

# 注射用 Keytruda (pembrolizumab) 使用说明书 2014 年第一版

批准日期：2014 年 9 月 4 日；公司：Merck & Co., Inc.

## 第一个 PD-1 阻断药接受监管局批准, 授权加速批准

FDA 的药品评价和研究中心血液学和肿瘤产品室主任 Richard Pazdur 医学博士说：“Keytruda 是自 2011 年第 6 个新黑色素瘤被批准的治疗，黑色素瘤研究中有前途进展的结果，” 这些治疗的许多有不同的作用机制和对有 黑色素瘤患者带来新选择。”

突破性治疗指定， 优先审评和孤儿药物指定。

[http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf)

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/1255141bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1255141bl.pdf)

## 处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 KEYTRUDA 所需所有资料。请参阅 KEYTRUDA 完整处方资料。

注射用 KEYTRUDA® (pembrolizumab)，为静脉注射用

美国初次批准：2014

## 适应证和用途

KEYTRUDA 是一个程序性死亡受体-1 (PD-1)-阻断抗体适用为不可切除的或转移黑色素瘤和伊匹单抗后疾病进展和，如 BRAF V600 突变阳性，一个 BRAF 抑制剂患者的治疗。

根据肿瘤反应率和反应的持久性在加速批准下批准这个适应证。尚未确定在生存或疾病相关症状中改善。对这个适应证的继续批准可能取决于在验证性试验中临床获益的验证和描述。(1)

## 剂量和给药方法

(1) 每 3 周给予 2 mg/kg 作为历时 30 分钟静脉输注。(2.1)

(2) 静脉输注前重建和稀释。(2.3)

## 剂型和规格

为注射：50 mg，为重建在一次性使用小瓶中冰冻干燥粉。(3)

## 禁忌证

无。(4)

## 警告和注意事项

- 免疫介导的不良反应：根据反应的严重程度给予皮质激素。(5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6)
  - 免疫介导的肺炎：对中度不给，和对严重或危及生命肺炎永远终止。(5.1)
  - 免疫介导的结肠炎：对中度不给或严重，和对严重或危及生命结肠炎永远终止。(5.2)
  - 免疫介导的肝炎：监视肝功能中变化。根据肝酶升高严重程度，不给或终止。(5.3)
  - 免疫介导的垂体炎：对中度不给，对严重不给或终止，和对危及生命垂体炎永远终止。(5.4)
  - 免疫介导的肾炎：监视肾功能变化。对中度不给，和对严重或危及生命肾炎永远终止。(5.5)
  - 免疫介导的甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症：监视甲状腺功能变化。对严重不给和对危及生命甲状腺功能亢进永远终止。(5.6)
- 胚胎胎儿毒性：KEYTRUDA 可能致胎儿危害。劝告有生殖潜能女性对胎儿潜在风险。(5.8)

## 不良反应

最常见不良反应(报告在≥20%患者)包括疲劳，咳嗽，恶心，瘙痒，皮疹，食欲减低，便秘，关节痛，和腹泻。(6.1)  
报告怀疑不良反应，联系 Merck Sharp & Dohme Corp., Merck & Co., 公司子公司电话 1-877-888-4231 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

## 特殊人群中使用的

哺乳母亲：终止哺乳或终止 KEYTRUDA。(8.3)

## 完整处方资料

## 1 适应证和用途

KEYTRUDA®(pembrolizumab)适用为有不可切除的或转移黑色素瘤和伊匹单抗后疾病进展和，如 BRAF V600 突变阳性，一个 BRAF 抑制剂患者的治疗[见临床研究(14)]。

在加速批准下根据肿瘤反应率和反应的持久性批准这个适应证。尚未确定 An 在生存或疾病相关症状改善。对这个适应证的继续批准可能取决于在验证性试验中临床获益验证和描述。

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 推荐给药

KEYTRUDA 的推荐剂量是 2 mg/kg 给药作为历时 30 分钟静脉输注每 3 周给予直至疾病进展或不可接受毒性。

### 2.2 剂量调整

对以下任何不给 KEYTRUDA：

- 2 级肺炎[见警告和注意事项(5.1)]
- 2 或 3 级结肠炎[见警告和注意事项(5.2)]
- 症状性垂体炎[见警告和注意事项(5.4)]
- 2 级肾炎[见警告和注意事项(5.5)]
- 3 级 甲状腺功能亢进[见警告和注意事项(5.6)]
- 谷草转氨酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)大于 3 和直至 5 倍正常上限(ULN)或总胆红素大于 1.5 和直至 ULN3 倍。
- 任何其他严重或 3 级治疗-相关不良事件[见警告和注意事项(5.7)]

