

核准日期：2021 年 06 月 08 日

修改日期：2022 年 06 月 24 日；2022 年 09 月 20 日

## 伊匹木单抗注射液说明书

本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名：伊匹木单抗注射液

商品名：逸沃/YERVOY

英文名称：Ipilimumab Injection

汉语拼音：Yipimu Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成分：伊匹木单抗（Ipilimumab），是一种全人抗 CTLA-4 单克隆抗体（IgG1κ），使用中国仓鼠卵巢细胞、由重组 DNA 技术生产。

辅料：三羟甲基氨基甲烷盐酸盐、氯化钠、甘露醇、喷替酸、聚山梨酯 80、氢氧化钠、盐酸和注射用水。

### 【性状】

澄清至略乳光，无色至淡黄色液体，可能存在少量（极少）微粒。

### 【适应症】

#### 恶性胸膜间皮瘤（MPM）

本品联合纳武利尤单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者。

该适应症是基于 CheckMate 743 临床研究中非上皮样型恶性胸膜间皮瘤受试者的分析结果给予的附条件批准。该适应症的完全批准将取决于后续开展临床试验证实本品在中国人群的临床获益（见【临床试验】）。

### 【规格】

西林瓶装：50mg(10ml)/瓶

西林瓶装：200mg(40ml)/瓶

### 【用法用量】

## 推荐剂量

本品需在有治疗癌症经验的医师的指导下给药。

### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

#### 恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为 1 mg/kg，每 6 周 1 次，静脉输注 30 分钟，联合 360 mg 纳武利尤单抗，每 3 周 1 次，或联合 3 mg/kg 纳武利尤单抗，每 2 周 1 次，静脉输注 30 分钟，直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性，或至 24 个月的患者没有疾病进展。

**表 1： 伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗的推荐剂量和输注时间**

适应症	推荐剂量和输注时间	
恶性胸膜间皮瘤	伊匹木单抗	1mg/kg，每 6 周 1 次，静脉输注 30 分钟
	纳武利尤单抗	360mg，每 3 周 1 次，静脉输注 30 分钟或 3 mg/kg，每 2 周 1 次，静脉输注 30 分钟

已观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。对于临床稳定且有疾病进展初步证据的患者，建议继续使用本品联合纳武利尤单抗治疗，直至证实疾病进展。

应在基线时和每剂本品给药之前评估肝功能检查（LFT）和甲状腺功能检查。此外，在用本品治疗期间，必须评估免疫相关性不良反应的任何体征或症状（包括腹泻和结肠炎）（参见【注意事项】）。

查阅纳武利尤单抗的说明书（PI），了解推荐的给药信息。

### 永久性停止伊匹木单抗治疗或暂停给药

免疫相关性不良反应的管理可能需要暂停给药或永久性停止伊匹木单抗治疗并进行全身性高剂量皮质类固醇治疗。在某些情况下，可考虑添加其他免疫抑制剂治疗（参见【注意事项】）。不建议增加或减少剂量。根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药。

表 2 中描述了伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗或在联合治疗后的第二阶段（纳武利尤单抗单药治疗）永久性停止或暂停治疗的指南。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，参见【注意事项】。

**表 2： 本品与纳武利尤单抗联合治疗或在联合治疗后的第二阶段（纳武利尤单抗单药治疗）的推荐治疗调整方案**

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整方案
免疫相关性肺炎	2 级肺炎	暂停用药，直至症状缓解、影像学异常有改善及皮质类固醇治疗结束
	3 级或 4 级肺炎	永久停用

**表 2： 本品与纳武利尤单抗联合治疗或在联合治疗后的第二阶段（纳武利尤单抗单药治疗）的推荐治疗调整方案**

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整方案
免疫相关性结肠炎	2 级腹泻或结肠炎	暂停用药，直至症状缓解、以及皮质类固醇治疗（如需要）结束
	3 级或 4 级腹泻或结肠炎	永久停用
免疫相关性肝炎	天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）或总胆红素 2 级升高	暂停用药，直至实验室数值恢复至基线、以及皮质类固醇治疗（如需要）结束
	AST、ALT 或总胆红素 3 级或 4 级升高	永久停用
免疫相关性肾炎和肾功能障碍	2 级或 3 级肌酐升高	暂停用药，直至肌酐恢复至基线、以及皮质类固醇治疗结束
	4 级肌酐升高	永久停用
免疫相关性内分泌疾病	症状性 2 或 3 级甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎	暂停用药，直至症状缓解且皮质类固醇治疗（如急性炎症症状需要处理）结束。
	2 级肾上腺功能不全	进行激素替代治疗时 <sup>a</sup> ，只要无症状，应一直继续治疗。
	3 级糖尿病	
	4 级甲状腺功能减退	
	4 级甲状腺功能亢进	
	4 级垂体炎	永久停用
免疫相关性皮肤不良反应	3 级或 4 级肾上腺功能不全	
	4 级糖尿病	
	3 级皮疹	暂停用药，直至症状缓解及皮质类固醇治疗结束
	4 级皮疹	永久性停止治疗
免疫相关心肌炎	史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）或中毒性表皮坏死松解症（TEN）	永久停用（参见【注意事项】）
	2 级心肌炎	暂停用药，直至症状缓解、及皮质类固醇治疗结束
其他免疫相关性不良反应	3 级或 4 级心肌炎	永久停用
	3 级（首次发生）	暂停用药
	4 级或复发性 3 级；虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级反应；皮质类固醇剂量不能减少至每天 10 mg 泼尼松或当量	永久停用

注：按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准4.0版（NCI-CTCAE v4）确定毒性分级。

<sup>a</sup> 应用激素替代治疗的建议参见【注意事项】。

<sup>b</sup> 对于既往发生过免疫相关性心肌炎的患者，重新给予本品联合纳武利尤单抗治疗的安全性尚未明确。

以下情况应永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗：

- 4 级或复发性 3 级不良反应；
- 虽然进行治疗调整但仍持续存在的 2 级或 3 级不良反应。

当本品与纳武利尤单抗联合给药时，若暂停任一药物，则应同时暂停另一药物。若在暂停后重新开始给药，则应根据个体患者的评估情况重新开始联合治疗或纳武利尤单抗单药治疗。

## 特殊人群

### 儿童人群

尚未确立本品在儿童人群中的安全性和疗效。

### 老年人群

在老年患者（≥ 65 岁）和年轻患者（< 65 岁）间，未报告安全性或疗效上存在的总体差异。

### 肾损伤

尚未对肾损伤患者进行本品的安全性和疗效研究。根据群体药代动力学结果，轻至中度肾损伤患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

### 肝损伤

尚未对肝损伤患者进行伊匹木单抗的安全性和疗效研究。根据群体药代动力学结果，轻度肝损伤患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。基线转氨酶水平≥5 倍 ULN 或胆红素水平>3 倍 ULN 的患者必须慎用本品（参见【药理毒理】）。

## 给药方法

本品仅供静脉注射使用。建议输注时间为 30 分钟。

本品可不经稀释用于静脉输注，或者采用注射用氯化钠溶液（9 mg/mL，0.9%）或注射用葡萄糖溶液（50 mg/mL，5%）稀释浓度至 1-4 mg/mL 后输注使用。

本品不得以静脉推注或单次快速静脉注射给药。

当与纳武利尤单抗联用时，应先输注纳武利尤单抗，之后同一天输注本品。每次输注需使用单独的输液袋和过滤器。

## 【不良反应】



## 本品与纳武利尤单抗联合治疗

### a. 安全性特征总结

当本品与纳武利尤单抗联合给药时，请在开始治疗前查阅纳武利尤单抗的说明书。与纳武利尤单抗治疗相关的额外特殊警告和使用注意事项，请查阅纳武利尤单抗的说明书。

### 恶性胸膜间皮瘤（MPM）

在伊匹木单抗 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗 MPM 的数据集中（n = 300，最短随访时间 17.4 个月），最常见的不良反应（≥10%）是皮疹（25%）、疲乏（22%）、腹泻（21%）、瘙痒（16%）、甲状腺功能减退（11%）和恶心（10%）。大多数不良反应为轻度至中度（1 级或 2 级）。

### b. 不良反应汇总表

本品联合纳武利尤单抗治疗患者的汇总数据集中（MPM 治疗方案 n= 300）报告的不良反应参见表 4。按照系统器官分类和发生频率显示这些不良反应。发生频率定义为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100 至 <1/10）；偶见（≥1/1000 至 <1/100）；罕见（≥1/10,000 至 <1/1000）；十分罕见（<1/10,000）。

本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗 MPM*	
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
未知	噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 <sup>d</sup>
<b>免疫系统疾病</b>	
常见	输液相关反应，超敏反应
未知	实体器官移植排斥 <sup>d</sup>
<b>内分泌系统疾病</b>	
十分常见	甲状腺功能减退
常见	甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、垂体炎、垂体功能减退
偶见	甲状腺炎
<b>代谢及营养类疾病</b>	
常见	食欲下降
<b>肝胆系统疾病</b>	
常见	肝炎
<b>各类神经系统疾病</b>	
偶见	脑炎
<b>心脏疾病</b>	
偶见	心肌炎
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
常见	肺炎
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分常见	腹泻、恶心
常见	便秘、结肠炎、胰腺炎

