

RCN000024741-TH, RCN000024843-TH, RCN000025498-TH, RCN000025779-TH,  
RCN000025821-TH, RCN000026214-TH, RCN000026180-TH, RCN000026493-TH,  
RCN000026573-TH

## 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 ชนิดที่ ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย โดย PD-1 pathway ซึ่งเป็นจุดที่คอยควบคุมภูมิคุ้มกันอาจจะถูกจับได้โดยเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการยับยั้งการแผ่รังสีของระบบภูมิคุ้มกันจากเซลล์ ที่ 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 ทำให้กระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ ชนิดที่ ที่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยเฉพาะต่อเซลล์มะเร็งในภาวะแวดล้อม จุลภาคของเซลล์มะเร็ง และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในการต่อต้านมะเร็ง

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

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

### 4.1.3 เกสัชพลศาสตร์

จากแบบจำลองเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของเพมโบริลซูแมบ แสดงในรูปแบบของความสัมพันธ์ ระหว่างปริมาณยาที่ได้รับกับขนาดยาที่ให้ (dose/exposure relationships) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ทางคลินิกในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างขนาดยา 200 มิลลิกรัมหรือ 2 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือ ขนาดยา 400 มิลลิกรัม ทุก 6 สัปดาห์

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

## 4.2 เกสัชจลนศาสตร์

มีการศึกษาเกสัชจลนศาสตร์ของเพมโบริลซูแมบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดต่างๆ 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 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในเกสัชจลนศาสตร์ของเพมโบริลซูแมบในข้อบ่งใช้ต่างๆ

### 4.2.1 การดูดซึมยา

ให้ KEYTRUDA โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ดังนั้นจึงมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ทันทีและสมบูรณ์

### 4.2.2 การกระจายยา

เพมโบริลซูแมบมีการกระจายนอกหลอดเลือดอย่างจำกัด เช่นเดียวกับปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ระดับยา คงที่มีน้อย (ประมาณ 6.0 ลิตร สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 20%) ตามที่คาดไว้สำหรับแอนติบอดี ยาเพมโบริลซูแมบ ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาในลักษณะจำเพาะเจาะจง

### 4.2.3 การเปลี่ยนแปลงยา

เพมโบริลซูแมบถูกแคแทบอลิซึมผ่านวิถีทางที่ไม่จำเพาะเจาะจง กระบวนการเผาผลาญ (metabolism) ไม่ได้มีส่วน ในการกำจัดยาให้หมดไป

### 4.2.4 การกำจัดยา

ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV%) ของการกำจัดยาเพมโบริลซูแมบมีค่าลดลงประมาณ 23% [ค่าเฉลี่ย geometric 195 มิลลิลิตรต่อวัน (40%)] หลังจากถึงระดับการเปลี่ยนแปลงสูงสุดที่สภาวะระดับยาคงที่เมื่อ เปรียบเทียบกับการให้ยาครั้งแรก (252 มิลลิลิตรต่อวัน [สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 37%]) การลดลงของการกำจัด ยาต่อเวลา ถูกพิจารณาว่าไม่มีความสำคัญทางคลินิก ค่า geometric mean (% สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน) สำหรับ ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา ( $t_{1/2}$ ) คือ 22 วัน (สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน 32%)

ระดับความเข้มข้นของยาเพมโบริลซูแมบจะถึงสภาวะคงที่หลังจากให้ยาไปแล้ว 16 สัปดาห์ โดยการให้ยาซ้ำทุก 3 สัปดาห์ และพบว่ายามีการสะสมทั่วร่างกายประมาณ 2.1 เท่า ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $C_{max}$ ), ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุด ( $C_{min}$ ) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลาที่สภาวะคงที่ ( $AUC_{ss}$ )

ของยาเพมโบริซิซูแมบ จะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนตามขนาดยา เมื่อให้ยาในขนาดระหว่าง 2 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

#### 4.2.5 ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผลของความแปรปรวนต่างๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพมโบริซิซูแมบได้ถูกประเมินในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ ในประชากร บัจจุบันดังต่อไปนี้ไม่มีผลต่อการกำจัดยาเพมโบริซิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก: อายุ (ช่วง 15 ถึง 94 ปี) เพศ เชื้อชาติ การทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือปานกลาง การทำงานของตับบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือปานกลาง และปริมาณเนื้ออก ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและการกำจัดยาสนับสนุนการใช้ขนาดยา ไม่ว่าจะ เป็นแบบขนาดยาคงที่หรือขนาดยาตามน้ำหนักตัว ระดับความเข้มข้นของยาเพมโบริซิซูแมบที่ขนาดยาตามน้ำหนักตัว 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเด็ก (ช่วง 2 ถึง 17 ปี) เทียบเคียงได้กับในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในขนาดเดียวกัน

##### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ผลของการทำงานของไตบกพร่องที่มีต่อการกำจัดยาเพมโบริซิซูแมบถูกประเมินโดยการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ ในประชากรผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อย (ค่า GFR < 90 และ  $\geq 60$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) หรือชนิดปานกลาง (ค่า GFR < 60 และ  $\geq 30$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) เทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (ค่า GFR  $\geq 90$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) พบว่าไม่มีความแตกต่างในการกำจัดยาเพมโบริซิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือปานกลางและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องชนิดรุนแรง (ค่า GFR < 30 และ  $\geq 15$  มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.4)]

##### ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ผลของการทำงานของตับบกพร่องที่มีต่อการกำจัดยาเพมโบริซิซูแมบถูกประเมินโดยการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ ใน ประชากรผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดเล็กน้อย (ระดับบิลิรูบินรวม 1.0 ถึง 1.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือ AST มากกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติ) และชนิดปานกลาง (ระดับบิลิรูบินรวม > 1.5 ถึง 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และมีค่า AST อยู่ระดับหนึ่ง) ตามที่ระบุในเกณฑ์นิยามการทำงานของตับบกพร่องที่กำหนดโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (ระดับบิลิรูบินรวมและ AST  $\leq$  ค่าสูงสุดของค่าปกติ) พบว่าไม่มีความแตกต่างในการกำจัดยาเพมโบริซิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดเล็กน้อยหรือชนิดปานกลาง และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษา KEYTRUDA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิดรุนแรง (ระดับบิลิรูบินรวม > 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และมีค่า AST อยู่ระดับหนึ่ง) [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.5)]

## 5. ข้อบ่งใช้

### *มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา*

KEYTRUDA™ (เพมโบริซิซูแมบ) มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ใน ระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ขึ้นไปที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในระยะที่ IIB ระยะที่ IIC หรือ ระยะที่ III ที่ได้รับการผ่าตัดออกทั้งหมด

