



# 抑佳妥注射劑

## IMJUDO Injection 20mg/ml

衛部菌疫輸字 第 001242 號

限由醫師使用

版本日期 2023-10-25

### 1 性狀

透過重組 DNA 技術在 NS0 細胞懸浮液培養中製成一分子量為149kDa的Tremelimumab，是一種細胞毒性T淋巴細胞相關抗原 4 (CTLA-4)，能阻斷人類 IgG2的單株抗體。

#### 1.1 有效成分及含量

IMJUDO中tremelimumab的濃度為每毫升20毫克，每單劑小瓶含25毫(1.25毫升)或300毫克(15毫升)。

#### 1.2 賦形劑

左旋組胺酸  
左旋組胺酸單水鹽酸鹽  
 $\alpha, \alpha$ -二水海藻糖  
乙二胺四乙酸二鈉  
聚山梨醇酯 80  
注射用蒸餾水

#### 1.3 劑型

注射液劑

#### 1.4 藥品外觀

單劑瓶裝IMJUDO (tremelimumab)注射液於稀釋後用於靜脈輸注，是一無菌、無防腐劑、透明至微半透明狀、無色至微黃色的溶液。

### 2 適應症

#### 肝細胞癌

與durvalumab併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。

說明: 本適應症之樞紐性試驗(HIMALAYA試驗)所納入的試驗族群中，在以Child-Pugh評分，主要為Child-Pugh class A病人，少數為Child-Pugh class B病人。

### 3 用法及用量

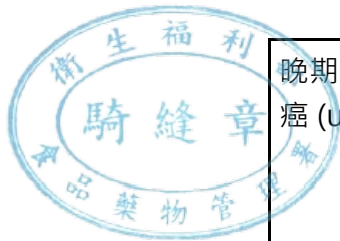
#### 3.1 用法用量

表 1 說明 IMJUDO 的建議劑量。

IMJUDO 依照建議稀釋後採靜脈輸注給藥。[見用法及用量(3.2)]

表 1：IMJUDO 的建議劑量

| 適應症 | IMJUDO 的建議劑量 | 治療持續時間 |
|-----|--------------|--------|
|-----|--------------|--------|



|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 晚期或無法切除之肝細胞癌 (uHCC) | 體重 30 公斤以上的病人：<br>• 第一週期的第一天給予單一劑量300 mg 之IMJUDO <sup>1</sup> ，隨後給予1500 mg的 durvalumab <sup>2</sup><br>• 之後每4週使用 durvalumab 1500 mg做為單一治療劑<br>體重未滿30 公斤的病人：<br>• 第一週期的第一天給予4 mg/kg之 IMJUDO <sup>1</sup> ，隨後給予20 mg/kg的 durvalumab <sup>2</sup><br>• 之後每4週使用 durvalumab 20 mg/kg做為單一治療劑 | 第一週期的合併療法後，每4週給予durvalumab做為單一治療劑直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止 |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|

<sup>1</sup> 同一天中，先施用 IMJUDO，再施用durvalumab。

<sup>2</sup> 請參閱處方資訊，取得 durvalumab 給藥資訊。

### 3.2 調製方式

#### 製備溶液

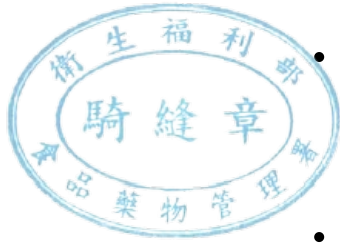
IMJUDO 為單次劑量藥瓶裝，不含任何防腐劑，必須使用無菌操作技術。

- 目視檢查藥品是否出現微粒物質或變色。如果藥瓶內的溶液渾濁、變色或有顆粒，請丟棄。
- 請勿搖晃藥瓶。
- 從藥瓶中抽取所需體積的 IMJUDO，轉移注入裝有 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 右旋葡萄糖注射液的靜脈輸液 (IV) 袋。輕輕上下翻轉混合稀釋溶液。請勿搖晃溶液。稀釋溶液的最終濃度應不超過10 毫克/毫升。每一劑量和病人體重所需的稀釋液體積列於表2。
- 丟棄未使用完的內容物或IMJUDO空瓶。

表2 IMJUDO輸注液情況

| 劑量      | 病人體重    | 最大稀釋液體積 |
|---------|---------|---------|
| 300 mg  | ≥ 30 kg | 150 mL  |
| 4 mg/kg | < 30 kg | 80 mL   |

#### IMJUDO稀釋液的保存



- IMJUDO不含防腐劑。製備好後立即施用靜脈輸注。若輸注液未立即使用需保存，從製備完到開始輸注的總時間應不超過：
  - 2到8度C的冰箱中24小時
  - 達30度C的室溫中24小時
- 請勿冷凍
- 請勿搖晃

#### 用法

- IMJUDO輸液須以具有無菌，低蛋白結合率之0.2或0.22微米(micron)管內過濾器的靜脈輸注管線輸注60分鐘。
- 給予IMJUDO輸注60分鐘後，觀察病人60分鐘 [見警語及注意事項 (5.1)]。隨後於同一天再另外輸注IMFINZI 60分鐘。
- 每次輸注使用單獨的輸注袋和過濾器。
- 請勿以同一靜脈輸注管線併用其他藥物。