<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分常见	皮疹 <sup>b</sup> 、瘙痒
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
常见	肌肉骨骼痛 <sup>c</sup> 、关节炎
偶见	肌炎
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
常见	急性肾损伤
偶见	肾功能衰竭
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
十分常见	疲乏
<b>各类检查<sup>a</sup></b>	
十分常见	AST 升高、ALT 升高、碱性磷酸酶升高、脂肪酶升高、淀粉酶升高、肌酐升高、高血糖 <sup>c</sup> 、淋巴细胞减少、贫血、高钙血症、低钙血症、高钾血症、低钾血症、低钠血症、低镁血症
常见	总胆红素升高、低血糖、白细胞减少、中性粒细胞减少 <sup>c</sup> 、血小板减少、高钠血症、高镁血症

\* 伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗 MPM。

- <sup>a</sup> 实验室术语发生频率反映了实验室检测结果较基线恶化的患者比例。参见下文的“选定不良反应描述：实验室异常”。
- <sup>b</sup> 皮疹是一个统称，包括斑丘疹、红斑疹、皮疹瘙痒、滤泡样皮疹、斑疹、麻疹样皮疹、丘疹、脓疱疹、丘疹鳞屑性皮炎、水泡疹、泛发性皮疹、剥脱性皮炎、皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、特应性皮炎、大疱性皮炎、剥脱性皮炎、银屑病性皮炎、药物疹和类天疱疮。
- <sup>c</sup> 肌肉骨骼痛是一个统称，包括背痛、骨痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、肌痛、颈痛、肢体疼痛和脊椎疼痛。
- <sup>d</sup> 上市后事件（另见【注意事项】）。

### 选定不良反应描述

除非另有说明，本品单药治疗的数据是基于接受来自于晚期（无法切除或转移性）黑色素瘤 3 期研究中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗（n= 131）或伊匹木单抗 3 mg/kg 联合 gp100 治疗（n= 380）的患者（MDX010-20，参见【临床试验】）。

本品联合纳武利尤单抗给药可引起免疫相关性不良反应。给予适当的药物治疗后，多数病例的免疫相关性不良反应可缓解。与接受纳武利尤单抗单药治疗的患者相比，接受联合治疗的患者需要永久性停止治疗的比例较高。下列免疫相关性不良反应的管理指南详见【注意事项】。

### 免疫相关性胃肠系统反应

本品与重度免疫相关性胃肠系统反应有关。在接受伊匹木单抗 3 mg/kg 联合 gp100 治疗的患者中，< 1% 的患者报告了胃肠穿孔导致的死亡。

在伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗组中，分别有 27% 和 8% 的患者报告了腹泻和结肠炎（任何严重程度）。重度（3 级或 4 级）腹泻和重度（3 级或 4 级）结肠炎的发生率均为

5%。从治疗开始至重度或致命性（3-5 级）免疫相关性胃肠道反应发生的中位时间为 8 周（范围 5-13 周）。根据方案规定的管理指南，多数病例（90%）出现缓解（定义为降至轻度[1 级]或更佳水平或基线时水平），从发生至缓解的中位时间为 4 周（范围 0.6-22 周）。在临床试验中，免疫相关性结肠炎与粘膜炎症（伴有或不伴有溃疡）以及淋巴细胞和中性粒细胞浸润的证据相关。

#### 免疫相关性结肠炎

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，腹泻或结肠炎的发生率为 22.0%（66/300）。2 级和 3 级事件的发生率分别为 7.3%（22/300）和 5.3%（16/300）。至发生的中位时间为 3.9 个月（范围：0.0-21.7）。62 例（93.9%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 3.1 周（范围：0.1-100.0<sup>+</sup>）。

#### 免疫相关性肺炎

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，肺炎（包括间质性肺病）的发生率为 6.7%（20/300）。2 级和 3 级事件的发生率分别为 5.3%（16/300）和 0.7%（2/300）。至发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.3-20.8）。16 例（80%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 6.1 周（范围：1.1-113.1<sup>+</sup>）。

#### 免疫相关性肝脏毒性

本品与重度免疫相关性肝脏毒性有关。在接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者中，<1% 的患者报告了致命性肝功能衰竭。

分别有 1% 和 2% 的患者报告了 AST 和 ALT 升高（任何严重程度）。未有重度（3 级或 4 级）AST 或 ALT 升高的报告。从治疗开始至中度至重度或致命性（2-5 级）免疫相关性肝脏毒性发生的时间范围为 3 至 9 周。根据方案规定的管理指南，从发生到缓解的时间范围为 0.7-2 周。在临床试验中，来自具有免疫相关性肝脏毒性患者的肝脏活检显示急性炎症的证据（中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞）。

接受高于推荐剂量的本品联合达卡巴嗪治疗的患者比接受本品 3 mg/kg 单药治疗的患者更常发生免疫相关性肝脏毒性。

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，肝功能检查异常的发生率为 12.0%（36/300）。2 级、3 级和 4 级事件的发生率分别为 1.7%（5/300）、4.3%（13/300）和 1.0%（3/300）。至发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.5-20.3）。31 例（86.1%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 4.1 周（范围：1.0-78.3<sup>+</sup>）。



### 免疫相关性皮肤不良反应

本品与可能是免疫相关的重度皮肤不良反应有关。在接受本品联合 gp100 治疗的患者中，<1%的患者报告了致命性中毒性表皮坏死松解症（包括 SJS）（参见【药理毒理】）。在伊匹木单抗的临床试验和上市后使用期间，药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）的报告非常罕见。上市后使用中有偶发性类天疱疮病例的报告。

在本品 3 mg/kg 单药治疗组中，分别有 26%的患者报告了皮疹和瘙痒（任何严重程度）。伊匹木单抗诱发的皮疹和瘙痒多为轻度（1 级）或中度（2 级），且对症治疗有效。从治疗开始至中度至重度或致命性（2-5 级）皮肤不良反应发生的中位时间为 3 周（范围 0.9-16）。根据方案规定的管理指南，多数病例（87%）得到缓解，从发生到缓解的中位时间为 5 周（范围 0.6-29 周）。

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，皮疹的发生率为 36.0%（108/300）。2 级和 3 级事件的发生率分别为 10.3%（31/300）和 3.0%（9/300）。至发生的中位时间为 1.6 个月（范围：0.0-22.3）。71 例（66.4%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 12.1 周（范围：0.4-146.4<sup>+</sup>）。

### 免疫相关性神经系统反应

本品与重度免疫相关性神经系统反应有关。在接受本品 3mg/kg 联合 gp100 治疗的患者中，<1%的患者报告了致命性格林-巴利综合征（Guillain-Barré syndrome）。临床试验中<1%接受高剂量伊匹木单抗的患者还报告了重症肌无力样的症状。

### 免疫相关性肾炎和肾功能障碍

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，肾功能不全的发生率为 5.0%（15/300）。2 级和 3 级事件的发生率分别为 2.0%（6/300）和 1.3%（4/300）。至发生的中位时间为 3.6 个月（范围：0.5-14.4）。12 例（80.0%）患者出现缓解，至缓解的中位时间为 6.1 周（范围：0.9-126.4<sup>+</sup>）。

### 免疫相关性内分泌疾病

在本品 3 mg/kg 单药治疗组的患者中，垂体功能减退（任何严重程度）的发生率为 4%。患者中肾上腺功能不全、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退（任何严重程度）的发生率均为 2%。重度（3 级或 4 级）垂体功能减退的频率为 3%。未有重度或非常严重（3 级或 4 级）肾上腺功能不全、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的报告。从治疗开始至中度至非常严重（2-4 级）免疫相关性内分泌疾病的发生时间为 7 至近 20 周。在临床试验中观察到的免疫相关性内分泌疾病通常通过激素替代治疗来进行控制。

在接受本品 1 mg/kg 联合纳武利尤单抗 3 mg/kg 治疗的 MPM 患者中，甲状腺疾病的发生率为 14%（43/300）。2 级和 3 级甲状腺疾病的发生率分别为 9.3%（28/300）和 1.3%



(4/300)。2% (6/300) 的患者出现了垂体炎。2 级事件的发生率为 1.3% (4/300)。2 级和 3 级垂体功能减退的发生率分别为 1.0% (3/300) 和 1.0% (3/300)。2 级和 3 级肾上腺功能不全的发生率分别为 1.7% (5/300) 和 0.3% (1/300)。无免疫相关糖尿病病例报告。至内分泌病发生的中位时间为 2.8 个月 (范围: 0.5-20.8)。17 例 (32.7%) 患者出现缓解。出现缓解的时间范围为 0.3 ~ 144.1<sup>+</sup>周。

