

处方资料要点

以下是处方本药物时的扼要说明，为了更安全有效地使用本药品，请细阅 KEYTRUDA 的完整处方资料。

静脉注射用 KEYTRUDA® (pembrolizumab)
首次美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准时间：2014 年

适应症与用途

KEYTRUDA 是一种人源程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 阻断抗体，适用于不可手术切除性或转移性黑色素瘤，且接受 ipilimumab (伊匹单抗) 疗法后，或如果 BRAF V600 突变检测结果为阳性时，使用一种 BRAF 抑制剂后疾病进展患者的治疗。

本适应症是基于肿瘤缓解率和缓解持续时间数据，通过美国 FDA “加速审批” 程序而获得批准。有关生存期的延长或疾病相关症状的改善数据尚未确立。美国 FDA 或会根据确证试验的临床获益证据和描述而确定是否继续批准本适应症。(1)

用法与用量

静脉输注，剂量为每千克体重 2 毫克，每 3 周 1 次，输注时间应不少于 30 分钟。(2.1)
静脉输注前重新溶解并稀释。(2.3)

剂型与规格

注射用：50 毫克，冻干粉，封装于一次性小瓶中，用前需重新溶解(3)

禁忌症

无。(4)

警告与注意事项

免疫介导性不良反应：根据不良反应的严重程度给予肾上腺皮质激素治疗。(5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6)
o 免疫介导性肺炎：若出现中度肺炎则暂停使用本品，出现重度或危及生命的肺炎时永久停止使用本品。(5.1)

- o 免疫介导性结肠炎：若出现中度或重度结肠炎则暂停使用本品，出现危及生命的结肠炎时永久停止使用本品。(5.2)
 - o 免疫介导性肝炎：监测肝功能变化。根据肝酶升高的严重程度，暂停或停止使用本品。(5.3)
 - o 免疫介导性垂体炎：若出现中度垂体炎则暂停使用本品，出现重度垂体炎时暂停或停止使用本品，出现危及生命的垂体炎时永久停止使用本品。(5.4)
 - o 免疫介导性肾炎：监测肾功能变化。若出现中度肾炎则暂停使用本品，出现重度或危及生命的肾炎时永久停止使用本品。(5.5)
 - o 免疫介导性甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退：监测甲状腺功能。若出现重度甲状腺功能亢进则暂停使用本品，出现危及生命的甲状腺功能亢进时永久停止使用本品。(5.6)
- 胚胎胎儿毒性：KEYTRUDA 可能会对胎儿造成伤害。忠告育龄女性注意本品对胎儿的潜在风险。(5.8)

不良反应

最常发生的不良反应 (≥20% 的患者报告过) 包括疲乏、咳嗽、恶心、瘙痒、皮疹、食欲下降、便秘、关节痛和腹泻。(6.1)

如需报告疑似的不良反应，请致电默沙东公司 (默克公司的子公司) 电话：1-877-888-4231，或者联系美国食品药品监督管理局 (FDA) (电话：1-800-FDA-1088，网站：www.fda.gov/medwatch)。

特殊人群用药

哺乳期妇女：应停止哺乳或停止使用 KEYTRUDA。(8.3)

参见第 17 部分“患者咨询信息”和“药品指南”。

修订时间：2014 年 9 月

完整处方信息：目录*

- 1 适应症与用途
- 2 用法与用量
 - 2.1 推荐剂量
 - 2.2 剂量调整
 - 2.3 配制和给药
- 3 剂型与规格
- 4 禁忌症
- 5 警告与注意事项
 - 5.1 免疫介导性肺炎
 - 5.2 免疫介导性结肠炎
 - 5.3 免疫介导性肝炎
 - 5.4 免疫介导性垂体炎
 - 5.5 肾衰竭和免疫介导性肾炎
 - 5.6 免疫介导性甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退
 - 5.7 其它免疫介导性不良反应
 - 5.8 胚胎胎儿毒性
- 6 不良反应
 - 6.1 临床试验经验
 - 6.2 免疫原性
- 7 药物相互作用
- 8 特殊人群用药

- 8.1 孕妇
- 8.3 哺乳期妇女
- 8.4 儿童患者用药
- 8.5 老年患者用药
- 8.6 肾损伤
- 8.7 肝损伤
- 8.8 育龄女性和男性
- 10 药物过量
- 11 产品描述
- 12 临床药理
 - 12.1 作用机理
 - 12.3 药物代谢动力学
- 13 非临床毒理
 - 13.1 致癌性、致突变性和生殖毒性
 - 13.2 动物毒理学和/或药理学
- 14 临床研究
- 16 包装/贮藏和放置
- 17 患者咨询信息

*完整处方信息中省略的项或小节未列出。

完整处方资料

1 适应症与用途

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 用于不可手术切除性或转移性黑色素瘤，且接受 ipilimumab (伊匹单抗) 疗法后，或如果 BRAF V600 突变检测结果为阳性时，使用一种 BRAF 抑制剂后疾病进展患者的治疗[参见**临床研究 (14)**]。