### 3.3 特殊族群用法用量

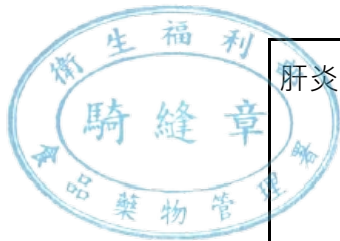
#### 不良反應之劑量調整

沒有降低治療劑量的建議。通常於嚴重(第3級)免疫介導性不良反應時，暫不給藥。於有生命危險(第4級)免疫介導性不良反應、復發且需要全身性免疫抑制治療的嚴重 (第3級) 免疫介導性不良反應需全身免疫抑制治療、或開始使用皮質類固醇後 12 週內無法將皮質類固醇劑量降至小於等於每天 10 mg prednisone 或等效劑量時，則永久停藥。

表 3 摘述建議劑量的調整。

表 3：不良反應的建議劑量調整

| 不良反應                       | 嚴重程度 <sup>1</sup>                              | 劑量調整              |
|----------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| 免疫介導性不良反應 [見警語及注意事項 (5.1)] |                                                |                   |
| 肺炎                         | 2級                                             | 暫不給藥 <sup>2</sup> |
|                            | 3或4級                                           | 永久停藥              |
| 結腸炎                        | 2級                                             | 暫不給藥 <sup>2</sup> |
|                            | 3 或4級                                          | 永久停藥              |
| 腸穿孔                        | 任何級別                                           | 永久停藥              |
| 肝炎且腫瘤未侵犯肝臟                 | ALT或AST增加大於3倍至8倍ULN<br>或<br>總膽紅素增加大於1.5倍至3倍ULN | 暫不給藥 <sup>2</sup> |
|                            | ALT或AST增加大於8倍ULN或總膽紅素增加大於3倍ULN                 | 永久停藥              |



|                         |                                                                                                                           |                       |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 肝炎且腫瘤侵犯肝臟 <sup>3</sup>  | 基準點 ALT 或 AST 大於<br>1 倍至 3 倍 ULN 且增加大<br>於 5 倍至 10 倍 ULN<br>或<br>基準點 ALT 或 AST 大於<br>3 倍至 5 倍 ULN 且增加大<br>於 8 倍至 10 倍 ULN | 暫不給藥 <sup>2</sup>     |
|                         | ALT 或 AST 增加大於<br>10 倍 ULN<br>或<br>總膽紅素增加大於 3 倍<br>ULN                                                                    | 永久停藥                  |
| 內分泌異常                   | 第 3 或 4 級                                                                                                                 | 暫不給藥直到臨床狀況穩定或依嚴重度永久停藥 |
| 腎炎伴隨腎功能障礙               | 2 或 3 級血中肌酸酐升高                                                                                                            | 暫不給藥 <sup>2</sup>     |
|                         | 4 級血中肌酸酐升高                                                                                                                | 永久停藥                  |
| 剝落性皮膚病症                 | 疑似 SJS、TEN 或 DRESS                                                                                                        | 暫不給藥 <sup>2</sup>     |
|                         | 確認 SJS、TEN 或 DRESS                                                                                                        | 永久停藥                  |
| 心肌炎                     | 2、3或4級                                                                                                                    | 永久停藥                  |
| 神經學毒性                   | 第 2 級                                                                                                                     | 暫不給藥 <sup>2</sup>     |
|                         | 第 3 或 4 級                                                                                                                 | 永久停藥                  |
| <b>其他副作用</b>            |                                                                                                                           |                       |
| 輸注相關反應 [見警語及注意事項 (5.1)] | 1或2級                                                                                                                      | 中斷輸注或減緩輸注速度           |
|                         | 3或4級                                                                                                                      | 永久停藥                  |

ALT = 丙胺酸轉胺酶，AST = 天門冬胺酸轉胺酶，DRESS = 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀，SJS = 史蒂芬強森症候群，TEN = 毒性表皮溶解症，ULN = 正常值上限

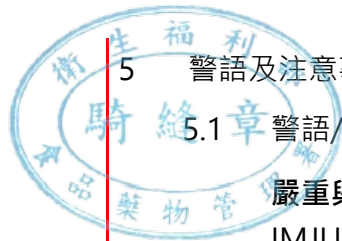
<sup>1</sup>依據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準4.03版。

<sup>2</sup>逐漸降低皮質類固醇劑量後完全或部分恢復 (0 至 1 級) 的病人，恢復給藥。開始皮質類固醇治療後 12 週內未完全或部分恢復，或開始皮質類固醇後 12 週內劑量無法降至每天 10 mg prednisone 以下 (或等效劑量)，永久停藥。

<sup>3</sup>侵犯肝臟的病人，如果基準點 AST 和 ALT 小於等於 ULN，則依據未侵犯肝臟的肝炎病人決定 IMFINZI 暫不給藥或永久停藥。

#### 4 禁忌

無。



## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### **嚴重與致命的免疫介導性不良反應**

IMJUDO 是一種單株抗體，可阻斷由 CTLA-4 通道誘導的 T 細胞抑制信號，從而消除對免疫反應的抑制。與 PD-L1 抑制劑 durvalumab 併用時，這些藥物有可能誘發免疫介導的不良反應。此處列出的免疫介導的不良反應或許不包括所有可能的嚴重和致命的免疫介導反應。

免疫介導性不良反應可能是嚴重或致命的，可發生於任何器官系統或組織。在開始使用 IMJUDO 與 durvalumab 組合後，免疫介導性不良反應隨時可能發生。雖然免疫介導性不良反應通常在治療期間出現，但免疫介導性不良反應也可能在停用

IMJUDO 和/或 durvalumab 後出現。

免疫介導性不良反應的早期發現和管理，對於確保 IMJUDO 與 durvalumab 併用的安全性至關重要。密切監測可能是潛在免疫介導性不良反應的臨床表徵和症狀。在基準點和每次給藥前評估臨床化學，包括肝臟酵素、肌酐酸、促腎上腺皮質激素 (ACTH) 值和甲狀腺功能。立即進行醫療處置，包括適當的專科諮詢。

