetros de eficácia em doentes previamente tratados com ipilimumab e a curva de Kaplan-Meier para a PFS é mostrada na Figura 1. Ambos os grupos de pembrolizumab foram superiores à quimioterapia para PFS e não houve diferença entre as doses de pembrolizumab. Os dados de OS não estavam ponderados no momento da análise PFS. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumab e a quimioterapia na análise preliminar da OS, que não foi ajustada para os efeitos potenciais de confundimento do *crossover*. Dos doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, 48% cruzaram e, subsequentemente, receberam tratamento com pembrolizumab.

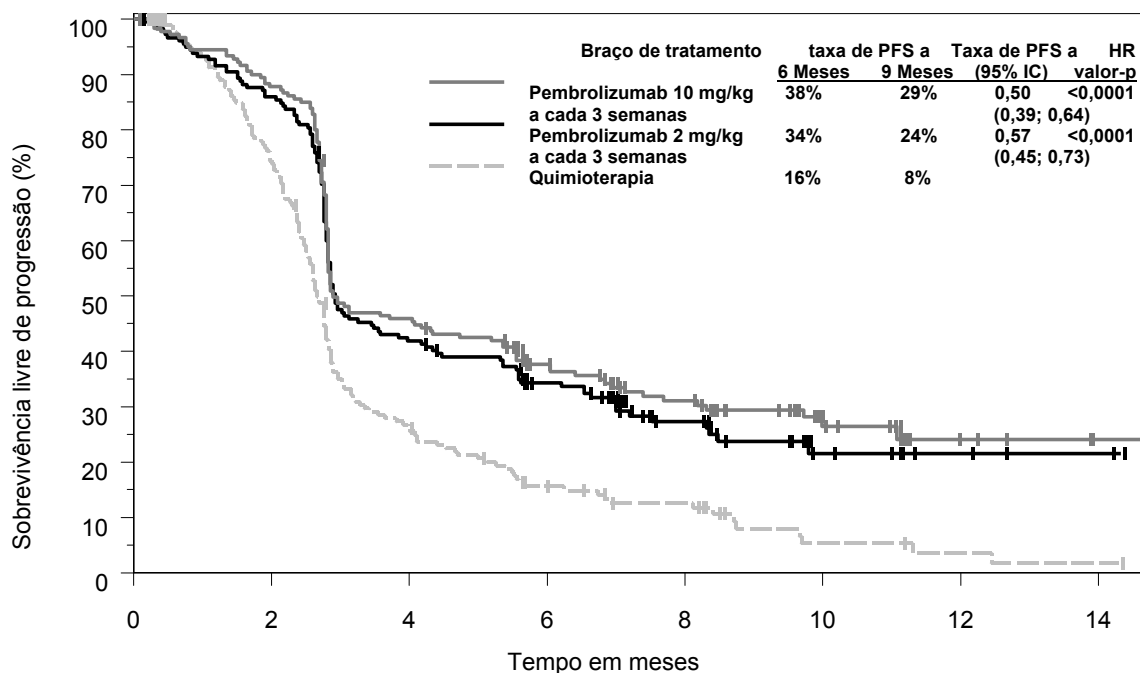
Tabela 3: Resposta ao pembrolizumab 2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com melanoma irresssecável ou metastático no KEYNOTE-002

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
PFS			
Número (%) de doentes com acontecimento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Taxa de risco* (95% IC)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
Valor-p [†]	<0,0001	<0,0001	---
Mediana em meses (95% IC)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
OS			
Número (%) de doentes com acontecimento	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Taxa de risco* (95% IC)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
Valor-p [†]	0,2294	0,0664	---
Melhor resposta global			
ORR % (95% IC)	21% (15; 28)	25% (19; 32)	4% (2; 9)
Resposta completa %	2%	3%	0%
Resposta parcial %	19%	23%	4%
Duração da resposta			
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançado (1,4+; 11,5+)	Não alcançado (1,2+; 11,1+)	8.5 (1,6+; 9,5)
% em curso	87%	80%	63%

* Taxa de risco (pembrolizumab em comparação com a quimioterapia) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

† Com base no teste Log rank estratificado

Figure 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por grupo de tratamento no KEYNOTE-002 (população intenção de tratar)



Número em risco	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: Estudo aberto em doentes com melanoma naïves e previamente tratados com ipilimumab

A segurança e a eficácia de pembrolizumab em doentes com melanoma avançado foram avaliadas num estudo aberto, não controlado, KEYNOTE-001. A eficácia foi avaliada em 276 doentes a partir de duas *coortes* definidas, uma que incluiu doentes previamente tratados com ipilimumab (e com mutação BRAF V600, inibidor MEK ou BRAF) e o outro que incluiu doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber pembrolizumab na dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 3 semanas. Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes com evidência inicial de progressão da doença clinicamente estáveis foram autorizados a permanecer em tratamento até à confirmação da progressão da doença. Os critérios de exclusão foram semelhantes aos de KEYNOTE-002.

Dos 89 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab previamente tratados com ipilimumab, 53% eram do sexo masculino, 33% tinham idade ≥ 65 anos e a idade mediana foi de 59 anos (intervalo 18-88). Apenas dois doentes não eram caucasianos. Oitenta e quatro por cento tinham estágio M1c e 8% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Setenta e oito por cento tinham recebido pelo menos dois e 35% dos doentes três ou mais tratamentos sistémicos prévios para o melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 13% da população do estudo. Todos os doentes com tumores com mutação BRAF foram tratados previamente com um inibidor BRAF.