### 输液反应

在接受本品 1 mg/kg 与纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合治疗的 MPM 患者中, 超敏反应/输注反应发生率为 12% (36/300); 有 5.0% (15/300) 和 1.3% (4/300) 的患者分别报告了 2 级和 3 级病例。

### 本品与纳武利尤单抗联合治疗的实验室异常

在接受本品 1 mg/kg 与纳武利尤单抗 3 mg/kg 联合治疗的 MPM 患者中, 自基线水平加重至 3 级或 4 级实验室异常的患者比例如下: 贫血 2.4%、血小板减少和白细胞减少均为 1.0%、淋巴细胞减少 8.4%、中性粒细胞减少 1.3%、碱性磷酸酶升高 3.1%、AST 升高和 ALT 升高均为 7.1%、总胆红素升高 1.7%、肌酐升高 0.3%、高血糖 2.8%、淀粉酶升高 5.4%、脂肪酶升高 12.8%、高钠血症 0.7%、低钠血症 8.1%、高钾血症 4.1%、低钾血症 2.0% 和低钙血症 0.3%。

### 免疫原性

#### 全球患者数据:

在 2 期和 3 期临床试验中接受伊匹木单抗治疗的晚期黑色素瘤患者中, 有不到 2% 的患者出现了伊匹木单抗的抗药抗体。这些患者无任何输注相关或围输注期超敏反应或过敏反应。未检测到抗伊匹木单抗的中和抗体。总之, 抗体的产生和不良反应之间没有观察到明显的关联性。

在接受本品与纳武利尤单抗联合治疗且可进行伊匹木单抗抗药抗体评估的患者中, 伊匹木单抗抗药抗体的发生率为 13.7%。抗伊匹木单抗的中和抗体发生率为 0.4%。在可评估是否存在纳武利尤单抗抗药抗体的患者中, 当给予纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周一次和伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次时, 纳武利尤单抗抗药抗体的发生率为 25.7%。当给予纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周一次和伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次时, 抗纳武利尤单抗的中和抗体发生率为 0.7%。

当本品与纳武利尤单抗联合使用时，本品清除率在伊匹木单抗抗药抗体存在的情况下保持不变，没有证据表明其毒性特征的改变。

#### 中国患者数据：

中国研究 CA184247 和 CA184248 中，在可进行抗药抗体评估的患者中（CA184247 研究 23 例，CA184248 研究 121 例），分别有 1 例和 10 例（10% 和 8.3%）接受伊匹木单抗 3 mg/kg 每 3 周一次的受试者和 2 例（15.4%）接受 10 mg/kg 每 3 周一次的受试者检测结果为阳性。未发现患者出现抗伊匹木单抗中和抗体阳性。

在中国研究 CA209672 中，在接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的中国患者中，有 25 例患者可评价纳武利尤单抗和伊匹木单抗抗药抗体的存在情况。3 例患者（12%）治疗中出现纳武利尤单抗抗药抗体阳性，1 例患者出现抗纳武利尤单抗中和抗体阳性。接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗给药时，无患者治疗中出现伊匹木单抗抗药抗体或抗伊匹木单抗中和抗体阳性。

无抗药抗体阳性患者出现过敏或输液相关反应。

#### 中国研究的安全性结果

##### CA184248

CA184248 是一项评估伊匹木单抗（3 mg/kg）对比达卡巴嗪（DTIC）治疗未经化疗的中国 IV 期黑色素瘤患者的随机、开放、双臂、对照研究。共 182 名患者以 2:1 的比例根据 M 分期（M1a+M1b 对比 M1c）和 BRAF 突变状态（是或否）分层接受伊匹木单抗（3mg/kg）或 DTIC（250 mg/m<sup>2</sup>，第 1-5 天）治疗。

随访至末次用药后 90 天，在伊匹木单抗组中，5.7% 的受试者报告了与药物相关的严重不良事件，最常报告的是腹泻（1.6%）、垂体炎、垂体功能减退、红斑、皮疹和间质性肺病（各 0.8%）。

伊匹木单抗组中最常报告的任何级别的药物相关的不良事件（AE）为皮疹（24.6%）、瘙痒（20.5%）、血促甲状腺激素升高（18.9%）、丙氨酸氨基转移酶升高（12.3%）。最常报道的 3-4 级药物相关的 AE 是丙氨酸氨基转移酶升高（2.5%），皮疹，腹泻和血胆红素升高（各 1.6%）。

随访至末次用药后 30 天最常报告的研究中的免疫相关性不良反应是皮疹（24.6%）、瘙痒（20.5%）、血促甲状腺激素升高（17.2%）、丙氨酸氨基转移酶升高（12.3%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（9.8%）。

CA184248 研究中国患者的总体安全性特征与全球人群的基本一致。

## 【禁忌】

对活性成分或【成分】所列的任何辅料存在超敏反应的患者。

## 【注意事项】

### 本品与纳武利尤单抗联合给药

当本品与纳武利尤单抗联合给药时，请在开始治疗前查阅纳武利尤单抗的说明书。与纳武利尤单抗治疗相关的额外特殊警告和使用注意事项，请查阅其药品说明书。多数免疫相关性不良反应经过适当的治疗出现改善或缓解，包括给予皮质类固醇和治疗调整（参见【用法用量】）。相比纳武利尤单抗单药治疗，纳武利尤单抗与本品联合给药时，免疫相关性不良反应的发生率更高。

联合治疗时也报告了心肺不良事件，包括肺栓塞。应持续监测患者的心肺不良反应，并在治疗前以及治疗过程中定期监测提示电解质紊乱和脱水的临床症状、体征和实验室异常。若出现危及生命或复发性重度心肺不良反应，应停止本品与纳武利尤单抗的联合治疗（参见【用法用量】）。

应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月），因为不良反应可能在本品与纳武利尤单抗联合治疗期间或治疗停止后的任何时间发生。

### 免疫相关性反应

伊匹木单抗与免疫活性增强或过度所致的炎性不良反应（免疫相关性不良反应）有关，可能与其作用机制有关。重度或危及生命的免疫相关性不良反应可能涉及到胃肠系统、肝脏、皮肤、神经、内分泌或其他器官系统。虽然大多数免疫相关性不良反应发生在诱导期间，但也报告了伊匹木单抗末次给药后数月发生的情况。除非确定了其他病因，否则必须考虑腹泻、排便频率增加、血便、LFT 升高、皮疹和内分泌疾病与炎症和伊匹木单抗相关。早期诊断和适当管理对于尽量减少危及生命的并发症至关重要。

对于重度免疫相关性不良反应的管理，采用全身性高剂量皮质类固醇，可能需要或无需额外的免疫抑制剂治疗。

本品单药和本品与纳武利尤单抗联合给药的情况下，本品特定的免疫相关性不良反应管理指南如下。

对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停本品或本品与纳武利尤单抗联合治疗并给予皮质类固醇。若使用皮质类固醇免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需至少 1 个月的时间逐渐减量至停药。快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了皮质类固醇但仍恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇性免疫抑制剂治疗。



在患者接受免疫抑制剂量的皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用本品与纳武利尤单抗的联合治疗。在接受免疫抑制剂治疗的患者中，应使用预防性抗生素预防机会性感染。

若出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

### 免疫相关性胃肠系统反应

#### 本品单药治疗

伊匹木单抗与重度免疫相关性胃肠系统反应有关。临床试验中曾经报告了胃肠穿孔导致的死亡结局（参见【不良反应】）。

对于在晚期（不可切除或转移性）黑色素瘤的3期研究中，接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者（MDX010-20，参见【药理毒理】），从治疗开始至发生重度或致命（3-5级）免疫相关性胃肠系统反应的中位时间为8周（范围5-13）。根据方案规定的管理指南，多数病例（90%）出现缓解（定义为降至轻度[1级]或更佳水平或基线时水平），从发生至缓解的中位时间为4周（范围0.6-22）。

必须监测患者的胃肠系统体征和症状，这些体征和症状可能提示免疫相关的结肠炎或胃肠穿孔。临床表现可能包括腹泻、排便频率增加、腹痛或便血，伴有或不伴有发热。在临床试验中，免疫相关性结肠炎与粘膜炎症（伴有或不伴有溃疡）以及淋巴细胞和中性粒细胞浸润的证据相关。皮质类固醇难治性免疫相关结肠炎患者中已有巨细胞病毒（CMV）感染/再激活的报道。应在出现腹泻或结肠炎时进行粪便感染检查（包括CMV、其他病毒病因学、培养物、艰难梭菌、寄生虫或虫卵），以排除感染或其他病因。

腹泻或结肠炎的管理建议基于症状的严重程度（根据NCI-CTCAE v4对严重程度进行分级）。轻度至中度（1级或2级）腹泻（每天最多增加至6次排便）或疑似轻度至中度结肠炎（例如腹痛或便中带血）的患者可以继续接受伊匹木单抗治疗。建议给予对症治疗（例如洛哌丁胺，补液）和密切监测。如果轻度至中度症状复发或持续5-7天，应暂停伊匹木单抗的计划剂量，并应开始皮质类固醇治疗（例如泼尼松 1 mg/kg，每日口服一次，或当量）。如果缓解至0-1级或恢复至基线，则可以恢复伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。