### *มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Carcinoma)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เพมิตเรกเซด และแพลทินัม มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) แบบ non-squamous ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับคาร์โบพลาติน และพาคลิแทกเซล หรือ nab-paclitaxel มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) แบบ squamous ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว พบว่ามี PD-L1 ปรากฏอยู่บนเซลล์มะเร็ง  $\geq 1\%$  tumor proportion score (TPS) และไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะรุนแรง (Advanced NSCLC) ที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว พบว่ามี PD-L1 ปรากฏอยู่บนเซลล์มะเร็งของผู้ป่วย  $\geq 1\%$  TPS และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือ ALK ในเซลล์มะเร็ง ควรได้รับการรักษาการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ก่อนได้รับ KEYTRUDA

KEYTRUDA มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก ระยะที่ II ระยะที่ IIIA หรือ ระยะที่ IIIB (T3-4N2) ที่สามารถผ่าตัดได้ โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม สำหรับเป็นการรักษาเสริมก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) และจากนั้นให้เป็นยาเดี่ยวต่อสำหรับเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant treatment)

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะที่ IB (ระยะ T2a ก่อนมะเร็งมีขนาด  $\geq 4$  เซนติเมตร), ระยะที่ II, หรือระยะที่ IIIA และได้รับการผ่าตัดออกทั้งหมด

### *มะเร็งศีรษะและคอ*

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

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ศีรษะและคอชนิด squamous cell (HNSCC) ที่กลับเป็นซ้ำที่อยู่ในระยะแพร่กระจายหรือไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งมีการกำเริบของโรคในช่วงที่ได้รับการรักษาหรือหลังได้รับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

### *มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Classical Hodgkin Lymphoma)*

KEYTRUDA มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (cHL) ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา

### *มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสติไนม์ชนิดปฐมภูมิ (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)*

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

#### *มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ (Urothelial Carcinoma)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเอ็นฟอร์ทูแมบ วีโดทิน (enfortumab vedotin) มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มซิสพลาติน

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือระยะแพร่กระจายที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มซิสพลาติน และผู้ป่วยที่มี PD-L1 ปรากฏอยู่บนมะเร็งอยู่  $\geq 10$  ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว หรือใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมโดยไม่คำนึงถึงการปรากฏของ PD-L1

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

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

#### *มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric Cancer)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มฟลูออโรไพริมิดีนและกลุ่มแพลทินัม มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรก ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือมะเร็งที่รอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (GEJ) ชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา ที่มีผลการตรวจเฮอรัทเป็นลบ (HER2-negative) ระยะลุกลามเฉพาะที่ ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย

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

#### *มะเร็งหลอดอาหาร (Esophageal Cancer)*

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

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำ หรือระยะแพร่กระจายที่มี PD-L1 ปรากฏบนเซลล์มะเร็ง  $\geq 10$  ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive

Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว และสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) มาก่อน 1 แผนการรักษา

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารระยะลุกลามเฉพาะที่ที่กลับเป็นซ้ำ หรือระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) มาก่อน 2 แผนการรักษาหรือมากกว่า

#### *มะเร็งที่มี Microsatellite Instability สูง (MSI-H Cancer)*

KEYTRUDA มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของยีนที่มีหน้าที่ตรวจสอบความถูกต้องและซ่อมแซมความผิดปกติในระหว่างการสังเคราะห์สาย ดีเอ็นเอ (dMMR) ตามวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว ที่มีการลุกลามมากขึ้นภายหลังการรักษาก่อนหน้านี้ และไม่มีความเลือกอื่นในการรักษาที่น่าพอใจ

#### *มะเร็งลำไส้ (Colorectal Cancer)*

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

#### *มะเร็งตับ (Hepatocellular Carcinoma)*

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

#### *มะเร็งท่อน้ำดี (Biliary Tract Carcinoma)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา gemcitabine and cisplatin มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี (BTC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย

#### *มะเร็งปากมดลูก (Cervical Cancer)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีและรังสีบำบัด (CRT) มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีความเสี่ยงสูงและอยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยมีหรือไม่มีการใช้ bevacizumab มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่มีการคงอยู่ของโรค กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย ที่มี PD-L1 ปรากฏบนเซลล์มะเร็ง  $\geq 1$  ด้วยวิธีการประเมินแบบ Combined Positive Score (CPS) ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว และมีการกำเริบของโรคในขณะที่รักษาหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

#### *มะเร็งเนื้อเยื่อไต (Renal Cell Carcinoma)*

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา axitinib มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตระยะลุกลาม (RCC)

KEYTRUDA เมื่อใช้ร่วมกับยา lenvatinib มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเป็นแผนแรกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไต ระยะลุกลาม (RCC)

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไต (RCC) ที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูงหรือสูงหลังจากผ่าตัดไตออก หรือหลังจากผ่าตัดไตออกพร้อมกับผ่าตัด มะเร็งที่มีการแพร่กระจาย

#### *มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial Carcinoma)*

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

KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะลุกลามที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือ dMMR ตามวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว ที่มีการกำเริบของโรคหลังจากได้รับการรักษา ด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) ในทุกสถานการณ์และไม่สามารถรับการผ่าตัดเพื่อการรักษา (Curative surgery) หรือไม่สามารถรับรังสีรักษา

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

KEYTRUDA มีข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) โดยไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย ด้วยวิธีการประเมินมะเร็งที่มีลักษณะเป็นก้อน solid tumor [ $\geq 10$  mutations/megabase (mut/Mb)] ตามที่ได้มีการตรวจสอบแล้ว ในผู้ที่มีการกำเริบของโรค หลังจากได้รับการรักษาก่อนหน้านี้หรือหลังจากได้รับการรักษามะเร็งแบบทางเลือกแล้วได้ผลไม่น่าพอใจ

#### *มะเร็งเต้านมชนิด Triple-Negative Breast Cancer*

KEYTRUDA มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ระยะเริ่มแรก ที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง โดยใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังจากการผ่าตัดให้ใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

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

## **6. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา**

### **6.1 ทั่วไป**

#### **การเลือกผู้ป่วย**

หากมีการระบุข้อบ่งชี้ที่เฉพาะเจาะจง 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 สำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อน 2 แผนการรักษาหรือมากกว่า หากตรวจไม่พบการแสดงออกของ PD-L1 ในตัวอย่างที่มีเก็บไว้ ขอให้ตัดชิ้นเนื้อมะเร็งสำหรับตรวจ PD-L1 หากสามารถทำได้

ทั้งนี้ควรมีการประเมินระยะของมะเร็ง MSI-H หรือ MMR ด้วยวิธีที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว

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

เนื่องจากอาจมีการกลายพันธุ์ของ dMMR ในหน่วยย่อย และ MSI เกิดขึ้นในเนื้องอกสมองกลิโอมาชนิด high grade ในระหว่างที่ได้รับยา temozolomide ดังนั้นแนะนำให้ทดสอบสาร TMB-H, MSI-H และ dMMR ในสิ่งส่งตรวจต่างๆ ที่ได้รับมาตั้งแต่ต้น 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 ที่แนะนำในผู้ใหญ่สำหรับมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาหรือมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก ที่เคยได้รับการรักษา คือ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

สำหรับใช้ร่วมกับยาอื่น โปรดอ่านเอกสารกำกับยาสำหรับยาที่ใช้ร่วมในการรักษา เมื่อบริหารยา KEYTRUDA ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ควรให้ยา KEYTRUDA เป็นลำดับแรก

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ enfortumab vedotin ควรให้ยา KEYTRUDA หลังยา enfortumab vedotin เมื่อต้องให้ยาในวันเดียวกัน

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ enfortumab vedotin ขนาดยาเริ่มต้นของ enfortumab vedotin ที่แนะนำคือ 1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (สูงสุดไม่เกิน 125 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 100 กิโลกรัมขึ้นไป) โดยให้เป็นสารละลายสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 และ 8 ของรอบการรักษา 21 วัน จนกว่าจะมีการกำเริบของโรคหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้



สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อโตที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib โปรดอ่านเอกสารกำกับยา สำหรับขนาดยาของ axitinib เมื่อใช้ร่วมกับยา KEYTRUDA ควรพิจารณาเพิ่มขนาดยา axitinib ให้สูงกว่าขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มิลลิกรัม โดยให้ทุก 6 สัปดาห์ หรือนานกว่านั้น

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกและผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อโตที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ขนาดยาเริ่มต้นของ lenvatinib ที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งจนกว่าจะมีการกำเริบของโรคหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA จนกว่าจะมีการกำเริบของโรคหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ โดยพบการตอบสนองที่ไม่ได้เป็นไปตามรูปแบบปกติ (Atypical response) (กล่าวคือ ขนาดเนื้องอกโตขึ้นชั่วคราวในตอนเริ่มต้น หรือมีรอยโรคใหม่ขนาดเล็กเกิดขึ้นในช่วงเดือนแรกๆ แต่ขนาดเนื้องอกเล็กลงในเวลาต่อมา) ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่และมีหลักฐานเบื้องต้นที่แสดงถึงการกำเริบของโรค ควรได้รับการรักษาจนกว่าจะได้รับการยืนยันว่ามีการกำเริบของโรคจริง

สำหรับใช้เป็นการรักษาเสริมของมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) หรือมะเร็งเนื้อเยื่อโต ควรให้ยา KEYTRUDA เป็นระยะเวลานานถึงหนึ่งปี หรือจนกว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้

สำหรับการรักษาก่อนทำการผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัด (neoadjuvant and adjuvant treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก ที่สามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาก่อนทำการผ่าตัด โดยการให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หรือจนกว่าจะมีการกำเริบของโรค จนหมดโอกาสทำการผ่าตัดหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ แล้วตามด้วยการรักษาหลังผ่าตัด โดยให้ยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยว เป็นระยะเวลา 39 สัปดาห์ 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 หรือจนกว่าจะมีการกำเริบของโรคจนหมดโอกาสทำการผ่าตัด หรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ ตามด้วยการรักษาหลังผ่าตัดโดยให้ยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยวในขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 3 สัปดาห์จำนวน 9 ครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัมทุก 6 สัปดาห์จำนวน 5 ครั้ง หรือจนกว่าจะมีการกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคจนหมดโอกาสทำการผ่าตัดหรือเกิดพิษที่ไม่สามารถทนได้ ที่เกิดจากยา KEYTRUDA ซึ่งให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนทำการผ่าตัด ไม่ควรได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยวภายหลังผ่าตัด

### การปรับขนาดยา

ไม่มีคำแนะนำสำหรับการลดขนาดยา KEYTRUDA ข้อปฏิบัติในกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา โดยระงับการให้ยาหรือหยุดให้ยา KEYTRUDA แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: การปรับขนาดยาที่แนะนำ [ดูหัวข้อ ค่าเดือนและข้อควรระวัง (8)]

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	ระดับความรุนแรง	การปรับขนาดยา
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*
	AST หรือ ALT >5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือบิลิรูบินรวม >3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ	หยุดใช้ยาอย่างถาวร

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	ระดับความรุนแรง	การปรับขนาดยา
	สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปสู่ระดับที่เริ่มการรักษาด้วยค่า AST หรือ ALT ที่เพิ่มอยู่ในระดับปานกลาง (ระดับ 2) หากค่า AST หรือ ALT เพิ่มขึ้น $\geq 50\%$ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและเป็นเวลานาน $\geq 1$ สัปดาห์	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ตับอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน/เป็นโรคมาเร็งระดับ	AST หรือ ALT ที่แรกรับ $< 2$ เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และเพิ่มขึ้น $\geq 5$ เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ; AST หรือ ALT ที่ค่าเริ่มต้น $\geq 2$ เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และเพิ่มขึ้น $> 3$ เท่าของค่าเริ่มต้น หรือ ค่า AST หรือ ALT $> 500$ U/L โดยไม่ขึ้นกับค่าเริ่มต้น  บิลิรูบินรวมที่ค่าเริ่มต้น $< 1.5$ มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเพิ่มขึ้น $> 2$ มิลลิกรัม/เดซิลิตร; บิลิรูบินรวมที่ค่าเริ่มต้น $\geq 1.5$ มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเพิ่มขึ้น $\geq 2$ เท่าของค่าเริ่มต้น หรือบิลิรูบินรวม $> 3.0$ มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่ขึ้นกับค่าเริ่มต้น	ระงับการให้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	ALT $> 20$ เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ; Child Pugh score $\geq 9$ 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	ระงับการให้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*
	ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (ระดับ 4) หรือยืนยันว่าเป็น SJS หรือ TEN	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ	ขึ้นกับความรุนแรงและชนิดของปฏิกิริยา (ระดับ 2 หรือ 3)	ระงับการให้ยา จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1*

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	ระดับความรุนแรง	การปรับขนาดยา
	กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบรุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4) สมองอักเสบ หรือ กลุ่มอาการ Guillain-Barré	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
	เป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) หรือ เกิดการกลับเป็นซ้ำใน ระดับรุนแรง (ระดับ 3)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ	รุนแรงหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 3 หรือ 4)	หยุดใช้ยาอย่างถาวร

หมายเหตุ: ระดับความรุนแรงของภาวะความเป็นพิษใช้เกณฑ์นิยามสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่ กำหนดโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (NCI-CTCAE เวอร์ชัน 4)