根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMJUDO 和 durvalumab [見用法及用量(3.3)]。一般而言，若 IMJUDO 和 durvalumab 的併用需要暫停或終止，應使用全身皮質類固醇治療(每日 prednisone 1 至 2 mg/kg 或等效劑量)直到改善至 1 級或更低。改善至 1 級或更低後，開始逐步降低皮質類固醇劑量，持續至少 1 個月。病人的免疫介導性不良反應若無法以皮質類固醇治療控制，應考慮使用其他全身性免疫抑制劑。

不一定需要全身性類固醇的不良反應 (例如內分泌異常和皮膚反應)，毒性處置準則討論如下：

#### 免疫介導性肺炎

IMJUDO 與 durvalumab 併用可引起免疫介導性肺炎，可能是致命的。

1.3%(5/388) 接受 IMJUDO 併用 durvalumab 之病人曾發生免疫介導性非感染性肺炎，包括致死(0.3%)和第 3 級不良反應(0.2%)。5 位病人中有 3 位復原，有 1 位永久停用。所有病人需接受全身性皮質類固醇治療，其中 4 位病人接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。1 位病人(1/5)需要接受其他免疫抑制劑。

#### 免疫介導性結腸炎

IMJUDO 與 durvalumab 併用可引起免疫介導性結腸炎，常伴隨腹瀉。皮質類固醇難治型免疫介導性結腸炎病人，曾有巨細胞病毒 (CMV) 感染/再活化的案例報告。如果發生皮質類固醇難治型結腸炎，應考慮重複進行感染診斷檢查，以排除其他病因。

6%(23/388) 接受 IMJUDO 併用 durvalumab 之病人曾發生免疫介導性結腸炎或腹瀉，包括第 3 級不良反應(3.6%)。23 位病人中有 22 位復原，有 5 位永久停用。所有病人都接受全身性皮質類固醇治療，23 位病人中有 20 位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。有 3 名病人也接受其他免疫抑制劑。

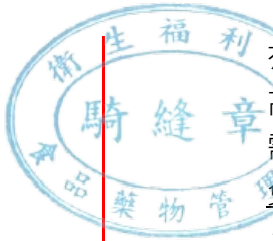
在其他試驗中接受 IMJUDO 與 durvalumab 併用治療的病人曾通報腸穿孔。

#### 免疫介導性肝炎

IMJUDO 與 durvalumab 併用可引起免疫介導性肝炎，可能是致命的。

7.5%(29/388) 接受 IMJUDO 併用 durvalumab 之病人曾發生免疫介導性肝炎，包括致死(0.8%)、第 4 級不良反應(0.3%)和第 3 級不良反應(4.1%)。29 位病人中有 12 位復原，





有9位永久停用。所有29位病人都需要接受全身性皮質類固醇，全部29位病人都接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。8 位病人(8/29)需要接受其他免疫抑制劑。

#### 免疫介導性內分泌病變

**腎上腺功能不全：**IMJUDO併用durvalumab可能引起原發性或繼發性腎上腺功能不全。2 級以上腎上腺功能不全，應進行症狀治療，包括視臨床需要使用激素補充療法。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量 (3.3)]。

1.5%(6/388) 接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性腎上腺功能不全，包括第 3 級不良反應(0.3%)。6位病人中有2位復原。所有6位病人都需接受全身性皮質類固醇，其中有1位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。

**垂體炎：**IMJUDO併用durvalumab可能引起免疫介導性垂體炎。垂體炎可能出現與腫塊效應相關的急性症狀，例如頭痛、畏光或視野缺損。垂體炎可能造成腦下垂體功能低下。視臨床需要展開症狀治療，包括使用激素補充療法。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量 (3.3)]。

1%(4/388) 接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性腦下垂體炎/腦下垂體功能低下。4位病人中有2位復原。3位病人需接受全身性皮質類固醇，而其中 1 位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。有2位病人也需要內分泌治療。

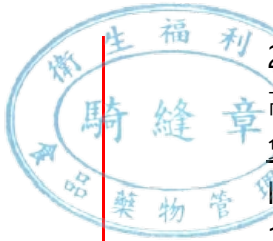
**甲狀腺疾病：**IMJUDO併用durvalumab可能引起免疫介導性甲狀腺疾病。甲狀腺炎可能伴隨或未伴隨內分泌異常，甲狀腺功能亢進之後可能發生甲狀腺功能低下。視臨床需要對甲狀腺功能低下展開激素補充療法，或對甲狀腺功能亢進的醫療處置。根據嚴重程度暫不給藥或停用IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量 (3.3)]。

**甲狀腺炎：**1.5%(6/388) 接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性甲狀腺炎。6位病人中有2位復原。2 名病人(2/6)需接受全身性皮質類固醇，其中 1 名接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。所有病人都需要其他治療，包括激素補充療法、thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑。

**甲狀腺功能亢進：**4.6%(18/388) 接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性甲狀腺功能亢進，包括第 3 級不良反應(0.3%)。18位病人中有15位復原。2位病人(2/18)需接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。17位病人需要其他治療(thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑)。

**甲狀腺功能低下：**11%(42/388) 接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性甲狀腺功能低下。42位病人中有5位復原。1 位病人需接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少 40 毫克 prednisone 或等效藥物)。所有病人都需要其他治療(thiamazole、carbimazole、propylthiouracil、perchlorate、鈣離子通道阻斷劑或  $\beta$  阻斷劑)。