Dos 51 doentes a receber 2 mg/kg de pembrolizumab, sem tratamento prévio com ipilimumab, 63% eram do sexo masculino, 35% tinham idade ≥ 65 anos, sendo a idade mediana 60 anos (intervalo

35-80). Apenas um doente não era caucasiano. Sessenta e três por cento tinham estágio M1c e 2% dos doentes tinham história de metástases cerebrais. Quarenta e cinco por cento não tinham recebido terapêutica anterior para melanoma avançado. Foram notificadas mutações BRAF em 20 (39%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 10 (50%) tinham sido tratados previamente com um inibidor BRAF.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram a ORR avaliada por revisão independente usando RECIST 1.1. Os parâmetros de avaliação secundária de eficácia foram a taxa de controlo da doença (DCR; incluindo resposta completa, resposta parcial e doença estável), duração da resposta, PFS e OS. A resposta do tumor foi avaliada em intervalos de 12 semanas. A Tabela 4 resume as principais medidas de eficácia em doentes, naïves ou previamente tratados com ipilimumab, a receber pembrolizumab na dose recomendada.

Tabela 4: Resposta ao pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com melanoma irressecável ou metastático no KEYNOTE-001

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes previamente tratados com ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab n=51
Melhor resposta global* por IRO[†]		
ORR %, (95% IC)	25% (16; 35)	33% (21; 48)
Resposta completa	3%	10%
Resposta parcial	21%	24%
Taxa de Controlo da Doença % [‡]	49%	49%
Duração da resposta[§]		
Mediana em meses (intervalo)	Não alcançada (2,8+; 14,3+)	Não alcançada (1,6+; 13,8+)
% em curso	86% [¶]	82% [#]
PFS		
Mediana em meses (95% IC)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
PFS aos 6 meses	43%	50%
OS		
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançada (11; não disponível)	Não alcançada (14; não disponível)
OS aos 12 meses	60%	72%

* Inclui doentes sem doença mensurável por um radiologista independente nos valores iniciais

[†] IRO = Radiologia integrada e avaliação por oncologista utilizando o RECIST 1.1

[‡] Com base na melhor resposta da doença estável ou melhoria

[§] Com base em doentes com resposta confirmada por revisão independente, com início na data em que a resposta foi registada primeiro; n= 22 para doentes previamente tratados com ipilimumab; n=17 para doentes sem tratamento prévio com ipilimumab

[¶] Respondedores foram acompanhados por um período mínimo de 12 meses após o início da terapêutica

[#] Respondedores foram acompanhados por um período mínimo de 15 meses após o início da terapêutica

Os resultados dos doentes previamente tratados com ipilimumab (n=84) e sem tratamento prévio com ipilimumab (n=52) que receberam 10 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas foram idênticos aos observados em doentes que receberam 2 mg/kg de pembrolizumab a cada 3 semanas.

KEYNOTE-006: Ensaio controlado em doentes com melanoma sem tratamento prévio com ipilimumab

A segurança e eficácia do pembrolizumab foram avaliadas no estudo KEYNOTE-006, estudo de Fase III, multicêntrico, controlado, de tratamento do melanoma avançado em doentes sem tratamento prévio com ipilimumab. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1) para receber pembrolizumab na dose de 10 mg/kg a cada 2 (n=279) ou 3 semanas (n=277) ou ipilimumab (n=278). Não era obrigatório que doentes com melanoma com mutação BRAF V600E tivessem recebido previamente tratamento com um inibidor BRAF.

Os doentes foram tratados com pembrolizumab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Doentes clinicamente estáveis com evidência inicial da progressão da doença foram autorizados a permanecer em tratamento até confirmação de progressão da doença. A avaliação da resposta tumoral foi realizada às 12 semanas, depois a cada 6 semanas até à semana 48, seguido por cada 12 semanas daí em diante.

Dos 834 doentes, 60% eram do sexo masculino, 44% tinham idade ≥ 65 anos (a idade mediana foi de 62 anos [intervalo 18-89]) e 98% eram caucasianos. Sessenta e cinco por cento dos doentes tinham estágio M1c, 9% tinham história de metástases cerebrais, 66% não tinham recebido terapêuticas prévias enquanto 34% tinham recebido uma terapêutica prévia. Trinta e um por cento tinham ECOG PS de 1, 69% tinham ECOG PS de 0 e 32% tinham LDH elevada. Foram notificadas mutações BRAF em 302 (36%) doentes. Entre os doentes com tumores com mutação BRAF, 139 (46%) tinham sido previamente tratados com um inibidor de BRAF.

Os parâmetros de avaliação primária de eficácia foram OS e PFS, como avaliados pelo IRO usando o RECIST, versão 1.1. A Tabela 5 resume os principais parâmetros de eficácia com base em dados do relatório de resultados inicial, e as curvas de Kaplan-Meier são mostrados nas Figuras 2 e 3.

