1. ชื่อผลิตภัณฑ์

KEYTRUDA® (คีย์ทรูดา)

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

เพมโบรลิซูแมบ (pembrolizumab) 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

สารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน

4. เภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

4.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

4.1.1 กลุ่มการรักษา

KEYTRUDA (เพมโบรลิซูแมบ) เป็นยาต้านมะเร็งรูปแบบแอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibody)

4.1.2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

PD-1 เป็น immune-checkpoint receptor ที่กำหนดการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ชนิดที ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย โดย PD-1 pathway ซึ่งเป็นจุดที่คอยควบคุมภูมิคุ้มกันอาจจะถูกจับได้โดยเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการยับยั้งการเฝ้าระวังของระบบภูมิคุ้มกันจากเซลล์ ที ที่มีฤทธิ์ (active T cell) KEYTRUDA เป็นแอนติบอดีที่มีความสามารถในการจับกับ PD-1 สูง ซึ่งสามารถขัดขวางการจับของลิแกนด์ใน PD-1 pathway ได้ทั้งสองตัว คือ PD-L1 และ PD-L2 ที่พบในเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (Antigen presenting cell) หรือบนเซลล์มะเร็ง KEYTRUDA ยับยั้งการจับกันระหว่าง PD-1 receptor กับลิแกนด์ของมัน ทำให้กระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ชนิดที ที่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยเฉพาะต่อเซลล์มะเร็งในภาวะแวดล้อมจุลภาคของเซลล์มะเร็ง และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการต่อต้านมะเร็ง

ฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ของ lenvatinib (multi-TKI) เมื่อใช้ร่วมกับยาเพมโบรลิซูแมบ (anti-PD-1) ที่มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้สภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) ถูกกระตุ้นด้วย T-cell เพิ่มขึ้นเพื่อช่วยให้ร่างกายเอาชนะการดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีโรคลุกลามขึ้นภายหลังโรคสงบจากการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) และอาจช่วยให้ตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งดีขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงตัวเดียว

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้โมเดลหนู murine (murine models) แสดงให้เห็นว่าการยับยั้ง PD-1 ร่วมกับ TKI สามารถเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเมื่อเทียบกับการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงตัวเดียว

4.1.3 เภสัชพลศาสตร์

จากแบบจำลองเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของเพมโบรลิซูแมบ แสดงในรูปแบบของความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ได้รับกับขนาดยาที่ให้ (dose/exposure relationships) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างขนาดยา 200 มิลลิกรัมหรือ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือ ขนาดยา 400 มิลลิกรัม ทุก 6 สัปดาห์

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

ในเลือดส่วนปลายของผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 3 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของเซลล์ที CD4+ และ CD8+ ที่ถูกกระตุ้น (กล่าวคือมี HLA-DR+) มีเพิ่มขึ้นหลังจากให้การรักษาครบทุกขนาดยาและครบทุกตารางการรักษา โดยไม่ทำให้จำนวนลิมโฟไซต์ชนิดทีในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น

4.2 เภสัชจลนศาสตร์

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของเพมโบรลิซูแมบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดต่างๆ จำนวน 2993 คน ซึ่งได้รับยาในขนาด 1 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือขนาด 2 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 3 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของเพมโบรลิซูแมบในข้อบ่งใช้ต่างๆ

4.2.1 การดูดซึมยา

ให้ KEYTRUDA โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ดังนั้นจึงมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ทันทีและสมบูรณ์

4.2.2 การกระจายยา

เพมโบรลิซูแมบมีการกระจายยานอกหลอดเลือดอย่างจำกัด เช่นเดียวกับปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ระดับยาคงที่มีน้อย (ประมาณ 6.0 ลิตร สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 20%) ตามที่คาดไว้สำหรับแอนติบอดี ยาเพมโบรลิซูแมบไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาในลักษณะจำเพาะเจาะจง

4.2.3 การเปลี่ยนแปลงยา

เพมโบรลิซูแมบถูกแคแทบอไลซ์ผ่านวิถีทางที่ไม่จำเพาะเจาะจง กระบวนการเผาผลาญ (metabolism) ไม่ได้มีส่วนในการกำจัดยาให้หมดไป

4.2.4 การกำจัดยา

ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV%) ของการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบมีค่าลดลงประมาณ 23% [ค่าเฉลี่ย geometric 195 มิลลิลิตรต่อวัน (40%)] หลังจากถึงระดับการเปลี่ยนแปลงสูงสุดที่สภาวะระดับยาคงที่เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาครั้งแรก (252 มิลลิลิตรต่อวัน [สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 37%]) การลดลงของการกำจัดยาต่อเวลา ถูกพิจารณาว่าไม่มีความสำคัญทางคลินิก ค่า geometric mean (% สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน) สำหรับค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา (t ½) คือ 22 วัน (สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 32%)

ระดับความเข้มข้นของยาเพมโบรลิซูแมบจะถึงสภาวะคงที่หลังจากให้ยาไปแล้ว 16 สัปดาห์ โดยการให้ยาซ้ำทุก 3 สัปดาห์ และพบว่ายามีการสะสมทั่วร่างกายประมาณ 2.1 เท่า ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (C_{max}), ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุด (C_{min}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลาที่สภาวะคงที่ (AUC_{ss}) ของยาเพมโบรลิซูแมบ จะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนตามขนาดยา เมื่อให้ยาในขนาดระหว่าง 2 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

4.2.5 ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผลของความแปรปรวนต่างๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพมโบรลิซูแมบได้ถูกประเมินในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากร ปัจจัยดังต่อไปนี้ไม่มีผลต่อการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก: อายุ (ช่วง 15 ถึง 94 ปี) เพศ เชื้อชาติ การทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือปานกลาง การทำงานของตับบกพร่อง

ชนิดเล็กน้อยหรือปานกลาง และปริมาณเนื้องอก ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและการกำจัดยาสนับสนุนการใช้ขนาดยาไม่ว่าจะเป็นแบบขนาดยาคงที่หรือขนาดยาตามน้ำหนักตัว ระดับความเข้มข้นของยาเพมโบรลิซูแมบที่ขนาดยาตามน้ำหนักตัว 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเด็ก (ช่วง 2 ถึง 17 ปี) เทียบเคียงได้กับในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในขนาดเดียวกัน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ผลของการทำงานของไตบกพร่องที่มีต่อการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบถูกประเมินโดยการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อย (ค่า GFR < 90 และ ≥60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) หรือชนิดปานกลาง (ค่า GFR < 60 และ ≥30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) เทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (ค่า GFR ≥90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) พบว่าไม่มีความแตกต่างในการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือปานกลางและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษายา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง (ค่า GFR < 30 และ ≥15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.4)]*

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ผลของการทำงานของตับบกพร่องที่มีต่อการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบถูกประเมินโดยการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดเล็กน้อย (ระดับบิลิรูบินรวม 1.0 ถึง 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือ AST มากกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติ) และชนิดปานกลาง (ระดับบิลิรูบินรวม > 1.5 ถึง 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และมีค่า AST อยู่ระดับหนึ่ง) ตามที่ระบุในเกณฑ์นิยามการทำงานของตับบกพร่องที่กำหนดโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (ระดับบิลิรูบินรวมและ AST ≤ค่าสูงสุดของค่าปกติ) พบว่าไม่มีความแตกต่างในการกำจัดยาเพมโบรลิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือชนิดปานกลาง และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดรุนแรง (ระดับบิลิรูบินรวม > 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และมีค่า AST อยู่ระดับหนึ่ง) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.5)]*

5. ข้อบ่งใช้

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

KEYTRUDA™ (เพมโบรลิซูแมบ) มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA (เพมโบรลิซูแมบ) มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ขึ้นไปที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะที่ IIB หรือ IIC และได้รับการผ่าตัดออกทั้งหมด

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองและได้รับการผ่าตัดออกทั้งหมด

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Carcinoma)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เพมิเทรกเซด และแพลทินัม มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) แบบ non-squamous ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย และไม่พบการ

กลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับคาร์โบพลาติน และพาคลิแท็กเซล หรือ nab-paclitaxel มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) แบบ squamous ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว พบว่ามี PD-L1 ปรากฏอยู่บนเซลล์มะเร็ง ≥1% tumor proportion score (TPS) และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะรุนแรง (Advanced NSCLC) ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว พบว่ามี PD-L1 ปรากฏอยู่บนเซลล์มะเร็งของผู้ป่วย ≥1% TPS และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง ควรได้รับการรักษาการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ก่อนได้รับ KEYTRUDA

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะที่ IB (ระยะ T2a ก้อนมะเร็งมีขนาด ≥4 เซนติเมตร), ระยะที่ II, หรือระยะที่ IIIA และได้รับการผ่าตัดออกทั้งหมด

มะเร็งศีรษะและคอ

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดแพลทินัม และ 5-ฟลูออโรยูราซิล (5-FU) มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ศีรษะและคอชนิด squamous cell (HNSCC) ที่กลับเป็นซ้ำที่อยู่ในระยะแพร่กระจายหรือไม่สามารถผ่าตัดได้

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ศีรษะและคอชนิด squamous cell (HNSCC) ที่กลับเป็นซ้ำที่อยู่ในระยะแพร่กระจายหรือไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งมีการกำเริบของโรคในช่วงที่ได้รับการรักษาหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (Classical Hodgkin Lymphoma)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (cHL) ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสตินัมชนิดปฐมภูมิที่ดื้อต่อการรักษา (refractory primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL)) หรือผู้ที่มีการกลับเป็นซ้ำ หลังจากได้รับการรักษามาก่อน 2 แผนการรักษาหรือมากกว่า

มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ (Urothelial Carcinoma)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มซิสพลาติน และผู้ป่วยที่มี PD-L1 ปรากฏอยู่บนมะเร็ง

อยู่ ≥ 10 ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว หรือใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมโดยไม่คำนึงถึงการปรากฏของ PD-L1

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดบีซีจี Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ที่ยังไม่มีการลุกลามไปยังชั้นกล้ามเนื้อ (non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)) ซึ่งเป็นมะเร็งระยะต้น ๆ (Carcinoma in situ) โดยมีหรือไม่มี papillary tumors ในผู้ที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดได้

มะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับ (HCC) ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) หรือได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน (oxaliplatin-based chemotherapy)

มะเร็งเนื้อเยื่อไต (Renal Cell Carcinoma)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา axitinib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตระยะลุกลาม (RCC)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา lenvatinib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตระยะลุกลาม (RCC)

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไต (RCC) ที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูงหรือสูงหลังจากผ่าตัดไตออก หรือหลังจากผ่าตัดไตออกร่วมกับผ่าตัดมะเร็งที่มีการแพร่กระจาย

มะเร็งที่มี Microsatellite Instability สูง (MSI-H Cancer)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของยีนที่มีหน้าที่ตรวจสอบความถูกต้องและซ่อมแซมความผิดปกติในระหว่างการสังเคราะห์สายดีเอ็นเอ (dMMR) ตามวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน

มะเร็งหลอดอาหาร (Esophageal Cancer)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum และ fluoropyrimidine based chemotherapy มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารหรือบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagus or gastroesophageal junction) ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจายที่มี PD-L1 ปรากฏบนเซลล์มะเร็ง ≥10 ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว และสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) มาก่อน 1 แผนการรักษา

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) มาก่อน 2 แผนการรักษาหรือมากกว่า

มะเร็งปากมดลูก (Cervical Cancer)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยมีหรือไม่มีการให้ยา bevacizumab มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่มีการคงอยู่ของโรค กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย ที่มี PD-L1 ปรากฏบนเซลล์มะเร็ง ≥1 ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว และมีการกำเริบของโรคในขณะที่รักษาหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial Carcinoma)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา lenvatinib มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลาม ที่มีการกำเริบของโรคหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) ในทุกสถานการณ์และไม่สามารถรับการผ่าตัดเพื่อการรักษา (Curative surgery) หรือไม่สามารถรับรังสีรักษา

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลามที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือ dMMR ตามวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว ที่มีการกำเริบของโรคหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) ในทุกสถานการณ์และไม่สามารถรับการผ่าตัดเพื่อการรักษา (Curative surgery) หรือไม่สามารถรับรังสีรักษา

มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric Cancer)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา trastuzumab, ยาเคมีบำบัดกลุ่มฟลูออโรไพริมิดีนและกลุ่มแพลทินัม มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่มีผลการตรวจเฮอร์ทูเป็นบวก (HER2-positive) และมะเร็งที่รอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร gastroesophageal junction (GEJ) ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย

มะเร็งลำไส้ (Colorectal Cancer)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ (CRC) ที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือ dMMR ตามวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย

มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง Tumor Mutational Burden-High Cancer (TMB-H)

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) โดยไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย ด้วยวิธีการประเมินมะเร็งที่มีลักษณะเป็นก้อน solid tumor [≥10 mutations/megabase (mut/Mb)] ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว ในผู้ที่มีการกำเริบของโรคหลังจากได้รับการรักษาก่อนหน้าหรือหลังจากได้รับการรักษามะเร็งแบบทางเลือกแล้วได้ผลไม่น่าพอใจ

มะเร็งเต้านมชนิด Triple-Negative Breast Cancer

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ระยะเริ่มแรกที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง โดยใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังการผ่าตัดให้ใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC [เซลล์มะเร็งไม่มีตัวรับทั้ง 3 ตัว ได้แก่ estrogen receptor, progesterone receptor และ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)] ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำและไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย ที่มี PD-L1 ปรากฏบนเซลล์มะเร็ง ≥10 ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว

6. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา

6.1 ทั่วไป

การเลือกผู้ป่วย

หากมีการระบุข้อบ่งใช้ที่เฉพาะเจาะจง การเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ขึ้นอยู่กับการแสดงผลบวกของ PD-L1, ขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor status) สำหรับมะเร็งที่มี Microsatellite Instability สูง (MSI-H Cancer) หรือ dMMR, ขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor status) สำหรับมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) *[ดูหัวข้อ ข้อบ่งใช้ (5)]*

การตรวจ PD-L1 ควรทำการตรวจประเมินโดยใช้ PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit หรือที่เทียบเท่า