在患者其不良反应恢复至 0-1 级恢复 KEYTRUDA。

对以下任何永远终止 KEYTRUDA：

- 任何危及生命不良事件
- 3 或 4 级肺炎[见警告和注意事项(5.1)]
- 3 或 4 级肾炎[见警告和注意事项(5.5)]
- AST 或 ALT 大于 5 倍 ULN 或总胆红素大于 3 倍 ULN
- 对有肝转移患者开始治疗有 2 级 AST 或 ALT，如 AST 或 ALT 增加相对于基线大于或等于 50%和持续共至少 1 周
- 3 或 4 级输注-相关反应
- 12 周内不能减低皮质激素剂量至 10 mg 或低于泼尼松[prednisone]或等价物每天
- 持续 2 或 3 级不良反应 KEYTRUDA 末次剂量后 12 周内不恢复至 0-1 级
- 任何严重或 3 级治疗-相关不良事件再发生[见警告和注意事项(5.7)]

### 2.3 制备和给药

#### 制备

- 通过沿着小瓶壁注射注射水添加 2.3 mL 注射用无菌水，USP 和不直接在冻干粉上(造成浓度 25 mg/mL)。
- 为清除泡沫缓慢地旋转小瓶。允许至 5 分钟。不要摇动小瓶。
- 给药前肉眼观察重建溶液是否有颗粒物质和变色。重建 KEYTRUDA 是一个透明至略微不透明，无色至略黄色溶液。如观察到外来颗粒物质不是透明至白色蛋白状颗粒，遗弃重建小瓶。
- 从 KEYTRUDA 小瓶抽吸需要的容积和转移至一个含 0.9%注射用氯化钠，USP 静脉(IV)袋。通过轻轻倒置混合稀释溶液。最终稀释溶液浓度应在 1 mg/mL 至 10 mg/mL 间。
- 遗弃在小瓶中任何未使用部分。

#### 重建和稀释溶液的贮存

产品不含防腐剂。

重建和稀释的 KEYTRUDA 溶液贮存在以下任一：

- 在室温不超过从重建时间 4 个小时。这包括室温贮存重建小瓶，IV 袋中输注溶液的贮存，和输注时间。
- 在冰箱在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F) 共从重建时间不超过 24 小时。如冰箱，允许给药前稀释好溶液至室温。不要冻结。

#### 给药

- 通过一个输注线历时 30 分钟静脉给予含无菌，无-热原，低-蛋白结合 0.2 μm 至 5 μm 在-线或附加的过滤器的输注溶液。

- 不要通过相同输注线共-给予其他药物。

### 3 剂型和规格

注射用：为重建 50 mg 冻干粉在一次性使用小瓶中。

### 4 禁忌证

无。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 免疫介导肺炎

在试验 1 中接受 KEYTRUDA 411 例黑色素瘤患者 12 例 (2.9%) 发生肺炎包括 2 或 3 级病例分别在 8 (1.9%) 和 1 (0.2%) 患者。肺炎发生的中位时间为 5 个月 (范围 0.3 周-9.9 月)。中位时间为 4.9 个月 (范围 1 周-14.4 月)。5/8 患者有 2 级和 1 例患者有 3 级肺炎需要用高剂量全身皮质激素 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 初始治疗接着皮质激素剂量逐渐减小。高剂量皮质激素治疗中位初始剂量是 63.4 mg/day 的泼尼松或等价物用中位治疗时间 3 天 (范围 1-34) 接着皮质激素剂量逐渐减小。在 3 例 (0.7%) 患者肺炎导致终止 KEYTRUDA。7/9 例有 2-3 级肺炎患者肺炎完全解决。监视患者肺炎的体征和症状。有怀疑肺炎患者用放射影像评价和对 2 级或更大肺炎给予皮质激素，对 (中度 2 级) 肺炎不给 KEYTRUDA，和对严重 (3 级) 或危及生命 (4 级) 肺炎永远地终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