Tabela 5: Resposta a pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas em doentes com melanoma avançado sem tratamento prévio com ipilimumab no KEYNOTE-006*

Parâmetro de avaliação	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
OS			
Número (%) de doentes com evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Taxa de risco [†] (95% IC)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Valor-p [‡]	0,00358	0,00052	---
Mediana em meses (95% IC)	Não alcançada (NA; NA)	Não alcançada (NA; NA)	Não alcançada (13; NA)
PFS			
Número (%) de doentes com evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Taxa de risco [†] (95% IC)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Valor-p [‡]	<0,00001	<0,00001	---
Mediana em meses (95% IC)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Melhor resposta global			
ORR % (95% IC)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Resposta completa %	6%	5%	1%
Resposta parcial %	27%	29%	10%

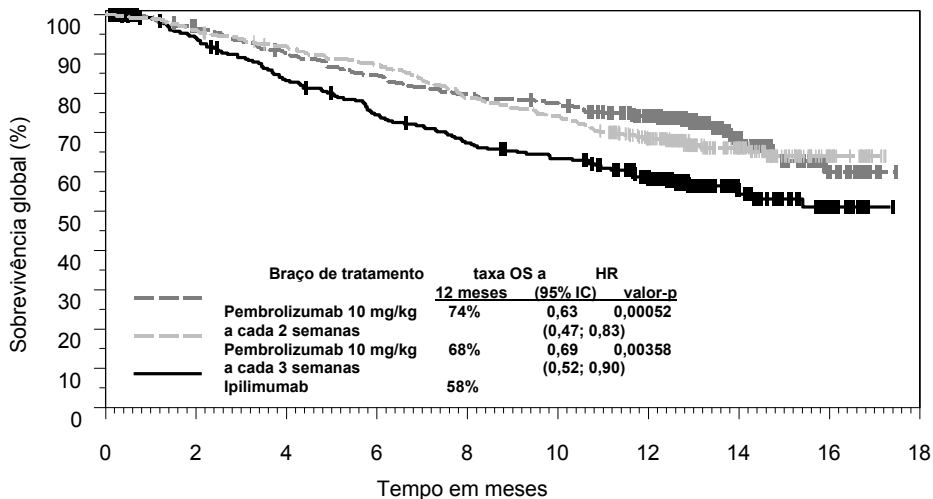
* Com base nos dados do relatório de resultados inicial

† Taxa de risco[†] (pembrolizumab em comparação com ipilimumab) com base no modelo de risco proporcional Cox estratificado

‡ Com base no teste Log rank estratificado

NA = Não disponível

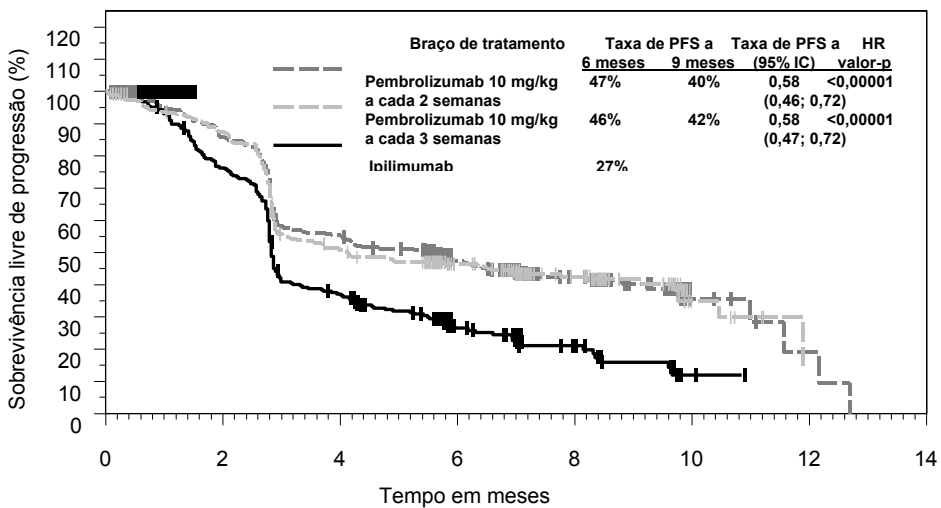
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por grupo de tratamento no KEYNOTE-006 (população intenção de tratar)



Número em risco

Pembrolizumab 10 mg/kg a cada 2 semanas:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg a 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 a sobrevivência livre de progressão por grupo de tratamento no KEYNOTE-006 (população intenção de tratar)



Número em risco

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

Análise da subpopulação

Estado da mutação BRAF

Foi efetuada uma análise do subgrupo de KEYNOTE-002 em doentes que eram BRAF *wild type* (n=415; 77%) ou com mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF (n=125; 23%). As HRs de PFS (pembrolizumab agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas] vs. quimioterapia) foram de 0,51 (IC de 95%: 0,41; 0,65) para BRAF *wild type* e 0,56 (IC de 95%: 0,37; 0,85) com mutação BRAF e tratamento prévio com inibidor BRAF. As HRs de PFS para pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas vs. quimioterapia foram de 0,51 (IC de 95%: 0,39; 0,67) para BRAF *wild type* e 0,74 (IC de 95%: 0,46; 1,18) com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF. As HRs de OS para pembrolizumab agrupado vs. quimioterapia foram de 0,83 (IC de 95%: 0,60; 1,15) para BRAF *wild type* e 0,82 (IC de 95%: 0,47; 1,43) com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF. As HRs de OS para pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas vs. quimioterapia foram de 0,80 (IC de 95%: 0,55; 1,18) para BRAF *wild type* e 1,03 (IC de 95%: 0,55; 1,91) com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF. A ORR para pembrolizumab agrupado e pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas vs. quimioterapia foi 27% e 25% vs. 6% para BRAF *wild type* e 12% e 9% vs. 0% com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF.