ทั้งนี้ควรมีการประเมินระยะของมะเร็ง MSI-H หรือ MMR ด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว

ขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor status) สำหรับมะเร็ง TMB-H ควรได้รับการประเมินวิเคราะห์โดยใช้ชุดตรวจ FoundationOne® CDx หรือวิธีที่เทียบเท่า

เนื่องจากยังไม่มีความชัดเจนถึงผลกระทบของการที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน ต่อผลการทดสอบต่างๆของ TMB-H, MSI-H หรือ dMMR ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองกลิโอมาชนิด high grade อย่างไร ดังนั้นแนะนำให้ทดสอบสารบ่งชี้มะเร็งในสิ่งส่งตรวจต่างๆที่ได้รับมาตั้งแต่ต้น ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด temozolomide ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองกลิโอมาชนิด high grade

ขนาดยาที่แนะนำ

KEYTRUDA ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที

ขนาดยา KEYTRUDA (เลือกขนาดยาอย่างใดอย่างหนึ่ง) ที่แนะนำในผู้ใหญ่สำหรับ มะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งที่มี MSI สูง มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งตับ มะเร็งเนื้อเยื่อไต มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งลำไส้ มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง มะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative Breast Cancer มะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็กที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา หรือสำหรับเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา คือ

- 200 มิลลิกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือ
- 400 มิลลิกรัม ทุก 6 สัปดาห์

ขนาดยา KEYTRUDA ที่แนะนำในผู้ใหญ่สำหรับมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาหรือมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็กที่เคยได้รับการรักษา คือ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

สำหรับใช้ร่วมกับยาอื่น โปรดอ่านเอกสารกำกับยาสำหรับยาที่ใช้ร่วมในการรักษา เมื่อบริหารยา KEYTRUDA ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ควรให้ยา KEYTRUDA เป็นลำดับแรก

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib โปรดอ่านเอกสารกำกับยาสำหรับขนาดยาของ axitinib เมื่อใช้ร่วมกับยา KEYTRUDA ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา anxitinib ให้สูงกว่าขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มิลลิกรัม โดยให้ทุก 6 สัปดาห์ หรือนานกว่านั้น

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไต ที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ขนาดยาเริ่มต้นของ lenvatinib ที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งจนกว่ามีการกำเริบของโรคหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA จนกว่าจะมีการกำเริบของโรคหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ โดยพบการตอบสนองที่ไม่ได้เป็นไปตามรูปแบบปกติ (Atypical response) (กล่าวคือ ขนาดเนื้องอกโตขึ้นชั่วคราวในตอนเริ่มต้น หรือมีรอยโรคใหม่ขนาดเล็กเกิดขึ้นภายในช่วงเดือนแรกๆ แต่ขนาดเนื้องอกเล็กลงในเวลาต่อมา) ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกคงที่และมีหลักฐานเบื้องต้นที่แสดงถึงการกำเริบของโรคควรได้รับการรักษาจนกว่าจะได้รับการยืนยันว่ามีการกำเริบของโรคจริง

สำหรับใช้เป็นการรักษาเสริมของมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) หรือมะเร็งเนื้อเยื่อไต ควรให้ยา KEYTRUDA เป็นระยะเวลานานถึงหนึ่งปี หรือจนกว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้

สำหรับการรักษาก่อนทำการผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัด (neoadjuvant and adjuvant treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ระยะเริ่มแรกที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาก่อนทำการผ่าตัดโดยการให้ยา KEYTRUDA ขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 3 สัปดาห์จำนวน 8 ครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัมทุก 6 สัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือจนกว่าจะมีการกำเริบของโรคจนหมดโอกาสทำการผ่าตัดหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ ตามด้วยการรักษาหลังผ่าตัดโดยให้ยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยวในขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 3 สัปดาห์จำนวน 9 ครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัมทุก 6 สัปดาห์จำนวน 5 ครั้ง หรือจนกว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคจนหมดโอกาสทำการผ่าตัดหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ที่เกิดจากยา KEYTRUDA ซึ่งให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนทำการผ่าตัด ไม่ควรได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยวภายหลังผ่าตัด

การปรับขนาดยา

ไม่มีคำแนะนำสำหรับการลดขนาดยา KEYTRUDA ข้อปฏิบัติในกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยระงับการใช้ยาหรือหยุดใช้ยา KEYTRUDA แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: การปรับขยาดยาที่แนะนำ *[ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (8)]*

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	**ระดับความรุนแรง**	**การปรับขยาดยา**
ปอดอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน	ปานกลาง (ระดับ 2)	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4) หรือ เกิดการกลับเป็นซ้ำในระดับปานกลาง (ระดับ 2)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ลำไส้ใหญ่อักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน	ปานกลางถึงรุนแรง (ระดับ 2 หรือ 3)	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	เป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) หรือ เกิดการกลับเป็นซ้ำในระดับรุนแรง (ระดับ 3)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ไตอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน	ปานกลาง (ระดับ 2)	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน	รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4)	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1* สำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันในระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) ที่ความผิดปกติทุเลาลงจนถึงระดับ 2 หรือต่ำกว่า และสามารถควบคุมอาการได้ด้วยฮอร์โมนทดแทน อาจพิจารณาให้ใช้ยา KEYTRUDA ต่อไปได้
ตับอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน/ไม่เป็นโรคมะเร็งตับ	Aspartate aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT) >3 ถึง 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือบิลิรูบินรวม >1.5 ถึง 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
สำหรับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ได้รับการรักษาร่วมกับยา axitinib โปรดดูแนวทางการปรับขนาดยาด้านล่างตาราง	AST หรือ ALT >5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือบิลิรูบินรวม >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ	หยุดใช้ยาอย่างถาวร

	สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปสู่ตับที่เริ่มการรักษาด้วยค่า AST หรือ ALT ที่เพิ่มอยู่ในระดับปานกลาง (ระดับ 2) หากค่า AST หรือ ALT เพิ่มขึ้น ≥50% เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและเป็นเวลานาน ≥1 สัปดาห์	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ตับอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน/เป็นโรคมะเร็งตับ	AST หรือ ALT ที่แรกรับ <2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และเพิ่มขึ้น ≥5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ; AST หรือ ALT ที่ค่าเริ่มต้น ≥2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และเพิ่มขึ้น >3 เท่าของค่าเริ่มต้น หรือ ค่า AST หรือ ALT >500 U/L โดยไม่ขึ้นกับค่าเริ่มต้น บิลิรูบินรวมที่ค่าเริ่มต้น <1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเพิ่มขึ้น >2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร; บิลิรูบินรวมที่ค่าเริ่มต้น ≥1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเพิ่มขึ้น ≥2 เท่าของค่าเริ่มต้น หรือบิลิรูบินรวม >3.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่ขึ้นกับค่าเริ่มต้น	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	ALT >20 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ; Child Pugh score ≥9 คะแนน; เลือดออกในระบบทางเดินอาหารจากภาวะความดันของระบบหลอดเลือดportal สูงขึ้น; ท้องมาน หรือ โรคสมอง (encephalopathy)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน หรือ Stevens-Johnson syndrome (SJS) หรือ toxic epidermal necrolysis (TEN)	ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (ระดับ 3) หรือสงสัยว่าเป็น SJS หรือ TEN	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (ระดับ 4) หรือยืนยันว่าเป็น SJS หรือ TEN	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ	ขึ้นกับความรุนแรงและชนิดของปฏิกิริยา (ระดับ 2 หรือ 3)	ระงับการใช้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบรุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3	หยุดใช้ยาอย่างถาวร

	หรือ 4) สมองอักเสบ หรือ กลุ่มอาการ Guillain-Barré	
	เป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) หรือ เกิดการกลับเป็นซ้ำในระดับรุนแรง (ระดับ 3)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ	รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร

หมายเหตุ: ระดับความรุนแรงของภาวะความเป็นพิษใช้เกณฑ์นิยามสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่กำหนดโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (NCI-CTCAE เวอร์ชัน 4)

* ควรหยุดให้ยา KEYTRUDA อย่างถาวร หากขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่สามารถลดได้ถึง ≤10 มิลลิกรัมของเพรดนิโซนหรือขนาดต่อวันที่เทียบเท่ากัน ภายใน 12 สัปดาห์ หรือภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากการใช้ยาไม่สามารถทุเลาลงจนถึงระดับ 0-1 ภายใน 12 สัปดาห์หลังจากการให้ยา KEYTRUDA โดสสุดท้าย

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (cHL) หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสตินัมชนิดปฐมภูมิที่ดื้อต่อการรักษา (PMBCL) ที่เกิดภาวะความเป็นพิษต่อกระแสเลือดระดับ 4 ควรระงับการให้ยา KEYTRUDA จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงจนถึงระดับ 0-1

ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่กำลังรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับยา axitinib:

- หาก ALT หรือ AST ≥3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ แต่ <10 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และบิลิรูบินรวมไม่ ≥2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ระงับการใช้ยาทั้ง KEYTRUDA และ axitinib จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1 พิจารณาให้การรักษาด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หลังจากการฟื้นตัว พิจารณาทดลองเริ่มให้ยาอีกครั้งด้วยยาหนึ่งชนิด หรือ ทดลองให้ยาทั้งสองชนิดอีกครั้งแบบเป็นลำดับ (sequential rechallenge) หากทดลองให้ยา axitinib อีกครั้ง ให้พิจารณาลดขนาดยา axitinib ตามเอกสารกำกับยาของ axitinib
- หาก ALT หรือ AST ≥10 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือ >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ร่วมกับบิลิรูบินรวม ≥2 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หยุดใช้ยา KEYTRUDA และ axitinib อย่างถาวร และพิจารณาให้การรักษาด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

เมื่อให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ข้อปฏิบัติในกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยระงับการใช้ยาหนึ่งชนิดหรือทั้งสองชนิด หรือลดขนาดยาหรือหยุดยา lenvatinib ตามความเหมาะสม ไม่มีคำแนะนำสำหรับการลดขนาดยา KEYTRUDA

คำแนะนำในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา lenvatinib ให้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของ lenvatinib คำแนะนำในการลดขนาดยา lenvatinib เมื่อใช้เพื่อรักษามะเร็งเนื้อเยื่อไตและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแสดงไว้ในตารางที่ 2 สำหรับข้อมูลเรื่องค่ากลางของปริมาณยาและระยะเวลาที่ได้รับยา lenvatinib ในข้อบ่งใช้รักษามะเร็งเนื้อเยื่อไต โปรดดูหัวข้อ 12 *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12)]*

ตารางที่ 2 คำแนะนำในการลดขนาดยา lenvatinib ในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาเริ่มต้น	การลดขนาดยา ครั้งแรก	การลดขนาดยา ครั้งที่สอง	การลดขนาดยา ครั้งที่สาม
มะเร็งเนื้อเยื่อไต	20 มิลลิกรัม โดยการรับประทาน วันละ 1 ครั้ง	14 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	20 มิลลิกรัม โดยการรับประทาน วันละ 1 ครั้ง	14 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

การปรับขนาดยา lenvatinib สำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง

ขนาดยา lenvatinib ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตหรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมีการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง (มีค่า creatinine clearance < 30 มิลลิลิตร/นาที จากการคำนวณด้วย Cockcroft-Gault equation โดยใช้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยในขณะที่พบแพทย์หรือขณะได้รับการตรวจ) คือ 10 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้ง สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อไตจากยา lenvatinib ให้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของ lenvatinib

การปรับขนาดยา lenvatinib สำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดรุนแรง

ขนาดยา lenvatinib ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตหรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมีการทำงานของตับบกพร่องชนิดรุนแรง (การทำงานของตับอยู่ในระดับ Child-Pugh C) คือ 10 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้ง สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตับจากยา lenvatinib ให้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของ lenvatinib

การเตรียมและวิธีการใช้ยา

- เก็บให้พ้นแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า
- ทำให้ขวดยาฉีด KEYTRUDA มีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง
- ก่อนเจือจางยา สามารถนำขวดยาฉีดออกมาจากตู้เย็นได้ (อุณหภูมิเท่ากับหรือต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส) เป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมง
- ควรตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาฉีดด้วยตาเปล่าก่อนนำยาไปใช้ เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีอนุภาคอื่นเจือปนหรือสีเปลี่ยนไป KEYTRUDA เป็นสารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน หากพบว่ามีอนุภาคอื่นเจือปนให้ทิ้งขวดยานั้น
- ดูด KEYTRUDA ในปริมาตรที่ต้องการจนถึง 4 มิลลิลิตร (100 มิลลิกรัม) และเติมลงในถุงสำหรับให้ยาทางหลอดเลือดดำ ซึ่งบรรจุสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ หรือ 5% กลูโคส (เด็กโทรส) เพื่อเตรียมสารละลายเจือจางที่มีความเข้มข้นสุดท้ายอยู่ในช่วง 1 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ผสมสารละลายเจือจางโดยพลิกถุงกลับไปมาเบาๆ
- ห้ามแช่แข็งสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ
- ผลิตภัณฑ์นี้ไม่มีสารกันเสีย จึงควรใช้ผลิตภัณฑ์ที่เจือจางแล้วทันที หากยังไม่ได้ใช้ในทันที อาจเก็บสารละลาย KEYTRUDA ที่เจือจางแล้วไว้ที่อุณหภูมิห้องได้เป็นเวลานาน 6 ชั่วโมง ทั้งนี้อาจเก็บสารละลาย KEYTRUDA ที่เจือจางแล้วไว้ในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียสได้ แต่เวลารวมทั้งหมดนับตั้งแต่เจือจาง

KEYTRUDA จนเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำไม่ควรเกิน 96 ชั่วโมง หากแช่เย็น ให้นำขวดยาฉีดและ/หรือถุงสำหรับให้ยาทางหลอดเลือดดำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนใช้

- อาจเห็นอนุภาคโปรตีนกึ่งโปร่งแสงจนถึงสีขาวในสารละลายที่เจือจางแล้ว ให้สารละลายโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน 30 นาที โดยการใช้ตัวกรองที่มีมาพร้อมกับเวชภัณฑ์หรือที่ใส่เพิ่มเข้าไปซึ่งมีขนาดรูพรุน 0.2 ถึง 5 ไมโครเมตร จับกับโปรตีนน้อย ไม่มีสารก่อไข้และปราศจากเชื้อ
- ห้ามให้ร่วมกับยาอื่นโดยการใช้สายสำหรับหยดยาอันเดียวกัน
- ทิ้งยาที่ไม่ได้ใช้ที่เหลืออยู่ในขวดยาฉีด