**第一型糖尿病，可能伴隨糖尿病酮酸中毒：**監測病人高血糖或其他糖尿病表徵和症狀。視臨床需要開始胰島素治療。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用 IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量 (3.3)]。



2位(0.5%·2/388)接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾觀察到需要胰島素治療的高血糖，且於最後追蹤時未恢復。

#### 免疫介導性腎炎伴隨腎功能障礙

IMJUDO併用durvalumab可能引起免疫介導性腎炎。

1%(4/388)接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性腎炎，包括第3級不良反應(0.5%)。4位病人中有3位復原，有2位永久停用。所有病人都需接受全身性皮質類固醇，其中有3位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少40毫克prednisone或等效藥物)。

#### 免疫介導性皮膚反應

IMJUDO併用durvalumab可能引起免疫介導性皮疹或皮膚炎。使用CTLA-4和PD-1/L-1阻斷抗體曾發生剝落性皮膚炎，包括史蒂芬強森症候群(SJS)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)、毒性表皮溶解症(TEN)。外用潤膚劑及/或外用類固醇可能治療輕度至中度非剝落性皮疹。根據嚴重程度暫不給藥或永久停用IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量(3.3)]。

4.9%(19/388)接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性皮疹或皮膚炎，包括第4級(0.3%)和第3級(1.5%)不良反應。19位病人中有13位復原，有2位永久停用。所有病人都需接受全身性皮質類固醇，其中有12位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少40毫克prednisone或等效藥物)。有1位病人接受其他免疫抑制劑。

#### 免疫介導性胰臟炎

IMJUDO併用durvalumab可能引起免疫介導性胰臟炎。

2.3%(9/388)接受IMJUDO併用durvalumab之病人曾發生免疫介導性胰臟炎，包括第4級(0.3%)和第3級(1.5%)不良反應。9位病人中有6位復原。所有9位病人都需接受全身性皮質類固醇，其中7位接受高劑量皮質類固醇治療(每天至少40毫克prednisone或等效藥物)。

#### 其他免疫介導性不良反應

下列臨床上顯著的免疫介導性不良反應，在接受IMJUDO併用durvalumab、或使用其他免疫檢查點抑制劑的病人中，發生率皆低於1%。

**心臟/血管：**心肌炎、心包膜炎、血管炎。

**神經系統：**腦膜炎、腦炎、脊髓炎和髓鞘脫失、肌無力症候群/重症肌無力(包括惡化)、格巴二氏症候群(Guillain-Barre Syndrome)、神經麻痺、自體免疫神經病變。

**眼部：**可能發生葡萄膜炎、虹膜炎及其他眼部發炎毒性。某些個案可能伴隨視網膜剝離。可能發生不同程度的視力受損，包括失明。如果葡萄膜炎伴隨其他免疫介導性不良反應，應評估是否為原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada症候群)，可能需使用全身性類固醇治療，以減少永久失明的風險。

**胃腸道：**胃炎、十二指腸炎。

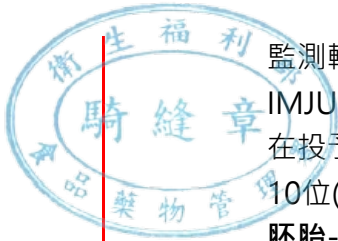
**肌肉骨骼和結締組織問題：**肌炎/多肌炎、橫紋肌溶解症及相關後遺症包括腎衰竭、關節炎、風濕性多發性肌痛症。

**內分泌：**副甲狀腺功能低下

**其他(血液/免疫)：**溶血性貧血、再生不良性貧血、噬血球性淋巴組織球增生、全身發炎反應症候群、組織球壞死性淋巴結炎(Kikuchi淋巴腺炎)、類肉瘤病、免疫性血小板低下。

#### 輸注相關反應

IMJUDO併用durvalumab可能引起嚴重或危及生命的輸液相關反應。



監測輸注相關反應的徵候和症狀。根據嚴重程度中斷，減緩輸注速率或永久停用IMJUDO併用durvalumab [見用法及用量 (3.3)]。對於1級或2級輸注相關反應，考慮在投予後續劑量前先給予預防性藥物 (pre-medications)。

10位(2.6%)接受IMJUDO併用durvalumab 之病人曾發生輸注相關反應。

#### 胚胎-胎兒毒性

根據動物研究的結果及其作用機制，給孕婦施用IMJUDO可能會對胎兒造成傷害。在動物研究中，CTLA-4 阻斷與較高的流產發生率有關。

告知孕婦和有生育能力的女性對胎兒的潛在風險。告知有生育能力之女性施用IMJUDO治療期間和IMJUDO最後一次劑量後至少3個月內，使用有效避孕方式 [見特殊族群注意事項(6.1，6.3)]。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

根據動物數據及其作用機轉，懷孕期間使用IMJUDO可能會對胎兒造成危害 [請參閱動物數據]。目前尚無懷孕期間使用IMJUDO之數據。在動物研究中，CTLA-4 阻斷與發育中胎兒的免疫介導排斥和胎兒死亡的風險增加有關(見數據)。