本适应症是基于肿瘤缓解率和缓解持续时间数据，通过美国 FDA “加速审批” 程序而获得批准。有关生存期的延长或疾病相关症状的改善数据尚未确立。美国 FDA 或会根据确证试验的临床获益证据和描述而确定是否继续批准本适应症。

2 用法与用量

2.1 推荐剂量

KEYTRUDA 的推荐剂量为每千克体重 2 毫克，静脉输注给药，输注时间应不少于 30 分钟，每 3 周 1 次，直至疾病进展或出现不能接受的毒性。

2.2 剂量调整

如果出现以下任一情况，应暂停使用 KEYTRUDA：

- 2 级肺炎[参见**警告与注意事项 (5.1)**]
- 2 或 3 级结肠炎[参见**警告与注意事项 (5.2)**]
- 症状性垂体炎[参见**警告与注意事项 (5.4)**]
- 2 级肾炎[参见**警告与注意事项 (5.5)**]
- 3 级甲状腺功能亢进[参见**警告与注意事项 (5.6)**]
- 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 超过 3 倍正常值上限 (ULN)，且最高不超过 5 倍 ULN，或总胆红素超过 1.5 倍 ULN，且最高不超过 3 倍 ULN
- 任何其它严重的或治疗相关的 3 级不良反应[参见**警告与注意事项 (5.7)**]

如果患者的不良反应恢复至 0-1 级，便可以继续使用 KEYTRUDA。

如果出现以下任一情况，应永久停止使用 KEYTRUDA：

- 任何危及生命的不良反应
- 3 或 4 级肺炎[参见**警告与注意事项 (5.1)**]
- 3 或 4 级肾炎[参见**警告与注意事项 (5.5)**]
- AST 或 ALT 超过 5 倍 ULN，或总胆红素超过 3 倍 ULN
 - 对于开始治疗时有肝转移的患者 (2 级 AST 或 ALT)，如果 AST 或 ALT 相对于基线增加大于或等于 50%，且持续至少 1 周
- 3 或 4 级输液相关的反应
- 12 周内不能把肾上腺皮质激素剂量降低至强的松每天等于或小于 10 毫克或等效剂量
- 最后 1 剂 KEYTRUDA 后 12 周内不能恢复至 0-1 级的持续性 2 或 3 级不良反应
- 任何严重的或 3 级治疗相关的不良反应复发 [参见**警告和注意事项 (5.7)**]

2.3 配制和给药

配制

- 加入 2.3 毫升灭菌注射用水 (《美国药典》)，沿小瓶内瓶壁注入瓶内，不要直接接触冻干粉 (终浓度为 25 毫克/毫升)。
- 缓慢旋动小瓶。最多旋动 5 分钟，使气泡消失。不要振摇小瓶。
- 给药前目视检查重新溶解的溶液中是否存在颗粒物或变色。重新溶解的 KEYTRUDA 为澄清或有轻微乳光溶液，无色或微泛黄色。如果观察到外源性颗粒物而不是半透明至白色蛋白质微粒，则应丢弃。
- 从小瓶中抽出所需体积的 KEYTRUDA，转移至含有 0.9% 氯化钠注射液 (美国药典) 的静脉输液袋内。轻轻地上下颠倒混合稀释后的溶液。稀释后溶液的终浓度应在 1 至 10 毫克/毫升之间。
- 丢弃小瓶内未使用的溶液。

重新溶解的溶液和稀释后溶液的保存

本品不含防腐剂。

重新溶解的溶液和稀释后的溶液可以在以下时间内保存：

- 从重新溶解时开始，在室温下不超过 4 小时。这包括重新溶解后在小瓶内的室温下保存时间、输注溶液在静脉输液袋内的保存时间和输注持续时间。
 - 从重新溶解时开始，在 2°C 至 8°C（36°F 至 46°F）冷藏条件下保存不超过 24 小时。如果经过冷藏，在给药前应使稀释的溶液恢复至室温。
- 请勿冰冻保存。

给药

- 通过静脉输液管（带有无菌、无致热反应、低蛋白的 0.2-0.5 微米内置型或另外增加的过滤器）静脉输注，输注时间应不少于 30 分钟。
- 请勿通过同一静脉输液管同时输注其它药物。