#### 5.2 免疫介导结肠炎

在试验 1 中接受 KEYTRUDA 患者 411 例 4 例 (1%) 发生结肠炎 (包括显微镜结肠炎)，包括 2 或 3 级病例分别在 1 (0.2%) 和 2 (0.5%) 患者。至结肠炎发作中位时间为 6.5 个月 (范围 2.3-9.8)。中位时间为 2.6 个月 (范围 0.6 周-3.6 个月)。所有三例患者有 2 或 3 级结肠炎被用高剂量皮质激素治疗 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 用中位初始剂量 70 mg/day 的泼尼松或等价物；初始治疗的中位时间是 7 天 (范围 4-41)，接着皮质激素剂量逐渐减小。一例患者 (0.2%) 由于结肠炎需要永远终止 KEYTRUDA。所有四例有结肠炎患者经历事件完全解决。监视患者 r 结肠炎的体征和症状。对 2 级或更大结肠炎给予皮质激素。对中度 (2 级) 或严重 (3 级) 结肠炎不给 KEYTRUDA，而对危及生命 (4 级) 结肠炎永远地终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

#### 5.3 免疫介导的肝炎

在试验 1 中接受 KEYTRUDA 的 411 例 2 例 (0.5%) 患者发生肝炎 (包括自身免疫肝炎)，包括在 1 (0.2%) 患者 4 级病例。对 4 级肝炎病例的至发作时间为 22 天持续 1.1 个月。有 4 级肝炎患者永远终止。KEYTRUDA 和用高-剂量 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 全身皮质激素治疗接着用皮质激素逐渐减小。有肝炎患者都经历事件完全解决。监视患者肝功能变化。对 2 级或更大肝炎给予皮质激素和，根据肝酶升高严重程度，不给或终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

#### 5.4 免疫介导的垂体炎

在试验 1 接受 KEYTRUDA 患者中 411 例患者发生 2 例 (0.5%) 垂体炎，由 1 例 2 级和 1 例 4 级病例组成 (各 0.2%)。对有 4 级垂体炎患者至发作时间为 1.7 个月和对有 2 级垂体炎患者为 1.3 个月。两者患者均用高剂量皮质激素治疗 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 接着皮质激素逐渐减小和在生理取代剂量维持。监视垂体炎的体征和症状。对 2 级或更大垂体炎给予皮质激素。对中度 (2 级) 垂体炎不给 KEYTRUDA，对严重 (3 级) 垂体炎不给或终止 KEYTRUDA，而对危及生命 (4 级) 垂体炎 永远地终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

#### 5.5 肾衰和免疫介导的肾炎

3 例 (0.7%) 患者发生肾炎，由 1 例 2 级自身免疫肾炎 (0.2%) 和 2 例有肾衰间质性肾炎 (0.5%)，1 例 3 级和 1 例 4 级组成。至首次剂量 KEYTRUDA 后发作自身免疫肾炎时间为 11.6 个月 (末次剂量后 5 个月) 和持续 3.2 个月；这个患者没有活检。在 2 例有 3-4 级肾衰患者急性间质性肾炎用肾活检确诊。所有 3 例患者用高剂量皮质激素治疗 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 接着皮质激素剂量逐渐减小，肾功能完全恢复。。

监视患者肾功能变化。对 2 级或更大肾炎给予皮质激素。对中度 (2 级) 肾炎不给 KEYTRUDA，而对严重 (3 级)，或危及生命 (4 级) 肾炎永远地终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

## 5.6 免疫介导的甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症

在试验 1 中接受 KEYTRUDA 411 例患者 5 (1.2%) 发生甲状腺功能亢进，包括 2 或 3 级病例分别 2 (0.5%) 和 1 例 (0.2%) 患者。至发作中位时间为 1.5 个月 (范围 0.5-2.1)。持续中位时间为 2.8 个月 (范围 0.9 至 6.1)。有 2 级的 1/2 患者和 1 例有 3 级甲状腺功能亢进患者需要用高剂量皮质激素初始治疗 (大于或等于 40 mg 泼尼松或等价物每天) 接着皮质激素剂量逐渐减小。1 例患者 (0.2%) 由于甲状腺功能亢进需要永远终止 KEYTRUDA。有甲状腺功能亢进所有 5 例患者经历事件完全解决。