已知人免疫球蛋白 G2 (IgG2) 可穿過胎盤屏障。因此IMJUDO有可能從母親傳遞給發育中的胎兒。應告知孕婦和有生育能力的女性對胎兒的潛在風險。

在美國一般大眾，臨床認定懷孕的主要先天性缺陷和流產的估計背景風險分別為2-4%和15-20%。

#### 數據

##### 動物數據

在一項胚胎-胎兒發育毒理試驗，在猴子(懷孕第20天至第51天，器官形成期至分娩期間)，以靜脈輸注給予最高達30毫克/公斤/週tremelimumab，約為最大人體建議劑量300毫克的31倍(依據AUC)時，沒有觀察到母體毒性或胚胎胎兒發育的影響。CTLA-4在維持母體對胎兒的妊娠免疫耐受和於新生兒的免疫調節中有其角色。在CTLA-4阻斷的小鼠妊娠模型中，觀察到增加再吸收及減少存活胚胎。CTLA-4異型合子(CTLA-4+/-)小鼠配對後，產出後代包含CTLA-4+/-小鼠及同型合子陰性(CTLA-4-/-)小鼠，剛出生時看起來很健康，然隨後CTLA-4-/-小鼠會出現淋巴組織增生相關疾病，並於3至4周齡時死亡，並伴隨有多重器官組織損壞。根據其作用機轉，胎兒暴露於tremelimumab可能會增加發生免疫介導性疾病或影響正常免疫反應的風險。

### 6.2 哺乳

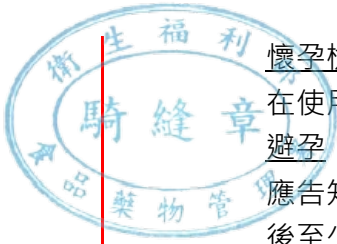
#### 風險摘要

尚無資料顯示tremelimumab是否存在於母乳中、及它對哺餵母乳嬰兒或對產奶量的影響。已知母體IgG存在於人乳中。尚不清楚IMJUDO於局部胃腸道暴露和有限的全身暴露對於接受哺餵母乳嬰兒造成的影響。由於哺餵母乳可能發生嚴重不良反應，建議婦女在用IMJUDO治療期間和最後一次給藥後3個月內不要哺餵母乳。請參考與IMJUDO併用的藥物仿單內容以獲得母乳哺餵的建議。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

根據動物數據及作用機轉，懷孕期間使用IMJUDO可能會導致胎兒危害[見特殊族群注意事項(6.1)]。





### 懷孕檢測

在使用IMJUDO之前，應檢查具有生育能力之女性的懷孕狀態。

### 避孕

應告知具有生育能力的女性病人，於接受IMJUDO治療期間至最後一次IMJUDO劑量後至少3個月內，使用有效的避孕措施。應參照與IMJUDO併用的藥物仿單，以取得適當的避孕期間。

## 6.4 小兒

尚未確立tremelimumab用於小兒病人的安全性和有效性。

## 6.5 老年人

393名使用IMJUDO併用durvalumab治療無法切除之肝細胞癌的病人中，50%病人年齡在65歲以上，13%在75歲以上。65歲以上病人相對於較年輕的病人，在安全性或療效方面並沒有顯著差異。

## 7 交互作用

尚未進行藥物-藥物間交互作用的研究。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在仿單的其他部分中有更詳細的討論。

- 免疫介導性不良反應[見警語及注意事項 (5.1)]。
- 輸液相關反應[見警語及注意事項 (5.1)]。

### 8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在差異很大的條件下進行的，一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，而且可能不會反映在臨床上觀察到的發生率。

#### 肝細胞癌

經由隨機分配、開放性、多中心的HIMALAYA 試驗，評估388位IMJUDO併用durvalumab治療肝細胞癌病人的安全性 [參見臨床試驗 (12.1)]。病人於同一天接受單一次IMJUDO 300 mg併用durvalumab 1500 mg靜脈輸注及之後每 4 週接受durvalumab，或每日口服兩次sorafenib 400 mg。

41%接受IMJUDO併用durvalumab治療的病人發生嚴重不良反應。超過1%病人的嚴重不良反應包括出血 (6%)、腹瀉 (4%)、敗血症 (2.1%)、肺炎 (pneumonia, 2.1%)、皮疹 (1.5%)、嘔吐 (1.3%)、急性腎損傷 (1.3%) 和貧血 (1.3%)。8%接受IMJUDO併用durvalumab治療的病人發生致死性的不良反應，包括死亡 (1%)、顱內出血 (0.5%)、心臟驟停 (0.5%)、肺炎 (pneumonitis, 0.5%)、肝衰竭 (0.5%) 和免疫介導性肝炎 (0.5%)。最常見的不良反應(≥20%病人)是皮疹、腹瀉、疲勞、瘙癢、肌肉骨骼疼痛和腹痛。

14%的病人因不良反應永久終止治療；導致治療中斷(≥1%)的最常見不良反應是出血 (1.8%)、腹瀉(1.5%)、AST升高(1%)和肝炎(1%)。

35% 的病人因不良反應導致劑量中斷或治療延遲。≥1%的病人需要中斷或延遲給藥的不良反應包括ALT升高(3.6%)、腹瀉(3.6%)、皮疹(3.6%)、澱粉酶升高(3.4%)、AST升



高(3.1%)、脂肪酶升高(2.8%)、肺炎(pneumonia, 1.5%)、肝炎(1.5%)、發熱(1.5%)、貧血(1.3%)、血小板減少(1%)、甲狀腺功能亢進(1%)、肺炎(pneumonitis, 1%) 和血肌酐增加(1%)。