\* ควรหยุดให้ยา KEYTRUDA อย่างถาวร หากขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่สามารถลดได้ถึง  $\leq 10$  มิลลิกรัม ของเพรดนิโซนหรือขนาดต่อวันที่เทียบเท่ากัน ภายใน 12 สัปดาห์ หรือภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยา ไม่สามารถทุเลาลงจนถึงระดับ 0-1 ภายใน 12 สัปดาห์หลังจากการให้ยา KEYTRUDA โดสสุดท้าย

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดซอดจ์กิน (cHL) หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเมดิแอสติแนม ชนิดปฐมภูมิที่ถือต่อการรักษา (PMBCL) ที่เกิดภาวะความเป็นพิษต่อกระแสเลือดระดับ 4 ควรระงับการให้ยา KEYTRUDA จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงจนถึงระดับ 0-1

ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่กำลังรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับยา axitinib:

- หาก ALT หรือ AST  $\geq 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ แต่  $< 10$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ และบิลิรูบินรวมไม่  $\geq 2$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ระงับการให้ยาทั้ง KEYTRUDA และ axitinib จนกระทั่งปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทุเลาลงถึงระดับ 0-1 พิจารณาให้การรักษาดังกล่าวด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หลังจากการฟื้นตัว พิจารณาทดลองเริ่มให้ยาอีกครั้งด้วยยาหนึ่งชนิด หรือ ทดลองให้ยาทั้งสองชนิดอีกครั้งแบบเป็นลำดับ (sequential rechallenge) หากทดลองให้ยา axitinib อีกครั้ง ให้พิจารณาลดขนาดยา axitinib ตามเอกสารกำกับยาของ axitinib
- หาก ALT หรือ AST  $\geq 10$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หรือ  $> 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ร่วมกับบิลิรูบินรวม  $\geq 2$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ หยุดใช้ยา KEYTRUDA และ axitinib อย่างถาวร และพิจารณาให้การรักษาดังกล่าวด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

เมื่อให้ยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ข้อปฏิบัติในกรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา โดยระงับการให้ยาหนึ่งชนิดหรือทั้งสองชนิด หรือลดขนาดยาหรือหยุดยา lenvatinib ตามความเหมาะสม ไม่มีคำแนะนำสำหรับการลดขนาดยา KEYTRUDA

คำแนะนำในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา lenvatinib ให้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของ lenvatinib คำแนะนำในการลดขนาดยา lenvatinib เมื่อใช้เพื่อรักษามะเร็งเนื้อเยื่อไตและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก แสดงไว้ในตารางที่ 2 สำหรับข้อมูลเรื่องค่ากลางของปริมาณยาและระยะเวลาที่ได้รับยา lenvatinib ในข้อบ่งใช้รักษามะเร็งเนื้อเยื่อไต โปรดดูหัวข้อ 12 [ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12)]

**ตารางที่ 2 คำแนะนำในการลดขนาดยา lenvatinib ในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์**

ข้อบ่งชี้	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
มะเร็งเยื่อโพรง มดลูก	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 ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตหรือมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกและมีการทำงาน ของไตบกพร่องชนิดรุนแรง (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 ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อไตหรือมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกและมีการทำงาน ของตับบกพร่องชนิดรุนแรง (การทำงานของตับอยู่ในระดับ Child-Pugh C) คือ 10 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้ง สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อดับจากยา lenvatinib ให้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของ lenvatinib

#### การเตรียมและวิธีการใช้ยา

- เก็บให้พ้นแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า
- ทำให้ขวดยาฉีด KEYTRUDA มีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง
- ก่อนเจือจางยา สามารถนำขวดยาฉีดออกมาจากตู้เย็นได้ (อุณหภูมิเท่ากับหรือต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส) เป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมง
- ควรตรวจสอบผลิตภัณฑ์ยาฉีดด้วยตาเปล่าก่อนนำไปใช้ เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีอนุภาคอื่นเจือปนหรือสี เปลี่ยนไป KEYTRUDA เป็นสารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน หากพบว่าเหมือนอนุภาคอื่นเจือปน ให้ทิ้งขวดยานั้น
- ดูด KEYTRUDA ในปริมาตรที่ต้องการจนถึง 4 มิลลิลิตร (100 มิลลิกรัม) และเติมลงในถุงสำหรับให้ยาทาง หลอดเลือดดำ ซึ่งบรรจุสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ หรือ 5% กลูโคส (เด็กโทรส) เพื่อเตรียมสารละลาย เจือจางที่มีความเข้มข้นสุดท้ายอยู่ในช่วง 1 ถึง 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ผสมสารละลายเจือจางโดยพลิกถุง กลับไปมาเบาๆ
- ห้ามแช่แข็งสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ
- ผลิตภัณฑ์นี้ไม่มีสารกันเสีย จึงควรรีบใช้ผลิตภัณฑ์ที่เจือจางแล้วทันที หากยังไม่ได้ใช้ในทันที อาจเก็บ สารละลาย KEYTRUDA ที่เจือจางแล้วไว้ที่อุณหภูมิห้องได้เป็นเวลานาน 6 ชั่วโมง ทั้งนี้อาจเก็บสารละลาย KEYTRUDA ที่เจือจางแล้วไว้ในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียสได้ แต่เวลารวมทั้งหมดนับตั้งแต่เจือจาง KEYTRUDA จนเสร็จสิ้นการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำไม่ควรเกิน 96 ชั่วโมง หากแช่เย็น ให้นำขวดยาฉีด และ/หรือถุงสำหรับให้ยาทางหลอดเลือดดำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนใช้

- อาจเห็นอนุภาคโปรตีนกึ่งโปร่งแสงจนถึงสีขาวในสารละลายที่เจือจางแล้วให้สารละลายโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลานาน 30 นาที โดยการใช้ตัวกรองที่มีมาพร้อมกับเวชภัณฑ์ หรือที่ใส่เพิ่มเข้าไปซึ่งมีขนาดรูพรุน 0.2 ถึง 5 ไมโครเมตร จับกับโปรตีนน้อย ไม่มีสารก่อไข่และปราศจากเชื้อ
- ห้ามให้ร่วมกับยาอื่นโดยการใช้สายสำหรับหยดยาอันเดียวกัน
- ทิ้งยาที่ไม่ได้ใช้ที่เหลืออยู่ในขวดยาฉีด

## 6.2 ผู้ป่วยเด็ก

สำหรับมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งเม็ดแอสติโน้ม ชนิดปฐมภูมิ มะเร็งที่มี MSI-H หรือ dMMR 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/หรือการรักษาแบบประคับประคอง ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่กระทบระบบร่างกายมากกว่าหนึ่งสามารถเกิดได้ในคราวเดียวกัน

สำหรับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่สงสัย ควรมั่นใจว่ามีการประเมินอย่างเพียงพอ เพื่อยืนยันสาเหตุของโรคหรือตัดสาเหตุอื่นออก ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ให้ระงับการใช้ KEYTRUDA และพิจารณาให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากอาการดีขึ้นจนอยู่ในระดับ 1 หรือน้อยกว่า ให้ค่อยๆ เริ่มลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงและลดขนาดยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ตามข้อมูลที่มีอย่างจำกัด ที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันด้วยการใช้ยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ ควรพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันทั่วร่างกายตัวอื่น จะเริ่มใช้ KEYTRUDA อีกครั้งหากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ยังคงอยู่ในระดับ 1 หรือน้อยกว่าโดยค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง แต่ถ้ามึเหตุการณอื่นที่เป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกิดขึ้นให้หยุดใช้ KEYTRUDA ถาวร [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และอาการไม่พึงประสงค์ (12.1)]

#### ปอดอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

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

#### ลำไส้ใหญ่อักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

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

#### ตับอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

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 ลดขนาดยามา) และระงับหรือหยุดใช้ KEYTRUDA โดยพิจารณาจากความรุนแรงของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]

#### ไตอักเสบที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

พบรายงานการเกิดไตอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA [ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)] ควรเฝ้าสังเกตการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตและตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สำหรับโรคที่อยู่ในระดับ 2 หรือ

มากกว่า (ขนาดยาเริ่มต้น คือ เพรดนิโซน 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือเทียบเท่า และค่อยๆ ลดขนาดยาลงมา) ระวังการใช้ KEYTRUDA สำหรับโรคไตอักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) และหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวร สำหรับโรคไตอักเสบระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]

#### ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

พบรายงานภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (ปฐมภูมิและทุติยภูมิ) ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA พบรายงานการเกิดภาวะต่อมไต้สมองอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA [ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์ (12.1)] ควรเฝ้าสังเกตอาการแสดงและอาการของภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง และภาวะต่อมไต้สมองอักเสบ (รวมถึงภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมไต้สมอง) และตัดสาเหตุอื่นออก ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อรักษาภาวะซึ่ง เป็นผลให้ต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอ และให้ฮอร์โมนอื่นๆ ทดแทนตามที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ระวังการใช้ KEYTRUDA สำหรับภาวะต่อมไต้สมองอักเสบระดับปานกลาง (ระดับ 2) ระวังหรือหยุดใช้ KEYTRUDA สำหรับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง หรือภาวะต่อมไต้สมองอักเสบระดับรุนแรง (ระดับ 3) หรือเป็นอันตรายถึงชีวิต (ระดับ 4) [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันข้างต้น]

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

พบรายงานความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ซึ่งรวมถึงภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำและต่อมไทรอยด์อักเสบ ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA และสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาระหว่างการรักษา ดังนั้นจึงควรเฝ้าสังเกตการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อมไทรอยด์ (ตอนเริ่มรักษา ระหว่างการรักษาเป็นระยะๆ และขึ้นอยู่กับ การประเมินทางคลินิก) และอาการและอาการแสดงทางคลินิกของความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำอาจรักษาได้ด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทนโดยไม่ต้องระงับการรักษาและไม่ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินอาจรักษาได้ตามอาการ และระวังหรือหยุดใช้ 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 การที่จะระงับการใช้หรือหยุดยา 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 ในการศึกษาศึกษา คีย์โนต์-001 คีย์โนต์-002 คีย์โนต์-006 และคีย์โนต์-010: ผื่นงูสวัดชั้นกลางอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ กลุ่มอาการ Guillain-Barré ตับอ่อนอักเสบ สมองอักเสบ โรคซาคอยด์ (sarcoidosis) กลุ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenic syndrome) / โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) รวมถึงอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่แย่ง ไชสันหลังอักเสบ (myelitis) หลอดเลือดอักเสบ ภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ (hypoparathyroidism) ภาวะอาหารอักเสบและภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก พบรายงานต่อไปนี้จากการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ของ KEYTRUDA หรือ ภายหลังจากจำหน่ายยาสู่ท้องตลาด: กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ท่อน้ำดีอักเสบแข็ง และภาวะขาดเอนไซม์จากตับอ่อน (exocrine pancreatic insufficiency)

พบรายงานจากการศึกษาทางคลินิกหรือการใช้ภายหลังจำหน่ายสู่ท้องตลาดถึงกรณีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งพบรุนแรงบ้าง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ภายหลังจากจำหน่ายยาสู่ท้องตลาด 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 ในผู้ป่วยที่มีประวัติการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ด้วยเซลล์ของผู้อื่น (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 [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1) และเอกสารกำกับยา axitinib]

**การให้ KEYTRUDA ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนาส็อกและเดกซ์ซามิทาโซน เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมา (multiple myeloma)**

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม 2 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา (multiple myeloma) ซึ่งยังไม่มีการใช้ยาในโรคนี้นี้สำหรับแอนติบอดียับยั้ง PD-1 หรือ PD-L1 พบว่า การให้ KEYTRUDA ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนุาล็อก และเดกซ์ซามิทาโซน ทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้แอนติบอดียับยั้ง PD-1 หรือ PD-L1 ร่วมกับทาลิโดไมด์ อนุาล็อก และเดกซ์ซามิทาโซน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา (multiple myeloma) นอกเหนือจากการทดลองทางคลินิกแบบควบคุม

### ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ

พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำที่รุนแรง รวมถึงภาวะภูมิไวเกินและ เกิดการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ในผู้ป่วย 6 (0.2%) จาก 2799 คน ที่ได้รับ KEYTRUDA ในการศึกษา คีย์โนต-001 คีย์โนต-002 คีย์โนต-006 และคีย์โนต-010 โดยหากเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ ที่รุนแรงแล้วให้หยุดหยุดยาและหยุดใช้ KEYTRUDA อย่างถาวร [ดูหัวข้อ ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา (6.1)] ส่วนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำชนิดเล็กน้อยหรือปานกลางอาจยังคงได้รับ KEYTRUDA ต่อไปภายใต้การติดตามอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้อาจพิจารณาให้ยาลดไข้และยาแก้แพ้ก่อนหยุดยาได้

## 9. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง KEYTRUDA กับยาอื่นในด้านเภสัชจลนศาสตร์อย่างเป็นทางการ แต่เนื่องจาก ยาเพมโบริซิซูแมบถูกกำจัดออกจากระบบไหลเวียนเลือดผ่านทางแคแทบอลิซึม (catabolism) จึงคาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับแคแทบอลิซึม

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายหรือยากดภูมิคุ้มกันก่อนเริ่มใช้ KEYTRUDA เพราะจะมีผลรบกวนเภสัชพลศาสตร์และประสิทธิผลของ KEYTRUDA อย่างไรก็ตามสามารถให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายหรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ภายหลังเริ่มใช้ KEYTRUDA เพื่อรักษาปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันได้ [ดูหัวข้อ ค่าเดือนและข้อควรระวัง (8)] ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถใช้เป็นยาที่ให้ก่อนการรักษา (premedication) เมื่อใช้ยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่นเดียวกับการให้ยาต้านการอาเจียน เพื่อป้องกัน และ/หรือบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

## 10. การให้ยาในประชากรพิเศษ

### 10.1 สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาเพมโบริซิซูแมบในสตรีมีครรภ์ อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาผลของยาเพมโบริซิซูแมบต่อการสืบพันธุ์ ในสัตว์ทดลอง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการขัดขวางการส่งสัญญาณผ่านทางลิแกนด์ PD-L1 ในโมเดลหนูที่มีการตั้งท้องซึ่งทำลายความทนของลูกอ่อนในท้องและมีผลทำให้เกิดการสูญเสียลูกอ่อนในท้องเพิ่มขึ้น จากพื้นฐานกลไกการออกฤทธิ์ ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นความเสี่ยงว่าการใช้ KEYTRUDA ในระหว่างการตั้งครรภ์อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ รวมถึงเพิ่มอัตราการแท้งหรืออัตราตายคลอด (stillbirth) เป็นที่ทราบกันว่าอิมมูโนโกลบูลิน G4 ในคน (Human IgG4) ส่งผ่านทางรกและยาเพมโบริซิซูแมบเป็นอิมมูโนโกลบูลิน G4 (IgG4) ตัวหนึ่ง ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ยาเพมโบริซิซูแมบจะถูกส่งจากแม่สู่ทารกในครรภ์ที่กำลังพัฒนา จึงไม่แนะนำให้ใช้ KEYTRUDA ในระหว่างตั้งครรภ์ยกเว้นมีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วย KEYTRUDA และหลังได้รับ KEYTRUDA ครั้งสุดท้ายเป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือน

### 10.2 สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า KEYTRUDA ถูกขับออกทางน้ำนมคนหรือไม่ แต่เนื่องจากมียาจำนวนมากถูกขับออกทางน้ำนมคน ดังนั้นการตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตรหรือหยุดใช้ KEYTRUDA หรือไม่นั้นควรพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรและ ประโยชน์ของการรักษาด้วย 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 มีการกลับเป็นซ้ำหรือต้องการรักษา 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 ความเข้มข้นของยาเพมโบริซิซูแมบในผู้ป่วยเด็ก เทียบเคียงได้กับความเข้มข้นของยาที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในขนาดเดียวกัน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์

รูปแบบความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กเหมือนกับที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพมโบริซิซูแมบ อาการไม่พึงประสงค์ ที่พบบ่อย (มีรายงานอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยเด็ก) คือ มีไข้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดท้อง โลหิตจางและ ไอ

ประสิทธิผลสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดซอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ มะเร็งที่มี MSI-H หรือ dMMR และมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง (TMB-H) ประมาณการจากผลลัพธ์ในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ ที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งผิวหนัง และสนับสนุนโดยข้อมูลจากการศึกษา KEYNOTE- 051

## 11. การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ดูหัวข้อ 10.1 สตรีมีครรภ์ และ 10.2 สตรีระหว่างให้นมบุตร

## 12. อาการไม่พึงประสงค์

### 12.1 ประสพการณ์จากการทดลองทางคลินิก

ความปลอดภัยของ KEYTRUDA ได้รับการประเมินในผู้ป่วย 2799 ราย ในการศึกษาที่มีการควบคุมและไม่มี การควบคุม 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 ทั้งนี้พบ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่สัมพันธ์กับการรักษาจนถึง 90 วันหลังได้รับยาครั้งสุดท้ายเกิดขึ้นใน 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคปอดอักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบ ท้องเสีย และไข้

**ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน [ดูหัวข้อ ค่าเดือนและข้อควรระวัง (8)]:**

รายงานการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งได้จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนัง เมลาโนมา และมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กจำนวน 2799 คน พบว่าข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วย ที่เป็นมะเร็ง ผิวหนังเมลาโนมาและมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กโดยทั่วไปนั้นคล้ายกัน ตารางที่ 3 แสดงอัตราเกิดปฏิกิริยาไม่พึง ประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันตามระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA

ตารางที่ 3: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์	KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ หรือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ จำนวน 2799 คน				
	ทุกระดับ ความรุนแรง (%)	รุนแรงระดับ 2 (%)	รุนแรงระดับ 3 (%)	รุนแรงระดับ 4 (%)	รุนแรงระดับ 5 (%)
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ*	8.5	6.2	0.1	0	0
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงาน เกิน†	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
ภาวะต่อมไธสมองอักเสบ	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 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดซอดจ์กิน (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%

‡ ในการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละคนที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว (จำนวน 2602 คน) อุบัติการณ์ของการเกิดโรคปอดอักเสบ (ทุกระดับความรุนแรง) อยู่ระหว่าง 3.8% ถึง 8.3% ส่วนในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดซอดจ์กิน (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

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

โรคต่อมไทรอยด์: 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 ระยะเวลากลางในการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (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) ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินทำให้ผู้ป่วย 4 คน (0.1%) หยุดใช้ KEYTRUDA และมีผู้ป่วย 7 คนหายจากภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน 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 ในการศึกษา คีย์โนต-006 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (พบบ่อยอย่างน้อย 15% ของผู้ป่วย) คือ อาการปวดข้อและไอ

ตารางที่ 4: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Ipilimumab (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3]) (การศึกษาศัลยกรรม-006)

	KEYTRUDA 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 หรือ 3 สัปดาห์ จำนวน 555 คน		Ipilimumab 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 256 คน	
	ทุกระดับ ความรุนแรง (%)	รุนแรงระดับ 3* (%)	ทุกระดับ ความรุนแรง (%)	รุนแรงระดับ 3* (%)
<b>ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>				
ปวดข้อ	18	0	10	1
ปวดหลัง	12	1	7	1
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะอื่นระหว่างปอด</b>				
ไอ	17	0	7	0
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>				
ผิวหนังขาว	11	0	2	0

\* จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น  $\geq 10\%$  เหล่านี้ ไม่พบรายงาน  
เหตุการณ์ที่รุนแรงระดับ 4

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

ตารางที่ 5 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาศึยโน้ต-002)

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

\* จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น  $\geq 10\%$  เหล่านี้ ไม่พบรายงานเหตุการณ์ที่รุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่พบรายงานภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่รุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วยคนหนึ่งที่ได้รับเคมีบำบัด