重度（3级或4级）腹泻或结肠炎患者必须永久性停止伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】），并且应立即开始全身性高剂量静脉注射皮质类固醇治疗（在临床试验中，已使用2 mg/kg/天甲泼尼龙进行治疗）。一旦腹泻和其他症状得到控制，应根据临床判断开始逐渐减少皮质类固醇用量。在临床试验中，快速减量（在<1个月时间内）导致部分患者腹泻或结肠炎复发。必须评估患者是否有胃肠穿孔或腹膜炎的证据。

临床试验对皮质类固醇难治性腹泻或结肠炎的治疗经验有限。如果排除其他病因[包括活检时用病毒PCR评估的巨细胞病毒（CMV）感染/复发，以及其他病毒、细菌和寄生虫



病因]，则在皮质类固醇难治性免疫相关性结肠炎中，应考虑在皮质类固醇方案中添加另一种免疫抑制剂。在临床试验中，除非有禁忌症，否则均添加单剂英夫利昔单抗 5 mg/kg。如果怀疑有胃肠穿孔或脓毒症，则不得使用英夫利昔单抗（参见英夫利昔单抗的说明书）。

### 免疫相关性结肠炎

#### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗中观察到重度腹泻或结肠炎（参见【不良反应】）。应监测患者是否有腹泻和其他结肠炎症状，如腹痛和粘液便或血样便。应排除感染和疾病相关性病因。

对于 4 级腹泻或结肠炎，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗，按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

若在本品与纳武利尤单抗联合治疗中观察到 3 级腹泻或结肠炎，需要永久停用并按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级腹泻或结肠炎，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗。若有持续腹泻或结肠炎，应按照 0.5-1mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

如果排除了其他原因（包括活检时用病毒 PCR 评价的 CMV 感染/再激活，和其他病毒、细菌及寄生虫病因学），皮质类固醇难治性免疫相关性结肠炎应考虑加用其他免疫抑制剂或用其他免疫抑制剂替代皮质类固醇治疗。

### 免疫相关性肺炎

#### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗中观察到了重度肺炎或间质性肺病，包括致死病例（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎症状和体征，如放射学改变（例如，局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）、呼吸困难和缺氧。应排除感染和疾病相关性病因。

对于 3 级或 4 级肺炎，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗，应按照 2-4mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级（症状性）肺炎，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，按照 1mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 2-4mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

## 免疫相关性肝脏毒性

### 本品单药治疗

伊匹木单抗与重度免疫相关性肝脏毒性有关。临床试验报告了致命性肝功能衰竭（参见【不良反应】）。

在 MDX010-20 中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者中，从治疗开始至中度至重度或致命性（2-5 级）免疫相关性肝脏毒性的发生时间范围为 3-9 周。根据方案规定的管理指南，从发生到缓解的时间范围为 0.7-2 周。

每次伊匹木单抗给药前必须评估肝转氨酶和胆红素，因为早期实验室数值变化可能表明新的免疫相关性肝炎的出现（参见【用法用量】）。在无临床症状的情况下，LFT 可能会升高。应评估 AST 和 ALT 或总胆红素的升高以排除肝损伤的其他病因，包括感染、肿瘤进展或伴随用药，并监测直至缓解。免疫相关性肝脏毒性患者的肝脏活检提示急性炎症（中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞）证据的存在。

对于 2 级转氨酶或总胆红素升高的患者，应暂停伊匹木单抗的计划剂量，并且必须监测 LFT 直至缓解。病情改善后可恢复伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。

对于 3 或 4 级转氨酶或总胆红素升高的患者，必须永久性停止治疗（参见【用法用量】），并应立即开始全身性高剂量静脉注射皮质类固醇激素治疗（例如 2 mg/kg/天甲泼尼龙或当量）。必须监测这些患者的 LFT 直至正常化。一旦症状缓解且 LFT 显示持续改善或恢复至基线，应根据临床判断开始逐渐减少皮质类固醇用量。逐渐减量应至少持续 1 个月。减量期间 LFT 升高可以通过增加皮质类固醇剂量和放慢减量速度来控制。

对于皮质类固醇治疗难治性 LFT 显著升高的患者，可考虑在皮质类固醇治疗方案中加用另一种免疫抑制剂。在临床试验中，吗替麦考酚酯被用于对皮质类固醇治疗没有反应的患者，或在皮质类固醇减量期间 LFT 升高，且对皮质类固醇剂量增加无反应的患者（参见吗替麦考酚酯的说明书）。

### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在本品与纳武利尤单抗联合治疗中观察到重度肝炎（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肝炎的症状和体征，如转氨酶和总胆红素升高。应排除感染和疾病相关性病因。

对于 3 级或 4 级转氨酶或总胆红素升高，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗，应按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级转氨酶或总胆红素升高，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗。若该类实验室数值持续升高，应按照 0.5-1mg/kg/天甲泼尼龙当量给予皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。如果虽给予皮

质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

### 免疫相关性皮肤不良反应

对于既往接受其他抗肿瘤免疫调节治疗中出现过严重或威胁生命的皮肤不良反应的患者，应谨慎使用伊匹木单抗。

### 本品单药治疗

伊匹木单抗可能与免疫相关的重度皮肤不良反应有关。曾观察到罕见的中毒性表皮坏死松解症（TEN）（包括 Stevens-Johnson 综合征）病例，其中一些具有致命性结果。在临床试验和上市后使用期间也曾经报告罕见的药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）（参见【不良反应】）。

DRESS 表现为伴有嗜酸性粒细胞增多的皮疹，伴有以下一种或多种特征：发热、淋巴结病、面部水肿和内脏器官受累（肝、肾、肺）。DRESS 的特征在于药物暴露和疾病发生之间有很长的潜伏期（2-8 周）。

伊匹木单抗诱发的皮疹和瘙痒多为轻度或中度（1 级或 2 级）且对症治疗有效。对于在 MDX010-20 中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者，从治疗开始至中度至重度或致命性（2-5 级）皮肤不良反应发生的中位时间为 3 周（范围 0.9-16 周）。根据方案规定的管理指南，多数病例（87%）得到缓解，从发生到缓解的中位时间为 5 周（范围 0.6-29 周）。

伊匹木单抗诱发的皮疹和瘙痒应基于严重程度来治疗。患有轻度至中度（1 级或 2 级）皮疹的患者可以通过对症治疗（例如抗组胺药）继续进行伊匹木单抗治疗。对于持续 1-2 周的轻度至中度皮疹或轻度瘙痒并且局部使用皮质类固醇不能改善的患者，应开始口服皮质类固醇治疗（例如泼尼松 1 mg/kg 每日一次，或当量）。

对于患有重度（3 级）皮疹的患者，应暂停伊匹木单抗的计划剂量。如果初始症状改善至轻度（1 级）或缓解，则可恢复伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。

对于非常严重（4 级）的皮疹或重度（3 级）瘙痒的患者，必须永久性停止伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】），并应立即开始全身性高剂量静脉注射皮质类固醇激素治疗（如 2 mg/kg/天甲泼尼龙）。一旦皮疹或瘙痒得到控制，应根据临床判断开始逐渐减少皮质类固醇用量。逐渐减量应至少持续 1 个月。

### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在本品与纳武利尤单抗联合治疗中观察到重度皮疹。若出现 3 级皮疹，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，若出现 4 级皮疹，则停用。重度皮疹时，应使用 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量的高剂量皮质类固醇进行治疗。



已经观察到过罕见的史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）病例，其中有些甚至出现死亡结局。如果出现 SJS 或 TEN 的症状或体征，应停止本品与纳武利尤单抗联合治疗，将患者转至专科机构进行评估和治疗。如果患者在本品与纳武利尤单抗联合治疗使用中出现 SJS 或 TEN，建议永久停用。

### 免疫相关性神经系统反应

#### 本品单药治疗

伊匹木单抗与重度免疫相关性神经系统不良反应有关。临床试验报告了致命的格林-巴利综合征。还报告了重症肌无力样的症状（参见【不良反应】）。患者可能出现肌无力。也可能发生感觉神经病。

必须评估持续>4 天的不明原因的运动神经病、肌无力或感觉神经病，并应排除非炎症病因，如疾病进展、感染、代谢综合征和伴随用药。对于可能与伊匹木单抗有关的中度（2 级）神经病（伴有或不伴有感觉神经病的运动神经病）患者，应暂停计划剂量。如果神经系统症状缓解至基线，患者可恢复伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。

对于怀疑与伊匹木单抗有关的重度（3 级或 4 级）感觉神经病患者，必须永久性停止伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。患者必须根据治疗感觉神经病的机构指南进行治疗，并应立即开始静脉注射皮质类固醇（例如 2 mg/kg/天甲泼尼龙）。

