

兆科[®] 注射劑 20 毫克/毫升

Darzalex[®] Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml

衛部菌疫輸字第 001056 號

1. 藥品名稱

DARZALEX 20 毫克/毫升輸注用濃縮溶液

2. 定性與定量組成

每支 5 毫升小瓶含有 100 毫克 daratumumab (每毫升 20 毫克 daratumumab)。每支 20 毫升小瓶含有 400 毫克 daratumumab (每毫升 20 毫克 daratumumab)。

Daratumumab 是一種可與 CD38 抗原結合的人源化 IgG1κ 單株抗體，本品係透過重組 DNA 技術在哺乳類動物細胞株(中國倉鼠卵巢[CHO])中製造而得。

具已知作用的賦形劑

每支 5 毫升與 20 毫升小瓶裝的 DARZALEX 分別含有 0.4 毫莫耳與 1.6 毫莫耳(9.3 毫克與 37.3 毫克)的鈉。完整的賦形劑清單請參見

第 6.1 節。

3. 劑型

輸注用濃縮溶液。本溶液為無色至淡黃色。

4. 臨床特性

4.1 適應症

DARZALEX 適用於：

- 以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。
- 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。

4.2 劑量與用法

DARZALEX 應由健康照護專業人員在有急救設備的場所給藥。

劑量

應投予輸注前用藥與輸注後用藥，以降低 daratumumab 引發輸注相關反應(IRR)的風險。請參見下文的「建議的併用藥物」、「輸注相關反應的處置」及第 4.4 節。

投藥劑量

單一療法及與 lenalidomide 併用時的標準投藥時程(4 週週期療法)：

DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照表 1 的投藥時程靜脈輸注給藥。

表 1： 單一療法及與 lenalidomide 併用時的標準 DARZALEX 投藥時程(4 週週期療法)

週次	投藥時程
第 1 至 8 週	每週一次(共 8 劑)
第 9 至 24 週 ^a	每 2 週一次(共 8 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 ^b	每 4 週一次

^a 於第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑

^b 於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX 併用之藥物的劑量與投藥時程，請參見第 5.1 節與相應的產品特性摘要。

與 bortezomib 併用時的修改投藥時程(3 週週期療法)：

DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照表 2 的投藥時程靜脈輸注給藥。

表 2：與 bortezomib 併用時的修改 DARZALEX 投藥時程(3 週週期療法)

週次	投藥時程
第 1 至 9 週	每週一次(共 9 劑)
第 10 至 24 週 ^a	每 3 週一次(共 5 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 ^b	每 4 週一次

^a 於第 10 週投予每 3 週一次投藥時程的第一劑

^b 於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX 併用之藥物的劑量與投藥時程，請參見第 5.1 節與相應的產品特性摘要。

輸注速率

稀釋之後，應依照表 3 所列的初始輸注速率靜脈投予 DARZALEX 輸注液。只有在未出現輸注反應的情況下，才可考慮逐步提高輸注速率。

表 3： 投予 DARZALEX 時的輸注速率

	稀釋體積	初始速率 (第 1 小時)	輸注速率 增幅 ^a	最大 輸注速率
第一次輸注	1,000 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
第二次輸注 ^b	500 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
後續輸注 ^c	500 毫升	100 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時

^a 只有在未出現輸注反應的情況下，才可考慮逐步提高輸注速率。

^b 只有在第一次輸注的最初 3 小時期間未出現任何 ≥ 第 1 級之 IRRs 的情況下，才可採用 500 毫升的稀釋體積。否則應繼續採用 1000 毫升的稀釋體積，以及針對第一次輸注的指示。

^c 只有在最初 2 次輸注的最終輸注速率 ≥ 100 毫升/小時期間未出現任何 ≥ 第 1 級之 IRRs 的情況下，後續輸注(即自第三次輸注開始)才可採用修改的初始速率。否則應繼續遵循第二次輸注的指示。

輸注相關反應的處置

使用 DARZALEX 治療前應先投予輸注前用藥，以降低發生輸注相關反應(IRR)的風險。如果發生任何等級/嚴重度的 IRRs，應立即中斷輸注 DARZALEX 並控制症狀。