3 剂型与规格

注射用：50 毫克，冻干粉，封装于一次性小瓶中，用前重新溶解

4 禁忌症

无。

5 警告与注意事项

5.1 免疫介导性肺炎

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名黑色素瘤患者出现肺炎 12 例（2.9%），包括 2 级肺炎 8 例（1.9%），3 级肺炎 1 例（0.2%）。发展为肺炎的中位时间为 5 个月（范围：0.3 周 - 9.9 个月）。中位持续时间为 4.9 个月（范围：1 周 - 14.4 个月）。出现 2 级肺炎的 8 名患者中的 5 名患者和 3 级肺炎的 1 名患者需要接受高剂量系统性肾上腺皮质激素初始治疗（强的松每天剂量为大于或等于 40 毫克或等效剂量），然后逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量。高剂量肾上腺皮质激素治疗的中位初始剂量为强的松每天 63.4 毫克或等效剂量，治疗的中位持续时间为 3 天（范围：1-34），然后逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量。3 名（0.7%）患者因为肺炎而需要停止使用 KEYTRUDA。这 9 名 2-3 级肺炎患者中有 7 名患者的肺炎经过治疗完全消退。

监测患者的肺炎体征和症状。采用放射影像技术评估疑似肺炎患者，对于 2 级或更严重肺炎患者给予肾上腺皮质激素治疗。若出现中度（2 级）肺炎则暂停使用 KEYTRUDA，出现重度（3 级）或危及生命（4 级）的肺炎时永久停止使用 KEYTRUDA [参见用法与用量（2.2）和不良反应（6.1）]。

5.2 免疫介导性结肠炎

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名患者出现结肠炎（包括显微镜下结肠炎）4 例（1%），包括 2 级结肠炎 1 例（0.2%）和 3 级结肠炎 2 例（0.5%）。结肠炎发病的中位时间为 6.5 个月（范围：2.3-9.8）。中位持续时间为 2.6 个月（范围：0.6 周 - 3.6 个月）。所有 3 例 2 或 3 级结肠炎患者都采用高剂量肾上腺皮质激素治疗（强的松每天剂量大于或等于 40 毫克或等效剂量），强的松的中位初始剂量为每天 70 毫克或等效剂量；初始治疗的中位持续时间为 7 天（范围：4-41），然后逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量。1 名（0.2%）患者由于结肠炎需要永久停止使用 KEYTRUDA。所有 4 名结肠炎患者的症状经过治疗都完全消退。

监测患者的结肠炎体征和症状。对于 2 级或更严重结肠炎患者给予肾上腺皮质激素治疗。若出现中度（2 级）或重度（3 级）结肠炎则暂停使用 KEYTRUDA，出现危及生命（4 级）的结肠炎时永久停止使用 KEYTRUDA [参见用法与用量（2.2）和不良反应（6.1）]。

5.3 免疫介导性肝炎

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名患者出现肝炎（包括自身免疫性肝炎）2 例（0.5%），包括 4 级肝炎 1 例（0.2%）。4 级肝炎的发病时间为 22 天，持续 1.1 个月。该 4 级肝炎患者永久停止了使用 KEYTRUDA，并使用高剂量系统性肾上腺皮质激素治疗（强的松的每天剂量大于或等于 40 毫克或等效剂量），随后逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量。两名肝炎患者的症状经过治疗都完全消退。

监测患者的肝功能变化。2级或更严重肝炎患者给予肾上腺皮质激素治疗，并根据肝酶升高的严重程度暂停或停止使用 KEYTRUDA [参见用法与用量 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

5.4 免疫介导性垂体炎

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名患者出现垂体炎 2 例 (0.5%)，其中 2 级和 4 级垂体炎各 1 例 (各占 0.2%)。4 级和 2 级垂体炎患者的发病时间分别为 1.7 个月和 1.3 个月。2 名患者都采用高剂量肾上腺皮质激素治疗 (强的松每天剂量大于或等于 40 毫克或等效剂量)，随后逐渐降低肾上腺皮质激素剂量，并维持在生理替代剂量。

监测患者的垂体炎体征和症状。对于 2 级或更严重垂体炎患者给予肾上腺皮质激素治疗。若出现中度 (2 级) 垂体炎则暂停使用 KEYTRUDA，出现重度 (3 级) 垂体炎时暂停或停止使用 KEYTRUDA，出现危及生命 (4 级) 的垂体炎时永久停止使用 KEYTRUDA [参见用法与用量 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

5.5 肾衰竭和免疫介导性肾炎

3 名 (0.7%) 患者出现了肾炎，其中 1 例 (0.2%) 2 级自身免疫性肾炎，2 例 (0.5%) 伴肾衰竭间质性肾炎 (3 级和 4 级各 1 例)。从给予首剂 KEYTRUDA 开始，自身免疫性肾炎的发病时间为 11.6 个月 (即最后 1 剂后 5 个月)；该患者未进行活组织检查。两名伴 3-4 级肾衰竭的患者通过肾活组织检查确认为急性间质性肾炎。所有 3 名患者都采用高剂量肾上腺皮质激素治疗 (强的松每天剂量大于或等于 40 毫克或等效剂量)，随后逐渐降低肾上腺皮质激素剂量，最后肾功能都完全恢复正常。