6.2 ผู้ป่วยเด็ก

สำหรับมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ และมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) ขนาดยาที่แนะนำของ KEYTRUDA ในผู้ป่วยเด็ก คือ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุด 200 มิลลิกรัม) บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ทุก 3 สัปดาห์

6.3 ผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่พบรายงานความแตกต่างโดยรวมในด้านความปลอดภัยหรือประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยสูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) และผู้ป่วยวัยหนุ่มสาว (อายุน้อยกว่า 65 ปี) จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

6.4 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง

6.5 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดรุนแรง

วิธีการใช้ยา

สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น

7. ข้อห้ามใช้

ไม่มี

8. คำเตือนและข้อควรระวัง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึงกรณีที่เกิดรุนแรงและเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันสามารถเกิดขึ้นได้หลังจากหยุดการรักษาแล้ว ในการทดลองทางคลินิกพบว่าปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่สามารถหายได้และจัดการได้ด้วยการระงับการใช้ KEYTRUDA และให้การรักษาด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และ/หรือการ

รักษาแบบประคับประคอง ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่กระทบระบบร่างกายมากกว่าหนึ่งสามารถเกิดได้ในคราวเดียวกัน

สำหรับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่สงสัย ควรมั่นใจว่ามีการประเมินอย่างเพียงพอเพื่อยืนยันสาเหตุของโรคหรือตัดสาเหตุอื่นออก ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ให้ระงับการใช้ KEYTRUDA และพิจารณาให้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากอาการดีขึ้นจนอยู่ในระดับ 1 หรือน้อยกว่า ให้ค่อยๆ เริ่มลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงและลดขนาดยาลงต่อเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ตามข้อมูลที่มีอย่างจำกัดที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรพิจารณาใช้ยากดภูมิคุ้มกันทั่วกายตัวอื่น จะเริ่มใช้ KEYTRUDA อีกครั้งหากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ยังคงอยู่ในระดับ 1 หรือน้อยกว่าโดยค่อยๆลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง แต่ถ้ามีเหตุการณ์อื่นที่เป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกิดขึ้นให้หยุดใช้ KEYTRUDA ถาวร *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และอาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]*

<u>ปอดอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน</u>

พบรายงานการเกิดโรคปอดอักเสบ (รวมทั้งผู้เสียชีวิต) ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตอาการแสดงและอาการของโรคปอดอักเสบ หากสงสัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบให้ประเมินด้วยภาพถ่ายรังสีและตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 2 หรือมากกว่า (ขนาดยาเริ่มต้น คือ เพรดนิโซน 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือเทียบเท่า และค่อยๆ ลดขนาดยาลงมา) ระงับการใช้ KEYTRUDA สำหรับโรคปอดอักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) และหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวรสำหรับโรคปอดอักเสบระดับรุนแรง (ระดับ 3) เป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) หรือเกิดการกลับเป็นซ้ำในระดับปานกลาง (ระดับ 2) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

<u>ลำไส้ใหญ่อักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน</u>

พบรายงานการเกิดลำไส้ใหญ่อักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตอาการแสดงและอาการของโรคลำไส้ใหญ่อักเสบและตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 2 หรือมากกว่า (ขนาดยาเริ่มต้น คือ เพรดนิโซน 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือเทียบเท่า และค่อยๆ ลดขนาดยาลงมา) ระงับการใช้ KEYTRUDA สำหรับโรคลำไส้ใหญ่อักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) หรือรุนแรง (ระดับ 3) และหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวรสำหรับโรคลำไส้ใหญ่อักเสบที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

<u>ตับอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน</u>

พบรายงานการเกิดตับอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับ (ตอนเริ่มรักษา ระหว่างการรักษาเป็นระยะๆ และตามที่ระบุบนพื้นฐานการประเมินทางคลินิก) และอาการของตับอักเสบและตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ขนาดยาเริ่มต้น คือ เพรดนิโซน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน [สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 2] และ 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน [สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 3 หรือมากกว่า] หรือเทียบเท่า และค่อยๆ ลดขนาดยาลงมา) และระงับหรือหยุดใช้ KEYTRUDA โดยพิจารณาจากความรุนแรงของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

ไตอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

พบรายงานการเกิดไตอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตและตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 2 หรือมากกว่า (ขนาดยาเริ่มต้น คือ เพรดนิโซน 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือเทียบเท่า และค่อยๆ ลดขนาดยาลงมา) ระงับการใช้ KEYTRUDA สำหรับโรคไตอักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) และหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวรสำหรับโรคไตอักเสบระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

พบรายงานภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (ปฐมภูมิและทุติยภูมิ) ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA พบรายงานการเกิดภาวะต่อมใต้สมองอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตอาการแสดงและอาการของภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง และภาวะต่อมใต้สมองอักเสบ (รวมถึงภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง) และตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อรักษาภาวะซึ่งเป็นผลให้ต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอและให้ฮอร์โมนอื่นๆ ทดแทนตามที่มีข้อบ่งใช้ทางคลินิก ระงับการใช้ KEYTRUDA สำหรับภาวะต่อมใต้สมองอักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) ระงับหรือหยุดใช้ KEYTRUDA สำหรับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง หรือภาวะต่อมใต้สมองอักเสบระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

พบรายงานการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 1 รวมถึงภาวะกรดเกินเนื่องจากสารคีโตนที่เกิดจากโรคเบาหวาน ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA *[ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]* ควรเฝ้าสังเกตภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรืออาการแสดงและอาการอื่นๆ ของโรคเบาหวาน ให้อินซูลินสำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และระงับการใช้ KEYTRUDA ในกรณีที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงขั้นรุนแรงจนกว่าจะสามารถควบคุมการเผาผลาญได้

พบรายงานความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ซึ่งรวมถึงภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำและต่อมไทรอยด์อักเสบ ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA และสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาระหว่างการรักษา ดังนั้นจึงควรเฝ้าสังเกตการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมไทรอยด์ (ตอนเริ่มรักษา ระหว่างการรักษาเป็นระยะๆ และขึ้นอยู่กับการประเมินทางคลินิก) และอาการและอาการแสดงทางคลินิกของความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำอาจรักษาได้ด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทนโดยไม่ต้องระงับการรักษาและไม่ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินอาจรักษาได้ตามอาการ และระงับหรือหยุดใช้ KEYTRUDA สำหรับภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) อาการไม่พึงประสงค์ (12.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]*

สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมไร้ท่อระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) ที่มีอาการดีขึ้นจนอยู่ในระดับ 2 หรือต่ำกว่า และได้รับการควบคุมด้วยฮอร์โมนทดแทน อาจพิจารณาให้ใช้ KEYTRUDA ต่อได้

ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

พบรายงานปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ให้ตรวจสอบผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงและตัดสาเหตุอื่นๆ ออกไป การที่จะระงับการใช้

หรือหยุดยา KEYTRUDA อย่างถาวรและให้ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์นั้น ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)]*

พบรายงาน Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ซึ่งบางรายมีผลร้ายแรง สำหรับสัญญาณหรืออาการของ SJS หรือ TEN ให้พิจารณาระงับการใช้ KEYTRUDA และส่งคนไข้ให้ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางประเมินและรักษา หากได้รับการยืนยันว่าเป็น SJS หรือ TEN ให้หยุดยา KEYTRUDA อย่างถาวร *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)]*

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันและมีนัยสำคัญทางคลินิกดังต่อไปนี้ พบรายงานการเกิดน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ในการศึกษาคีย์โน๊ต-001 คีย์โน๊ต-002 คีย์โน๊ต-006 และคีย์โน๊ต-010: ผนังลูกตาชั้นกลางอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ กลุ่มอาการ Guillain-Barré ตับอ่อนอักเสบ สมองอักเสบ โรคซาคอยด์ (sarcoidosis) กลุ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenic syndrome) / โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) รวมถึงอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่แย่ลง ไขสันหลังอักเสบ (myelitis) หลอดเลือดอักเสบ และภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ (hypoparathyroidism) พบรายงานต่อไปนี้จากการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ของ KEYTRUDA หรือ ภายหลังจำหน่ายยาสู่ท้องตลาด: กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและท่อน้ำดีอักเสบแข็ง

พบรายงานจากการศึกษาทางคลินิกหรือการใช้ภายหลังจำหน่ายสู่ท้องตลาดถึงกรณีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งพบรุนแรงบ้าง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ภายหลังจำหน่ายยาสู่ท้องตลาด พบรายงานการเกิด solid organ transplant rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA การรักษาด้วย KEYTRUDA อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด solid organ transplant rejection ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ควรพิจารณาประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วย KEYTRUDA และความเสี่ยงของการเกิด organ transplant rejection ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้

มีรายงานการเกิด Graft-versus-host-disease (GVHD) แบบเฉียบพลัน รวมถึงการเกิด GVHD ที่ทำให้ถึงแก่ชีวิต หลังจากให้การรักษาด้วยยา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีประวัติการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วยเซลล์ของผู้อื่น (Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) โดยผู้ป่วยที่เคยประสบภาวะ GVHD หลังจากกระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด GVHD เพิ่มขึ้น หลังจากรักษาด้วยยา KEYTRUDA ควรพิจารณาถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เปรียบเทียบกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ GVHD ในผู้ป่วยที่มีประวัติการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วยเซลล์ของผู้อื่น

การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับเมื่อให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib สำหรับการรักษามะเร็งเนื้อเยื่อไต

เมื่อให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib มีความถี่ของรายงานการเพิ่มขึ้นของ ALT และ AST ระดับ 3 หรือ 4 สูงกว่าที่คาดการณ์ไว้ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตระยะลุกลาม [ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)*] ควรติดตามเอนไซม์ตับก่อนเริ่มการรักษาและเป็นระยะตลอดช่วงการรักษา พิจารณาเพิ่มความถี่ในการติดตามระดับเอนไซม์ตับเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาชนิดเดียว ปฏิบัติตามแนวทางการจัดการทางการแพทย์สำหรับยาทั้งสองชนิด [ดู*หัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)* และเอกสารกำกับยา axitinib]

การให้ KEYTRUDA ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนาล็อกและเด็กซ์ซาเมทาโซน เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา (multiple myeloma)

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม 2 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา (multiple myeloma) ซึ่งยังไม่มีข้อบ่งใช้ในโรคนี้สำหรับแอนติบอดียับยั้ง PD-1 หรือ PD-L1 พบว่า การให้ KEYTRUDA ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนาล็อก และเด็กซ์ซาเมทาโซน ทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้แอนติบอดียับยั้ง PD-1 หรือ PD-L1 ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนาล็อก และเด็กซ์ซาเมทาโซน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา (multiple myeloma) นอกเหนือจากการทดลองทางคลินิกแบบควบคุม

ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ

พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่รุนแรง รวมถึงภาวะภูมิไวเกินและเกิดการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ในผู้ป่วย 6 (0.2%) จาก 2799 คน ที่ได้รับ KEYTRUDA ในการศึกษาคีย์โน๊ต-001 คีย์โน๊ต-002 คีย์โน๊ต-006 และคีย์โน๊ต-010 โดยหากเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำที่รุนแรงแล้วให้หยุดหยดยาและหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวร *[ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)]* ส่วนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำชนิดเล็กน้อยหรือปานกลางอาจยังคงได้รับ **KEYTRUDA** ต่อไปภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้อาจพิจารณาให้ยาลดไข้และยาแก้แพ้ก่อนหยดยาได้

9. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง KEYTRUDA กับยาอื่นในด้านเภสัชจลนศาสตร์อย่างเป็นทางการ แต่เนื่องจากยาเพมโบรลิซูแมบถูกกำจัดออกจากระบบไหลเวียนเลือดผ่านทางแคแทบอลิซึม (catabolism) จึงคาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวกับแมแทบอลิซึม

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบออกฤทธิ์ทั่วกายหรือยากดภูมิคุ้มกันก่อนเริ่มใช้ KEYTRUDA เพราะจะมีผลรบกวนเภสัชพลศาสตร์และประสิทธิผลของ KEYTRUDA อย่างไรก็ตามสามารถใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบออกฤทธิ์ทั่วกายหรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ภายหลังเริ่มใช้ KEYTRUDA เพื่อรักษาปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันได้ *[ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (8)]* ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถใช้เป็นยาที่ให้ก่อนการรักษา (premedication) เมื่อใช้ยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่นเดียวกับการให้ยาต้านการอาเจียน เพื่อป้องกัน และ/หรือบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

10. การใช้ยาในประชากรพิเศษ

10.1 สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาเพมโบรลิซูแมบในสตรีมีครรภ์ อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาผลของยาเพมโบรลิซูแมบต่อการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีการขัดขวางการส่งสัญญาณผ่านทางลิแกนด์ PD-L1 ในโมเดลหนูที่มีการตั้งท้องซึ่งทำลายความทนของลูกอ่อนในท้องและมีผลทำให้เกิดการสูญเสียลูกอ่อนในท้องเพิ่มขึ้น จากพื้นฐานกลไกการออกฤทธิ์ ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นความเสี่ยงว่าการใช้ KEYTRUDA ในระหว่างการตั้งครรภ์อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ รวมถึงเพิ่มอัตราการแท้งหรืออัตราตายคลอด (stillbirth) เป็นที่ทราบกันว่าอิมมูโนโกลบูลิน G4 ในคน (Human IgG4) ส่งผ่านทางรกและยาเพมโบรลิซูแมบเป็นอิมมูโนโกลบูลิน G4 (IgG4) ตัวหนึ่ง ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ยาเพมโบรลิซูแมบจะถูกส่งจากแม่สู่ทารกในครรภ์ที่กำลังพัฒนา จึงไม่แนะนำให้ใช้ KEYTRUDA ในระหว่างตั้งครรภ์ยกเว้นมีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วย KEYTRUDA และหลังได้รับ KEYTRUDA ครั้งสุดท้ายเป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือน

10.2 สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า KEYTRUDA ถูกขับออกทางน้ำนมคนหรือไม่ แต่เนื่องจากมียาจำนวนมากถูกขับออกทางน้ำนมคน ดังนั้นการตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตรหรือหยุดใช้ KEYTRUDA หรือไม่นั้นควรพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรและประโยชน์ของการรักษาด้วย KEYTRUDA ในสตรี

10.3 การใช้ยาในเด็ก

ใน KEYNOTE-051 ที่มีผู้ป่วยเด็ก 173 ราย (เด็กอายุ 6 เดือน ถึงอายุน้อยกว่า 12 ปี จำนวน 65 ราย เด็กโตอายุ 12 ปี ถึง 17 ปี จำนวน 108 ราย) ที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะลุกลาม มะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือ มะเร็งชนิดที่เป็นก้อนที่มี PD-L1 เป็นผลบวก ระยะลุกลาม มีการกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา ได้รับ KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ค่ากลางของการรับยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA เท่ากับ 4 ครั้ง (ช่วง 1 ถึง 52 ครั้ง) โดยมี 147 ราย (85%) ได้รับ KEYTRUDA มากกว่าหรือ เท่ากับ 2 ครั้ง ความเข้มข้นของยาเพมโบรลิซูแมบในผู้ป่วยเด็ก เทียบเคียงได้กับความเข้มข้นของยาที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในขนานเดียวกัน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

รูปแบบความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กเหมือนกับที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพมโบรลิซูแมบ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มีรายงานอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยเด็ก) คือ มีไข้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดท้อง โลหิตจางและไอ

ประสิทธิผลสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กินมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งแอสตินัมชนิดปฐมภูมิและมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) ประมาณการจากผลลัพธ์ในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วยโรคดังกล่าว

11. การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ดูหัวข้อ **10.1 สตรีมีครรภ์ และ 10.2 สตรีระหว่างให้นมบุตร**

12. อาการไม่พึงประสงค์

12.1 ประสบการณ์จากการทดลองทางคลินิก

ความปลอดภัยของ KEYTRUDA ได้รับการประเมินในผู้ป่วย 2799 ราย ในการศึกษาที่มีการควบคุมและไม่มีการควบคุม ค่ากลางของระยะเวลาการรักษาเท่ากับ 4.2 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 30.4 เดือน) ซึ่งมีผู้ป่วย 1153 คน ได้รับการรักษาเป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และผู้ป่วย 600 คน ได้รับการรักษาเป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี มีการหยุดใช้ KEYTRUDA จากการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการรักษาใน 5% ของผู้ป่วย ทั้งนี้พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่สัมพันธ์กับการรักษาจนถึง 90 วันหลังได้รับยาครั้งสุดท้ายเกิดขึ้นใน 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคปอดอักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบ ท้องเสีย และไข้

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน *[ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง (8)]*:

รายงานการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งได้จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา และมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กจำนวน 2799 คน พบว่าข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาและมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กโดยทั่วไปนั้นคล้ายกัน ตารางที่ 3 แสดงอัตราเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันตามระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA

ตารางที่ 3: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

	KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ จำนวน 2799 คน				
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 2 (%)**	**รุนแรงระดับ 3 (%)**	**รุนแรงระดับ 4 (%)**	**รุนแรงระดับ 5 (%)**
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ*	8.5	6.2	0.1	0	0
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน†	3.4	0.8	0.1	0	0
โรคปอดอักเสบ‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
ลำไส้ใหญ่อักเสบ	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
ต่อมหมวกไตบกพร่อง	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
ตับอักเสบ	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
ภาวะต่อมใต้สมองอักเสบ	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
ไตอักเสบ§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
โรคเบาหวานชนิดที่ 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* ในการศึกษาของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว (จำนวน 909 คน) อุบัติการณ์ของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ คือ 16.1% (ทุกระดับความรุนแรง) โดยความรุนแรงระดับ 3 นั้น เท่ากับ 0.3% ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดแพลทินัม และ 5-FU (จำนวน 276 คน) อุบัติการณ์ของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ คือ 15.2% โดยทั้งหมดมีระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (จำนวน 389 คน) อุบัติการณ์ของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ คือ 17% โดยทั้งหมดมีระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 ในการศึกษาที่ให้การรักษาเสริมในผู้ป่วย RCC ที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยว (จำนวน 488 คน) พบอุบัติการณ์ของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ 21% (ทุกระดับความรุนแรง) โดยความรุนแรงระดับ 3 นั้น เท่ากับ 0.2%

† ในการศึกษาที่ให้การรักษาเสริมในผู้ป่วย RCC ที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยว (จำนวน 488 คน) พบอุบัติการณ์ของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน 12% (ทุกระดับความรุนแรง) โดยความรุนแรงระดับ 3 นั้น เท่ากับ 0.2%

‡ ในการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละคนที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว (จำนวน 2602 คน) อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบ (ทุกระดับความรุนแรง) อยู่ระหว่าง 3.8% ถึง 8.3% ส่วนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน (cHL) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA โดยใช้เป็นยาเดี่ยว อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบ (ทุกระดับความรุนแรง) อยู่ระหว่าง 5.2% ถึง 10.8% ของผู้ป่วย cHL ใน KEYNOTE-087 (จำนวน 210 คน) และ KEYNOTE-204 (จำนวน 148 คน) ตามลำดับ

§ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA 200 mg ร่วมกับยาเพมิเทรกเซดและยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (จำนวน 405 คน) อุบัติการณ์ของไตอักเสบ คือ 1.7% (ทุกระดับความรุนแรง) โดยความรุนแรงระดับ 3 นั้น เท่ากับ 1.0% และความรุนแรงระดับ 4 นั้นเท่ากับ 0.5%

โรคต่อมไร้ท่อ: ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (median time) คือ 5.3 เดือน (ช่วง 26 วัน ถึง 16.6 เดือน) ยังไม่ถึงค่ากลางของระยะเวลาการรักษา (ช่วง 4 วัน ถึง 1.9 ปีเป็นต้นไป) ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทำให้ผู้ป่วย 1 คน (<0.1%) หยุดใช้ KEYTRUDA มีผู้ป่วย 5 คนหายจากภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะต่อมใต้สมองอักเสบ (median time) คือ 3.7 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 11.9 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 4.7 เดือน (ช่วง 8 วันเป็นต้นไป ถึง 12.7 เดือนเป็นต้นไป) ภาวะต่อมใต้สมองอักเสบทำให้ผู้ป่วย 4 คน (0.1%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 7 คนหายจากภาวะต่อมใต้สมองอักเสบ ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน คือ 1.4 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 21.9 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 2.1 เดือน (ช่วง 3 วัน ถึง 15.0 เดือนเป็นต้นไป) ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินทำให้ผู้ป่วย 2 คน (<0.1%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 71 คนที่หายจากภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ คือ 3.5 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 18.9 เดือน) ยังไม่ถึงค่ากลางของระยะเวลาการรักษา (ช่วง 2 วัน ถึง 27.7 เดือนเป็นต้นไป) ผู้ป่วย 1 คน(<0.1%)ต้องหยุดใช้ KEYTRUDA เนื่องจากภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

โรคปอดอักเสบ: ระยะเวลากลางในการเกิดโรคปอดอักเสบ คือ 3.3 เดือน (ช่วง 2 วัน ถึง 19.3 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 1.5 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 17.2 เดือนเป็นต้นไป) โรคปอดอักเสบทำให้ผู้ป่วย 36 คน (1.3%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 55 คน ที่หายจากโรคปอดอักเสบ

ลำไส้ใหญ่อักเสบ: ระยะเวลากลางในการเกิดลำไส้ใหญ่อักเสบ คือ 3.5 เดือน (ช่วง 10 วัน ถึง 16.2 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 1.3 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 8.7 เดือนเป็นต้นไป) โรคลำไส้ใหญ่อักเสบทำให้ผู้ป่วย 15 คน (0.5%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 41 คน ที่หายจากโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ

ตับอักเสบ: ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะตับอักเสบ คือ 1.3 เดือน (ช่วง 8 วัน ถึง 21.4 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 1.8 เดือน (ช่วง 8 วัน ถึง 20.9 เดือนเป็นต้นไป) ภาวะตับอักเสบทำให้ผู้ป่วย 6 คน (0.2%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 15 คน ที่หายจากภาวะตับอักเสบ

ไตอักเสบ: ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะไตอักเสบ คือ 5.1 เดือน (ช่วง 12 วัน ถึง 12.8 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาการรักษา คือ 3.3 เดือน (ช่วง 12 วัน ถึง 8.9 เดือนเป็นต้นไป) ภาวะไตอักเสบทำให้ผู้ป่วย 3 คน (0.1%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 5 คน หายจากภาวะไตอักเสบ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

ตารางที่ 4 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ในการศึกษาคีย์โน๊ต-006 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (พบอย่างน้อย 15% ของผู้ป่วย) คือ อาการปวดข้อและไอ

ตารางที่ 4: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Ipilimumab (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3]) (การศึกษาคีย์โน๊ต-006)

	KEYTRUDA 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ จำนวน 555 คน		Ipilimumab 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 256 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3* (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3* (%)**
ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน				
ปวดข้อ	18	0	10	1
ปวดหลัง	12	1	7	1
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะคั่นระหว่างปอด				
ไอ	17	0	7	0
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
ผิวด่างขาว	11	0	2	0

* จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ≥10% เหล่านี้ ไม่พบรายงานเหตุการณ์ที่รุนแรงระดับ 4

ตารางที่ 5 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในการศึกษาคีย์โน๊ต-002 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (พบอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย) คือ อาการคัน

ตารางที่ 5 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาคีย์โน๊ต-002)

	KEYTRUDA 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 178 คน		เคมีบำบัด จำนวน 171 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4* (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4* (%)**
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร				
ปวดท้อง	13	2	8	1
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
คัน	25	0	8	0
ผื่น	13	0	8	0
ความผิดปกติของแมแทบอลิซึมและโภชนาการ				
ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	11	3	5	1
ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน				
ปวดข้อ	15	1	10	1

* จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ≥10% เหล่านี้ ไม่พบรายงานเหตุการณ์ที่รุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่พบรายงานภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่รุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วยคนหนึ่งที่ได้รับเคมีบำบัด

กล่าวโดยรวม ยานี้มีข้อมูลความปลอดภัยคล้ายกันในทุกขนาดยาและคล้ายกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา ipilimumab มาก่อน และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา ipilimumab

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัด

ผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 969 รายที่เข้าร่วมในการศึกษาคีย์โน้ต-716 และผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 1019 รายที่เข้าร่วมการศึกษาคีย์โน้ต-054 มีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายหรือไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก

การรักษาโดยให้ร่วมกับยาอื่น

ตารางที่ 6 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เพมิเทรกเซด และยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม จากการศึกษาคีย์โน้ต-189 สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ร่วมกับ carboplatin และ paclitaxel หรือ nab-paclitaxel จากการศึกษาคีย์โน้ต-407 ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยจากการศึกษาคีย์โน้ต-189 ยกเว้น ผมร่วง (พบ 46%) และ ปวดข้อ (พบ 21%)

ตารางที่ 6: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับเพมิเทรกเซดและยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับเพมิเทรกเซดและยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาคีย์โน้ต-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy จำนวน 405 คน		Placebo + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy จำนวน 202 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง* (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**
ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติที่เกิดบริเวณที่ให้ยา				
อ่อนเพลีย	41	6	38	2.5
อ่อนแรง	20	6	24	3.5
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร				
ท้องเสีย	31	5	21	3.0
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง				
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำกว่าปกติ	27	16	24	12
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
ผื่น	20	1.7	11	1.5

* แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว

ตารางที่ 7 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA จากการศึกษาคีย์โน้ต-042 พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (พบอย่างน้อย 15% ของผู้ป่วย) คือ หายใจลำบากและไอ สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ทั้งที่พบในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจากการศึกษาคีย์โน้ต-024 และที่พบในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนจากการศึกษาคีย์โน้ต-010 พบว่าคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ในการศึกษาคีย์โน้ต-042

ตารางที่ 7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3-5]) (การศึกษาคีย์โน้ต-042)

	KEYTRUDA 200 มิลลิกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 636 คน		Chemotherapy จำนวน 615 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง* (%)**	**รุนแรงระดับ 3-5 (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3-5 (%)**
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะคั่นระหว่างปอด				
หายใจลำบาก	17	2.0	11	0.8
ไอ	16	0.2	11	0.3
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ				
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	12	0.2	1.5	0

* แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

การรักษาเสริมสำหรับมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว

ในการศึกษา KEYNOTE 091 มีผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับการผ่าตัดแล้วและได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA จำนวน 580 ราย พบว่าอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กที่ได้รับยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยว ยกเว้นแต่ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (พบร้อยละ 21) และภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (พบร้อยละ 11)

มะเร็งอื่นๆ

เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ มะเร็งตับ มะเร็งที่มี MSI-H มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือ dMMR มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง หรือการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไต โดยทั่วไปคล้ายคลึงกับที่เกิดในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาหรือมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก

การรักษาโดยให้ร่วมกับยาอื่น

มะเร็งศีรษะและคอ

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ศีรษะและคอชนิด squamous cell ที่ได้รับ KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด (แพลทินัมและ 5-FU) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรง (ระดับ 3-4) มากกว่า และมีอุบัติการณ์สูงกว่า (แตกต่าง ≥2%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับซิทูซิแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด (แพลทินัมและ 5-FU) ได้แก่ อ่อนเพลีย (7% เทียบกับ 4.9%) เยื่อบุผิวอักเสบ (10% เทียบกับ 5%) และปากอักเสบ (8% เทียบกับ 3.5%)

มะเร็งกระเพาะอาหาร

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยา trastuzumab และยาเคมีบำบัด (fluoropyrimidine และ platinum) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย โดยมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 สูงกว่า (แตกต่าง ≥2%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยา trastuzumab และยาเคมีบำบัด (fluoropyrimidine และ platinum) ได้แก่ อาเจียน (4.6% เทียบกับ 1.9%)

โลหิตจาง (14% เทียบกับ 12%) จำนวนเกล็ดเลือดลดลง (14% เทียบกับ 10%) และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ในเลือดต่ำ (13% เทียบกับ 9%)