表 4為 HIMALAYA 試驗中接受IMJUDO與durvalumab併用治療的病人所發生不良反應之摘要。

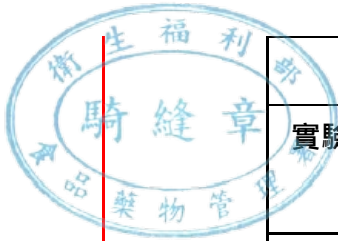
**表 4. HIMALAYA 試驗中 $\geq 10\%$ 的病人發生的不良反應**

|                      | IMJUDO與durvalumab併用<br>(N=388) |         | Sorafenib<br>(N=374) |          |
|----------------------|--------------------------------|---------|----------------------|----------|
| 不良反應                 | 全部級別(%)                        | 3-4級(%) | 全部級別(%)              | 3-4級 (%) |
| <b>腸胃道疾病</b>         |                                |         |                      |          |
| 腹瀉 <sup>1</sup>      | 27                             | 6       | 45                   | 4.3      |
| 腹痛 <sup>1</sup>      | 20                             | 1.8     | 24                   | 4        |
| 噁心                   | 12                             | 0       | 14                   | 0        |
| <b>皮膚和皮下組織疾病</b>     |                                |         |                      |          |
| 皮疹 <sup>1</sup>      | 32                             | 2.8     | 57                   | 12       |
| 瘙癢                   | 23                             | 0       | 6                    | 0.3      |
| <b>代謝和營養疾病</b>       |                                |         |                      |          |
| 食慾下降                 | 17                             | 1.3     | 18                   | 0.8      |
| <b>一般疾病和施打部位狀況</b>   |                                |         |                      |          |
| 疲勞 <sup>1</sup>      | 26                             | 3.9     | 30                   | 6        |
| 發熱 <sup>1</sup>      | 13                             | 0.3     | 9                    | 0.3      |
| <b>精神疾病</b>          |                                |         |                      |          |
| 失眠                   | 10                             | 0.3     | 4.3                  | 0        |
| <b>內分泌失調</b>         |                                |         |                      |          |
| 甲狀腺功能低下 <sup>1</sup> | 14                             | 0       | 6                    | 0        |
| <b>肌肉骨骼和結締組織疾病</b>   |                                |         |                      |          |
| 肌肉骨骼疼痛 <sup>1</sup>  | 22                             | 2.6     | 17                   | 0.8      |

<sup>1</sup> 表示為多個相關名詞的組合

表 5 為 HIMALAYA 試驗中接受 IMJUDO 與 durvalumab併用治療的病人所發生的實驗室數據異常之摘要。

**表 5. HIMALAYA 試驗中 $\geq 20\%$ 的病人出現的實驗室數據異常(與基期相比惡化)**



| 實驗室數據異常          | IMJUDO與durvalumab併用                |                                      | Sorafenib                          |                                      |
|------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|                  | 任何級別 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup> | 等級3 <sup>1</sup> 或4 (%) <sup>2</sup> | 任何級別 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup> | 等級3 <sup>1</sup> 或4 (%) <sup>2</sup> |
| <b>化學</b>        |                                    |                                      |                                    |                                      |
| 天冬氨酸轉氨酶(AST)升高   | 63                                 | 27                                   | 55                                 | 21                                   |
| 丙氨酸轉氨酶(ALT)升高    | 56                                 | 18                                   | 53                                 | 12                                   |
| 鈉降低              | 46                                 | 15                                   | 40                                 | 11                                   |
| 膽紅素升高            | 41                                 | 8                                    | 47                                 | 11                                   |
| 鹼性磷酸酶(ALP)升高     | 41                                 | 8                                    | 44                                 | 5                                    |
| 血糖升高             | 39                                 | 14                                   | 29                                 | 4                                    |
| 鈣降低              | 34                                 | 0                                    | 43                                 | 0.3                                  |
| 白蛋白降低            | 31                                 | 0.5                                  | 37                                 | 1.7                                  |
| 鉀升高              | 28                                 | 3.8                                  | 21                                 | 2.6                                  |
| 肌酐(creatinine)升高 | 21                                 | 1.3                                  | 15                                 | 0.9                                  |
| <b>血液學</b>       |                                    |                                      |                                    |                                      |
| 血紅素降低            | 52                                 | 4.8                                  | 40                                 | 6                                    |
| 淋巴球減少            | 41                                 | 11                                   | 39                                 | 10                                   |
| 血小板減少            | 29                                 | 1.6                                  | 35                                 | 3.1                                  |
| 白血球減少            | 20                                 | 0.8                                  | 30                                 | 1.1                                  |

1 根據 NCI CTCAE 4.03 版分級。

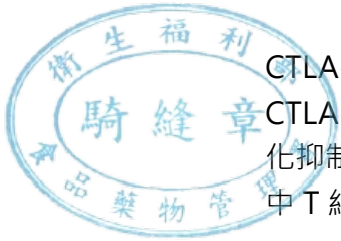
2 每項測試的發生率均基於同時具有基期和至少一項研究實驗室數據測量值的病人數量：IMJUDO與 durvalumab (367-378)和sorafenib (344-352)。

## 9 過量

目前尚無資訊。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉



CTLA-4 是 T 細胞活性的負向調節劑。Tremelimumab 是一種單株抗體，可結合 CTLA-4 並阻斷與其配體 CD80 和 CD86 的交互作用，釋放 CTLA-4 介導的 T 細胞活化抑制。在協同小鼠腫瘤模型中，阻斷 CTLA-4 活性導致降低腫瘤的生成和增加腫瘤中 T 細胞的增殖。

## 10.2 藥效藥理特性

尚未完全歸納出 tremelimumab 的暴露-反應關係 (exposure-response relationship) 和藥效學反應時程對於其安全性和有效性的影響。

### 免疫原性

觀察到的抗體發生率高度取決於檢測的敏感性和特異性。測定方法的差異，可能使下列試驗與其他試驗 (包括 tremelimumab 的試驗) 之抗體 (ADA) 發生率進行直接比較時產生誤解。