监测患者的肾功能变化。对 2 级或更严重肾炎患者给予肾上腺皮质激素治疗。若出现中度 (2 级) 或以上肾炎则暂停使用 KEYTRUDA，出现重度 (3 级) 或危及生命 (4 级) 的肾炎时永久停止使用 KEYTRUDA [参见用法与用量 (2.2) 和不良反应 (6.1)]。

5.6 免疫介导性甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名患者出现甲状腺功能亢进 5 例 (1.2%)，包括 2 级甲状腺功能亢进 2 例 (0.5%)，3 级甲状腺功能亢进 1 例 (0.2%)。发病的中位时间为 1.5 个月 (范围：0.5-2.1)。中位持续时间为 2.8 个月 (范围：0.9-6.1)。2 例 2 级甲状腺功能亢进患者中的 1 例和 1 例 3 级甲状腺功能亢进患者需要接受高剂量肾上腺皮质激素初始治疗 (强的松的每天剂量大于或等于 40 毫克或等效剂量)，随后逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量。1 名 (0.2%) 患者由于甲状腺功能亢进需要永久停止使用 KEYTRUDA。所有 5 名甲状腺功能亢进患者的症状经过治疗都完全消退。

在试验 1 中，接受 KEYTRUDA 的 411 名患者出现 34 例（8.3%）甲状腺功能减退，包括 3 级甲状腺功能减退 1 例（0.2%）。甲状腺功能减退发病的中位时间为 3.5 个月（范围：0.7 周-19 个月）。除 2 名甲状腺功能减退患者外，所有其它患者都采用长期甲状腺激素补偿疗法治疗。另外 2 名患者只需要接受短期甲状腺激素补偿疗法治疗。对于甲状腺功能减退，没有患者接受肾上腺皮质激素治疗或停止使用 KEYTRUDA。

甲状腺疾病可在治疗过程中的任何时间出现。应监测患者的甲状腺功能变化（在开始治疗时，治疗过程中定期，根据临床评估出现指征时）和甲状腺疾病的临床体征和症状。

若出现 3 级或更严重的甲状腺功能亢进应给予肾上腺皮质激素治疗，出现重度（3 级）甲状腺功能亢进则暂停使用 KEYTRUDA，出现危及生命（4 级）的甲状腺功能亢进时永久停止使用 KEYTRUDA。孤立性甲状腺功能减退可用补偿疗法治疗，不必中断 KEYTRUDA 治疗，也不必用肾上腺皮质激素治疗[参见用法与用量（2.2）和不良反应（6.1）]。

5.7 其它免疫介导性不良反应

其它具有临床重要性的免疫介导性不良反应也会发生。

在试验 1 中，不超过 1% 的接受 KEYTRUDA 治疗的患者出现了以下具有临床意义的免疫介导性不良反应：剥脱性皮炎、眼葡萄膜炎、关节炎、肌炎、胰腺炎、溶血性贫血、脑实质有炎性病灶的患者局部性癫痫发作和肾上腺机能减退。

在接受 KEYTRUDA 的大约 2000 名患者的临床研究过程中，由不超过 1% 的患者报告的其它具有临床意义的免疫介导性不良反应如下：肌无力综合征、视神经炎和横纹肌溶解。

对于疑似免疫介导性不良反应，确保进行充分的评估，以确定病因或排除其它诱发因素。根据不良反应的严重程度暂停 KEYTRUDA 并给予肾上腺皮质激素治疗。如果改善为 1 级或更小级别，开始逐渐降低肾上腺皮质激素的剂量，并且剂量逐渐降低的持续时间至少为 1 个月。如果不良反应维持在 1 级或更低，则可以重新开始 KEYTRUDA 治疗。如果有任何严重的或 3 级免疫介导性不良反应再次发生或者有任何危及生命的免疫介导性不良反应，永久停止使用 KEYTRUDA[参见用法与用量（2.2）和不良反应（6.1）]。

5.8 胚胎胎儿毒性

根据其作用机理，孕妇使用 KEYTRUDA 可能会对胎儿造成伤害。动物模型通过诱导母体对胚胎组织的免疫耐受将 PD-1/PD-L1 信号通路与维持妊娠联系起来。如果本品在妊娠过程中使用，或者如果患者使用本品时怀孕，需要将本品对胎儿的潜在危害告知患者。

应忠告育龄女性在使用 KEYTRUDA 过程中和最后 1 剂 KEYTRUDA 后 4 个月内使用高效避孕措施[参见特殊人群用药（8.1，8.8）]。

6 不良反应

以下不良反应在其它相关的小节有更详细的讨论。

- 免疫介导性肺炎[参见**警告与注意事项** (5.1)]。
- 免疫介导性结肠炎[参见**警告与注意事项** (5.2)]。
- 免疫介导性肝炎[参见**警告与注意事项** (5.3)]。
- 免疫介导性垂体炎[参见**警告与注意事项** (5.4)]。
- 肾衰竭和免疫介导性肾炎[参见**警告与注意事项** (5.5)]。
- 免疫介导性甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退[参见**警告与注意事项** (5.6)]
- 免疫介导性不良反应[参见**警告与注意事项** (5.7)]。