มะเร็งปากมดลูก

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม (paclitaxel และ cisplatin) หรือ (paclitaxel และ carboplatin) โดยมีหรือไม่มีการให้ยา bevacizumab พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-5 สูงกว่า (แตกต่าง ≥2%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยมีหรือไม่มีการให้ยา bevacizumab ได้แก่ โลหิตจาง (30% เทียบกับ 27%) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำกว่าปกติ (12% เทียบกับ 10%) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (8% เทียบกับ 5%) อ่อนแรง (3.6% เทียบกับ 1.6%)

มะเร็งหลอดอาหาร

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหาร พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย โดยพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-5 สูงกว่า (แตกต่าง ≥2%) เมื่อใช้ยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม cisplatin และ 5-FU เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัด (cisplatin และ 5-FU) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาเจียน (7% เทียบกับ 5%) ปากอักเสบ (6% เทียบกับ 3.8%) ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดลง (24.1% เทียบกับ 17.3%) จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว white blood cell ลดลง (9.2% เทียบกับ 4.9%)

มะเร็งเนื้อเยื่อไต

เมื่อใช้ร่วมกับยา Axitinib (ในการศึกษา KEYNOTE-426)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinibในการศึกษาคีย์โน้ต-426 คือ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง อ่อนเพลีย ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ความอยากอาหารลดลง palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome คลื่นไส้ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT, การเพิ่มขึ้นของ AST การออกเสียงลำบาก (dysphonia) ไอ และท้องผูก

ในการศึกษาคีย์โน้ต-426 อุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT (20%) และการเพิ่มขึ้นของ AST (13%) ในระดับ 3 และ 4 เกิดขึ้นมากกว่าที่ประมาณการณ์ไว้ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับ KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib ระยะเวลากลางในการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT คือ 2.3 เดือน (ช่วง 7 วัน ถึง 19.8 เดือน) ในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ ALT ≥3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ระดับ 2-4 , จำนวน 116 คน) มี 94% ที่เอนไซม์ ALT คืนสู่ระดับ 0-1 59% ของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ ALT ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ผู้ป่วย 92 ราย (84%) จากผู้ป่วยที่คืนสู่สภาพปกติมีการให้ยาซ้ำด้วย KEYTRUDA (3%) หรือ axitinib (31%) เพียงชนิดเดียว หรือได้รับยาซ้ำทั้ง 2 ชนิด (50%) พบว่า 55% ของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่มีการกลับเป็นซ้ำของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT>3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติมีการฟื้นตัวทั้งหมด ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับตับระดับ 5 *[ดูหัวข้อขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และคำเตือนและข้อควรระวัง (8)]*

เมื่อใช้ร่วมกับยา Lenvatinib (ในการศึกษา KEYNOTE-581)

ตารางที่ 8 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ในการศึกษา KEYNOTE-581

ตารางที่ 8: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sunitinib (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาคีย์โน้ต-581)

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 352 คน		Sunitinib จำนวน 340 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	**ทุกระดับความรุนแรง* (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร				
ท้องเสีย	61	10	49	5
คลื่นไส้	36	2.6	33	0.6
อาเจียน	26	3.4	20	1.5
ท้องผูก	25	0.9	19	0
ปวดท้อง	21	2.0	8	0.9
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด				
ความดันโลหิตสูง	55	28	41	19
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ				
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	47	1.4	26	0
ความผิดปกติของแมแทบอลิซึมและโภชนาการ				
ความอยากอาหารลดลง	40	4.0	31	1.5
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะคั่นระหว่างปอด				
ความผิดปกติของเสียง (dysphonia)	30	0	4.1	0
การตรวจสอบในห้องปฏิบัติการ				
น้ำหนักลด	30	8	9	0.3
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ				
ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)	30	8	13	2.9
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
ผื่น	27	3.7	14	0.6
ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน				
ปวดข้อ	28	1.4	15	0.3
ความผิดปกติของระบบประสาท				
ปวดศีรษะ	23	0.6	16	0.9

* แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial Carcinoma)

ตารางที่ 9 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ในการศึกษา KEYNOTE-775 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ในการศึกษา KEYNOTE-146 คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยจากการศึกษา KEYNOTE-775

ตารางที่ 9: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา doxorubicin หรือ paclitaxel (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน ≥5% [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ ≥2% [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาคีย์โน้ต-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 406 คน		Doxorubicin or paclitaxel จำนวน 388 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์*	**ทุกระดับความรุนแรง† (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**	**ทุกระดับความรุนแรง† (%)**	**รุนแรงระดับ 3-4 (%)**
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด				
ความดันโลหิตสูง	64	37.9	5.2	2.3
ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ				
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	57	1.2	0.8	0
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร				
ท้องเสีย	54	8‡	20	2.1
คลื่นไส้	50	3.4	46	1.3
อาเจียน	37	2.7	21	2.3
ปวดท้อง	20	2.5	14	1.3
ความผิดปกติของแมแทบอลิซึมและโภชนาการ				
ความอยากอาหารลดลง	45	8‡	21	0.5
การตรวจสอบในห้องปฏิบัติการ				
น้ำหนักลด	34	10	6	0.3
ระดับเอนไซม์ ALT สูงขึ้น	21	4.6	5	0.8
ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติที่เกิดบริเวณที่ให้ยา				
อ่อนเพลีย	33	5	28	3.1
อ่อนแรง	24	6	24	3.9
ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน				
ปวดข้อ	31	1.7	8	0
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ				
ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)	29	5	2.8	0.3

การติดเชื้อ				
การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ	26	3.9	10	1.0
ความผิดปกติของระบบประสาท				
ปวดศีรษะ	25	0.5	9	0.3
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะคั่นระหว่างปอด				
ความผิดปกติของเสียง (dysphonia)	23	0	0.5	0
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)	21	2.7	0.8	0

* ค่ากลางของระยะเวลาการรักษาในการศึกษาคือ 7.6 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 26.8 เดือน) ค่ากลางของระยะเวลาที่ได้รับยา KEYTRUDA คือ 6.9 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 25.8 เดือน) เทียบกับ 3.4 เดือน (ช่วง 1 วัน ถึง 25.8 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด

† แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

‡ มีรายงานพบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 5 จำนวน 1 ราย (0.2%)

การหยุดยา KEYTRUDA, lenvatinib หรือทั้งสองชนิดเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 1-4 พบได้ใน 30% ของผู้ป่วย โดยเกิดจากยา KEYTRUDA เท่ากับ 15% และเกิดจากยาทั้ง 2 ชนิดเท่ากับ 11% เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจนส่งผลให้ต้องหยุดยา ได้แก่ ท้องเสีย การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT และลำไส้อุดตัน (โดยแต่ละอาการพบร้อยละ 1.0) ทั้งนี้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของยา lenvatinib ในส่วนที่เป็นข้อมูลการหยุดใช้ยา

การระงับใช้ยา KEYTRUDA, lenvatinib หรือทั้งสองชนิดเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบใน 69% ของผู้ป่วย โดยที่การระงับใช้ยา KEYTRUDA อยู่ที่ 50% และการระงับใช้ยาทั้งสองชนิดอยู่ที่ 31% ของผู้ป่วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจนส่งผลให้ต้องระงับใช้ยา KEYTRUDA (≥2%) ได้แก่ ท้องเสีย (8%) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT (3.9%) ความดันโลหิตสูง (3.4%) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ AST (3.2%) ความอยากอาหารลดลง (2.2%) อ่อนเพลีย (2.2%) การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ (2.2%) ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (2.0%) และ อ่อนแรง (2.0%) ทั้งนี้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของยา lenvatinib ในส่วนที่เป็นข้อมูลการระงับใช้ยา

มะเร็งเต้านมชนิด Triple-Negative Breast Cancer

KEYNOTE-522: เป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม/กลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อประเมินผลของการให้ยาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ระยะเริ่มแรกที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง โดยใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังการผ่าตัดให้ใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

ในผู้ป่วย TNBC ระยะเริ่มแรกที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง ที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม carboplatin และ paclitaxel แล้วตามด้วยยา doxorubicin หรือ epirubicin ร่วมกับ cyclophosphamide โดยใช้เป็นการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังการผ่าตัดใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย และมีอุบัติการณ์สูงกว่า (แตกต่างกัน ≥5%) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย TNBC ที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม

carboplatin และ paclitaxel แล้วตามด้วยยา doxorubicin หรือ epirubicin ร่วมกับ cyclophosphamide โดยใช้เป็นการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังการผ่าตัดใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับเป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ท้องเสีย (41% เทียบกับ 34%) มีผื่น (30% เทียบกับ 24%) มีไข้ (28% เทียบกับ 19%) และความอยากอาหารลดลง (23% เทียบกับ 17%) ทั้งนี้จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบดังกล่าว พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3-4 ดังนี้ ท้องเสีย (3.2% เทียบกับ 1.8%) มีผื่น (1.8% เทียบกับ 0.3%) มีไข้ (1.3% เทียบกับ 0.3%) และความอยากอาหารลดลง (0.9 % เทียบกับ 0.3%)

KEYNOTE 355: เป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม/กลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อประเมินผลของการให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย TNBC ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำและไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย

ในผู้ป่วย TNBC ที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม paclitaxel, nab-paclitaxel หรือ gemcitabine และ carboplatin พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย และมีอุบัติการณ์สูงกว่า (แตกต่าง ≥5%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม paclitaxel, nab-paclitaxel หรือ gemcitabine และ carboplatin อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ท้องเสีย (28% เทียบกับ 23%) ความอยากอาหารลดลง (21% เทียบกับ 14%) และมีผื่น (20% เทียบกับ 12%) จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบดังกล่าว พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3-4 ดังนี้ ท้องเสีย (1.8% เทียบกับ 1.8%) ความอยากอาหารลดลง (0.8% เทียบกับ 0.4%) และมีผื่น (0.8% เทียบกับ 0.0%)

12.2 ประสบการณ์หลังจำหน่ายยาสู่ตลาด

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา KEYTRUDA หลังจำหน่ายยาสู่ตลาด เนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เหล่านี้ถูกรายงานตามความสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนแน่นอน มันจึงเป็นไปไม่ได้ที่จะประมาณความถี่ หรือสรุปความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการได้รับยาได้อย่างน่าเชื่อถือ

ความผิดปกติของระบบกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ข้ออักเสบ
ความผิดปกติของตา: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: Hemophagocytic lymphohistiocytosis
ความผิดปกติของระบบประสาท: เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis)

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ยังไม่มีข้อมูลการได้รับ KEYTRUDA เกินขนาด อีกทั้งยังไม่มีการตรวจหาขนาด KEYTRUDA สูงสุดที่สามารถทนได้ แต่ในการทดลองทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาสูงถึง 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีข้อมูลความปลอดภัยคล้ายกับข้อมูลที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดและให้การรักษาตามอาการตามความเหมาะสม

14. สภาวะการเก็บรักษา

เก็บยาในตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส; 36-46 องศาฟาเรนไฮต์)

เก็บยาให้พ้นแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า

สำหรับสภาวะการเก็บรักษาหลังจากเจือจางผลิตภัณฑ์ยา *ดูหัวข้อขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)*

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

รูปแบบยา: ยาฉีด: สารละลาย 100 มิลลิกรัมต่อ 4 มิลลิลิตร (25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ในขวดยาฉีดที่ใช้เพียงครั้งเดียว

ขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย: ยาฉีด KEYTRUDA (สารละลาย): 1 กล่อง บรรจุขวดยาฉีดชนิดใช้เพียงครั้งเดียวที่มีขนาดยา 100 มิลลิกรัมต่อ 4 มิลลิลิตร (25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 1 ขวด

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

กันยายน 2565

คำเตือน :

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ข้อมูลคำเตือนและข้อควรระวังที่เฉพาะเจาะจงกับยานี้และอาการไม่พึงประสงค์เป็นดังที่ระบุไว้ *[ดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง (8) และอาการไม่พึงประสงค์ (12)]*

1 PRODUCT NAME

KEYTRUDA®

2. NAME AND STRENGTH OF ACTIVE INGREDIENT (s)

Pembrolizumab 25 mg/ mL

3. PRODUCT DESCRIPTION

Clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution.

4. PHARMACODYNAMIC/PHARMACOKINETICS

4.1 Pharmacodynamic Properties

4.1.1 Therapeutic Class

KEYTRUDA (pembrolizumab) is an antineoplastic agent, monoclonal antibody.

4.1.2 Mechanism of Action

PD-1 is an immune-checkpoint receptor that limits the activity of T lymphocytes in peripheral tissues. The PD-1 pathway is an immune control checkpoint that may be engaged by tumor cells to inhibit active T-cell immune surveillance. KEYTRUDA is a high affinity antibody against PD-1, which exerts dual ligand blockade of the PD-1 pathway, including PD-L1 and PD-L2, on antigen presenting or tumor cells. By inhibiting the PD-1 receptor from binding to its ligands, KEYTRUDA reactivates tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment and reactivates anti-tumor immunity.

The anti-angiogenic effect of lenvatinib (multi-TKI) in combination with the immune-stimulatory effect of pembrolizumab (anti-PD-1) results in a tumor microenvironment with greater T-cell activation to help overcome primary and acquired resistance to immunotherapy and may improve tumor responses compared to either treatment alone.

In preclinical murine models, PD-1 plus TKI inhibitors have demonstrated enhanced anti-tumor activity compared to either agent alone.

4.1.3 Pharmacodynamics

Based on the modeling of dose/exposure relationships for efficacy and safety for pembrolizumab, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between the doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks.

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, and its affiliates.
All rights reserved.

In peripheral blood of patients who received KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 weeks or 3 weeks, an increased percentage of activated (i.e., HLA-DR+) CD4+ and CD8+ T-cells was observed after treatment at all doses and schedules without an increase in the circulating T-lymphocyte number.

4.2 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of pembrolizumab was studied in 2993 patients with various cancers who received doses in the range of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks, 2 to 10 mg/kg every 3 weeks, or 200 mg every 3 weeks. There are no clinically meaningful differences in pharmacokinetics of pembrolizumab across indications.

4.2.1 Absorption

KEYTRUDA is dosed via the IV route and therefore is immediately and completely bioavailable.