輸注反應的進一步處置可能須降低輸注速率或停止使用 DARZALEX 治療，概述如下(參見第 4.4 節)。

- 第 1-2 級(輕至中度)：一旦反應症狀消退，可重新開始輸注，但輸注速率不可超過發生 IRR 時之速率的一半。如果患者未出現任何進一步的 IRR 症狀，或可以臨床上適當的增幅與間隔重新開始提高輸注速率，最高可提高至 200 毫升/小時的最大速率(表 3)。
- 第 3 級(重度)：一旦反應症狀消退，可考慮重新開始輸注，但輸注速率不可超過反應發生時之速率的一半。如果患者未出現其他症狀，可以適當的增幅與間隔重新開始提高輸注速率(表 3)。如果再度發生第 3 級症狀，可重複進行上述步驟。但若三度發生第 3 級或更高等級的輸注反應，則應永久停用 DARZALEX。
- 第 4 級(危及生命)：永久停止使用 DARZALEX 治療。

漏打藥物

如果漏打一劑計劃中的 DARZALEX 劑量，應儘快施打該劑藥物，並相應調整投藥時程，維持相同的治療間隔。

劑量調整

目前並無降低 DARZALEX 之劑量方面的建議。如果發生血液學毒性，可能須延後投藥，讓血球計數得以恢復正常(參見第 4.4 節)。關於與 DARZALEX 併用之藥物的資料，請參見相應的產品特性摘要。

建議的併用藥物

輸注前用藥

所有患者在每次輸注 DARZALEX 前 1-3 小時都應投予下列輸注前用藥，以降低發生 IRRs 的風險：

- 皮質類固醇(長效型或中效型)
單一療法：
靜脈注射 methylprednisolone 100 毫克或等效藥物。在第二次輸注之後，皮質類固醇的劑量可降低(口服或靜脈注射 methylprednisolone 60 毫克)。 合併療法：
於每次輸注 DARZALEX 前投予 dexamethasone 20 毫克(參見第 5.1 節)。
在第一次輸注 DARZALEX 前應以靜脈注射的方式投予 dexamethasone，在後續的輸注之前可考慮口服給藥。
- 解熱劑(口服 paracetamol 650 至 1000 毫克)
- 抗組織胺劑(口服或靜脈注射 diphenhydramine 25 至 50 毫克或等效藥物)。

輸注後用藥

應依下列指示投予輸注後用藥，以降低發生延遲性輸注相關反應的風險：

單一療法：
每次輸注後都應連續 2 天(自輸注後次日開始)各投予 1 劑口服皮質類固醇(20 毫克 methylprednisolone 或符合當地標準的等效劑量中效型或長效型皮質類固醇)。 合併療法：
應考慮於輸注 DARZALEX 後次日投予低劑量口服 methylprednisolone (≤ 20 毫克)或等效藥物。不過，如果在輸注 DARZALEX 後次日所投予的背景治療藥物中即含有皮質類固醇(如 dexamethasone)，或許不須再投予額外的輸注後用藥(參見第 5.1 節)。

此外，對有慢性阻塞性肺病病史的患者，應考慮使用短效型或長效型支氣管擴張劑及吸入性皮質類固醇這類的輸注後用藥。在最初 4 次輸注之後，如果患者未出現任何重大 IRRs，視醫師的考量而定，或可停用這些吸入性輸注後用藥。

預防帶狀皰疹病毒再活化

應考慮進行抗病毒預防療法，以防帶狀皰疹病毒再活化。

特殊族群

腎功能不全 目前尚未針對腎功能不全的患者進行過任何正式的 daratumumab 研究。根據族群藥物動力學(PK) 分析的結果，對腎功能不全的患者，並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的患者進行過任何正式的 daratumumab 研究。根據族群藥物動力學(PK) 分析的結果，對肝功能不全的患者，並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

老年人

一般認為並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

兒童族群 DARZALEX 用於 18 歲以下之兒童的安全性與療效尚未確立。目前並無任何資料(參見第 5.1 節)。

用法

DARZALEX 係供靜脈輸注使用。本品應於使用氯化鈉 9 毫克/毫升(0.9%)注射液稀釋後靜脈輸注給藥。關於給藥前的藥品稀釋指示，請參見第 6.6 節。

4.3 禁忌

對活性成分或第 6.1 節中所列之任何賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

輸注相關反應

在所有使用 DARZALEX 治療的患者中，約有半數曾通報發生輸注相關反應(IRRs)。對這類患者，在整個輸注過程及輸注後期間都應予以監視。

大部份的 IRRs 都是發生於第一次輸注期間。有 4% 的患者是在超過一次以上的輸注時發生 IRR。曾有發生嚴重反應的報告，包括支氣管痙攣、缺氧、呼吸困難、高血壓、咽喉水腫及肺水腫。主要的症狀包括鼻充血、咳嗽、喉嚨痛、寒顫、嘔吐及噁心。較不常見的症狀包括喘鳴、過敏性鼻炎、發燒、胸部不適、搔癢及低血壓(參見第 4.8 節)。