在试验 1 中接受 KEYTRUDA 411 例患者 34 (8.3%) 发生甲状腺功能减退，包括 1 例 3 级病例 1 (0.2%) 患者。至甲状腺功能减退发作中位时间为 3.5 个月 (范围 0.7 周-19 个月)。所有除 2 例有甲状腺功能减退患者用长期甲状腺激素替代治疗。其他 2 例患者只需要短期甲状腺激素替代治疗。对甲状腺功能减退的处理没有患者接受皮质激素或终止 KEYTRUDA。

在治疗期间任何时间可能发生甲状腺疾病。监视患者甲状腺功能变化 (在治疗开始，治疗期间定期，和当根据临床评价指示) 和对甲状腺疾病临床体征和症状。

对 3 级或更大甲状腺功能亢进给予皮质激素，对严重 (3 级) 甲状腺功能亢进不给 KEYTRUDA，和对危及生命 (4 级) 甲状腺功能亢进永远地终止 KEYTRUDA。孤立的甲状腺功能减退可能无治疗中断和无皮质激素用替代治疗处理 [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

## 5.7 其他免疫介导的不良反应

可能发生其他临床上重要免疫介导的不良反应。

在试验 1 中 KEYTRUDA 治疗患者低于 1% 以下临床上重要，免疫介导的不良反应：剥脱性皮炎，葡萄膜炎，关节炎，肌炎，胰腺炎，溶血性贫血，在有炎性病灶在脑实质中患者产生部分性癫痫发作，和肾上腺功能不足。

跨越用 KEYTRUDA 临床研究中约 2000 例患者，以下另外临床上显著，免疫介导的不良反应被报道在低于 1% 患者：肌无力综合征，视神经炎，和横纹肌溶解症。

对怀疑免疫介导的不良反应，确保适当评价确证病因学或除外其他原因。根据不良事件的严重程度，不给 KEYTRUDA 和给予皮质激素。改善至 1 级或更低时，开始皮质激素剂量逐渐减小和剂量继续减小跨越至少 1 个月。如不良事件保留在 1 级或更低重新开始 KEYTRUDA。对任何严重或 3 级免疫介导的不良事件和对任何危及生命免疫介导的不良事件再发生永远地终止 KEYTRUDA [见剂量和给药方法 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

## 5.8 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制，当给予一例妊娠妇女，KEYTRUDA 可能致胎儿危害。动物模型链接 PD-1/PDL-1 信号通路与维持妊娠通过母体免疫对胎儿组织耐受性的诱导。如本药在妊娠期间使用，或当用此药时患者成为妊娠，忠告患者对胎儿潜在危害。

劝告有生殖潜能女性用 KEYTRUDA 治疗期间和 KEYTRUDA 末次剂量后共 4 个月使用高效避孕 [见特殊人群中使用 (8.1, 8.8)]。

## 6 不良反应

在说明书的其他节中更详细讨论以下不良反应。

- 免疫介导的肺炎 [见警告和注意事项 (5.1)]。
- 免疫介导的结肠炎 [见警告和注意事项 (5.2)]。
- 免疫介导的肝炎 [见警告和注意事项 (5.3)]。
- 免疫介导的垂体炎 [见警告和注意事项 (5.4)]。
- 肾衰和免疫介导的肾炎 [见警告和注意事项 (5.5)]。
- 免疫介导的甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症 [见警告和注意事项 (5.6)]。
- 免疫介导的不良反应 [见警告和注意事项 (5.7)]。

## 6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在警告和注意事项节描述数据反映在试验 1 中，一项无对照，开放，多队列试验其中 411 例有不可切除的或转移黑色素瘤患者接受 KEYTRUDA 在或 2 mg/kg 每 3 周或 10 mg/kg 每 2 或 3 周对 KEYTRUDA 暴露。对 KEYTRUDA 中位暴露时间为 6.2 个月(范围 1 天至 24.6 个月)用中位 10 剂(范围 1 至 51)。研究人群特征是：中位年龄 61 岁(范围 18-94)，39% 年龄 65 岁或以上，60% 男性，97% 白种人，73% 有 M1c 疾病，8% 有脑转移，35% 有升高的 LDH，54% 有以前暴露至伊匹单抗，和 47% 有对晚期或转移疾病 2 或更多以前全身治疗。