4.2.2 Distribution

Consistent with a limited extravascular distribution, the volume of distribution of pembrolizumab at steady state is small (6.0 L; coefficient of variation [CV]: 20%). As expected for an antibody, pembrolizumab does not bind to plasma proteins in a specific manner.

4.2.3 Metabolism

Pembrolizumab is catabolized through non-specific pathways; metabolism does not contribute to its clearance.

4.2.4 Elimination

Pembrolizumab clearance (CV%) is approximately 23% lower [geometric mean, 195 mL/day (40%)] after achieving maximal change at steady state compared with the first dose (252 mL/day [CV%:37%]); this decrease in clearance with time is not considered clinically important. The geometric mean value (CV%) for the terminal half-life (t½) is 22 days (32%).

Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 16 weeks of repeated dosing with an every 3-week regimen and the systemic accumulation was 2.1-fold. The peak concentration (Cmax), trough concentration (Cmin), and area under the plasma concentration versus time curve at steady state (AUC_{ss}) of pembrolizumab increased dose proportionally in the dose range of 2 to 10 mg/kg every 3 weeks.

4.2.5 Special Populations

The effects of various covariates on the pharmacokinetics of pembrolizumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. The following factors had no clinically important effect on the clearance of pembrolizumab: age (range 15-94 years), gender, race, mild or moderate renal impairment, mild or moderate hepatic impairment, and tumor burden. The relationship between body weight and clearance supports the use of either fixed dose or body weight-based dosing to provide adequate and similar control of exposure. Pembrolizumab concentrations with weight-based dosing at 2 mg/kg every 3 weeks in pediatric patients (2 to 17 years) are comparable to those of adults at the same dose.

Renal Impairment

The effect of renal impairment on the clearance of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analysis in patients with mild (GFR <90 and ≥60 mL/min/1.73 m^2) or moderate (GFR<60 and ≥30 mL/min/1.73 m^2) renal impairment compared to patients with normal (GFR ≥90 mL/min/1.73 m^2) renal function. No clinically important differences in the clearance of pembrolizumab were found between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe (GFR <30 and ≥15 mL/min/1.73 m^2) renal impairment. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.4).]*

Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the clearance of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analysis in patients with mild and moderate hepatic impairment (total bilirubin (TB) 1.0 to 1.5 x ULN or AST >ULN and TB >1.5 to 3 x ULN and any AST, respectively, as defined using the National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction) compared to patients with normal hepatic function (TB and AST ≤ULN). No clinically important differences in the clearance of pembrolizumab were found between patients with mild or moderate hepatic impairment and normal hepatic function. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe (TB >3 x ULN and any AST) hepatic impairment. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.5).]*

5. INDICATIONS

Melanoma

KEYTRUDA™ (pembrolizumab) is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric (12 years and older) patients with Stage IIB or IIC melanoma who have undergone complete resection.

KEYTRUDA is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with lymph node involvement who have undergone complete resection.

Non-Small Cell Lung Carcinoma

KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

KEYTRUDA, in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic squamous NSCLC.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 with a ≥1% tumor proportion score (TPS) as determined by a validated test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of patients with advanced NSCLC whose tumors express PD-L1 with a ≥1% TPS as determined by a validated test and who have received platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have received prior therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of patients with Stage IB (T2a ≥4 cm), II, or IIIA NSCLC who have undergone complete resection.

Head and Neck Cancer

KEYTRUDA, as monotherapy or in combination with platinum and 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with metastatic or unresectable recurrent HNSCC with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy.

Classical Hodgkin Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL).

Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.

Urothelial Carcinoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥10] as determined by a validated test, or in patients who are not eligible for any platinum containing chemotherapy regardless of PD- L1 status.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have received platinum-containing chemotherapy.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-unresponsive, high-risk, non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) with carcinoma in-situ (CIS) with or without papillary tumors who are ineligible for or have elected not to undergo cystectomy.

Hepatocellular Carcinoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with an anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) or oxaliplatin-based chemotherapy.

Renal Cell Carcinoma

KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced RCC.

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the adjuvant treatment of patients with RCC at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions.

Microsatellite Instability-High Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with advanced microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) cancer, as determined by a validated test, who have received prior therapy.

Esophageal Cancer

KEYTRUDA, in combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction.

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic esophageal cancer whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥10] as determined by a validated test, and who have received one prior line of systemic therapy.

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic esophageal cancer who have received two or more prior lines of systemic therapy.

Cervical Cancer

KEYTRUDA, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer whose tumors express PD-L1 (CPS ≥1) as determined by a validated test, with disease progression on or after chemotherapy.

Endometrial Carcinoma

KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation.

KEYTRUDA, as monotherapy, is indicated for the treatment of patients with advanced endometrial carcinoma that is MSI-H or dMMR, as determined by a validated test, who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation.

Gastric Cancer

KEYTRUDA, in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma.

Colorectal Cancer

KEYTRUDA is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC) as determined by a validated test.

Tumor Mutational Burden-High Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden high (TMB-H) [≥10 mutations/megabase (mut/Mb)] solid tumors, as determined by a validated test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

Triple-Negative Breast Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with high-risk early-stage triple-negative breast cancer (TNBC) in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery.

KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with locally recurrent unresectable or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 (CPS ≥10) as determined by a validated test.

6. RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION

6.1 General

Patient Selection

If specified in the indication, select patients for treatment with KEYTRUDA based on the presence of positive PD-L1 expression, MSI-H or dMMR tumor status, or TMB-H tumor status *[see INDICATIONS (5)]*.

PD-L1 expression should be evaluated using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit or equivalent.

MSI or MMR tumor status should be evaluated using a validated test.

TMB-H tumor status should be evaluated using the FoundationOne® CDx assay or equivalent.

Because the effect of prior chemotherapy on test results for tumor mutation burden (TMB-H), MSI-H, or dMMR in patients with high grade gliomas is unclear, it is recommended to test for these markers in the primary tumor specimens obtained prior to initiation of temozolomide chemotherapy in patients with high-grade gliomas.

Recommended Dosing

KEYTRUDA is administered as an intravenous infusion over 30 minutes.

The recommended dose of KEYTRUDA in adults with head and neck cancer, cHL, PMBCL, urothelial carcinoma, gastric cancer, MSI-H cancer, esophageal cancer, HCC, RCC, cervical cancer, endometrial carcinoma, colorectal cancer, TMB-H cancer, TNBC, previously untreated NSCLC or for adjuvant treatment of melanoma is either:

- 200 mg every 3 weeks or
- 400 mg every 6 weeks.

The recommended dose of KEYTRUDA in adults with melanoma or previously treated NSCLC is 2 mg/kg every 3 weeks.

For use in combination, see the prescribing information for the concomitant therapies. When administering KEYTRUDA as part of a combination with intravenous chemotherapy, KEYTRUDA should be administered first.

For RCC patients treated with KEYTRUDA in combination with axitinib, see the prescribing information regarding dosing of axitinib. When used in combination with KEYTRUDA, dose escalation of axitinib above the initial 5 mg dose may be considered at intervals of six weeks or longer.

For endometrial carcinoma and RCC patients treated with KEYTRUDA in combination with lenvatinib, the recommended initial dose of lenvatinib is 20 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Patients should be treated with KEYTRUDA until disease progression or unacceptable toxicity. Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumor size or small new lesions within the first few months

followed by tumor shrinkage) have been observed. Clinically stable patients with initial evidence of disease progression should remain on treatment until disease progression is confirmed.

For the adjuvant treatment of melanoma, NSCLC, or RCC, KEYTRUDA should be administered for up to one year or until disease recurrence or unacceptable toxicity.

For the neoadjuvant and adjuvant treatment of high-risk early-stage TNBC, patients should be treated with neoadjuvant KEYTRUDA in combination with chemotherapy for 8 doses of 200 mg every 3 weeks or 4 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity, followed by adjuvant treatment with KEYTRUDA as monotherapy for 9 doses of 200 mg every 3 weeks or 5 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease recurrence or unacceptable toxicity. Patients who experience disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity related to KEYTRUDA as neoadjuvant treatment in combination with chemotherapy should not receive KEYTRUDA monotherapy as adjuvant treatment.

Dose Modifications

No dose reductions of KEYTRUDA are recommended. Withhold or discontinue KEYTRUDA to manage adverse reactions as described in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Modifications [see Warnings and Precautions (8)]

Adverse reactions	Severity	Dose modification
Immune mediated pneumonitis	Moderate (Grade 2)	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	Severe or life-threatening (Grades 3 or 4) or recurrent moderate (Grade 2)	Permanently discontinue
Immune mediated colitis	Moderate or severe (Grades 2 or 3)	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	Life-threatening (Grade 4) or recurrent severe (Grade 3)	Permanently discontinue
Immune mediated nephritis	Moderate (Grade 2)	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	Severe or life-threatening (Grades 3 or 4)	Permanently discontinue
Immune mediated endocrinopathies	Severe or life-threatening (Grades 3 or 4)	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1* For patients with severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) endocrinopathy that improves to Grade 2 or lower and is controlled with hormone replacement, continuation of KEYTRUDA may be considered
Immune mediated hepatitis/ non-HCC For liver enzyme elevations in RCC patients treated with combination therapy with axitinib, see dosing guidelines following this table	Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3 to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin >1.5 to 3 times ULN	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	AST or ALT >5 times ULN or total bilirubin >3 times ULN	Permanently discontinue
	For patients with liver metastases who begin treatment with moderate (Grade 2) elevation of AST or ALT, if AST or ALT increases ≥50% relative to baseline and lasts ≥1 week	Permanently discontinue

Immune-mediated hepatitis/HCC	AST or ALT with baseline <2 times ULN and increases to ≥5 times ULN; AST or ALT with baseline ≥2 times ULN and increases to >3 times baseline; or AST or ALT >500 U/L regardless of baseline levels Total bilirubin with baseline levels <1.5 mg/dL and increases to >2 mg/dL; total bilirubin with baseline levels ≥1.5 mg/dL and increases to ≥2 times baseline; or total bilirubin >3.0 mg/dL regardless of baseline levels	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	ALT >20 times ULN; Child Pugh score ≥9 points; gastrointestinal bleeding suggestive of portal hypertension; ascites; or encephalopathy	Permanently discontinue
Immune-mediated skin reactions or Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Severe skin reactions (Grade 3) or suspected SJS or TEN	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	Severe skin reactions (Grade 4) or confirmed SJS or TEN	Permanently discontinue
Other immune-mediated adverse reactions	Based on severity and type of reaction (Grade 2 or Grade 3)	Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*
	Severe or life-threatening (Grades 3 or 4) myocarditis, encephalitis, or Guillain-Barré syndrome	Permanently discontinue
	Life-threatening (Grade 4) or recurrent severe (Grade 3)	Permanently discontinue
Infusion-related reactions	Severe or life-threatening (Grades 3 or 4)	Permanently discontinue

Note: toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* If corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks or a treatment-related toxicity does not resolve to Grades 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA, then KEYTRUDA should be permanently discontinued.

In patients with cHL or PMBCL, with Grade 4 hematological toxicity, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grades 0-1.

In patients with RCC being treated with KEYTRUDA in combination with axitinib:

- If ALT or AST ≥3 times ULN but <10 times ULN without concurrent total bilirubin ≥2 times ULN, withhold both KEYTRUDA and axitinib until these adverse reactions recover to Grades 0-1. Consider corticosteroid therapy. Consider rechallenge with a single drug or sequential rechallenge with both drugs after recovery. If rechallenging with axitinib, consider dose reduction as per the axitinib prescribing information.
- If ALT or AST ≥10 times ULN or >3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥2 times ULN, permanently discontinue both KEYTRUDA and axitinib and consider corticosteroid therapy.

When administering KEYTRUDA in combination with lenvatinib, interrupt one or both or dose reduce or discontinue lenvatinib to manage adverse reactions as appropriate. No dose reductions are recommended for KEYTRUDA.

For recommendations for management of adverse reactions of lenvatinib, refer to the prescribing information for lenvatinib. Recommended dose reductions for lenvatinib when used to treat RCC or endometrial carcinoma are shown in Table 2. For information on median dose and median duration of exposure of lenvatinib in RCC see Section 12 *[See UNDESIRABLE EFFECTS (12)]*.

Table 2: Recommended Dose Reductions of Lenvatinib for Adverse Reactions

Indication	Starting Dose	First Dose Reduction To	Second Dose Reduction To	Third Dose Reduction To
RCC	20 mg orally once daily	14 mg once daily	10 mg once daily	8 mg once daily
Endometrial Carcinoma	20 mg orally once daily	14 mg once daily	10 mg once daily	8 mg once daily

Lenvatinib Dose Modifications for Severe Renal Impairment

The recommended dosage of lenvatinib for patients with RCC or endometrial carcinoma and severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min calculated by Cockcroft-Gault equation using actual body weight) is 10 mg orally once daily. For additional information regarding renal toxicity with lenvatinib, refer to the prescribing information for lenvatinib.

Lenvatinib Dose Modifications for Severe Hepatic Impairment

The recommended dosage of lenvatinib for patients with RCC or endometrial carcinoma and severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 10 mg orally once daily. For additional information regarding

hepatotoxicity with lenvatinib, refer to the prescribing information for lenvatinib.

Preparation and Administration

- Protect from light. Do not freeze. Do not shake.
- Equilibrate the vial of KEYTRUDA to room temperature.
- Prior to dilution, the vial of liquid can be out of refrigeration (temperatures at or below 25°C) for up to 24 hours.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. KEYTRUDA is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution. Discard the vial if visible particles are observed.
- Withdraw the required volume up to 4 mL (100 mg) of KEYTRUDA and transfer into an intravenous bag containing 0.9% sodium chloride or 5% glucose (dextrose) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.
- Do not freeze the infusion solution.
- The product does not contain preservative. The diluted product should be used immediately. If not used immediately, diluted solutions of KEYTRUDA may be stored at room temperature for a cumulative time of up to 6 hours. Diluted solutions of KEYTRUDA may also be stored under refrigeration at 2°C to 8°C; however, the total time from dilution of KEYTRUDA to completion of infusion should not exceed 96 hours. If refrigerated, allow the vials and/or IV bags to come to room temperature prior to use.
- Translucent to white proteinaceous particles may be seen in the diluted solution. Administer infusion solution intravenously over 30 minutes using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 to 5 µm in-line or add-on filter.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.
- Discard any unused portion left in the vial.