Foi efetuada uma análise do subgrupo de KEYNOTE-006 de doentes que eram BRAF *wild type* (n=525; 63%), com mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF (n=163; 20%) e com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF (n=139; 17%). As Taxas de risco (HRs) de PFS (pembrolizumab agrupado [10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas] vs. ipilimumab) foram de 0,57 (IC de 95%: 0,45; 0,73) para BRAF *wild type*, 0,50 (IC de 95%: 0,32; 0,77) com mutação BRAF sem tratamento prévio com inibidor BRAF, e 0,73 (IC de 95%: 0,48; 1,11) com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF. As Taxas de Risco de OS para pembrolizumab agrupado vs. ipilimumab foram 0,61 (IC de 95%: 0,46; 0,82) para BRAF *wild type*, 0,69 (IC de 95%: 0,33; 1,45) com mutação BRAF sem tratamento anterior com inibidor BRAF e 0,75 (IC de 95%: 0,45; 1,26) com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF. A ORR para pembrolizumab agrupado vs. ipilimumab foi de 34% vs. 13% para BRAF *wild type*, 41% vs. 13% com mutação BRAF sem tratamento anterior com inibidor BRAF e 21% vs. 6% com mutação BRAF com tratamento prévio com inibidor BRAF.

Estado PD-L1

Foi efetuada uma análise do subgrupo do KEYNOTE-002 em doentes com PD-L1 positivo (proporção de pontuação Allred ≥ 2 representando expressão PD-L1 na membrana em $\geq 1\%$ das células tumorais) vs. PD-L1 negativos (proporção de pontuação Allred de 0 ou 1). A expressão de PD-L1 foi testada retrospectivamente por método de ensaio de imuno-histoquímica com o anticorpo anti PD-L1 22C3. Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (78%), 69% (n=291) eram PD-L1 positivos e 31% (n=130) eram PD-L1 negativos. A HRs de PFS (pembrolizumab agrupado [2 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 3 semanas] vs. quimioterapia) foram 0,52 (IC de 95%: 0,39; 0,68) para doentes PD-L1 positivos e 0,60 (IC de 95%: 0,38; 0,94) para doentes PD-L1 negativos. A HRs de PFS para pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas vs. quimioterapia foram 0,54 (IC de 95%: 0,39; 0,75) para doentes PD-L1 positivos e 0,89 (IC de 95%: 0,53; 1,50) para doentes PD-L1 negativos. As HRs de OS para pembrolizumab agrupado vs. quimioterapia foram 0,82 (IC de 95%: 0,55; 1,23) para os doentes PD-L1 positivos e 0,77 (IC de 95%: 0,43; 1,37) para doentes PD-L1 negativos. As HRs de OS para pembrolizumab 2 mg/kg a cada três semanas vs. quimioterapia foram 0,93 (IC de 95%: 0,58; 1,49) para os doentes PD-L1 positivos e 1,19 (IC de 95%: 0,58; 2,46) para doentes PD-L1 negativos. Os ORRs para o grupo do pembrolizumab agrupado e pembrolizumab 2 mg/kg a cada 3 semanas vs. quimioterapia foram de

26% e 23% vs. 4% para os doentes PD-L1 positivos e 15% e 11% vs. 8% para os doentes PD-L1 negativos.

Foi efetuada uma análise de subgrupo de KEYNOTE-006 em doentes que eram PD-L1 positivos (n=671; 80%) vs. doentes PD-L1 negativos (n=150; 18%). Entre os doentes que foram avaliados para expressão do PD-L1 (98%), 82% eram PD-L1 positivos e 18% eram PD-L1 negativos. A HRs de PFS (pembrolizumab agrupado [10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas] vs. ipilimumab) foram 0,53 (IC de 95%: 0,43; 0,65) para doentes PD-L1 positivos e 0,73 (IC de 95%: 0,47; 1,11) para doentes PD-L1 negativos. As HRs de OS para pembrolizumab agrupado vs. ipilimumab foram 0,56 (IC de 95%: 0,43; 0,73) para os doentes PD-L1 positivos e 0,95 (IC de 95%: 0,56; 1,62) para doentes PD-L1 negativos. Os ORRs para o grupo do pembrolizumab agrupado vs. grupo do ipilimumab foram de 37% vs. 12% para os doentes PD-L1 positivos e 18% vs. 11% para os doentes PD-L1 negativos.

Melanoma ocular

Em 20 doentes com melanoma ocular incluídos no KEYNOTE-001, não foram notificadas respostas objetivas; foi notificada doença estável em 6 doentes.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com pembrolizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica em todas as condições incluídas na categoria de neoplasias malignas (exceto sistema nervoso, tecido linfóide e hematopoiético) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do pembrolizumab foi estudada em 1139 doentes com melanoma ou carcinoma irressecável ou metastático que receberam doses num intervalo de 1 a 10 mg/kg a cada 2 ou 3 semanas.

Absorção

Pembrolizumab é administrado por via intravenosa e, como tal, está imediata e completamente biodisponível.

Distribuição

Consistente com uma distribuição extravascular limitada, o volume de distribuição do pembrolizumab no estado estacionário é pequeno (~8.1 l; CV: 22%). Como esperado para um anticorpo, o pembrolizumab não se liga às proteínas plasmáticas de forma específica.