在使用 DARZALEX 治療之前，應使用抗組織胺劑、解熱劑和皮質類固醇對患者進行輸注前投藥，以降低發生 IRRs 的風險。如果發生任何嚴重度的 IRRs，應中斷輸注 DARZALEX。應視需要針對 IRRs 進行醫療處置/支持性治療。重新開始輸注時應降低輸注速率(參見第 4.2 節)。

為降低發生延遲性 IRRs 的風險，所有患者在輸注 DARZALEX 後都應投予口服皮質類固醇。對有慢性阻塞性肺病病史的患者，如果發生呼吸併發症，應考慮額外投予輸注後用藥(如吸入性皮質類固醇、短效型或長效型支氣管擴張劑)來加以控制(參見第 4.2 節)。

如果發生危及生命的 IRRs，應永久停止使用 DARZALEX 治療。

嗜中性白血球減少症/血小板減少症

DARZALEX 可能會增強背景治療藥物所引發的嗜中性白血球減少症與血小板減少症(參見第 4.8 節)。治療期間應根據背景治療藥物之製造廠商的處方資訊定期監測全血球計數。應監視嗜中性白血球減少症患者是否出現感染的徵兆。可能須延後投予 DARZALEX，讓血球計數得以恢復正常。目前並無降低 DARZALEX 之劑量方面的建議。應考慮以輸血或投予生長因子的方式進行支持性照護。

干擾間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)

Daratumumab 會與低度表現於紅血球(RBCs)上的 CD38 結合，因此可能導致間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)呈陽性反應。在最後一次輸注之後，daratumumab 所造成的間接 Coombs 試驗陽性結果可能會持續達 6 個月。一定要瞭解的是，daratumumab 與 RBCs 結合可能會遮蔽患者血清中對抗次要抗原之抗體的檢測結果。患者之 ABO 與 Rh 血型的鑑定並不會受到影響。

患者應在開始使用 daratumumab 治療之前進行血型鑑定與篩檢。在開始使用 daratumumab 治療之前，或可考慮依當地的常規進行表現型檢測。紅血球基因型檢測並不會受到 daratumumab 的影響，因此在任何時候都可進行。

要進行計劃中的輸血時，應告知輸血中心 daratumumab 對間接抗球蛋白試驗的干擾(參見第 4.5 節)。如果須緊急輸血，可依照當地的血庫常規給予未經交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBCs。

干擾完全療效反應的測定

Daratumumab 是一種人類 IgG k 單株抗體，並且在臨床上用以監測內生性單株免疫球蛋白(endogenous M-protein)的血清蛋白電泳(SPE)分析及免疫固定(IFE)分析中都可檢出(參見第 4.5 節)。對部分帶有 IgG k 類型 myeloma protein 的患者，這種干擾會影響完全療效反應與疾病惡化的測定。

賦形劑

每支 5 毫升與 20 毫升小瓶裝的 DARZALEX 分別含有 0.4 毫莫耳與 1.6 毫莫耳(9.3 毫克與 37.3 毫克)的鈉。對正在進行限鈉飲食控制的患者，應將這點納入考慮。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用 目前尚未進行

過任何交互作用研究。

本品是一種 IgG1k 單株抗體，所以原形 daratumumab 透過腎臟排泄與透過肝臟酵素代謝不太可能是主要的排除途徑。因此，藥物代謝酵素的變動不預期會影響 daratumumab 的排除。本品對 CD38 上特有的表位具有高親和力，因此，一般也不認為 daratumumab 會使藥物代謝酵素發生改變。

針對 pomalidomide、thalidomide 和 bortezomib 所進行的臨床藥物動力學評估顯示，DARZALEX 與這些合併治療藥物之間並不會發生任何臨床相關藥物-藥物交互作用。

干擾間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)

Daratumumab 會與 RBCs 上的 CD38 結合，因此會干擾相容性試驗，包括抗體篩檢與交叉配血試驗(參見第 4.4 節)。Daratumumab 之干擾的緩解方法包括使用 dithiothreitol (DTT)處理試劑 RBCs，以中斷 daratumumab 的結合作用，或是其他經過當地驗證的方法。由於 Kell 血型系統對 DTT 處理也很敏感，因此，在使用經 DTT 處理的 RBCs 排除或確認異體抗體之後，應提供 Kell 陰性血液。此外，或可考慮進行表現型檢測或基因型檢測(參見第 4.4 節)。