กล่าวโดยรวม ยานี้มีข้อมูลความปลอดภัยคล้ายกันในทุกขนาดยาและคล้ายกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา ipilimumab มาก่อน และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา ipilimumab

#### *มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัด*

ผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 969 รายที่เข้าร่วมในการศึกษาศึยโน้ต-716 และผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 1019 รายที่เข้าร่วมการศึกษาศึยโน้ต-054 มีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะแพร่กระจายหรือไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

#### *มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก*

##### *การรักษาโดยให้ร่วมกับยาอื่น*

ตารางที่ 6 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA เหมิเทรกเซต และยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม จากการศึกษาศึยโน้ต-189 สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ร่วมกับ carboplatin และ paclitaxel หรือ nab-paclitaxel จากการศึกษาศึยโน้ต-407 ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยจากการศึกษาศึยโน้ต-189 ยกเว้น ผมร่วง (พบ 46%) และ ปวดข้อ (พบ 21%)

ตารางที่ 6: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับเพมีเทรกเซตและยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับเพมีเทรกเซตและยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง]

หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษา คีย์โนต์-189)

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

\* แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

การรักษาก่อนทำการผ่าตัดและภายหลังการผ่าตัด (neoadjuvant and adjuvant treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่สามารถผ่าตัดได้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่สามารถผ่าตัดได้ ที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม สำหรับเป็นการรักษาก่อนทำการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) และมีการให้ต่อแบบยาเดี่ยว สำหรับเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant treatment) ในการศึกษา คีย์โนต์-671 พบว่าโดยรวมแล้วมีความคล้ายคลึงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในการวิจัยทางคลินิกโครงการอื่น ๆ ที่ศึกษามะเร็งชนิดต่าง ๆ

เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว

ตารางที่ 7 สรุปเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA จากการศึกษา คีย์โนต์-042 พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (พบบ่อยน้อย 15% ของผู้ป่วย) คือ หายใจลำบากและไอ สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA ทั้งที่พบในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจากการศึกษา คีย์โนต์-024 และที่พบในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน จากการศึกษาคีย์โนต์-010 พบว่าคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ KEYTRUDA ในการศึกษา คีย์โนต์-042

ตารางที่ 7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 10% ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการรักษาด้วย KEYTRUDA และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3-5]) (การศึกษา คีย์โนต์-042)



	KEYTRUDA 200 มิลลิกรัม ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 636 คน		Chemotherapy จำนวน 615 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ทุกระดับ ความรุนแรง* (%)	รุนแรงระดับ 3-5 (%)	ทุกระดับ ความรุนแรง (%)	รุนแรงระดับ 3-5 (%)
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะอื่นระหว่างปอด</b>				
หายใจลำบาก	17	2.0	11	0.8
ไอ	16	0.2	11	0.3
<b>ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์</b>				
ภาวะไทรอยด์ ฮอร์โมนต่ำ	12	0.2	1.5	0

\* แบ่งระดับความรุนแรงตาม NCI CTCAE v4.03

#### *การรักษาเสริมสำหรับมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว*

ในการศึกษา KEYNOTE 091 มีผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับการผ่าตัดแล้วและได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA จำนวน 580 ราย พบว่าอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่ได้รับยา KEYTRUDA แบบยาเดี่ยว ยกเว้นแต่ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (พบร้อยละ 21) และภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (พบร้อยละ 11)

#### *มะเร็งอื่นๆ*

##### *เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว*

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตำแหน่งแอสตินัมชนิดปฐมภูมิ มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งที่มี MSI-H หรือ dMMR มะเร็งลำไส้ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ตรวจพบ MSI สูง (MSI-H) หรือ dMMR มะเร็งตับ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีนพันธุกรรมสูง หรือการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเนื้อเยื่อโต โดยทั่วไปคล้ายคลึงกับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาหรือมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

#### *การรักษาโดยให้ร่วมกับยาอื่น*

##### *มะเร็งศีรษะและคอ*

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ศีรษะและคอชนิด squamous cell ที่ได้รับ KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด (แพลทินัมและ 5-FU) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรง (ระดับ 3-4) มากกว่า และมีอุบัติการณ์สูงกว่า (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับซิซทุซิมแมร่วมกับยาเคมีบำบัด (แพลทินัมและ 5-FU) ได้แก่ อ่อนเพลีย (7% เทียบกับ 4.9%) เยื่อบุผิวอักเสบ (10% เทียบกับ 5%) และปากอักเสบ (8% เทียบกับ 3.5%)

##### *มะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะ*

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเยื่อบุผิวทางเดินปัสสาวะที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยา enfortumab vedotin เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปแล้วคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA หรือยา enfortumab vedotin เมื่อให้เป็นยาเดี่ยว ยกเว้นผื่นแดงบนชนิด rash maculo-papular (47% ทุกระดับความรุนแรง; 15% ความรุนแรงระดับ 3) ที่พบมากกว่าที่คาดคิด

### มะเร็งกระเพาะอาหาร

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด (fluoropyrimidine และ platinum) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย โดยมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 สูงกว่า (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัด (fluoropyrimidine และ platinum) ได้แก่ โลหิตจาง (12% เทียบกับ 10%) จำนวนเกล็ดเลือดลดลง (7% เทียบกับ 5%)

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยา trastuzumab และยาเคมีบำบัด (fluoropyrimidine และ platinum) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 20% ของผู้ป่วย โดยมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 สูงกว่า (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) 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 ร่วมกับยาเคมีและรังสีบำบัด (CRT) (cisplatin ร่วมกับการรักษาด้วยการฉายรังสีระยะไกล (EBRT) ตามด้วยการฉายรังสีระยะใกล้ (BT)) พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-5 สูงกว่า (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีและรังสีบำบัด (CRT) ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (13% เทียบกับ 11%)

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม (paclitaxel และ cisplatin) หรือ (paclitaxel และ carboplatin) โดยมีหรือไม่มีการใช้ยา bevacizumab พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-5 สูงกว่า (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยมีหรือไม่มีการใช้ยา 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 (แตกต่างกัน  $\geq 2\%$ ) 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% ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib ในการศึกษาคีย์โน้ต-426 คือ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง อ่อนเพลีย ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ความอยากอาหารลดลง palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome คลื่นไส้ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT, การเพิ่มขึ้นของ AST การออกเสียงลำบาก (dysphonia) ไอ และท้องผูก