411 例的 9% 患者因不良反应 KEYTRUDA 被终止，在至少 2 例患者报道导致终止 KEYTRUDA 为：肺炎，肾衰，和疼痛。接受 KEYTRUDA 患者 36% 发生严重不良反应。在试验 1 中最频繁 2% 或更多患者报道严重不良药物反应是肾衰，呼吸困难，肺炎，和蜂窝组织炎。

表 1 展示在试验 1 的 1 个队列中 89 例有不可切除的或转移黑色素瘤患者接受 KEYTRUDA 2 mg/kg 每三周分析确定的不良反应。

患者用伊匹单抗治疗后和，如 BRAF V600 突变阳性，一个 BRAF 抑制剂有记录的疾病进展。试验 1 发这个队列排除与伊匹单抗相关的有严重免疫-相关毒性患者，被定义为任何 4 级毒性 需要用皮质激素治疗或 3 级毒性需要皮质激素治疗(大于 10 mg/day 泼尼松或等价物剂量)供大于 12 周；一种医疗条件需要全身皮质激素或其他免疫抑制药物；肺炎或间质性肺病病史；或需要治疗的任何活动性感染，包括 HIV 或乙型或丙型肝炎。在这个队列 89 例患者，中位年龄为 59 岁(范围 18-88)，33% 是年龄 65 岁或以上，53% 为男性，98% 为白种人，44% 有一个升高的 LDH，84% 有 M1c 期疾病，8% 有脑转移，和 70% 为晚期或转移疾病接受 2 或更多以前治疗。暴露至 KEYTRUDA 中位时间为 6.2 个月(范围 1 天至 15.3 个月)用中位 8 剂(范围 1 至 23)。51% 患者被暴露至 KEYTRUDA 共大于 6 个月和 21% 共大于 1 年。

89 例患者中 6% 因不良反应终止 KEYTRUDA，最常见不良反应(报道在至少 20% 患者)为疲劳，咳嗽，恶心，瘙痒，皮疹，食欲减退，便秘，关节痛，和腹泻。

表 1：在有不可切除的或转移黑色素瘤≥10%患者不良反应

不良反应	KEYTRUDA 2 mg/kg每3周 N=89	
	所有级别(%)	3 级 <sup>*</sup> (%)
一般疾病和给药部位情况		
疲劳	47	7
周边水肿	17	1
发冷	14	0
发热	11	0
胃肠道疾病		
恶心	30	0
便秘	21	0
腹泻	20	0
呕吐	16	0
腹痛	12	0
呼吸，胸和纵隔疾病		
咳嗽	30	1
呼吸困难	18	2
皮肤和皮下组织疾病		
瘙痒	30	0
皮疹	29	0
白斑病	11	0
代谢和营养疾病		
食欲减低	26	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
关节痛	20	0
肢体疼痛	18	1
肌肉痛	14	1
背痛	12	1
神经系统疾病		
头痛	16	0
眩晕	11	0
血液和淋巴系统疾病		
贫血	14	5
精神疾病		
失眠	14	0
感染和虫染		
上呼吸道感染	11	1

\* 无 5 级不良反应报道。≥10%不良反应中，没有报道为 4 级。

用 KEYTRUDA 治疗患者其他临床上重要不良反应观察到至 10%为：感染和虫染：脓毒血症。

**表2：在有不可切除的或转移黑色素瘤患者≥20%从基线增加的实验室异常**

实验室检验	KEYTRUDA 2 mg/kg每3周 N=89	
	所有级别%	3-4级%
化学		
高血糖	40	2*
低钠血症	35	9
低白蛋白血症	34	0
高甘油三酯血症	25	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	24	2*
低钙血症	24	1
血液学		
贫血	55	8*

\* 在这个表中4级异常限于高血糖，天门冬氨酸氨基转移酶升高，和贫血（各1患者）

## 6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白，存在对免疫原性潜能。因为 pembrolizumab 谷水平用电化学发光(ECL)分析干扰结果，在有 pembrolizumab 的浓度低于抗-产品抗体分析的耐受水平患者进行一个亚组分析。在这个分析中，97 例用 2 mg/kg 每 3 周治疗患者没有 1 例对治疗-出现抗-pembrolizumab 抗体测试阳性。