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同的情况下进行的，临床试验观察到的一种药品的不良反应发生率不能与另一种药品在临床试验中的不良反应发生率直接比较，而且可能不反映实际应用中观察到的不良反应发生率。

警告与注意事项部分描述的数据反映了 KEYTRUDA 在试验 1 中的暴露情况，该试验的对象是 411 名不可手术切除性或转移性黑色素瘤患者，剂量为每千克体重 2 毫克（每 3 周 1 次）或 10 毫克剂量（每 2 或 3 周 1 次），本次试验为接受 KEYTRUDA 的非对照、开放标签、多试验组临床试验。KEYTRUDA 中位连续暴露时间为 6.2 个月（范围：1 天-24.6 个月），中位剂量数为 10 个（范围：1-51）。研究人群特征为：中位年龄 61 岁（范围 18-94 岁），39% 为 65 岁或 65 岁以上，60% 为男性，97% 为白种人，73% 有 M1c 期疾病，8% 有脑转移，35% 有乳酸脱氢酶（LDH）升高，54% 之前接受过 ipilimumab（伊匹单抗）治疗，47% 之前针对晚期或转移性疾病接受过两种或两种以上的全身性治疗。

在 411 名患者中有 9% 由于不良反应而停止使用 KEYTRUDA，当中至少有两名患者报告过以下不良反应：肺炎、肾衰竭和疼痛。接受 KEYTRUDA 的患者中有 36% 出现严重不良反应。在试验 1 中由 2% 或更多患者报告的最常见严重不良药物反应有肾衰竭、呼吸困难、肺炎和蜂窝组织炎。

表 1 显示的是在试验 1 的一个试验组中，接受 KEYTRUDA 每千克体重 2 毫克剂量（每 3 周 1 次）的 89 名不可手术切除性或转移性黑色素瘤患者经过分析确认的不良反应。患者接受 ipilimumab（伊匹单抗）后，以及如果 BRAF V600 突变检测结果为阳性时，使用一种 BRAF 抑制剂治疗后被确定为疾病进展。试验 1 的这一组排除有与 ipilimumab（伊匹单抗）相关的严重免疫相关毒性患者，其定义为：需要接受肾上腺皮质激素治疗的任何 4 级毒性，或需要接受肾上腺皮质激素治疗（强的松超过每天 10 毫克或等效剂量）超过 12 周的 3 级毒性；需要接受系统性肾上腺皮质激素或其它免疫抑制药物治疗的医学疾病；有肺炎或间质性肺病史；或需要接受治疗的任何活动性感染，包括 HIV 或乙肝或丙肝。本组的 89 名患者中，中位年龄 59 岁（范围：18-88 岁），33% 为 65 岁或 65 岁以上，53% 为男性，98% 为白种人，44% 有 LDH 升高，84% 有 M1c 期疾病，8% 有脑转移，70% 之前由于晚期或转移性疾病接受过两种或两种以上的疗法。KEYTRUDA 的中位暴露时间为 6.2 个月（范围：1 天-15.3 个月），中位剂量数为 9 个（范围：1 - 23）。51% 的患者接受 KEYTRUDA 治疗超过 6 个月，21% 的患者超过 1 年。

在这 89 名患者中，有 6% 由于不良反应而需要停止使用 KEYTRUDA。最常发生的不良反应（至少 ≥20% 的患者报告过）包括疲乏、咳嗽、恶心、瘙痒、皮疹、食欲下降、便秘、关节痛和腹泻。

表 1: ≥10% 的不可手术切除性或转移性黑色素瘤患者中出现的不良反应

	KEYTRUDA 每千克体重 2 毫克, 每 3 周 1 次 N=89	
不良反应	所有级别 (%)	3 级* (%)
一般疾病和用药部位的情况		
疲乏	47	7
外周性水肿	17	1
寒战	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
呼吸系统、胸部和纵隔疾病		
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	11	0
代谢和营养疾病		
食欲减退	26	0
骨骼肌肉和结缔组织疾病		
关节痛	20	0
肢体末端疼痛	18	1
肌痛	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
精神性疾病		
失眠	14	0
传染性和感染性疾病		
上呼吸道感染	11	1

* 没有 5 级不良反应报告。≥10% 的不良反应中没有 4 级不良反应报告。

≥ 10% 的患者在接受 KEYTRUDA 治疗时出现最常见且具有临床重要性的不良反应有：

传染性和感染性疾病：败血病

表 2: ≥20% 的不可手术切除性或转移性黑色素瘤患者相对于基线的实验室检查值异常升高

KEYTRUDA 每千克体重 2 毫克， 每 3 周 1 次 N=89		
实验室检查	所有级别 %	3-4 级 %
生化检测		
高血糖症	40	2*
低钠血症	35	9
血白蛋白减少症	34	0
高甘油三酯血症	25	0
天门冬氨酸氨基转移酶增高	24	2*
低钙血症	24	1
血液检测		
贫血	55	8*