运动神经病的进展必须考虑是否与免疫相关并进行相应的治疗。对于重度（3 级或 4 级）运动神经病（无论原因如何）的患者，必须永久性停止伊匹木单抗治疗（参见【用法用量】）。

### 免疫相关性肾炎或肾功能障碍

#### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在本品与纳武利尤单抗联合治疗中观察到重度肾炎或肾功能障碍（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肾炎和肾功能障碍的症状和体征。多数无症状患者出现血清肌酐升高。应排除疾病相关性病因。

对于 4 级血清肌酐升高，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗，并按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。

对于 2 级或 3 级血清肌酐升高，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，按照 0.5-1mg/kg/天甲泼尼龙当量给予皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。如果虽给予皮质类固醇但病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量，并必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。



## 免疫相关性内分泌疾病

### 本品单药治疗

伊匹木单抗可引起内分泌系统器官炎症，表现为垂体炎、垂体功能减退、肾上腺功能不全和甲状腺功能减退（参见【不良反应】），并且患者可能出现类似于脑转移或基础疾病等其他病因的非特异性症状。最常见的临床表现包括头痛和疲乏。症状还可能包括视野缺损、行为改变、电解质紊乱和低血压。必须排除肾上腺危象作为患者症状的病因。伊匹木单抗相关的内分泌疾病的临床经验有限。

对于在 MDX010-20 中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者，从治疗开始至中度至非常严重（2-4 级）免疫相关性内分泌疾病的发生时间范围为 7 至近 20 周。在临床试验中观察到的免疫相关性内分泌疾病通常使用免疫抑制剂治疗和激素替代治疗来进行控制。

如果出现任何肾上腺危象的迹象，如重度脱水、低血压或休克，建议立即静脉注射具有盐皮质激素活性的皮质类固醇激素，且必须评估患者是否存在脓毒症或感染。如果出现肾上腺功能不全的迹象但患者未出现肾上腺危象，则应考虑进一步检查，包括实验室和影像学评估。内分泌功能的实验室结果评估可以在皮质类固醇治疗之前进行。如果垂体影像学或内分泌功能的实验室检查异常，建议短期使用高剂量皮质类固醇治疗（例如地塞米松 4 mg，每 6 小时一次，或当量）来治疗受累腺体的炎症，并应暂停伊匹木单抗的计划剂量（参见【用法用量】）。目前尚不清楚皮质类固醇治疗是否会逆转腺体功能障碍。应开始恰当的激素替代治疗，必要时需要长期激素替代治疗。

一旦症状或实验室异常得到控制并且患者整体改善明显，则可恢复伊匹木单抗治疗，并应根据临床判断开始逐渐减少皮质类固醇用量。逐渐减量应至少持续 1 个月。

### 本品与纳武利尤单抗联合治疗

已经在本品与纳武利尤单抗联合治疗中观察到重度内分泌疾病，包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全（包括继发性肾上腺皮质功能不全）、垂体炎（包括垂体功能减退）、糖尿病和糖尿病酮症酸中毒（参见【不良反应】）。

应监测患者是否有内分泌病和高血糖的临床症状和体征，以及是否有甲状腺功能改变（治疗开始时、治疗过程中定期以及临床评估提示需要时）。患者可能出现疲乏、头痛、精神状态改变、腹痛、不寻常的排便习惯和低血压，或可能类似于脑转移或基础疾病等其他病因的非特异性症状。除非鉴别到了其他病因，否则应考虑内分泌病的症状和体征具有免疫相关性。

对于症状性甲状腺功能减退，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，应根据需要开始甲状腺激素替代治疗。对于症状性甲状腺功能亢进，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，并根据需要给予抗甲状腺药物。如果怀疑有甲状腺急性炎症，也应考虑按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新

开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。应继续监测甲状腺功能，以确保采用适当的激素替代治疗。对于危及生命的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

对于症状性 2 级肾上腺功能不全，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，并根据需要开始生理性皮质类固醇替代治疗。对于重度（3 级）或危及生命（4 级）的肾上腺功能不全，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。应继续监测肾上腺功能和激素水平，以确保采用适当的皮质类固醇替代治疗。

对于症状性 2 级或 3 级垂体炎，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，并根据需要开始激素替代治疗。如果怀疑有垂体急性炎症，也应考虑按照 1-2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。对于危及生命的（4 级）垂体炎，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。应继续监测垂体功能和激素水平，以确保采用适当的激素替代治疗。

对于症状性糖尿病，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗，并根据需要开始胰岛素替代治疗。应继续监测血糖水平，以确保采用适当的胰岛素替代治疗。但对于危及生命的糖尿病，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

## 输液反应

### 本品单药治疗或与纳武利尤单抗联合治疗

已经在伊匹木单抗单药或与纳武利尤单抗联合治疗的临床试验中观察到严重输液反应（参见【不良反应】）。如果出现重度或危及生命的输液反应，必须停止本品单药或本品与纳武利尤单抗联合治疗，给予适当的药物治疗。出现轻或中度输液反应的患者在接受本品单药或本品与纳武利尤单抗联合治疗时应给予密切监测，并依照输液反应预防的本地治疗指南预防用药。

## 其他免疫相关性不良反应

### 本品单药治疗

在 MDX010-20 中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 单药治疗的患者曾报告了下列怀疑与免疫相关的不良反应：葡萄膜炎、嗜酸粒细胞增多症、脂肪酶升高和肾小球肾炎。此外，MDX010-20 中接受伊匹木单抗 3 mg/kg 联合 gp100 肽疫苗治疗的患者还曾报告了虹膜炎、溶血性贫血、淀粉酶升高、多器官衰竭和肺炎。上市后有伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）病例的报告（参见【不良反应】）。

同种异体造血干细胞移植（HSCT）之前或之后接受 CTLA-4 受体阻断抗体的患者可发生致命或严重的移植物抗宿主病（GVHD）。应密切关注患者的移植物抗宿主病的证据并及时进行干预。需考虑同种异体造血干细胞移植后接受 CTLA-4 受体阻断抗体治疗的获益/风险。

如果这些反应为重度（3 级或 4 级），可能需要立即进行全身性高剂量皮质类固醇治疗，并停止伊匹木单抗用药（参见【用法用量】）。对于伊匹木单抗相关的葡萄膜炎、虹膜炎或巩膜外层炎，符合医学指征时，应考虑外用皮质类固醇眼药水治疗。患有伊匹木单抗相关眼部炎症的患者报告了一过性视力丧失。

在上市后经验中，在接受伊匹木单抗治疗的患者中曾有实体器官移植排斥的报告。伊匹木单抗治疗可能增加实体器官移植受者排斥反应的风险。在这些患者中，应考虑伊匹木单抗治疗的获益与可能的器官排斥风险。

#### *本品单药治疗或与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合治疗*

在伊匹木单抗单药治疗和伊匹木单抗与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂（包括纳武利尤单抗）联合治疗中观察到噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。伊匹木单抗作为单药治疗或与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合治疗时均应谨慎。如果确诊 HLH，应停止伊匹木单抗或伊匹木单抗与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合给药，并开始 HLH 治疗。

#### *本品与纳武利尤单抗联合治疗*

在不同剂量、给药方案和肿瘤类型的临床试验中，有小于 1% 的伊匹木单抗与纳武利尤单抗联合治疗患者报告了以下免疫相关性不良反应：胰腺炎、葡萄膜炎、脱髓鞘、自身免疫性神经病变（包括面部和外展神经麻痹）、格林-巴利综合征、重症肌无力、肌无力综合征、无菌性脑膜炎、脑炎、胃炎、结节病、十二指肠炎、肌炎、心肌炎和横纹肌溶解。上市使用后已有伏格特-小柳-原田综合征和浆液性视网膜脱离的病例报告（参见【不良反应】）。患有伊匹木单抗相关眼部炎症的患者报告了一过性视力丧失。

对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停本品与纳武利尤单抗联合治疗并给予皮质类固醇。一旦病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始本品与纳武利尤单抗联合治疗。若出现任何复发的重度免疫相关性不良反应及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久性停止本品与纳武利尤单抗联合治疗。

肌肉毒性（肌炎、心肌炎和横纹肌溶解）在本品与纳武利尤单抗联合治疗中曾有报告，其中一些出现死亡结局。如果患者出现肌肉毒性的症状和体征，应对其进行密切监测，并立即将患者转至专科机构进行评估和治疗。根据肌肉毒性严重程度，应暂停或停止本品与纳武利尤单抗联合治疗（参见【用法用量】），并开始适当治疗。

心肌炎的诊断需要高度的怀疑指数。应评估有心脏或心肺症状的患者是否有潜在的心肌炎。如果怀疑有心肌炎，应立即开始使用高剂量类固醇（泼尼松 1-2 mg/kg/天或甲强龙 1-2 mg/kg/天）进行治疗，并根据当前的临床指南立即进行心脏病学咨询和诊断检查。一旦确诊为心肌炎，应暂停或永久停用伊匹木单抗联合纳武利尤单抗（参见【用法用量】）。