抗体形成的检测是高度依赖于分析的灵敏度和特异性。另外，在某个分析中观察到抗体的阳性发生率(包括中和抗体)可能受几种因子影响包括分析方法学，采样，采样时间，同时药物，和所患疾病。由于这些理由，比较对 KEYTRUDA 抗体的发生率与其他产品抗体发生率可能是误导。

## 7 药物相互作用

未曾用 KEYTRUDA 进行正式的药代动力学药物相互作用研究。

## 8 在特殊人群中使用

### 8.1 妊娠

#### 妊娠类别 D.

#### 风险总结

根据其作用机制，KEYTRUDA 可能至胎儿危害当给予至一例妊娠妇女时。动物模型连接 PD-1/PDL-1 信号通路与通过母体对胚胎组织免疫耐受性的诱导维持妊娠。如在妊娠期间使用此药，或如当用此药时患者成为妊娠，忠告患者对胎儿危害的潜能。

#### 动物数据

未曾用 KEYTRUDA 进行动物生殖研究评价其对生殖和胎儿发育的影响，但提供对生殖影响的评估。PD-1/PD-L1 通路的中心功能是通过维持母体对胎儿免疫耐受性保护妊娠。PD-L1 信号的阻断在妊娠鼠类模型中曾显示破坏对胎儿耐受性和导致胎儿丢失增加；因此，妊娠期间给予 KEYTRUDA 的潜在风险包括流产率或死胎率增加。如在文献中报道，在这些动物子代中没有 PD-1 信号阻断相关的畸形；但是，在 PD-1 敲除小鼠发生免疫介导的疾病。

人 IgG4 (免疫球蛋白) 已知跨越胎盘；因此，pembrolizumab 有从母亲传送至发育中胎儿潜能。根据其作用机制，胎儿暴露于 pembrolizumab 可能增加发生免疫介导的疾病或改变正常免疫反应的风险。

### 8.3 哺乳母亲

不知道 KEYTRUDA 是否排泄在人乳汁。未曾进行研究评估 KEYTRUDA 对乳汁产生影响或它是否存在于哺乳乳汁中。因为许多药物被排泄在人乳汁，指导妇女用 KEYTRUDA 治疗期间终止哺乳。

### 8.4 儿童使用

尚未确定 KEYTRUDA 在儿童患者的安全性和有效性。

### 8.5 老年人使用

用 KEYTRUDA 治疗 411 例患者中，39%是 65 岁和以上。老年患者和较年轻患者间报道安全性或疗效无总体差别。

### 8.6 肾受损

根据一项群体药代动力学分析，对有肾受损患者无需剂量调整[见临床药理学(12.3)]。

## 8.7 肝受损

根据一项群体药代动力学分析，对有轻度肝受损患者无需剂量调整[总胆红素低于或等于 ULN 和 AST 大于 ULN 或总胆红素大于 1 至 1.5 倍 ULN 和任何 AST]。在有中度患者(总胆红素大于 1.5 至 3 倍 ULN 和任何 AST)或严重(总胆红素大于 3 倍 ULN 和任何 AST)肝受损中未曾研究 KEYTRUDA [见临床药理学(12.3)]。

## 8.8 生殖潜能的女性和男性

根据其作用机制，当给予一例妊娠妇女 KEYTRUDA 可能致胎儿危害[见警告和注意事项(5.8)和特殊人群中使用(8.1)]。劝告生殖潜能女性用 KEYTRUDA 治疗期间和末次 pembrolizumab 剂量后共至少 4 个月使用高效避孕。

## 10 药物过量

没有用 KEYTRUDA 过量信息。

## 11 一般描述

Pembrolizumab 是一个人源化单克隆抗体，它阻断 PD-1 和其配体，PD-L1 和 PD-L2 间相互作用。Pembrolizumab 是一个 IgG4 kappa 免疫球蛋白有一个近似分子量 149 kDa。

KEYTRUDA 是在一次性使用小瓶中无菌，无防腐剂，白色至灰白色冰冻干燥粉。为静脉输注重建和稀释每个小瓶。每 2 mL 的重建溶液含 50 mg 的 pembrolizumab 和在 L-组氨酸(3.1 mg)，聚山梨醇-80(0.4 mg)，蔗糖(140 mg)中被制剂化。可能含盐酸/氢氧化钠以调节 pH 至 5.5。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