6.2 Pediatric Patients

For melanoma, cHL, PMBCL, and TMB-H cancer, the recommended dose of KEYTRUDA in pediatric patients is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

6.3 Geriatric Patients

No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients (65 years and over) and younger patients (less than 65 years). No dose adjustment is necessary in this population.

6.4 Renal Impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe renal impairment.

6.5 Hepatic Impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Mode of administration

For intravenous infusion only.

7. CONTRAINDICATIONS

None.

8. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Immune-mediated adverse reactions

Immune-mediated adverse reactions, including severe and fatal cases, have occurred in patients receiving KEYTRUDA. Immune-mediated adverse reactions can occur after discontinuation of treatment. In clinical trials, most immune-mediated adverse reactions were reversible and managed with interruptions of KEYTRUDA, administration of corticosteroids and/or supportive care. Immune-mediated adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously.

For suspected immune-mediated adverse reactions, ensure adequate evaluation to confirm etiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, withhold KEYTRUDA and consider administration of corticosteroids. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Based on limited data from clinical studies in patients whose immune-related adverse reactions could not be controlled with corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants can be considered. Restart KEYTRUDA if the adverse reaction remains at Grade 1 or less following corticosteroid taper. If another episode of a severe adverse reaction occurs, permanently discontinue KEYTRUDA. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and UNDESIRABLE EFFECTS (12.1).]*

Immune-mediated pneumonitis

Pneumonitis (including fatal cases) has been reported in patients receiving KEYTRUDA *[see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1).]*. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonitis. If pneumonitis is suspected, evaluate with radiographic imaging and exclude other causes. Administer corticosteroids for Grade 2 or greater events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper), withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2) pneumonitis, and permanently discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3), life-threatening (Grade 4) or recurrent moderate (Grade 2) pneumonitis. *[See*

RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and Immune-mediated adverse reactions above.]

Immune-mediated colitis

Colitis has been reported in patients receiving KEYTRUDA *[see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]*. Monitor patients for signs and symptoms of colitis and exclude other causes. Administer corticosteroids for Grade 2 or greater events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper), withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) colitis, and permanently discontinue KEYTRUDA for life-threatening (Grade 4) colitis. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and Immune-mediated adverse reactions above.]*

Immune-mediated hepatitis

Hepatitis has been reported in patients receiving KEYTRUDA *[see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]*. Monitor patients for changes in liver function (at the start of treatment, periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation) and symptoms of hepatitis and exclude other causes. Administer corticosteroids (initial dose of 0.5-1 mg/kg/day [for Grade 2 events] and 1-2 mg/kg/day [for Grade 3 or greater events] prednisone or equivalent followed by a taper) and, based on severity of liver enzyme elevations, withhold or discontinue KEYTRUDA. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and Immune-mediated adverse reactions above.]*

Immune-mediated nephritis

Nephritis has been reported in patients receiving KEYTRUDA *[see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]*. Monitor patients for changes in renal function and exclude other causes. Administer corticosteroids for Grade 2 or greater events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper), withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2), and permanently discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) nephritis. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and Immune-mediated adverse reactions above.]*

Immune-mediated endocrinopathies

Adrenal insufficiency (primary and secondary) has been reported in patients receiving KEYTRUDA. Hypophysitis has also been reported in patients receiving KEYTRUDA *[See UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]*. Monitor patients for signs and symptoms of adrenal insufficiency and hypophysitis (including hypopituitarism) and exclude other causes. Administer corticosteroids to treat adrenal insufficiency and other hormone replacement as clinically indicated, withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2), withhold or discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) adrenal insufficiency or

hypophysitis. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and Immune-mediated adverse reactions above.]*

Type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, has been reported in patients receiving KEYTRUDA *[see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]*. Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Administer insulin for type 1 diabetes, and withhold KEYTRUDA in cases of severe hyperglycemia until metabolic control is achieved.

Thyroid disorders, including hyperthyroidism, hypothyroidism and thyroiditis, have been reported in patients receiving KEYTRUDA and can occur at any time during treatment; therefore, monitor patients for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation) and clinical signs and symptoms of thyroid disorders. Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption and without corticosteroids. Hyperthyroidism may be managed symptomatically. Withhold or discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) hyperthyroidism. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1), UNDESIRABLE EFFECTS (12.1), and Immune-mediated adverse reactions above.]*

For patients with severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) endocrinopathy that improves to Grade 2 or lower and is controlled with hormone replacement, continuation of KEYTRUDA may be considered.

Severe skin reactions

Immune-mediated severe skin reactions have been reported in patients treated with KEYTRUDA. Monitor patients for suspected severe skin reactions and exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, withhold or permanently discontinue KEYTRUDA and administer corticosteroids *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1)]*.

Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some with fatal outcome, have been reported in patients treated with KEYTRUDA. For signs or symptoms of SJS or TEN, withhold KEYTRUDA and refer the patient for specialized care for assessment and treatment. If SJS or TEN is confirmed, permanently discontinue KEYTRUDA. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1)].*

Other immune-mediated adverse reactions

The following additional clinically significant, immune-mediated adverse reactions were reported in less than 1% of patients treated with KEYTRUDA in KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, and KEYNOTE-010: uveitis, myositis, Guillain-Barré syndrome, pancreatitis encephalitis, sarcoidosis, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), myelitis, vasculitis, and

hypoparathyroidism. The following were reported in other clinical studies with KEYTRUDA or in postmarketing use: myocarditis and sclerosing cholangitis.

Cases of these immune-mediated adverse reactions, some of which were severe, have been reported in clinical trials or in postmarketing use.

Transplant-related adverse reactions

Solid organ transplant rejection has been reported in the postmarketing setting in patients treated with KEYTRUDA. Treatment with KEYTRUDA may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. Consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of possible organ rejection in these patients.

Acute graft-versus-host-disease (GVHD), including fatal GVHD, after treatment with KEYTRUDA has been reported in patients with a history of allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Patients who experienced GVHD after their transplant procedure may be at increased risk for GVHD after treatment with KEYTRUDA. Consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of possible GVHD in patients with a history of allogeneic HSCT.

Elevated liver enzymes when KEYTRUDA is given in combination with axitinib for RCC

When KEYTRUDA is given with axitinib, higher than expected frequencies of Grades 3 and 4 ALT and AST elevations have been reported in patients with advanced RCC [see UNDESIRABLE EFFECTS (12.1)]. Monitor liver enzymes before initiation of and periodically throughout treatment. Consider more frequent monitoring of liver enzymes as compared to when the drugs are used in monotherapy. Follow medical management guidelines for both drugs. [See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and the prescribing information for axitinib.]

Increased mortality in patients with multiple myeloma when KEYTRUDA is added to a thalidomide analogue and dexamethasone

In two randomized clinical trials in patients with multiple myeloma, the addition of KEYTRUDA to a thalidomide analogue plus dexamethasone, a use for which no PD-1 or PD-L1 blocking antibody is indicated, resulted in increased mortality. Treatment of patients with multiple myeloma with a PD-1 or PD-L1 blocking antibody in combination with a thalidomide analogue plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials.

Infusion-related reactions

Severe infusion reactions, including hypersensitivity and anaphylaxis, have been reported in 6 (0.2%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, and KEYNOTE-010. For severe infusion reactions, stop infusion and permanently discontinue KEYTRUDA *[see*

RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1)]. Patients with mild or moderate infusion reaction may continue to receive KEYTRUDA with close monitoring; premedication with antipyretic and antihistamine may be considered.

9. INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with KEYTRUDA. Since pembrolizumab is cleared from the circulation through catabolism, no metabolic drug-drug interactions are expected.

The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting KEYTRUDA should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of KEYTRUDA. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting KEYTRUDA to treat immune-mediated adverse reactions. *[See WARNINGS AND PRECAUTIONS (8).]* Corticosteroids can also be used as premedication, when KEYTRUDA is used in combination with chemotherapy, as antiemetic prophylaxis and/or to alleviate chemotherapy-related adverse reactions.

10. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

10.1 Pregnancy

There are no data on the use of pembrolizumab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with pembrolizumab; however, blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss. These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of KEYTRUDA during pregnancy could cause fetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth. Human IgG4 (immunoglobulin) is known to cross the placental barrier and pembrolizumab is an IgG4; therefore, pembrolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. KEYTRUDA is not recommended during pregnancy unless the clinical benefit outweighs the potential risk to the fetus. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with KEYTRUDA and for at least 4 months after the last dose of KEYTRUDA.

10.2 Nursing Mothers

It is unknown whether KEYTRUDA is secreted in human milk. Because many drugs are secreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue KEYTRUDA, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of KEYTRUDA therapy for the woman.

10.3 Pediatric Use

In KEYNOTE-051, 173 pediatric patients (65children ages 6 months to less than 12 years and 108 adolescents ages 12 years to 17 years) with advanced melanoma, lymphoma, or PD-L1 positive advanced, relapsed, or refractory solid tumors were administered KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks. Patients

received KEYTRUDA for a median of 4 doses (range 1- 52 doses), with 147 patients (85%) receiving KEYTRUDA for 2 doses or more. The concentrations of pembrolizumab in pediatric patients were comparable to those observed in adult patients at the same dose regimen of 2 mg/kg every 3 weeks.

The safety profile in these pediatric patients was similar to that seen in adults treated with pembrolizumab. The most common adverse reactions (reported in at least 20% of pediatric patients) were pyrexia, vomiting, headache, abdominal pain, anemia, and cough.

Efficacy for pediatric patients with cHL, PMBCL, or TMB-H cancer is extrapolated from the results in the respective adult populations.

11. PREGNANCY AND LACTATION

Please see **10.1 Pregnancy** and **10.2 Nursing Mothers**

12. UNDESIRABLE EFFECTS

12.1 Clinical Trials Experience

The safety of KEYTRUDA was evaluated in 2799 patients in controlled and uncontrolled studies. The median treatment duration was 4.2 months (range 1 day to 30.4 months) including 1153 patients treated for greater than or equal to six months and 600 patients treated for greater than or equal to one year. KEYTRUDA was discontinued for treatment-related adverse reactions in 5% of patients. Treatment-related serious adverse events (SAEs) reported up to 90 days after the last dose occurred in 10% of patients receiving KEYTRUDA. Of these treatment-related SAEs, the most common were pneumonitis, colitis, diarrhea, and pyrexia.

Immune-mediated adverse reactions ***[see WARNINGS AND PRECAUTIONS (8)]:***

Immune-mediated adverse reactions are presented based on 2799 patients with melanoma and NSCLC. The safety profile was generally similar for patients with melanoma and NSCLC. Table 3 presents the incidence of immune-mediated adverse reactions by Grade that occurred in patients receiving KEYTRUDA.

Table 3: Immune-Mediated Adverse Reactions

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks n=2799				
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grade 2 (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**Grade 5 (%)**
Hypothyroidism *	8.5	6.2	0.1	0	0
Hyperthyroidism†	3.4	0.8	0.1	0	0
Pneumonitis ‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Adrenal Insufficiency	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hypophysitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nephritis §	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Type 1 Diabetes Mellitus	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* In individual studies of patients with HNSCC treated with KEYTRUDA as monotherapy (n=909) the incidence of hypothyroidism was 16.1% (all Grades) with 0.3% Grade 3. In patients with HNSCC treated with KEYTRUDA in combination with platinum and 5-FU chemotherapy (n=276) the incidence of hypothyroidism was 15.2%, all of which were Grades 1 or 2. In patients with cHL (n=389) the incidence of hypothyroidism was 17%, all of which were Grade 1 or 2. In the adjuvant study of patients with resected RCC treated with KEYTRUDA as monotherapy (n=488) the incidence of hypothyroidism was 21% (all Grades) with 0.2% Grade 3.

† In the adjuvant study of patients with resected RCC treated with KEYTRUDA as monotherapy (n=488) the incidence of hyperthyroidism was 12% (all Grades) with 0.2% Grade 3.

‡ In individual studies of patients with NSCLC treated with KEYTRUDA as monotherapy (total n=2602), the incidence of pneumonitis (all Grades) ranged from 3.8% to 8.3%. In cHL patients treated with KEYTRUDA as monotherapy, the incidence of pneumonitis (all Grades) ranged from 5.2% to 10.8% for cHL patients in KEYNOTE-087 (n=210) and KEYNOTE-204 (n=148), respectively.

§ In patients with non-squamous NSCLC treated with KEYTRUDA 200 mg in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy (n=405) the incidence of nephritis was 1.7% (all Grades) with 1.0% Grade 3 and 0.5% Grade 4.

Endocrinopathies: The median time to onset of adrenal insufficiency was 5.3 months (range 26 days to 16.6 months). The median duration was not reached (range 4 days to 1.9+ years). Adrenal insufficiency led to discontinuation of KEYTRUDA in 1 (<0.1%) patient. Adrenal insufficiency resolved in 5 patients. The median time to onset of hypophysitis was 3.7 months (range 1 day to 11.9 months). The median duration was 4.7 months (range 8+ days to 12.7+ months). Hypophysitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 4 (0.1%) patients. Hypophysitis resolved in 7 patients. The median time to onset of hyperthyroidism was 1.4 months (range 1 day to 21.9 months). The median duration was 2.1 months (range 3 days to 15.0+ months). Hyperthyroidism led to discontinuation of KEYTRUDA in 2 (<0.1%) patients. Hyperthyroidism resolved in 71 patients. The median time to onset of hypothyroidism was 3.5 months (range 1 day to 18.9 months). The median duration was not reached (range 2 days to 27.7+ months). One (<0.1%) patient discontinued KEYTRUDA due to hypothyroidism.

Pneumonitis: The median time to onset of pneumonitis was 3.3 months (range 2 days to 19.3 months). The median duration was 1.5 months (range 1 day to 17.2+ months). Pneumonitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 36 (1.3%) patients. Pneumonitis resolved in 55 patients.

Colitis: The median time to onset of colitis was 3.5 months (range 10 days to 16.2 months). The median duration was 1.3 months (range 1 day to 8.7+ months). Colitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 15 (0.5%) patients. Colitis resolved in 41 patients.

Hepatitis: The median time to onset of hepatitis was 1.3 months (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.8 months (range 8 days to 20.9+ months). Hepatitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 6 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 15 patients.

Nephritis: The median time to onset of nephritis was 5.1 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 3.3 months (range 12 days to 8.9+ months). Nephritis led to discontinuation of KEYTRUDA in 3 (0.1%) patients. Nephritis resolved in 5 patients.