#### 疾病特异性注意事项



### 恶性胸膜间皮瘤

患有原发性腹膜、心包、睾丸或鞘膜间皮瘤、间质性肺病、活动性自身免疫病、需要全身免疫抑制的医学病症和脑转移（除非手术切除或接受立体定向放疗，并且在入组前 3 个月内无进展）的患者被排除在一线治疗 MPM 的关键试验之外（参见【药物相互作用】和【药理学和毒理学】）。因无相关数据，该类人群应在认真考虑个体可能的获益/风险后慎用纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗。

### 患有自身免疫性疾病的患者

有自身免疫疾病史（白癜风和充分控制的内分泌缺陷，如甲状腺功能减退等除外）的患者，包括那些需要对原有的活动性自身免疫疾病或器官移植维持进行全身性免疫抑制剂治疗的患者，未在临床试验中进行评估。伊匹木单抗是一种 T 细胞增强剂，能产生免疫反应（参见【药理毒理】），并可能干扰免疫抑制剂治疗，导致基础疾病恶化或移植排斥风险增加。对于患有严重活动性自身免疫疾病的患者，应避免使用伊匹木单抗，因为进一步的免疫激活可能会立即危及生命。对于其他有自身免疫性疾病史的患者，应在认真考虑个体的潜在风险-获益后，谨慎使用伊匹木单抗。

### 控制钠摄入的患者

本品每 10 mL 小瓶含 23 mg 钠，每 40 mL 小瓶含 92 mg 钠，分别相当于 WHO 推荐的成人每日钠最高摄入量 2 g 的 1.15% 和 4.60%。在对控制钠摄入的患者进行治疗时，应考虑这一因素。

### 对驾驶和操作机器能力的影响

伊匹木单抗对驾驶和使用机器的能力影响很小。

由于可能出现疲乏等潜在的不良反应（参见【不良反应】），建议患者在驾驶或操作机器时慎用本品，直至确定伊匹木单抗不会对其产生不良影响。

### 与维莫非尼同时给药

根据一项 1 期试验报告，同时接受伊匹木单抗（3 mg/kg）和维莫非尼（960 mg BID 或 720 mg BID）时出现了无症状的 3 级转氨酶（ALT/AST>5 倍 ULN）和胆红素（总胆红素>3 倍 ULN）水平升高。基于这些初步数据，不建议同时给予伊匹木单抗和维莫非尼。

### 与维莫非尼连续给药

根据一项 2 期试验报告，BRAF 突变的转移性黑色素瘤患者在使用维莫非尼治疗之后使用 10 mg/kg 伊匹木单抗进行序贯治疗，其 3 级以上皮肤不良反应的发生率高于伊匹木单抗单药治疗。在给予维莫非尼之后再进行伊匹木单抗治疗时应谨慎。



## 【妊娠和哺乳期】

### 妊娠

尚无妊娠女性使用伊匹木单抗的数据。动物生殖研究显示生殖毒性(参见【药理毒理】)。人 IgG1 会穿过胎盘屏障。对发育中的胎儿进行治疗的潜在风险尚不清楚。不建议在妊娠期间或在不采用有效避孕措施的育龄期女性中使用伊匹木单抗,除非临床获益大于潜在风险。

### 哺乳

在妊娠期间接受治疗的食蟹猴乳汁中显示存在极低水平的伊匹木单抗。尚不清楚伊匹木单抗是否会经人乳分泌。人乳中 IgG 的分泌通常有限,且 IgG 的口服生物利用度较低。预计不会对婴儿造成显著的全身暴露,且不会对母乳喂养的新生儿/婴儿产生影响。然而,由于哺乳期婴儿可能出现不良反应,因此在考虑到母乳喂养对孩子的益处以及伊匹木单抗治疗对妇女的益处后,必须做出停止母乳喂养或停止伊匹木单抗治疗的决定。

### 生育力

尚未进行评估伊匹木单抗对生育力影响的研究。因此,伊匹木单抗对男性和女性生育力的影响不详。

## 【儿童用药】

尚未确定本品用于儿童患者的安全性和有效性。

## 【老年用药】

在老年患者( $\geq 65$ 岁)和年轻患者( $< 65$ 岁)间,未报告安全性或疗效上存在的总体差异。

## 【药物相互作用】

伊匹木单抗是一种不会被细胞色素 P450 酶(CYP)或其他药物代谢酶代谢的人抗体。

在一项成人伊匹木单抗单药治疗和与化疗(达卡巴嗪或紫杉醇/卡铂)联合治疗的药物相互作用研究中,评估了在未经治疗的晚期黑色素瘤患者中与 CYP 同工酶(尤其是 CYP1A2、CYP2E1、CYP2C8 和 CYP3A4)间的相互作用。在伊匹木单抗与紫杉醇/卡铂、达卡巴嗪或其代谢产物 5-氨基咪唑-4-甲酰胺(AIC)之间未观察到有临床意义的药代动力学药物-药物相互作用。

### 其他相互作用形式

#### 皮质类固醇

因可能干扰伊匹木单抗药效学活性和疗效,应避免在基线开始伊匹木单抗治疗前使用全身性皮质类固醇。然而,为了治疗免疫相关性不良反应,可在开始伊匹木单抗治疗后使

用全身性皮质类固醇或其他免疫抑制剂。开始伊匹木单抗治疗后使用全身性皮质类固醇不会影响伊匹木单抗的疗效。

### 抗凝血剂

已知使用抗凝血剂会增加胃肠出血的风险。由于胃肠出血是与伊匹木单抗有关的一种不良反应（参见【不良反应】），因此应密切监测需要同时进行抗凝治疗的患者。

### **【药物过量】**

伊匹木单抗的最大耐受剂量尚未确定。在临床试验中，患者接受的剂量高达 20 mg/kg，没有明显的毒性作用。

若出现药物过量，必须密切监测患者是否出现不良反应的体征或症状，并立即给予适当的对症治疗。

### **【临床试验】**

#### *本品单药治疗或与纳武利尤单抗联合治疗*

在与伊匹木单抗联合治疗后，纳武利尤单抗单药给药的推荐剂量相关的额外临床疗效和安全性信息，请查阅纳武利尤单抗的药品说明书。

#### *恶性胸膜间皮瘤（MPM）*

#### 相比化疗，纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗的随机 III 期研究（CA209743）

在一项随机、开放性 III 期研究（CA209743）中，评估了伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次与纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次联合治疗的安全性和疗效。该研究纳入了经组织学证实且既往未经治疗的上皮样或非上皮样组织学恶性胸膜间皮瘤患者（18 岁或以上），ECOG 体能状态为 0 或 1，在首次研究治疗后 14 天内未进行姑息性放疗。无论患者的肿瘤 PD-L1 状态如何，均可入选。

患有原发性腹膜、心包、睾丸或鞘膜间皮瘤、间质性肺病、活动性自身免疫病、需要全身免疫抑制的医学病症和脑转移（除非手术切除或接受立体定向放疗，并且在入组前 3 个月内无进展）的患者被排除在试验之外。随机分组按组织学（上皮样 vs. 肉瘤样或混合组织学亚型）和性别（男性 vs. 女性）进行分层。

共有 605 名患者被随机分配接受纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗（n = 303）或化疗（n = 302）治疗。纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合治疗组的患者接受纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次，30 分钟静脉给药，联合伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次，30 分钟静脉给药，最长治疗 2 年。化疗组的患者最多接受 6 个周期的化疗（每个周期为 21 天）。化疗药包括顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 5 AUC 和培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup>。

治疗持续至疾病进展、出现不可接受的毒性或治疗长达 24 个月。如果患者临床稳定并且研究者认为其可从临床获益，则治疗将在疾病进展之后继续进行。因伊匹木单抗导致的不良反应而停止联合治疗的患者可以继续接受纳武利尤单抗单药治疗。从研究治疗的首次剂量开始的头 12 个月，每 6 周进行一次肿瘤评估，然后每 12 周进行一次肿瘤评估，直至疾病进展或研究治疗停止。