PD-1 配体，PD-L1 和 PD-L2，与 T 细胞上发现的 PD-1 受体的结合，抑制 T 细胞增殖和细胞因子的产生。在某些肿瘤中发生 PD-1 配体的上调和通过这个途径信号对肿瘤活性的 T-细胞免疫监视抑制作用可能有贡献。

Pembrolizumab 是一个单克隆抗体结合至 PD-1 受体和阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 相互作用，释放免疫反应的 PD-1 通路-介导抑制作用，包括抗-肿瘤免疫反应。在同基因小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 活性导致肿瘤生长的减低。

### 12.3 药代动力学

在 479 例接受剂量 1 至 10 mg/kg 每 2 周或 2 至 10 mg/kg 每 3 周患者中研究 pembrolizumab 的药代动力学。根据一项群体药代动力学分析，均数[%变异系数(CV%)]清除率(CL)为 0.22 L/day (28%)和均数(CV%)消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 26 天(24%)。每 2 周重复给药方案 18 周达到 pembrolizumab 的稳态浓度和全身积蓄为 2.1-倍。在剂量范围 2 至 10 mg/kg 每 3 周时，在稳态时 Pembrolizumab 的峰浓度( $C_{max}$ )，谷浓度( $C_{min}$ )，和血浆浓度相比时间曲线下面积(AUC<sub>ss</sub>)剂量正比例增加。

**特殊人群：**在群体药代动力学分析中评估各种协变量对 pembrolizumab 的药代动力学的影响。Pembrolizumab 的 CL 随体重增加；通过基于体重剂量的给药产生暴露差别被适当解决。下列因子对 pembrolizumab 的 CL 没有临床重要影响：年龄(范围 18-94 岁)，性别，肾受损，轻度肝受损，和肿瘤负荷。在非白种人可得到数据有效不可能评估种族的影响。

**肾受损：**通过在有轻度肾受损患者(eGFR 60 至 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=210)，中度肾受损(eGFR 30 至 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; n=43)，或严重肾受损(eGFR 15 至 29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; n=2)与有正常(eGFR 大于或等于 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; n=221)肾功能患者比较的群体药代动力学分析评价肾受损对 pembrolizumab CL 的影响。有肾受损患者和有正常肾功能患者间未发现 pembrolizumab 的 CL 中临床上重要差别[见在特殊人群中使用(8.6)]。

**肝受损：**通过在有轻度肝受损患者(总胆红素低于或等于 ULN 和 AST 大于 ULN 或总胆红素 1 和 1.5 倍间 ULN 和任何 AST; n=59)与患者有正常肝功能比较(总胆红素和 AST 低于或等于 ULN; n=410)中群体药代动力学分析评价肝受损对 pembrolizumab 的 CL 的影响。在有轻度肝受损和正常肝功能患者间未发现 pembrolizumab 的 CL 中临床上重要差别。未曾在有中度(总胆红素大于 1.5 至 3 倍 ULN 和任何 AST)或严重(总胆红素大于 3 倍 ULN 和任何 AST)肝受损患者中研究 KEYTRUDA [见特殊人群中使用(8.7)]。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾进行研究检查 pembrolizumab 对致癌性或遗传毒性的潜能。



未曾用 pembrolizumab 进行生育力研究，在猴中 1-个月和 6-个月重复给药毒理学研究，在雄性和雌性生殖器官中无值得主要影像；但是，这些研究大多数动物不是性成熟的。

## 13.2 动物毒理学和/或药理学

在动物模型中，PD-1 信号的抑制作用导致感染发生率增加和增强炎性反应。M. 结核-感染的 PD-1 敲除小鼠与野生型对照比较表现生存明显减低，与在这些动物中细菌增殖和炎性反应增加相关。PD-1 敲除小鼠也曾显示用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 感染后生存减低。在黑猩猩中给予 pembrolizumab 用天然存在慢性乙型肝炎感染导致 2/4 动物有血清 ALT, AST, 和 GGT, pembrolizumab 终止后至少持续 1 个月。