Biotransformação

Pembrolizumab é catabolizado através de vias não específicas; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

Eliminação

A depuração sistémica da pembrolizumab é ~0,2 l/dia (CV: 41%) e o tempo de semivida terminal ($t_{1/2}$) é de ~26 dias (CV: 43%).

Linearidade/não linearidade

A exposição ao pembrolizumab, expressa pela concentração máxima (C_{max}) ou pela área sob a curva de tempo de concentração no plasma (AUC) aumentou proporcionalmente dentro de intervalo da dose para a eficácia. Após a administração de doses repetidas, verificou-se que a depuração de

pembrolizumab era independente do tempo e a acumulação sistêmica foi aproximadamente 2,1 vezes quando administrada a cada 3 semanas. As concentrações de pembrolizumab perto do estado estacionário foram alcançadas às 18 semanas; a C_{min} média às 18 semanas foi de aproximadamente 22 mcg/ml, com uma dose de 2 mg/kg a cada 3 semanas.

Populações especiais

Os efeitos de várias covariáveis sobre a farmacocinética do pembrolizumab foram avaliados em análises de farmacocinética de população. A depuração de pembrolizumab aumentou com o aumento do peso corporal; as diferenças resultantes de exposição são adequadamente tratadas pela administração com base em mg/kg. Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente importante na depuração de pembrolizumab: idade (intervalo de 15-94 anos), sexo, comprometimento renal ligeiro ou moderado, comprometimento hepático ligeiro e carga tumoral. O efeito da raça não pôde ser avaliado devido a dados disponíveis limitados em grupos étnicos não caucasianos.

Comprometimento renal

O efeito do comprometimento renal sobre a depuração do pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética de população em doentes com comprometimento renal ligeiro ou moderado, em comparação com doentes com função renal normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração do pembrolizumab entre doentes com comprometimento renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com comprometimento renal grave.

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático sobre a depuração de pembrolizumab foi avaliado em análises de farmacocinética da população em doentes com comprometimento hepático ligeiro (conforme definido utilizando os critérios de disfunção hepática do *US National Cancer Institute*) em comparação com doentes com função hepática normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de pembrolizumab entre doentes com comprometimento hepático ligeiro e função hepática normal. Pembrolizumab não foi estudado em doentes com comprometimento hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança do pembrolizumab foi avaliada em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos cinamolgos administrados com doses IV de 6, 40 ou 200 mg/kg uma vez por semana no estudo de 1 mês e uma vez a cada duas semanas no estudo de 6 meses, seguido de um período sem tratamento de 4 meses. Não foram observados achados de importância toxicológica e o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) em ambos os estudos foi ≥ 200 mg/kg, o que é 19 vezes a exposição em seres humanos com a dose mais elevada testada clinicamente (10 mg/kg).

Não foram realizados estudos de reprodução animal com pembrolizumab. Pensa-se que a via do PD-1/PD-L1 está envolvida na manutenção de tolerância ao feto ao longo da gravidez. Tem sido demonstrado em modelos de murino de gravidez que o bloqueio do PD-L1 perturba a tolerância ao feto e resulta em aumento da perda fetal. Estes resultados indicam o risco potencial da administração de KEYTRUDA durante a gravidez poder causar lesões ao feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou de nado-morto.

Não foram realizados estudos de fertilidade com pembrolizumab. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 1 mês e 6 meses em macacos, não foram observados efeitos relevantes nos órgãos reprodutores masculinos e femininos; no entanto, muitos dos animais nestes estudos não eram sexualmente maduros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
18 meses

Após reconstituição

A estabilidade química e física da solução reconstituída e diluída em utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não congelar a solução reconstituída ou diluída. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a um total de 24 horas. Esta retenção de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C); qualquer tempo de espera adicional deve ser realizado entre 2°C-8°C. Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, permitir que atinjam a temperatura ambiente antes de usar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 15 ml, fechado com uma rolha cinzenta de bromobutilo e um selo de alumínio com uma capsula *flip-off* de cor abacate, contendo 50 mg de pembrolizumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração

- Antes da reconstituição, o frasco para injetáveis do pó liofilizado pode estar fora do frigorífico (temperatura igual ou inferior a 25°C) até 24 horas.

- Adicionar aseticamente 2,3 ml de água para injetáveis para obter uma solução a 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA.
- Para evitar a formação de espuma, verter a água ao longo das paredes do frasco e não diretamente sobre o pó liofilizado.
- Rodar lentamente o frasco para permitir a reconstituição do pó liofilizado. Aguardar até 5 minutos para as bolhas se dissiparem. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA reconstituído é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeite o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 0,9% ou glucose 5% para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- A estabilidade química e física da solução reconstituída e diluída em utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não congelar a solução reconstituída ou diluída. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a um total de 24 horas. Esta retenção de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C); qualquer tempo de espera adicional deve ser realizado entre 2°C-8°C. Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, permitir que atinjam a temperatura ambiente antes de usar. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão de 0,2 a 5µm, estéril, não pirogénia, com baixa ligação às proteínas ou adicionar no filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de KEYTRUDA, em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com as Autoridades Nacionais Competentes o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa.