在 HIMALAYA 試驗，接受單劑 tremelimumab 併用每 4 週一次 durvalumab 且於第 0 週給藥前、第 4 週可評估 tremelimumab 的 ADAs 檢測的 182 名病人中，11% (20/182) 的病人抗 tremelimumab 抗體檢測呈陽性。在 ADA 檢測呈陽性的 20 名病人中，40% (8/20) 檢測出針對 tremelimumab 的中和抗體呈陽性。沒有發現抗 tremelimumab 抗體對 tremelimumab 的藥物動力學或安全性的臨床顯著影響；然而，ADAs 和中和抗體對 tremelimumab 的療效影響尚不清楚。

## 10.3 臨床前安全性資料

### 致癌性，致突變性，生育力損害

尚未評估 tremelimumab 的致癌性和致突變性研究。

尚未以 tremelimumab 進行動物生育力研究。

## 11 藥物動力學特性

每 4 週分別給予實體腫瘤病人一次 1 mg/kg、3 mg/kg 和 10 mg/kg (建議劑量的 1 至 10 倍) 的劑量，共計 4 次劑量，以執行 tremelimumab 單劑量藥動學研究。在 HCC 病人中評估了單劑量 300 mg tremelimumab 的藥物動力學。

每 4 週 1 mg/kg 至 10 mg/kg (建議劑量的 1 至 10 倍) tremelimumab 的 AUC 與劑量成比例增加，且大約在 12 週時達到穩定狀態。

### 分佈

中央 (V1) 和周邊 (V2) tremelimumab 的分佈體積幾何平均數 (% 變異係數 [CV%]) 分別為 3.45 (24%) 與 2.66 (34%) L。

### 排除

施用單劑量後和穩定狀態期間 tremelimumab 的終端半衰期幾何平均數 (CV%) 分別為 16.9 天 (19%) 和 18.2 天 (19%)。施用單劑量後和穩定狀態期間 tremelimumab 的清除率幾何平均數 (CV%) 分別為 0.286 L/day (32%) 和 0.263 L/day (32%)。

### 特殊族群

體重 (34-149 公斤)、年齡 (18-87 歲)、性別、種族、血清白蛋白濃度 (0.3-396 g/L)、乳酸脫氫酶濃度 (12-5570 U/L)、可溶性 PD-L1 (67-349 pg/mL)、輕至中度腎功能不全 (CLcr 30-89 mL/min)、輕至中度肝功能不全 (膽紅素小於 3 倍 ULN 且有任何 AST) 等因子對 tremelimumab 藥物動力學的影響沒有臨床上顯著差異。

尚不清楚重度腎功能不全(CLcr 15-29 mL/min)或重度肝功能不全(膽紅素> 3倍ULN且有任何AST)對tremelimumab藥物動力學的影響。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 肝細胞癌

在 HIMALAYA 試驗 (NCT03298451) 中評估了IMJUDO與durvalumab併用的療效。該研究是一項隨機 (1:1:1)、開放標籤、多中心研究，對象為確診無法切除之肝細胞癌，且之前未接受過全身性肝細胞癌治療的病人。病人被隨機分配到兩個研究組之一 (IMJUDO加durvalumab、或durvalumab)或sorafenib。試驗的治療：包括在同一天接受單次靜脈注射IMJUDO 300mg併用durvalumab 1500 mg，之後每 4 週接受一次durvalumab 1500 mg；每 4 週接受一次durvalumab 1500 mg (未經核准的uHCC治療方案)；或每天口服兩次sorafenib 400 mg，直到疾病惡化或出現不可接受的毒性。IMJUDO的療效評估是基於隨機分配到IMJUDO加durvalumab組的病人與sorafenib組的病人進行比較。而隨機分配的分層因子為大血管侵犯(MVI) (是或否)、肝病病因(B型肝炎病毒與C型肝炎病毒與其他)和ECOG表現狀態(0與1)。

該試驗納入了BCLC C期或B期(不適合局部區域治療)的病人。該試驗排除了同時感染病毒性B型肝炎和C型肝炎的患者；12 個月內現行的或之前有記錄的胃腸道(GI)出血；6 個月內需要非藥物介入的腹水；治療開始前12個月內發生肝性腦病變；現行的或之前有記錄的自體免疫性或炎症疾病。納入試驗前並未強制進行上消化道內視鏡檢查，但對於有食道靜脈曲張出血史或經治療醫師評估為食道靜脈曲張出血高風險的病人，需要依據醫療院所之準則，進行上消化道內視鏡檢查。

在疾病惡化後，如果病人的臨床狀況穩定且研究者認為有臨床益處，則允許繼續接受試驗藥物治療。

主要療效指標是IMJUDO加durvalumab組與sorafenib組之間的整體存活期(OS)。其他療效指標包括根據RECIST v1.1由研究者評估的疾病無惡化存活期(PFS)、客觀反應率(ORR)和反應持續時間(DoR)。腫瘤評估在前12個月每8週進行一次，之後每12週進行一次。

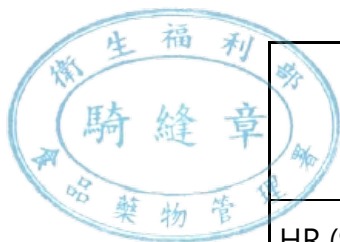
IMJUDO加durvalumab組和sorafenib組的基期人口統計數據如下：男性(85%)，年齡<65 歲(50%)，年齡中位數為65歲(範圍:18 至 88 歲)，白人(46%)、亞洲人(49%)、黑人或非裔美國人(2%)，ECOG PS 0 (62%)；Child-Pugh A級(99%)，大血管侵犯(26%)，肝外擴散(53%)，病毒病因包括B型肝炎(31%)、C型肝炎(27%)、未感染(42%)。