* 本表中的 4 级异常只限于高血糖症、天门冬氨酸氨基转移酶增加和贫血（各有 1 名患者）

6.2 免疫原性

Pembrolizumab 与治疗性蛋白一样有潜在的免疫原性。因为 pembrolizumab 的血浆谷浓度会干扰电化学发光法分析结果，在接受的 pembrolizumab 浓度低于抗本品抗体分析的药物耐受水平的患者中进行了亚组分析。在此分析中，97 名接受每千克体重 2 毫克剂量（每 3 周 1 次）的患者都没有检测到治疗诱发的抗 pembrolizumab 抗体阳性反应。

抗体形成检测高度依赖于本分析方法的敏感性和特异性。另外，在一种分析中观察到的抗体（包括中和抗体）阳性发生率可能受多种因素的影响，包括分析方法、样品处理、取样时间、合并用药和潜在的疾病。由于这些原因，将 KEYTRUDA 的抗体阳性发生率与其它产品的抗体阳性发生率进行比较可能会产生误导。

7 药物相互作用

尚未进行正式的 KEYTRUDA 药物代谢动力学药物相互作用研究。

8 特殊人群用药

8.1 孕妇

妊娠药物分级：D 级。

风险概要：

根据其作用机理，孕妇使用 KEYTRUDA 可能会对胎儿造成伤害。动物模型通过诱导母体对胚胎组织的免疫耐受将 PD-1/PD-L1 信号通路与维持妊娠联系起来。如果本品在妊娠过程中使用，或者如果患者服用本品时怀孕，应将本品对胎儿的潜在危害告知患者。

动物研究资料

尚未进行评估 KEYTRUDA 对生殖和胚胎发育影响的动物生殖研究，但是已经进行了 KEYTRUDA 对生殖影响的评估。PD-1/PD-L1 通路的核心功能是通过维持产妇对胎儿的免疫耐受来保护妊娠。本品对 PD-L1 信号阻断的作用已经在鼠类妊娠模型中得到证实，当 PD-L1 信号阻断后胚胎耐受被扰乱，会导致流产增加；因此在妊娠过程中给予 KEYTRUDA 的潜在风险包括流产或死产率增加。据文献报道，这些模型动物的幼崽未出现与 PD-1 信号阻断相关的畸形；但是在 PD-1 敲除小鼠中出现了免疫介导性疾病。

人类的 IgG4（免疫球蛋白）可以通过胎盘；因此，pembrolizumab 有可能从母亲体内转移到发育的胎儿体内。根据其作用机理，胎儿暴露于 pembrolizumab 可能会增加患免疫介导性疾病或正常免疫应答改变的风险。

8.3 哺乳期妇女

目前尚不清楚 KEYTRUDA 是否可以分泌至乳汁。尚未进行评估 KEYTRUDA 对产乳的影响或其是否出现在乳汁中的研究。因为很多药物都可以分泌至乳汁，应告知女性在接受 KEYTRUDA 治疗的过程中停止哺乳。

8.4 儿童患者用药

儿童患者使用本品的安全性和有效性尚未明确。

8.5 老年患者用药

411 名接受 KEYTRUDA 治疗的患者中，有 39% 为 65 岁或 65 岁以上。尚未有老年患者和年轻患者在使用本品后的安全性或疗效有整体差异的报道。

8.6 肾损伤

根据群体药物代谢动力学分析，不需要对肾损伤患者进行剂量调整[参见**临床药理学**（12.3）]。

8.7 肝损伤

根据群体药物代谢动力学分析，不需要对轻度肝损伤[总胆红素（TB）小于或等于正常值上限（ULN），且 AST 大于 ULN，或者 TB 在 1 至 1.5 倍 ULN 之间，且 AST 为任意值]患者进行剂量调整。尚未在中度（TB 在 1.5 - 3 倍 ULN 之间，AST 为任意值）或重度（TB 大于 3 倍 ULN，AST 为任意值）肝损伤患者中进行 KEYTRUDA 研究[参见**临床药理学**（12.3）]。

8.8 育龄女性和男性

根据其作用机理，孕妇使用 KEYTRUDA 可能会对胎儿造成伤害[参见**警告与注意事项**（5.8）和**特殊人群用药**（8.1）]。应忠告育龄女性在使用 KEYTRUDA 过程中和最后 1 剂 KEYTRUDA 后至少 4 个月内使用高效避孕措施。

10 药物过量

尚无 KEYTRUDA 药物过量的信息。

11 产品描述

Pembrolizumab 是一种人源化单克隆抗体，可阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用。Pembrolizumab 是一种 IgG4 κ 免疫球蛋白，其分子量大约为 149 kDa。