O programa educacional tem o objectivo de aumentar a sensibilização sobre os potenciais:

- acontecimentos adversos mediados pelo sistema imunitário
 - reações relacionadas com a perfusão
- associados com a utilização de KEYTRUDA, como os gerir e como aumentar a sensibilização dos doentes e/ou dos seus cuidadores para os sinais e sintomas relevantes para o reconhecimento/identificação precoce desses acontecimentos adversos.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o KEYTRUDA está comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores possíveis de prescrever e utilizar KEYTRUDA tenham acesso a/recebam o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para os médicos
- Material educacional para os doentes

O **Material educacional para os médicos** deve incluir:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Brochura de perguntas e respostas frequentes para os Profissionais de Saúde

A Brochura de Perguntas Frequentes para os Profissionais de Saúde deve incluir os seguintes elementos chave:

Lista das reações adversas imunitárias (RAim) importantes e os seus sintomas incluindo precauções e tratamento, de acordo com a secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM):

- Hipofisite imunitária (incluindo hipofunção hipofisária e insuficiência suprarrenal secundária)
- Pneumonite imunitária
- Distúrbios imunitários da tiróide (incluindo hipotiroidismo e hipertiroidismo)
- Uveíte imunitária
- Colite imunitária
- Pancreatite imunitária
- Hepatite imunitária
- Diabetes Mellitus Tipo 1 imunitária
- Miosite imunitária
- Nefrite imunitária
- Reações cutâneas graves imunitárias
- Reações adversas relacionadas com a perfusão
- Informação sobre como minimizar as questões de segurança através de monitorização e gestão adequada
- Lembrete para que seja efetuada a distribuição da Brochura de Informação para o Doente e cartão de alerta para o doente.

O **material educacional para o doente** deve incluir:

- Brochura de Informação para o Doente
- Cartão de alerta para o doente

A Brochura de Informação para o Doente e cartão de alerta para o doente devem incluir os seguintes elementos-chave:

- Descrição dos principais sinais e sintomas das RAim e a importância de as comunicar ao médico assistente imediatamente se os sintomas aparecerem
- A importância de não tentar automedicar qualquer destes sintomas sem consultar primeiro o profissional de saúde responsável
- A importância de andar sempre com o Cartão de Alerta do Doente e de o mostrar em todas as visitas médicas a todos os outros profissionais de saúde que não o prescritor (p.ex., os profissionais de saúde das urgências). O Cartão relembra os doentes dos sintomas importantes que devem ser comunicados imediatamente ao médico/enfermeiro. Também contém espaço para incluir os detalhes de contacto do médico assistente e para alertar os outros médicos que o doente está a fazer tratamento com KEYTRUDA.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
1. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular da AIM deve submeter o relatório final para o estudo P002: Estudo de Fase II, Aleatorizado do MK-3475, versus Quimioterapia em Doentes com Melanoma Avançado – Relatório Final do Estudo	1Q 2017
2. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): O Titular da AIM deve submeter o relatório final para o estudo P006: Estudo de Fase III, Multicêntrico, Aleatorizado, Controlado, Três-Braços, para avaliar a Segurança e Eficácia de dois Regimes Posológicos do MK-3475 em Comparação com o Ipilimumab em Doentes com Melanoma Avançado – Relatório Final do Estudo	1Q 2017
<p>3. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De forma a confirmar os benefícios nos subgrupos com mutação BRAF V600 e PD-L1 negativos na dose recomendada, o Titular da AIM deve fornecer análises atualizadas do Estudo P001 e P002:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados de eficácia atualizados em subgrupos comparando 2 vs 10 mg/kg Q3W da análise final do P002. • Dados de eficácia em subgrupos comparando a dose 2 vs 10 mg/kg Q3W do P001, usando a data de corte de 18-Out-2014 das Partes B2 e D do P001 por valor da dose. 	<p>1Q 2017</p> <p>3Q 2015</p>
<p>4. O valor dos biomarcadores para prever a eficácia de pembrolizumab deve ser mais explorado, especificamente:</p> <p>Embora o PD-L1 seja preditivo de resposta em doentes com melanoma avançado, foram observadas respostas duráveis em doentes PD-L1 negativos. Devem ser investigados outros biomarcadores para além da expressão do PD-L1 por IHC (p.ex., PD-L2, assinatura de ARN, etc.) preditivos da eficácia do pembrolizumab em conjunto com mais informação quanto ao padrão de expressão de PD-L1 obtido nos estudos de melanoma em curso (P001, P002 e P006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparação entre determinação de PD-L1 por IHC de tecidos em arquivo vs recém-obtidos • Comparação de IHC para PD-L1 entre tecido tumoral pré e pós-tratamento • Dados sobre assinatura genética e ARN <i>Nanostring</i> • Determinação por IHC de PD-L2 • Dados sobre perfil serológico de ARN e proteómico • Dados sobre o perfil das células imunes (sangue periférico) 	1Q 2017

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de pembrolizumab. Após reconstituição, 1 ml de solução contém 25 mg de pembrolizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, sacarose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Os frascos para injetáveis reconstituídos e/ou os sacos intravenosos diluídos podem ser conservados por um período cumulativo até 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1024/001 (1 frasco para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
pembrolizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KEYTRUDA 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão pembrolizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que mantenha o Cartão de Alerta consigo durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA
3. Como lhe é administrado KEYTRUDA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar KEYTRUDA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KEYTRUDA e para que é utilizado

KEYTRUDA contém a substância ativa pembrolizumab, uma proteína que funciona ajudando o seu sistema imunitário a lutar contra o seu cancro.