ในการศึกษา คีย์โนต์-426 อุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT (20%) และการเพิ่มขึ้นของ AST (13%) ในระดับ 3 และ 4 เกิดขึ้นมากกว่าที่ประมาณการณไว้ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไตที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและได้รับ KEYTRUDA ร่วมกับ axitinib ระยะเวลาของการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT คือ 2.3 เดือน (ช่วง 7 วัน ถึง 19.8 เดือน) ในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ ALT  $\geq 3$  เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (ระดับ 2-4 , จำนวน 116 คน) มี 94% ที่เอนไซม์ ALT คืนสู่ระดับ 0-1 59% ของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ ALT ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ผู้ป่วย 92 ราย (84%) จากผู้ป่วยที่คืนสู่สภาพปกติมีการให้ยาด้วย 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) และค่าเดือนและข้อควรระวัง (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  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาคีย์โนต์-581)**

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 352 คน		Sunitinib จำนวน 340 คน	
	ทุกระดับ ความ รุนแรง* (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)	ทุกระดับ ความ รุนแรง (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร</b>				
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
<b>ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด</b>				
ความดันโลหิตสูง	55	28	41	19
<b>ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ</b>				
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	47	1.4	26	0
<b>ความผิดปกติของแม่แทนอลิซิมและโภชนาการ</b>				
ความอยากอาหารลดลง	40	4.0	31	1.5
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะอื่นระหว่างปอด</b>				
ความผิดปกติของเสียง (dysphonia)	30	0	4.1	0
<b>การตรวจสอบในห้องปฏิบัติการ</b>				
น้ำหนักลด	30	8	9	0.3
<b>ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ</b>				

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 352 คน		Sunitinib จำนวน 340 คน	
	ทุกระดับ ความ รุนแรง* (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)	ทุกระดับ ความ รุนแรง (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์				
ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)	30	8	13	2.9
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>				
ผื่น	27	3.7	14	0.6
<b>ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>				
ปวดข้อ	28	1.4	15	0.3
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>				
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 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ที่ได้รับการรักษาด้วยยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib ในการศึกษา KEYNOTE-146 คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยจากการศึกษา KEYNOTE-775

**ตารางที่ 9: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับ lenvatinib และมีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา doxorubicin หรือ paclitaxel (แต่ละกลุ่มการรักษาแตกต่างกัน  $\geq 5\%$  [ทุกระดับความรุนแรง] หรือ  $\geq 2\%$  [รุนแรงระดับ 3-4]) (การศึกษาศูนย์โน้ต-775)**

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 406 คน		Doxorubicin or paclitaxel จำนวน 388 คน	
	ทุกระดับ ความ รุนแรง† (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)	ทุกระดับ ความ รุนแรง† (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)
<b>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์*</b>				
<b>ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด</b>				
ความดันโลหิตสูง	64	37.9	5.2	2.3
<b>ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ</b>				
ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	57	1.2	0.8	0
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร</b>				
ท้องเสีย	54	8 <sup>‡</sup>	20	2.1
คลื่นไส้	50	3.4	46	1.3
อาเจียน	37	2.7	21	2.3

	KEYTRUDA + lenvatinib จำนวน 406 คน		Doxorubicin or paclitaxel จำนวน 388 คน	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์*	ทุกระดับ ความ รุนแรง† (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)	ทุกระดับ ความ รุนแรง† (%)	รุนแรง ระดับ 3-4 (%)
ปวดท้อง	20	2.5	14	1.3
<b>ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ</b>				
ความอยากอาหารลดลง	45	8‡	21	0.5
<b>การตรวจสอบในห้องปฏิบัติการ</b>				
น้ำหนักลด	34	10	6	0.3
ระดับเอนไซม์ ALT สูงขึ้น	21	4.6	5	0.8
<b>ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติที่เกิดบริเวณที่หย่า</b>				
อ่อนเพลีย	33	5	28	3.1
อ่อนแรง	24	6	24	3.9
<b>ความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>				
ปวดข้อ	31	1.7	8	0
<b>ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ</b>				
ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)	29	5	2.8	0.3
<b>การติดเชื้อ</b>				
การติดเชื้อของระบบ ทางเดินปัสสาวะ	26	3.9	10	1.0
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>				
ปวดศีรษะ	25	0.5	9	0.3
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอกและอวัยวะอื่นระหว่างปอด</b>				
ความผิดปกติของเสียง (dysphonia)	23	0	0.5	0
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>				
ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า (Palmar-plantar erythrodysesthesia 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

ตัน (โดยแต่ละอาการพบร้อยละ 1.0) ทั้งนี้อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาของยา lenvatinib ในส่วนที่เป็นข้อมูลการหยุดใช้ยา

การระงับใช้ยา KEYTRUDA, lenvatinib หรือทั้งสองชนิดเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบใน 69% ของผู้ป่วย โดยที่การระงับใช้ยา KEYTRUDA อยู่ที่ 50% และการระงับใช้ยาทั้งสองชนิดอยู่ที่ 31% ของผู้ป่วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจนส่งผลให้ต้องระงับใช้ยา KEYTRUDA ( $\geq 2\%$ ) 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 เพื่อประเมินผลของการให้ยาในการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative breast cancer (TNBC) ระยะเริ่มแรกที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง โดยใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ภายหลังจากการผ่าตัดให้ใช้เป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องสำหรับการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

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

#### มะเร็งท่อน้ำดี

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับยา KEYTRUDA ร่วมกับยาเคมีบำบัด (gemcitabine และ cisplatin) พบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สูงกว่า ( $\geq 5\%$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้แก่ มีไข้ (26% เทียบกับ 20%) ผื่น (17% เทียบกับ 9%) คัด (15% เทียบกับ 10%) และภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (9% เทียบกับ 2.6%) ทั้งนี้จากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบดังกล่าว พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3-4 ดังนี้ มีไข้ (2.3% เทียบกับ 0.9%) ผื่น (0.6% เทียบกับ 0.4%) คัด (0.0% เทียบกับ 0.0%) และภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (0.2% เทียบกับ 0.0%)

## 12.2 ประสพการณ์หลังจำหน่ายยาสู่ตลาด

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้เกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา KEYTRUDA หลังจำหน่ายยาสู่ตลาด เนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เหล่านี้ถูกรายงานตามความสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบจำนวนแน่นอน มันจึงเป็นไปได้ที่จะประมาณความถี่ 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 ผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด และให้การรักษาตามอาการตามความเหมาะสม

## 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) ในขวดยานีตที่ใช้เพียงครั้งเดียว

**ขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย:** ยานีต KEYTRUDA (สารละลาย): 1 กล่อง บรรจุขวดยานีตชนิดใช้เพียงครั้งเดียวที่มีขนาดยา 100 มิลลิกรัมต่อ 4 มิลลิลิตร (25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 1 ขวด

## 16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

## 17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2566

### คำเตือน :

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ข้อมูลคำเตือนและข้อควรระวังที่เฉพาะเจาะจงกับยานี้และอาการไม่พึงประสงค์เป็นดั่งที่ระบุไว้ [ดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวัง (8) และอาการไม่พึงประสงค์ (12)]