KEYTRUDA 是一种无菌、无防腐剂的白色至米色冻干粉，封装于一次性小瓶中。每个小瓶内的药物必须重新溶解和稀释，然后用于静脉输注。每 2 毫升重新溶解的溶液含 50 毫克 pembrolizumab，以及 L-组氨酸（3.1 毫克）、聚山梨醇酯（吐温）-80（0.4 毫克）、蔗糖（140 毫克）。可能含有用于调节 pH 至 5.5 的盐酸/氢氧化钠。

12 临床药理

12.1 作用机理

在 T 细胞上发现 PD-1 配体 PD-L1 和 PD-L2 与 PD-1 受体的结合抑制了 T 细胞增殖和细胞因子产生。PD-1 配体的上调在某些肿瘤中会发生，通过此通路的信号会抑制肿瘤的 T 细胞免疫监视活性。

Pembrolizumab 是一种与 PD-1 受体结合的单克隆抗体，可阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合，从而解除 PD-1 通路介导的免疫应答（包括抗肿瘤免疫应答）抑制。在同系基因型小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 活性导致肿瘤生长速度下降。

12.3 药物代谢动力学

在 479 名接受 pembrolizumab 的患者中进行了药物代谢动力学研究，患者接受的剂量范围为每千克体重 1 至 10 毫克，每 2 周 1 次，或每千克体重 2 至 10 毫克，每 3 周 1 次。根据群体药物代谢动力学分

析，中位[变异系数% (CV%)]清除率为 0.22 升/天 (28%)，中位消除半衰期 ($t_{1/2}$) (CV%) 为 26 天 (24%)。Pembrolizumab 经过 18 周重复剂量给药 (每 3 周 1 次的给药方案) 达到稳态血药浓度，全身性蓄积为 2.1 倍。在每 3 周 1 次，每千克体重 2 至 10 毫克剂量范围内，pembrolizumab 的峰浓度 (C_{max})、谷浓度 (C_{min}) 和稳态时血浆药物浓度—时间曲线下面积 (AUC_{ss}) 随着剂量的增加而成比例增加。

特殊人群：在群体药物代谢动力学分析中，评估了不同协变量对 pembrolizumab 药物代谢动力学的影响。pembrolizumab 的清除率随着体重增加而增加；药物暴露的结果差异充分说明了应根据体重确定给药剂量。以下因素对 pembrolizumab 清除率不具有临床意义的重要影响：年龄 (18-94 岁)、性别、肾损伤、轻度肝损伤和肿瘤负荷。由于非白种人患者的试验数据有限，未对种族的影响进行评估。

肾损伤：在轻度 (肾小球滤过率估算值 (eGFR) 60 - 89 mL/min/1.73 m²; n=210)、中度 (eGFR 30 - 59 mL/min/1.73m²; n=43) 或重度 (eGFR 15 - 29 mL/min/1.73m²; n=2) 肾损伤患者中，通过群体药物代谢动力学分析评估了肾损伤对 pembrolizumab 清除率的影响，并与肾功能正常 (eGFR 大于或等于 90 mL/min/1.73m²; n=221) 患者进行比较。未发现 pembrolizumab 的清除率在肾损伤患者和肾功能正常患者之间有临床意义的重要差异[参见**特殊人群用药** (8.6)]。

肝损伤：在轻度肝损伤 (TB 小于或等于 ULN，且 AST 大于 ULN，或者 TB 在 1 至 1.5 倍 ULN 之间，AST 为任意值; n=59) 患者中，通过群体药物代谢动力学分析评估了肝损伤对 pembrolizumab 清除率的影响，并与肝功能正常 (TB 和 AST 小于或等于 ULN) 患者进行比较。未发现 pembrolizumab 的清除率在轻度肝损伤患者和肝功能正常患者之间有临床意义的重要差异。在中度 (TB 在 1.5 -3 倍 ULN 之间，AST 为任意值) 或重度 (TB 大于 3 倍 ULN，AST 为任意值) 肝损伤患者中未进行 KEYTRUDA 研究[参见**特殊人群用药** (8.7)]。

13 非临床毒理

13.1 致癌性、致突变性和生殖毒性

尚未进行检测 pembrolizumab 的潜在致癌性或遗传毒性研究。

尚未进行 pembrolizumab 对生育影响的研究。以猴子为对象的毒性研究中，在使用 1 个月和 6 个月重复剂量后未见对雌性和雄性猴子生殖器官有显著影响；但是，本研究中的大部分猴子都没有性成熟。

13.2 动物毒理学和/或药理学

在动物模型中，抑制 PD-1 信号导致感染的发生率增加，炎症应答增强。与野生型对照组相比，结核分枝杆菌感染的 PD-1 敲除小鼠的生存期显著缩短，这与这些小鼠中的细菌增殖增加和炎症应答增强有关。PD-1 敲除小鼠感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 后，生存期同样缩短。自然发生乙型肝炎感染的猩猩给予 pembrolizumab 后，导致 4 只猩猩中的 2 只有血清 AST、ALT 和 GGT 水平显著增高，这在停止 pembrolizumab 给药后至少会持续 1 个月。