KEYTRUDA é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro da pele chamado melanoma que se disseminou ou que não pode ser retirado por cirurgia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KEYTRUDA

Não lhe deve ser administrado KEYTRUDA:

- se tem alergia ao pembrolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”). Fale com o seu médico se não tem a certeza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado KEYTRUDA.

Antes de lhe ser administrado KEYTRUDA, informe o seu médico se:

- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- tem pneumonia ou inflamação dos pulmões (chamada pneumonite)
- lhe foi anteriormente administrado ipilimumab, outro medicamento para o tratamento do melanoma, e teve efeitos secundários graves por causa desse medicamento
- teve uma reação alérgica a outras terapêuticas com anticorpos monoclonais

- tem ou teve infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tem lesões no fígado ou teve um transplante de fígado
- tem lesões nos rins ou teve um transplante de rim

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves.

Se tem algum dos seguintes efeitos, fale ou consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e reduzir os seus sintomas. O seu médico pode suspender a próxima dose de KEYTRUDA ou parar o seu tratamento com KEYTRUDA.

- inflamação dos pulmões: Sinais e sintomas podem incluir falta de ar, dor no peito ou tosse
- inflamação dos intestinos: Sinais e sintomas podem incluir diarreia ou mais movimentos dos intestinos que o habitual, fezes negras, pegajosas, como alcatrão ou fezes com sangue ou muco, sensibilidade ou dor grave no estômago, náuseas, vômitos
- inflamação do fígado: Sinais e sintomas podem incluir náuseas ou vômitos, sentir menos fome, dor no lado direito do estômago, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina escura ou hemorragias ou aparecimento de nódoas negras mais frequente do que o normal
- inflamação dos rins: Sinais e sintomas podem incluir alterações na quantidade ou cor da urina
- inflamação das glândulas endócrinas (especialmente a tiroide, hipófise e as suprarrenais): Sinais e sintomas podem incluir batimento rápido do coração, perda de peso, aumento da sudorese, aumento de peso, perda de cabelo, sensação de frio, prisão de ventre, voz mais grave, dores musculares, tonturas ou desmaios, dores de cabeça que são persistentes ou dor de cabeça que não é habitual
- diabetes tipo 1: Sinais e sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência ou perda de peso
- inflamação dos olhos: Sinais e sintomas podem incluir alterações na visão
- inflamação nos músculos: Sinais e sintomas podem incluir dor muscular ou fraqueza
- inflamação do pâncreas: Sinais e sintomas podem incluir dor no abdómen (na zona do estômago), náuseas e vômitos
- inflamação da pele: Sinais e sintomas podem incluir erupção da pele
- reações à perfusão: Sinais e sintomas podem incluir falta de ar, comichão ou erupção da pele, tonturas ou febre

Crianças e adolescentes

KEYTRUDA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e KEYTRUDA

Informe o seu médico

- Se estiver a tomar outros medicamentos que tornam fraco o seu sistema imunitário. Como exemplo podemos incluir os corticosteroides, tais como a prednisona. Estes medicamentos podem interferir com o efeito de KEYTRUDA. No entanto, uma vez que esteja a ser tratado com KEYTRUDA, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para diminuir os efeitos secundários que poderá ter com KEYTRUDA.
- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez

- Se está grávida não pode utilizar KEYTRUDA a não ser que o seu médico o tenha especificamente recomendado.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico.

- KEYTRUDA pode causar danos ou morte ao seu feto.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com KEYTRUDA e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Amamentação

- Se está a amamentar, informe o seu médico.
- Não amamente enquanto lhe estiver a ser administrado KEYTRUDA.
- Não se sabe se o KEYTRUDA passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas após lhe ter sido administrado KEYTRUDA a menos que tenha certeza que se está a sentir bem. O cansaço e a fraqueza são efeitos secundários muito frequentes do KEYTRUDA. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como lhe é administrado KEYTRUDA

KEYTRUDA ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

- KEYTRUDA ser-lhe-á administrado pelo seu médico através de uma perfusão na veia (IV) durante cerca de 30 minutos, a cada 3 semanas.
- O seu médico irá determinar quantos tratamentos necessita.

Que dose de KEYTRUDA lhe será administrada?

A dose recomendada é de 2 mg de pembrolizumab por quilograma de peso corporal.

Caso se tenha esquecido da consulta para a administração do KEYTRUDA

- Fale com o seu médico imediatamente para reagendar a sua consulta.
- É muito importante que não falhe nenhuma dose deste medicamento.

Se parar de receber KEYTRUDA

Parar o tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com KEYTRUDA a não ser que tenha discutido este assunto com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico.