Other adverse events

Melanoma

Table 4 summarizes the adverse events that occurred in at least 10% of patients with melanoma treated with KEYTRUDA in KEYNOTE-006. The most common adverse events (reported in at least 15% of patients) were arthralgia and cough.

Table 4: Adverse Events Occurring in ≥10% of Patients Treated with KEYTRUDA and at a Higher Incidence than in the Ipilimumab Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grade 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 or 3 weeks n=555		Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks n=256	
Adverse Events	**All Grades (%)**	**Grade 3* (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3* (%)**
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	18	0	10	1
Back pain	12	1	7	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	17	0	7	0
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders				
Vitiligo	11	0	2	0

* Of these ≥10% adverse events, none was reported as Grade 4.

Table 5 summarizes the adverse events that occurred in at least 10% of patients with melanoma treated with KEYTRUDA at a dose of 2 mg/kg in KEYNOTE-002. The most common adverse event (reported in at least 20% of patients) was pruritus.

Table 5: Adverse Events Occurring in ≥10% of Patients with Melanoma Treated with KEYTRUDA and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=178		Chemotherapy n=171	
Adverse Event	**All Grades (%)**	**Grades 3-4* (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-4* (%)**
Gastrointestinal Disorders				
Abdominal pain	13	2	8	1
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	25	0	8	0
Rash	13	0	8	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hyponatremia	11	3	5	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	15	1	10	1

* Of these ≥10% adverse events, none was reported as Grade 4 in patients receiving KEYTRUDA at 2 mg/kg. Hyponatremia was reported as Grade 4 in one patient receiving chemotherapy.

Overall, the safety profile was similar across all doses and between patients previously treated with ipilimumab and patients naïve to treatment with ipilimumab.

Resected Melanoma

Among the 969 patients with resected melanoma enrolled in KEYNOTE 716 and 1019 patients with resected melanoma enrolled in KEYNOTE-054, the adverse reactions were generally similar to those occurring in patients with unresectable or metastatic melanoma or NSCLC.

Non-Small Cell Lung Carcinoma

Combination Therapy

Table 6 summarizes the adverse events that occurred in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA, pemetrexed, and platinum chemotherapy in KEYNOTE-189. Adverse events occurring in previously untreated patients with NSCLC receiving KEYTRUDA in combination with carboplatin and either paclitaxel or nab-paclitaxel in KEYNOTE-407 were generally similar to those occurring in patients in KEYNOTE-189 with the exception of alopecia (46%) and arthralgia (21%).

Table 6: Adverse Events Occurring in ≥20% of Patients Receiving KEYTRUDA with Pemetrexed and Platinum Chemotherapy and at a Higher Incidence than in Patients Receiving Placebo with Pemetrexed and Platinum Chemotherapy (Between-Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=405		Placebo + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=202	
Adverse Events	**All Grades* (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	41	6	38	2.5
Asthenia	20	6	24	3.5
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	31	5	21	3.0
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia	27	16	24	12
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Graded per NCI CTCAE v4.03

Monotherapy

Table 7 summarizes the adverse events that occurred in at least 10% of previously untreated patients with NSCLC receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-042. The most common adverse events (reported in at least 15% of patients) were dyspnea and cough. Adverse events occurring in previously untreated patients with NSCLC receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-024 and previously treated patients in KEYNOTE-010 were generally similar to those occurring in patients in KEYNOTE-042.

Table 7: Adverse Events Occurring in ≥10% of NSCLC Patients Treated with KEYTRUDA and at a Higher Incidence than in the Chemotherapy Arm (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-5]) (KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks n=636		Chemotherapy n=615	
Adverse Event	**All Grades* (%)**	**Grades 3-5 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-5 (%)**
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea	17	2.0	11	0.8
Cough	16	0.2	11	0.3
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	12	0.2	1.5	0

* Graded per NCI CTCAE v4.03

Adjuvant Therapy for Resected NSCLC

Among the 580 patients with resected NSCLC treated with KEYTRUDA in KEYNOTE 091, the adverse reactions were generally similar to those occurring in other patients with NSCLC receiving KEYTRUDA as monotherapy with the exception of hypothyroidism (21%) and hyperthyroidism (11%).

Other Cancers

Monotherapy

Adverse events occurring in patients with HNSCC, cHL, PMBCL, urothelial carcinoma, HCC, MSI-H cancer, esophageal cancer, cervical cancer, CRC, MSI-H or dMMR endometrial carcinoma, TMB-H cancer, or adjuvant treatment of RCC were generally similar to those occurring in patients with melanoma or NSCLC.

Combination Therapy

Head and Neck Cancer

In patients with HNSCC receiving KEYTRUDA plus chemotherapy (platinum and 5-FU), adverse events occurring at a greater severity (Grades 3-4) and at a higher incidence (≥2% difference) compared to cetuximab plus chemotherapy (platinum and 5-FU) were: fatigue (7% vs. 4.9%), mucosal inflammation (10% vs. 5%), and stomatitis (8% vs. 3.5%).

Gastric Cancer

In patients with gastric cancer receiving KEYTRUDA plus trastuzumab and chemotherapy (fluoropyrimidine and platinum), adverse events occurring in at least 20% of patients and at a higher incidence (≥2% difference) of Grades 3-4 severity compared to placebo plus trastuzumab and chemotherapy

(fluoropyrimidine and platinum) were: vomiting (4.6% vs. 1.9%), anemia (14% vs.12%), decreased platelet count (14% vs.10%), and lymphopenia (13% vs.9%).

Cervical Cancer

In patients with cervical cancer receiving KEYTRUDA plus chemotherapy (paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and carboplatin) with or without bevacizumab, adverse events occurring at a higher incidence (≥2% difference) of Grades 3-5 severity for KEYTRUDA plus chemotherapy with or without bevacizumab compared to placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab were: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), thrombocytopenia (8% vs. 5%), asthenia (3.6% vs. 1.6%).

Esophageal Cancer

In patients with esophageal cancer, adverse events occurring in at least 20% of patients and at a higher incidence (≥2% difference) of Grades 3-5 severity for KEYTRUDA in combination with chemotherapy (cisplatin and 5-FU) compared to placebo plus chemotherapy (cisplatin and 5-FU) were: vomiting (7% vs. 5%), stomatitis (6% vs. 3.8%), neutrophil count decreased (24.1% vs. 17.3%), and white blood cell count decreased (9.2% vs. 4.9%).

Renal Cell Carcinoma

In Combination with Axitinib (KEYNOTE-426)

The most common adverse events that occurred in at least 20% of previously untreated patients with RCC receiving KEYTRUDA and axitinib in KEYNOTE-426 were diarrhea, hypertension, fatigue, hypothyroidism, decreased appetite, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, nausea, ALT increased, AST increased, dysphonia, cough and constipation.

In KEYNOTE-426, a higher than expected incidence of Grades 3 and 4 ALT increased (20%) and AST increased (13%) were observed in previously untreated patients with RCC receiving KEYTRUDA in combination with axitinib. The median time to onset of ALT increased was 2.3 months (range: 7 days to 19.8 months). In patients with ALT ≥3 times ULN (Grades 2-4, n=116), ALT resolved to Grades 0-1 in 94%. Fifty-nine percent of the patients with increased ALT received systemic corticosteroids. Of the patients who recovered, 92 (84%) were rechallenged with either KEYTRUDA (3%) or axitinib (31%) monotherapy or with both (50%). Of these patients, 55% had no recurrence of ALT >3 times ULN, and of those patients with recurrence of ALT >3 times ULN, all recovered. There were no Grade 5 hepatic events. *[See RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1) and WARNINGS AND PRECAUTIONS (8).]*

In Combination with Lenvatinib (KEYNOTE-581)

Table 8 summarizes the adverse events that occurred in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA and lenvatinib in KEYNOTE-581.

Table 8: Adverse Events Occurring in ≥20% of Patients Receiving KEYTRUDA with Lenvatinib and at a Higher Incidence than in Patients Receiving Sunitinib (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (KEYNOTE-581)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Adverse Events	**All Grades* (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	61	10	49	5
Nausea	36	2.6	33	0.6
Vomiting	26	3.4	20	1.5
Constipation	25	0.9	19	0
Abdominal pain	21	2.0	8	0.9
Vascular Disorders				
Hypertension	55	28	41	19
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	47	1.4	26	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	40	4.0	31	1.5
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dysphonia	30	0	4.1	0
Investigations				
Decreased weight	30	8	9	0.3
Renal and Urinary Disorders				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	27	3.7	14	0.6
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	28	1.4	15	0.3
Nervous System Disorders				
Headache	23	0.6	16	0.9

* Graded per NCI CTCAE v4.03

Endometrial Carcinoma

Table 9 summarizes the adverse events that occurred in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA and lenvatinib in KEYNOTE-775. Adverse events occurring in patients with endometrial carcinoma receiving KEYTRUDA in combination with lenvatinib in KEYNOTE-146 were generally similar to those occurring in patients in KEYNOTE-775.

Table 9: Adverse Events Occurring in ≥20% of Patients Receiving KEYTRUDA with Lenvatinib and at a Higher Incidence than in Patients Receiving Doxorubicin or Paclitaxel (Between Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3-4]) (KEYNOTE-775)

	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorubicin or paclitaxel n=388	
Adverse Events*	**All Grades† (%)**	**Grades 3-4 (%)**	**All Grades† (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Vascular Disorders				
Hypertension	64	37.9	5.2	2.3
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	57	1.2	0.8	0
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	54	8‡	20	2.1
Nausea	50	3.4	46	1.3
Vomiting	37	2.7	21	2.3
Abdominal pain	20	2.5	14	1.3
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	45	8‡	21	0.5
Investigations				
Decreased weight	34	10	6	0.3
Increased ALT	21	4.6	5	0.8
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	33	5	28	3.1
Asthenia	24	6	24	3.9
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	31	1.7	8	0
Renal and Urinary Disorders				

Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infections				
Urinary tract infection	26	3.9	10	1.0
Nervous System Disorders				
Headache	25	0.5	9	0.3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dysphonia	23	0	0.5	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	21	2.7	0.8	0

* The median duration of study treatment was 7.6 months (range: 1 day to 26.8 months). The median duration of exposure to KEYTRUDA was 6.9 months (range: 1 day to 25.8 months) compared to 3.4 months (range: 1 day to 25.8 months) for chemotherapy.
† Graded per NCI CTCAE v4.03
‡ There was one Grade 5 (0.2%) reported.

Discontinuation of KEYTRUDA, lenvatinib or both due to an adverse event (Grades 1-4) occurred in 30% of patients; 15% KEYTRUDA, and 11% both drugs. The most common adverse events leading to discontinuation of KEYTRUDA were diarrhea, increased ALT, and intestinal obstruction (each 1.0%). Refer to the lenvatinib prescribing information for lenvatinib discontinuation information.

Dose interruptions of KEYTRUDA, lenvatinib, or both due to an adverse event occurred in 69% of patients; KEYTRUDA was interrupted in 50%, and both drugs were interrupted in 31% of patients. The most common adverse events leading to interruption of KEYTRUDA (≥2%) were diarrhea (8%), increased ALT (3.9%), hypertension (3.4%), increased AST (3.2%), decreased appetite (2.2%), fatigue (2.2%), urinary tract infection (2.2%), proteinuria (2.0%), and asthenia (2.0%). Refer to the lenvatinib prescribing information for lenvatinib interruption information.

Triple-Negative Breast Cancer

KEYNOTE-522: Controlled study of neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with high-risk early-stage TNBC.

In patients with high-risk early-stage TNBC receiving KEYTRUDA in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel followed by doxorubicin or epirubicin and cyclophosphamide), given as a neoadjuvant treatment and continued as monotherapy adjuvant treatment, adverse events occurring in at least 20% of the patients and at a higher incidence (≥5% difference) compared to patients with TNBC receiving placebo in combination with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel followed by doxorubicin or epirubicin and cyclophosphamide), given as a neoadjuvant treatment and continued alone as adjuvant treatment were diarrhea (41% vs. 34%), rash (30% vs. 24%), pyrexia (28% vs. 19%), and decreased

appetite (23% vs. 17%). Of these adverse events, Grades 3-4 events were diarrhea (3.2% vs. 1.8%), rash (1.8% vs. 0.3%), pyrexia (1.3% vs. 0.3%), and decreased appetite (0.9% vs. 0.3%).

KEYNOTE-355: Controlled study of combination therapy in patients with locally recurrent unresectable or metastatic TNBC

In patients with TNBC receiving KEYTRUDA in combination with chemotherapy (paclitaxel, nab-paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin), adverse events occurring in at least 20% of the patients and at a higher incidence (≥5% difference) compared to patients with TNBC receiving placebo in combination with chemotherapy (paclitaxel, nab-paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) were diarrhea (28% vs. 23%), decreased appetite (21% vs. 14%), and rash (20% vs. 12%). Of these adverse events, Grades 3-4 events were diarrhea (1.8% vs. 1.8%), decreased appetite (0.8% vs. 0.4%), and rash (0.8% vs. 0.0%).

12.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of KEYTRUDA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthritis
Eye disorders: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
Immune system disorders: hemophagocytic lymphohistiocytosis
Nervous system disorders: optic neuritis

13. OVERDOSE AND TREATMENT

There is no information on overdosage with KEYTRUDA. The maximum tolerated dose of KEYTRUDA has not been determined. In clinical trials, patients received up to 10 mg/kg with a similar safety profile to that seen in patients receiving 2 mg/kg.

In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

14. STORAGE CONDITION

Store in a refrigerator (2°C to 8°C; 36°F to 46°F).
Protect from light. Do not freeze. Do not shake.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, *see RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION (6.1)*.

15. DOSAGE FORMS AND PACKAGING AVAILABLE

Dosage forms: Injection: 100 mg/4 mL (25 mg/mL) solution in a single-use vial

Availability: KEYTRUDA injection (solution): carton containing one 100 mg/4 mL (25 mg/mL), single-use vial

16. NAME AND ADDRESS OF MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

MSD (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

17. DATE OF RIVISION OF PACKAGE INSERT

September 2022

WARNINGS:

This drug may cause undesirable effects. Must use only under the supervision of a physician.

Information on product-specific warnings and precautions and undesirable effects is provided *[see Warnings and precautions (8) and Undesirable effects (12)]*.