## 14 临床研究

在一项多中心，开放，随机化 (1:1)，剂量比较，试验 1 的活性-估算队列中研究 KEYTRUDA 的疗效。关键合格标准是不可切除的或转移黑色素瘤有疾病进展；refractory 对 2 或更多剂伊匹单抗难治 (3 mg/kg 或以上) 和，如 BRAF V600 突变-阳性，一个 BRAF 或 MEK 抑制剂；和末次剂量伊匹单抗后 24 周内疾病进展。试验排除有自身免疫疾病患者；一种医疗条件需要免疫抑制；和用伊匹单抗严重免疫介导的不良反应病史，被定义为任何 4 级毒性需要用皮质激素治疗或 3 级毒性需要皮质激素治疗 (泼尼松或等价物剂量大于 10 mg/day) 共大于 12 周。患者被随机化接受 2 mg/kg (n=89) 或 10 mg/kg (n=84) 的 KEYTRUDA 每 3 周直至不可接受的毒性或疾病进展是症状性，是迅速进展，需要紧急干预，体能状态发生下降，或在在 4 至 6 周用重复影像验证。每 12 周进行肿瘤状态评估。由盲态独立中央审评按照实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1) 评估总体反应率 (ORR)，验证主要疗效结局测量和反应时间。

在 173 例被纳入患者中，中位年龄为 61 岁 (36% 年龄 65 或以上)；60% 男性；97% 白种人；和 66% 和 34% 分别有一个 ECOG 体能状态 0 和 1。疾病特征是 BRAF V600 突变 (17%)，升高的乳酸脱氢酶 (39%)，M1c (82%)，脑转移 (9%)，和对晚期或转移疾病 2 或更多次以前治疗 (73%)。

在 2 mg/kg 臂总体反应率 ORR 为 24% (95% 可信区间：15, 34)，由 1 例完全缓解和 20 例部分缓解组成。在 21 例有客观反应患者中，3 例 (14%) 在初次反应后 2.8, 2.9, 和 8.2 个月有疾病进展。其余 18 例患者 (86%) 有正在进行反应有时间范围从 1.4+ 至 8.5+ 个月，其中包括 8 例患者有正在进行反应 6 个月或更长。另外一例患者在第一个肿瘤评估评估总体肿瘤负荷有 75% 减低的同时发生 2 个新无症状病变；KEYTRUDA 是继续和这个减低肿瘤负荷持久供 5+ 个月。

在有和无 BRAF V600 突变-阳性黑色素瘤患者有客观反应。在 10 mg/kg 臂观察到相似的总体反应率 ORR 结果。

## 16 如何供应/贮存和处置

KEYTRUDA 是在含一个 50 mg 一次性使用小瓶 (NDC 0006-3029-02) 纸箱中供应。

在冰箱中在 2° C 至 8° C (36° F 至 46° F) 贮存小瓶。

## 17 患者咨询资料

劝告患者阅读 FDA-批准的患者说明书 (用药指南)。

- 告知患者免疫介导的不良反应的风险可能需要皮质激素治疗和中断或终止 KEYTRUDA，包括：
  - 肺炎：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对新或恶化的咳嗽，胸痛，或气短 [见警告和注意事项 (5.1)]。
  - 结肠炎：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对腹泻或严重腹痛 [见警告和注意事项 (5.2)]。
  - 肝炎：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对黄疸，严重恶心或呕吐，或易瘀斑或出血 [见警告和注意事项 (5.3)]。
  - 垂体炎：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对持久或不寻常头痛，极无力，眩晕或昏厥，视力变化 [见警告和注意事项 (5.4)]。
  - 肾炎：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对肾炎体征或症状 [见警告和注意事项 (5.5)]。
  - 甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症：劝告患者立即联系其卫生保健提供者对甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症的体征或症状 [见警告和注意事项 (5.6)]。
- 劝告患者保持对血液工作或其他实验室检验预定时间表的重要性 [见警告和注意事项 (5.3, 5.5, 5.6)]。
- 劝告妇女 KEYTRUDA 可致胎儿危害。指导有生殖潜能妇女使用高效避孕 KEYTRUDA 期间和末次剂量后共 4 个月 [见警告和注意事项 (5.8) 和特殊人群中使用 (8.1, 8.8)]。
- 劝告哺乳母亲当用 KEYTRUDA 时不要哺乳 [见在特殊人群中使用 (8.3)]。