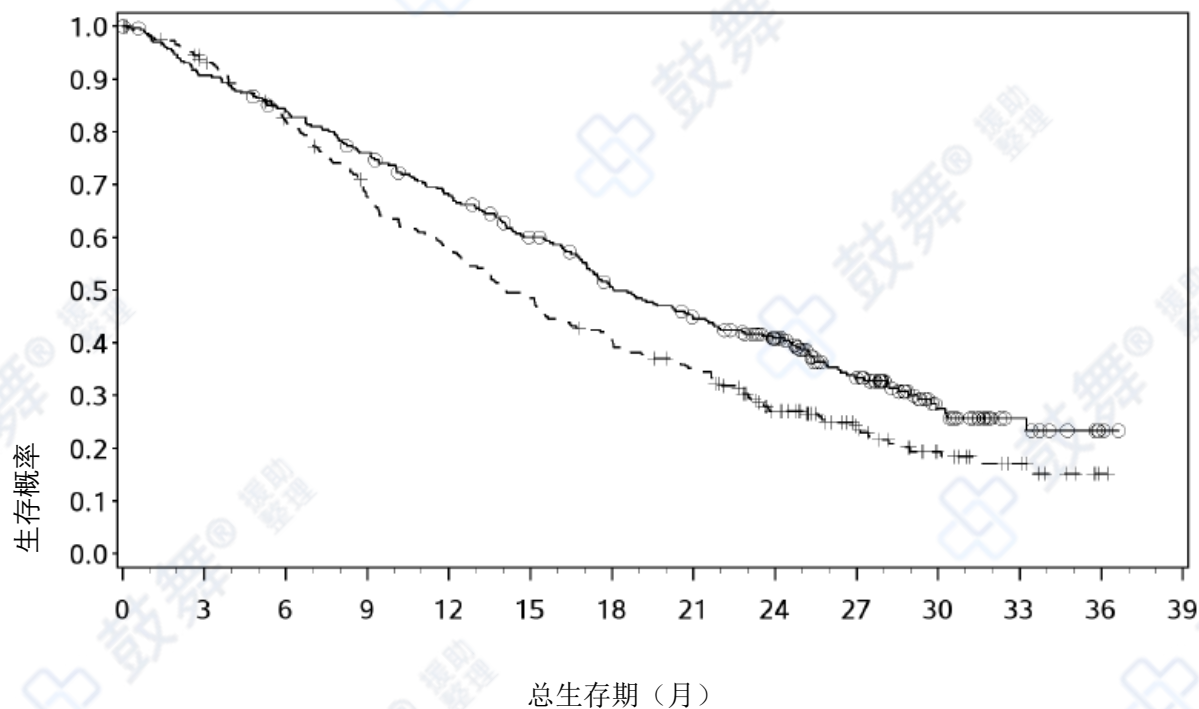
CA209743 基线特征在所有治疗组中基本平衡。中位年龄为 69 岁（范围：25-89 岁），72% $\geq 65$  岁，26% $\geq 75$  岁。大多数患者是白人（85%）和男性（77%）。基线 ECOG 体能状态为 0（40%）或 1（60%），PD-L1 $\geq 1\%$  的患者为 80%，PD-L1 $<1\%$  的患者为 20%，75% 为上皮样组织学，25% 为非上皮样组织学。

CA209743 的主要疗效结局评估指标是 OS。其他疗效终点为 PFS、ORR、缓解持续时间和疾病控制率（DCR），由设盲独立中心审查（BICR）采用改良的 RECIST 标准进行评估。

研究证实，在预先指定的中期分析时（至少观察到 403 起事件，占最终分析计划事件数目的 85%），随机至纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的患者较之化疗组患者 OS 显著改善。OS 的最短随访时间为 22 个月。

疗效结果如图 1 和表 5 所示。

图 1: OS 的 Kaplan-Meier 曲线（CA209743）



处于风险的受试者人数

纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

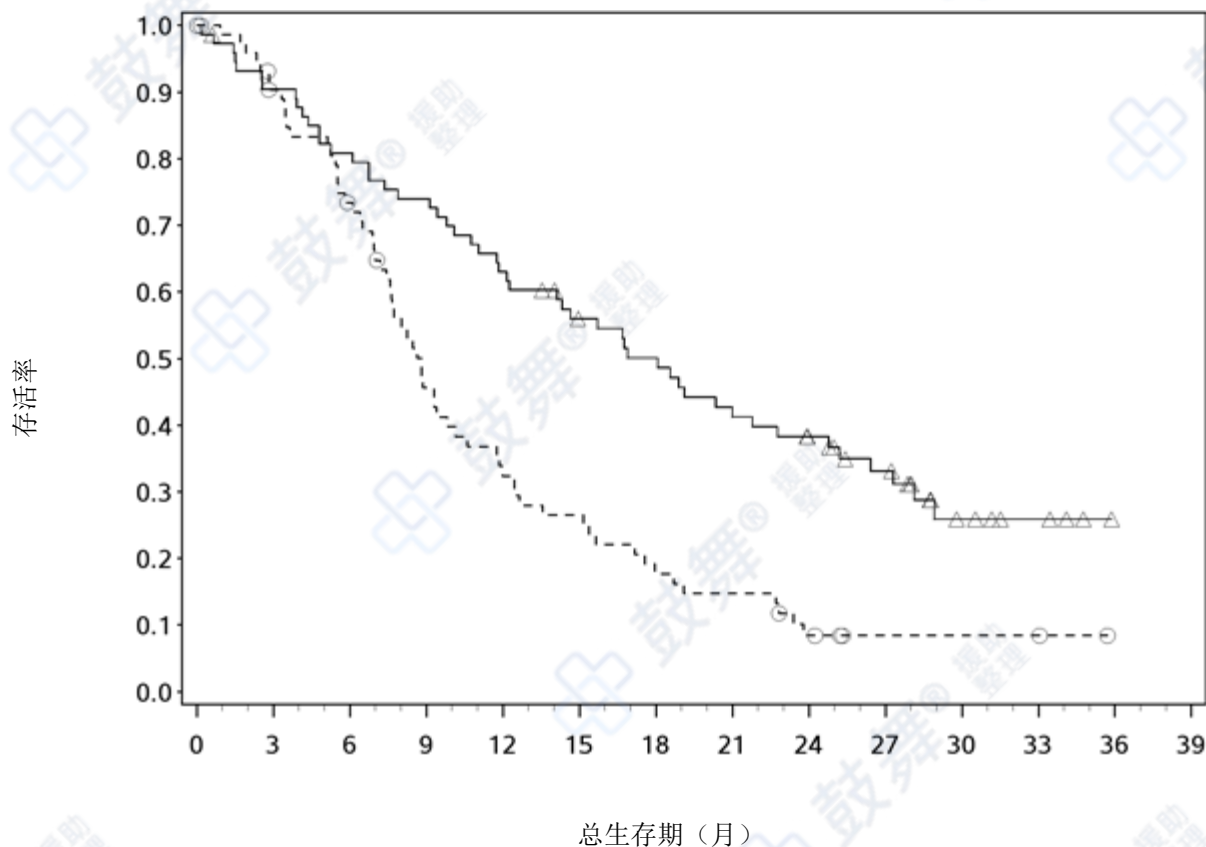
化疗

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

--○-- 纳武利尤单抗+伊匹木单抗（事件：200/303），中位值和 95% CI：18.07 (16.82, 21.45)

--- 化疗（事件：219/302），中位值和 95% CI：14.09 (12.45, 16.23)

图 2： OS 的 Kaplan-Meier 曲线（所有随机化非上皮样组织学受试者）



有风险的受试者人数

纳武利尤单抗+伊匹木单抗

74 66 59 54 46 38 34 28 24 18 8 5 0 0

化疗

75 64 51 31 22 18 12 10 5 2 2 2 0 0

—△— 纳武利尤单抗+伊匹木单抗（事件：50/74），中位值和 95% CI：16.89 (12.16, 22.77)

—○— 化疗（事件：63/75），中位值和 95% CI：8.80 (7.43, 10.15)



表 5： 疗效结果（CA209743）

	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (n=303)	化疗 (n=302)
<b>总生存期</b>		
事件	200 (66%)	219 (73%)
风险比 (96.6% CI) <sup>b</sup>		0.74 (0.60, 0.91)
分层的对数秩 p-值 <sup>c</sup>		0.002
中位值 (月) <sup>a</sup>	18.1	14.1
(95% CI)	(16.8, 21.5)	(12.5, 16.2)
24 个月时的总生存率 <sup>a</sup>	41%	27%
<b>无进展生存期</b>		
事件	218 (72%)	209 (69%)
风险比 (95% CI) <sup>b</sup>		1.0 (0.82, 1.21)
分层的对数秩 p-值 <sup>c</sup>		0.0001
中位值 (月) <sup>a</sup>	6.8	7.2
(95% CI)	(5.6, 7.4)	(6.9, 8.1)
<b>总缓解率</b>	40%	43%
(95% CI)	(34.1, 45.4)	(37.1, 48.5)
完全缓解 (CR)	1.7%	0
部分缓解 (PR)	38%	43%
<b>缓解持续时间</b>		
中位值 (月) <sup>a</sup>	11.0	6.7
(95% CI)	(8.1, 16.5)	(5.3, 7.1)
%持续时间≥ 6 个月	69%	53%
%持续时间≥ 24 个月	32%	8%
<b>疾病控制率</b>	77%	85%
(95% CI)	(71.4, 81.2)	(80.6, 88.9)

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 估算。<sup>b</sup> 分层的 Cox 比例风险模型。<sup>c</sup> 将 p 值与为本次中期分析分配的  $\alpha$  0.0345 进行比较。