Vai também encontrar esta informação no Cartão de Alerta do Doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este Cartão de Alerta e o mostre ao seu acompanhante ou cuidadores.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando lhe é administrado KEYTRUDA, pode ter alguns efeitos secundários graves. Ver secção 2.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados em ensaios clínicos:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- diarreia; náuseas
- comichão; erupção na pele
- dor nas articulações
- sensação de cansaço

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição no número de plaquetas (aparecimento mais fácil de nódos negros ou hemorragias)
- sentir menos fome; perda de peso; alteração no sentido do paladar
- desidratação; boca seca
- dor de cabeça
- dormência; formigueiro
- fraqueza nas mãos e pés
- olho seco
- tonturas ou sensação de andar à roda
- afrontamentos
- tosse; falta de ar
- inchaço; dor de estômago; prisão de ventre; vômitos
- perda de cabelo; manchas de pele que perderam a cor; pele seca; comichão na pele; suor excessivo
- erupção com descamação e vermelhidão da pele, por vezes com bolhas, que pode incluir descamação generalizada da pele
- dor nas articulações com inchaço; dor nas costas; espasmos musculares; fraqueza, dor, rigidez, moimhas ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou nas pernas
- cansaço ou fraqueza não habituais; arrepios; doença tipo gripe; febre
- inchaço nos braços ou nas pernas
- inflamação das mucosas (p.ex., a mucosa da boca ou da garganta)
- diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue
- aumento dos valores das enzimas do fígado no sangue
- inflamação dos pulmões ou dos intestinos; problemas nas glândulas incluindo a tiroide e hipófise
- reação relacionada com a perfusão do medicamento

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação do fígado, rins, pâncreas ou olhos
- diabetes tipo 1
- conjuntivite; zona; infeção fúngica; infeção do trato urinário; herpes da boca; infeção das raízes do cabelo
- resultados anormais de análises ao sangue
- sensação de confusão; dificuldades em adormecer; ansiedade; diminuição do desejo sexual; depressão
- diminuição da sensibilidade; diminuição da sensibilidade nos braços ou pernas; síndrome das pernas inquietas; diminuição da memória; tremor; distúrbios de atenção; aumento da sensibilidade; dormência, formigueiro e alteração da coloração nos dedos das mãos e dos pés quando expostos ao frio; intolerância à temperatura; problemas na marcha
- dor nos olhos, irritação, comichão ou vermelhidão; visão turva ou diminuída; alterações na visão; aumento das lágrimas; descoloração das pestanas; sensibilidade desconfortável à luz
- líquido à volta do coração; batimento cardíaco irregular; pressão arterial baixa
- problemas com a voz; pieira; hemorragia nasal; pingo excessivo do nariz; espirros; inchaço da face

- dificuldade a engolir; dor na boca; tosse com sangue; hemorroidas; problemas dentários; gases intestinais; feridas na boca; inflamação dos lábios
- ducto biliar bloqueado
- vermelhidão, inchaço e/ou dor nas palmas das mãos e/ou solas dos pés; problema tipo acne da pele; alteração na coloração do cabelo; pequenas saliências, altos ou feridas na pele; aumento da sensibilidade da pele ao sol; crescimento de pele grossa, por vezes escamosa; saliências vermelhas sob a pele causadas por inflamação; alterações no crescimento do cabelo
- dor no cancro; dor nos ossos; dor no pescoço; dor no maxilar
- insuficiência renal; dificuldade em urinar
- dor pélvica; disfunção erétil; período abundante

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KEYTRUDA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

A estabilidade química e física da solução reconstituída e diluída em utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não congelar a solução reconstituída ou diluída. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a um total de 24 horas. Esta espera de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C); qualquer tempo de espera adicional deve ser realizado entre 2°C-8°C.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KEYTRUDA

A substância ativa é o pembrolizumab. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de pembrolizumab.

Após reconstituição, 1 ml de solução contém 25 mg de pembrolizumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose e polissorbato 80.

Qual o aspeto de KEYTRUDA e conteúdo da embalagem

KEYTRUDA é um pó liofilizado branco a esbranquiçado.
Está disponível em embalagens contendo um frasco de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

- Antes da reconstituição, o frasco para injetáveis do pó liofilizado pode estar fora do frigorífico (temperaturas iguais ou inferiores a 25°C) até 24 horas.
- Adicionar assepticamente 2,3 ml de água para injetáveis para obter uma solução a 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de KEYTRUDA.
- Para evitar a formação de espuma, verter a água ao longo das paredes do frasco para injetáveis e não diretamente sobre o pó liofilizado.
- Rodar lentamente o frasco para permitir a reconstituição do pó liofilizado. Aguardar até 5 minutos para as bolhas se dissiparem. Não agitar o frasco para injetáveis.
- Os medicamentos de uso parentérico devem ser inspecionados visualmente antes da administração relativamente a partículas e descoloração. KEYTRUDA reconstituído é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Rejeitar o frasco para injetáveis se forem observadas partículas visíveis.
- Extrair o volume necessário até 2 ml (50 mg) de KEYTRUDA e transferir para um saco intravenoso contendo cloreto de sódio a 0,9% ou glucose 5% para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída por inversão suave.
- A estabilidade química e física da solução reconstituída e diluída em utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Não congelar a solução reconstituída ou diluída. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a um total de 24 horas. Esta retenção de 24 horas pode incluir até 6 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25°C); qualquer tempo de espera adicional deve ser realizado entre 2°C-8°C. Se os frascos para injetáveis e/ou sacos intravenosos estiverem refrigerados, atingir a temperatura ambiente antes de usar. Administrar a solução para perfusão intravenosa durante 30 minutos, utilizando uma linha de perfusão de 0,2 a 5 µm, estéril, não pirogénica, com baixa ligação às proteínas ou adicionar no filtro.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- KEYTRUDA é para utilização única. Rejeitar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.