療效結果見表6和圖1

表6. HIMALAYA試驗的療效結果

| 指標                    | IMJUDO併用<br>durvalumab<br>(N=393) | Sorafenib<br>(N=389) |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>整體存活期</b>          |                                   |                      |
| 死亡數(%)                | 262 (66.7)                        | 293 (75.3)           |
| OS中位數 (月)<br>(95% CI) | 16.4<br>(14.2, 19.6)              | 13.8<br>(12.3, 16.1) |





| 指標                            | IMJUDO併用<br>durvalumab<br>(N=393) | Sorafenib<br>(N=389) |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| HR (95% CI) <sup>1</sup>      | 0.78 (0.66, 0.92)                 |                      |
| p值 <sup>2,3</sup>             | 0.0035                            |                      |
| 疾病無惡化存活期                      |                                   |                      |
| 事件數量(%)                       | 335 (85.2)                        | 327 (84.1)           |
| PFS中位數 (月)<br>(95% CI)        | 3.8<br>(3.7, 5.3)                 | 4.1<br>(3.7, 5.5)    |
| HR (95% CI) <sup>1</sup>      | 0.90 (0.77, 1.05)                 |                      |
| 客觀反應率                         |                                   |                      |
| ORR % (95% CI) <sup>4,5</sup> | 20.1 (16.3, 24.4)                 | 5.1 (3.2, 7.8)       |
| 完全反應 n (%)                    | 12 (3.1)                          | 0                    |
| 部分反應 n (%)                    | 67 (17.0)                         | 20 (5.1)             |
| 反應持續時間                        |                                   |                      |
| DoR中位數 (月) (95% CI)           | 22.3 (13.7, NR)                   | 18.4 (6.5, 26.0)     |
| 持續時間≥6個月之比例%                  | 82.3                              | 78.9                 |
| 持續時間≥12個月之比例%                 | 65.8                              | 63.2                 |

1 HR(IMJUDO 和 durvalumab 與sorafenib)是基於分層 Cox 比例風險模型。

2 基於分層對數秩檢驗。

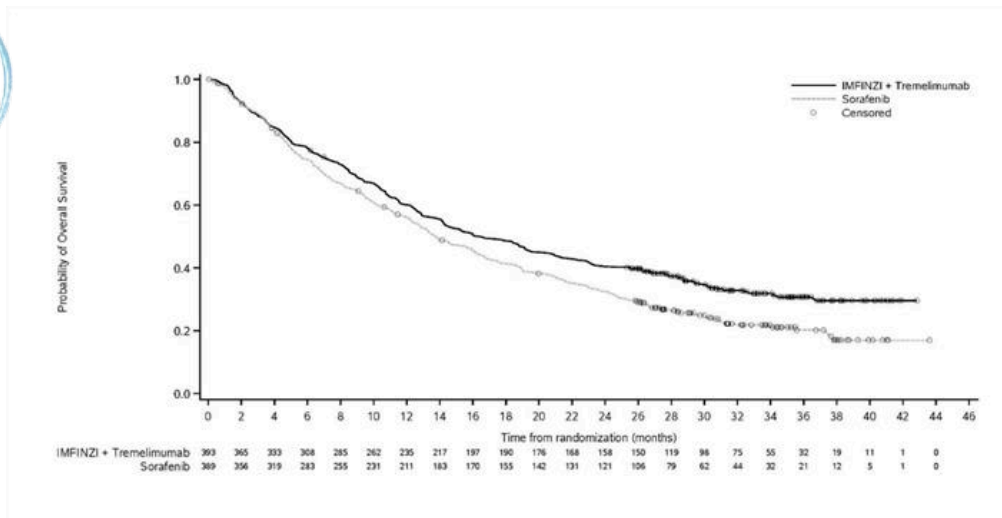
3 基於具有 O'Brien Fleming 類型邊界的 Lan-DeMets  $\alpha$  支出函數和觀察到的實際事件數，IMJUDO 和 durvalumab 與sorafenib的統計顯著性邊界為 0.0398 (Lan 和 DeMets 1983)。

4 確認的完全反應或部分反應。

5 基於 Clopper-Pearson 方法。

CI=信賴區間，HR=危險比，NR=未達到

圖1. OS的Kaplan-Meier曲線



### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

##### 容器材質及內容

包裝內的IMJUDO (tremelimumab) 注射液為一透明至微半透明狀、無色至微黃色的溶液且存於單劑量小瓶中，且依以下濃度提供：

- 25毫克/1.25毫升 (20 毫克/毫升)
- 300毫克/1.25毫升 (20 毫克/毫升)

#### 13.2 效期

保存期限請參照標籤或外盒。

#### 13.3 儲存條件

以原裝紙盒避光儲存，冷藏於 2°C 至 8°C。

不可冷凍。

不可搖晃。

### 15 其他

版本日期：2023年09月 (USPI: 10/2021)

製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

製造廠廠址：Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany

二級包裝廠：AstraZeneca AB

二級包裝廠廠址：Forskargatan 18, Sodertalje 151 36, Sweden

藥 商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地 址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓

IMJUDO is a registered trademark of AstraZeneca group of companies.

#### 製造廠

二級包裝廠：AstraZeneca AB

Forskargatan 18, Sodertalje 151 36, Sweden

112.10.25



製造廠：Vetter Pharma-  
Fertigung GmbH & Co. KG

Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany

藥商

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

臺北市大安區敦化南路二段207號21樓