表 6： 疗效结果（所有随机化非上皮样组织学受试者）

	纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (n=67)	化疗 (n=67)
<b>总生存期</b>		
风险比 (95% CI)		0.46 (0.31, 0.68)
中位值 (月) (95% CI)	16.89 (12.16, 22.77)	8.80 (7.43, 10.15)
24 个月时的总生存率	40%	10%
<b>无进展生存期</b>		
风险比 (95% CI)		0.58 (0.38, 0.90)
中位值 (月)	8.3	5.6
<b>总缓解率</b>	47.8%	31.3%
<b>缓解持续时间</b>		
中位值 (月) (95% CI)	19.6 (8.31, 29.01)	4.1 (2.79, 4.47)
%持续时间≥ 6 个月	87%	26%

## 【药理毒理】

### 药理作用

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 是 T 细胞活性的重要调节因子。伊匹木单抗是一种 CTLA-4 免疫检查点抑制剂，阻断由 CTLA-4 通路诱导的 T 细胞抑制信号，增加活性效应 T 细胞的数量（能针对肿瘤细胞直接发起 T 细胞免疫攻击）。CTLA-4 阻断也能降低调节 T 细胞功能，有助于抗肿瘤免疫应答增强。伊匹木单抗可选择性地耗尽肿瘤部位的调节 T 细胞，导致肿瘤内效应 T 细胞/调节 T 细胞的比例增加，从而导致肿瘤细胞死亡。

### 临床前安全性数据

在猴类中开展的静脉输液重复剂量毒理学研究中，伊匹木单抗通常耐受良好。免疫介导的不良反应并不常见（约 3%），包括结肠炎（导致一例死亡）、皮炎和输液反应（可能由于快速注射速率导致的急性细胞因子释放）。在一项没有伴随组织病理学结果的研究中观察到甲状腺和睾丸重量降低；该发现的临床相关性尚不清楚。

在以食蟹猴为对象的一项研究中评估了伊匹木单抗对出生前和出生后发育的影响。怀孕母猴从妊娠早期器官形成开始直至分娩，每 3 周接受一次伊匹木单抗，其暴露（AUC）水平与给予伊匹木单抗 3 mg/kg 临床剂量相关的暴露水平相似或更高。在妊娠的前两期未检测到生殖方面的治疗相关不良效应。从妊娠晚期开始，与对照组动物相比，伊匹木单抗组出现较高的流产、死胎、早产（相应较轻的出生体重）发生率以及较高的胎仔死亡率；这些发现与剂量有关。此外，在出生前暴露于伊匹木单抗的 2 只胎仔的泌尿生殖系统出现了外部发育异常或内脏发育异常。一只雌性幼猴患有左肾和输尿管的单侧肾发育不全，一

只雄性幼猴患有尿道闭塞，伴有尿路梗阻和皮下阴囊水肿。这些畸形与治疗的关系尚不清楚。

目前还没有对伊匹木单抗的致突变和致癌潜力进行评估的研究。

尚未开展生育力研究。

## 【药代动力学】

### 全球患者数据

在 785 例患有晚期黑色素瘤的患者中研究了伊匹木单抗的药代动力学，患者接受的诱导剂量范围为 0.3-10 mg/kg，每 3 周给药一次，共 4 剂。结果显示，伊匹木单抗的 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 和 AUC 在所评估剂量范围内与剂量成比例。伊匹木单抗每 3 周重复给药后，发现清除率不随时间变化，并观察到极小系统蓄积情况，由蓄积指数 1.5 倍或更低所证实。伊匹木单抗的稳态在第 3 剂时达到。基于群体药代动力学分析，得到以下伊匹木单抗的平均值（变异系数%）参数：终末半衰期为 15.4 天（34.4%）；系统清除率为 16.8 mL/h（38.1%）；稳态分布容积为 7.47 L（10.1%）。在 3 mg/kg 诱导方案的稳态下达到的平均（变异系数%）伊匹木单抗 C<sub>min</sub> 为 19.4 µg/mL（74.6%）。

伊匹木单抗清除率随着体重和基线时 LDH 的升高而递增；然而，在基于 mg/kg 给药的时候，在乳酸脱氢酶（LDH）或体重增加时无需调整剂量。年龄（范围 23-88 岁）、性别、布地奈德或达卡巴嗪伴随用药、体能状态、HLA-A2\*0201 状态、轻度肝损伤、肾损伤、免疫原性和既往接受抗癌治疗不会影响清除率。评估伊匹木单抗在儿童患者或肝肾损伤患者中药代动力学的对照研究尚未开展。

根据一项对 497 例晚期黑色素瘤患者的暴露量-反应的分析，总生存期与既往全身抗癌治疗无关，并且随着伊匹木单抗 C<sub>minss</sub> 血浆浓度的升高而递增。

### 本品与纳武利尤单抗联用：

当伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次与纳武利尤单抗 3 mg/kg 每 2 周一次联合给药时，伊匹木单抗的清除率与其单药治疗时相比升高了 11%，纳武利尤单抗的清除率与其单药治疗时相比增加了 12%。这些变化不被认为具有临床相关性。

当伊匹木单抗 1 mg/kg 每 6 周一次与纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周一次联合给药时，纳武利尤单抗的清除率在存在抗纳武利尤单抗抗体的情况下升高了 12%，被认为无临床相关性。

### 中国患者数据

根据 2379 例患者可用数据汇总进行的群体药代动力学（PPK）分析，基于 11 项黑色素瘤、肾细胞癌和结直肠癌患者的全球研究（n=2223）和 3 项中国黑色素瘤和结直肠癌患



者的研究（n= 156），中国患者伊匹木单抗的清除率和暴露量与非亚裔患者相似（<20%差异），未观察到伊匹木单抗在单药治疗时药代动力学的种族差异。

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的药代动力学在研究CA209672中通过非房室分析进行了评估，给药剂量包括：纳武利尤单抗3 mg/kg 每2周一次联合伊匹木单抗1 mg/kg 每6周一次（n=9）；纳武利尤单抗3 mg/kg联合伊匹木单抗1 mg/kg 每3周一次共4次，之后给予纳武利尤单抗240 mg每2周一次（n=9）；纳武利尤单抗1 mg/kg联合伊匹木单抗3 mg/kg 每3周一次共4次，之后给予纳武利尤单抗240 mg每2周一次（n=9）。在中国受试者中，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗给药时的药代动力学，或伊匹木单抗联合纳武利尤单抗给药时的药代动力学，分别与纳武利尤单抗或伊匹木单抗单药治疗时的药代动力学相似。

## 特殊人群

### 肾损伤

在对转移性黑色素瘤患者的临床研究数据进行群体药代动力学分析中发现，既往存在轻度和中度肾损伤的情况不影响伊匹木单抗的清除率。既往存在重度肾损伤的临床和药代动力学数据有限，无法确定剂量调整的潜在需求。

### 肝损伤

在对转移性黑色素瘤患者的临床研究数据进行群体药代动力学分析中发现，既往存在轻度肝损伤的情况不影响伊匹木单抗的清除率。既往存在中度肝损伤的临床和药代动力学数据有限，无法确定剂量调整的潜在需求。在临床研究中未发现既往存在重度肝损伤的患者。

## 【贮藏】

保存在冰箱内（2°C-8°C）。

不可冷冻。

存放在原包装内避光贮存。

对于首次开封或稀释后的保存条件，参见【有效期】。

## 【包装】

玻璃瓶装，1 瓶/盒。

## 【有效期】

### 未开封

24个月

### 开封后

按照微生物学观点，药品一旦开封应立即进行输注或稀释输注。已证明未稀释或稀释后的溶液（1-4 mg/mL）在 25°C 和 2°C-8°C 下保持使用时的化学和物理稳定性的时间为 24 小时。如果不能立即使用，输注溶液（未稀释或稀释后）可在冰箱（2°C-8°C）或室温（20°C-25°C）下储存长达 24 小时。

#### 【执行标准】

药品注册标准：JS20210023

#### 【批准文号】

50mg(10ml)/瓶：国药准字 SJ20210019

200mg(40ml)/瓶：国药准字 SJ20210020

#### 【上市许可持有人】

名称：Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

注册地址：Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, 爱尔兰

#### 【生产企业】

企业名称：Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Liability Company

生产地址：Road 686 Km 2.3 Bo. Tierras, Nuevas, Manati, Puerto Rico, (PR) 00674, 美国

#### 【包装厂】

名称：Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Liability Company; Catalent Anagni S. R. L.

包装厂地址：Road 686 Km 2.3 Bo. Tierras, Nuevas, Manati, Puerto Rico, (PR) 00674, 美国; Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina 41, 03012 Anagni (FR), 意大利

#### 【境内联系机构】

名称：百时美施贵宝（中国）投资有限公司

地址：上海市静安区南京西路 1717 号会德丰国际广场 17 楼

邮政编码：200040

联系方式：021-23218100

传真：021-53862127

医学咨询电话：800 820 8790（固话）或 400 821 8790（手机），周一至周五 9: 00-17: 00（节假日除外）

网址：www.bms.com.cn