14 临床研究

在试验 1 的多中心、开放标签、随机 (1:1)、剂量比较、活动评估试验组中对 KEYTRUDA 的疗效进行了研究。主要入组标准是伴疾病进展的不可手术切除性或转移性黑色素瘤；对 2 个或多个剂量的 ipilimumab (伊匹单抗，每千克体重 3 毫克或更高剂量) 无反应，以及如果 BRAF V600 突变检测结果为阳性时，使用一种 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗后无反应；并且在最后 1 剂 ipilimumab (伊匹单抗) 后 24 周内疾病进展。本试验排除下列人士：自身免疫性疾病患者；需要接受免疫抑制剂治疗者；使用 ipilimumab (伊匹单抗) 后有严重免疫介导性不良反应史者，出现任何 4 级毒性而需要接受肾上腺皮质激素治疗者，或出现 3 级毒性且需要接受肾上腺皮质激素治疗 (强的松超过每天 10 毫克或等效剂量) 超过 12 周者。患者随机接受 KEYTRUDA 每千克体重 2 毫克 (n=89) 或 10 毫克 (n=84) 剂量，每 3 周 1 次，直至出现不能接受的毒性或疾病进展 (症状性，或需要紧急干预的疾病急速进展)，表现为体力状态下降，或在第 4 至 6 周用重复成像检测确认。每 12 周进行 1 次肿瘤状态评估。主要疗效结果由总缓解率 (根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1)，由盲法独立中心回顾小组评估) 和缓解持续时间确定。

在 173 名入组患者中，中位年龄为 61 岁 (36% 为 65 岁或 65 岁以上)；60% 的患者为男性；97% 的患者为白种人；66% 和 34% 的患者 ECOG 体力状态评分分别为 0 和 1。疾病特征为 BRAF V600 突变

（17%），乳酸脱氢酶升高（39%），M1c（82%），脑转移（9%），以及由于晚期或转移性疾病而在之前接受过两种或两种以上疗法治疗（73%）。

每千克体重 2 毫克剂量组的总缓解率为 24%（95% 置信区间：15，34），其中 1 例完全缓解，20 例部分缓解。在这些 21 名客观缓解的患者中，有 3 名（14%）患者在最初缓解后 2.8、2.9 和 8.2 个月后出现疾病进展。剩余的 18 名（86%）患者病情持续缓解，持续时间为 1.4+ 至 8.5+ 个月，其中有 8 名患者持续缓解时间为 6 个月或超过 6 个月。另外有 1 名患者在首次肿瘤评估时发现 2 个新的无症状病灶，同时总肿瘤负荷减小 75%；继续给予 KEYTRUDA 后，这种肿瘤负荷的减小持续了 5+ 个月。

在有或无 BRAF V600 突变阳性的黑素瘤患者中疾病都有客观缓解。在每千克体重 10 毫克剂量组观察到了相似的总缓解率结果。

16 包装/贮藏和放置

KEYTRUDA 以一个一次性 50 毫克小瓶封装，再包装于纸盒内（NDC 0006-3029-02）。

在 2°C 至 8°C（36°F 至 46°F）冷藏条件下保存。

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者标签（用药指南）。

- 告知患者有可能出现以下免疫介导性不良反应风险，并需要接受肾上腺皮质激素治疗以及中断或停止使用 KEYTRUDA，这些不良反应包括：
 - 肺炎：忠告患者若出现新发的咳嗽或咳嗽加重、胸痛或呼吸急促，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与注意事项**（5.1）]。
 - 结肠炎：忠告患者若出现腹泻或严重腹痛，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与注意事项**（5.2）]。
 - 肝炎：忠告患者若出现黄疸或严重的恶心或呕吐，或者容易碰伤或出血，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与注意事项**（5.3）]。
 - 垂体炎：忠告患者若出现持续性或罕见的头痛、四肢无力、头晕或晕厥或视觉改变，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与与注意事项**（5.4）]。

- 肾炎：忠告患者若出现肾炎的体征或症状，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与注意事项**（5.5）]。
 - 甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退：忠告患者若出现甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的体征或症状，立即联系他们的医疗保健服务提供者[参见**警告与注意事项**（5.6）]。
 - 忠告患者注意按预定计划进行血液检测或其它实验室检测的重要性 [参见**警告与注意事项**（5.3, 5.5, 5.6）]。
 - 忠告女性注意 KEYTRUDA 可能会对胎儿造成伤害。应告知育龄女性在使用 KEYTRUDA 的过程中或最后一次剂量后 至少4 个月内使用高效的避孕措施[参见**警告与注意事项**（5.8）和**特殊人群用药**（8.1, 8.8）]。
 - 忠告哺乳期妇女在使用 KEYTRUDA 时不要哺乳[参见**特殊人群用药**（8.3）]。
-