干擾血清蛋白電泳試驗與免疫固定試驗

Daratumumab 在用以監測疾病單株免疫球蛋白的血清蛋白電泳(SPE)分析及免疫固定(IFE)分析中都可檢出。這會導致帶有 IgG κ 類型之患者的 SPE 與 IFE 分析結果呈現偽陽性，從而影響依據國際骨髓瘤工作小組(IMWG)標準進行初步完全療效反應評估的結果。對達到持續性極佳部份療效反應的患者，應考慮採用其他方法深入評估療效反應。

4.6 生育力、懷孕與授乳

具生育能力的婦女/避孕

具生育能力的婦女在使用 daratumumab 治療期間應採取有效的避孕措施，在停止使用 daratumumab 治療後亦應繼續避孕 3 個月。

懷孕

目前並無任何人體試驗或動物試驗的資料可據以評估於懷孕期間使用 daratumumab 的風險。IgG1 單株抗體已知在第一孕期後會通過胎盤。因此，在懷孕期間不可使用 daratumumab，除非其對婦女的治療效益超越胎兒可能面臨的風險。如果患者在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。

餵哺母乳

目前並不確知 daratumumab 是否會分泌進入人類或動物的乳汁。母體的 IgG 會分泌進入人類的乳汁，但並不會大量進入新生兒及嬰兒的循環中，因為這些 IgG 在胃腸道中會被降解，並且不會被吸收進入體內。

目前並不確知 daratumumab 對新生兒/嬰兒的影響。應權衡餵哺母乳對孩子的效益及治療對婦女的效益，然後據以做出要停止餵哺母乳還是停止使用 DARZALEX 治療的決定。

生育力

目前並無任何資料可據以確認 daratumumab 對男性或女性生育力的可能影響(參見第 5.3 節)。

4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

DARZALEX 對駕駛及操作機械的能力並無任何影響或影響極微。不過，在使用 daratumumab 治療的患者中曾有出現疲倦反應的報告，在駕駛或操作機械時應將這點納入考慮。

4.8 不良作用

安全性概況摘要

下述安全性資料係反映 820 位多發性骨髓瘤患者使用 DARZALEX (16 毫克/公斤)治療的結果，包括 526 位在兩項第 III 期活性藥物對照性試驗中接受 DARZALEX 合併 lenalidomide (DRd；n=283；試驗 MMY3003)或 bortezomib (DvD；n=243；試驗 MMY3004)治療的患者，以及在五項開放性臨床試驗中接受 DARZALEX 合併 pomalidomide (DPd；n=103)、合併 lenalidomide (n=35)、或 DARZALEX 單一療法(n=156)治療的患者。在個別的隨機對照試驗中，最常見的不良反應(>20%)為輸注反應、疲倦、噁心、腹瀉、肌肉痙攣、發燒、咳嗽、呼吸困難、嗜中性白血球減少症、血小板減少症及上呼吸道感染。此外，與 bortezomib 併用時，常有發生周邊水腫與周邊感覺神經病變的報告。嚴重的不良反應包括肺炎、上呼吸道感染、流行性感冒、發燒、腹瀉、心房纖維顫動。

不良反應列表

表 4 摘列了接受 DARZALEX 治療之患者中所發生的藥物不良反應。發生頻率的定義為極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)和極罕見($< 1/10,000$)。在各個發生頻率分欄中，相關的不良反應皆依嚴重程度由高至低列出。

表 4：使用 DARZALEX 16 毫克/公斤治療之多發性骨髓瘤患者中所發生的不良反應

系統器官分類	不良反應	發生頻率	發生率(%)	
			任何等級	第 3-4 級
感染與寄生蟲侵染	肺炎 ⁺	極常見	16	10
	上呼吸道感染 ⁺		52	5
	流行性感冒	常見	5	1*
血液與淋巴系統疾患	嗜中性白血球減少症	極常見	44	37
	血小板減少症		37	23
	貧血		31	16
	淋巴球減少症		10	8
神經系統疾患	周邊感覺神經病變	極常見	20	2*
	頭痛	極常見	13	< 1*
心臟疾患	心房纖維顫動	常見	3	1
呼吸道、胸腔與縱膈疾患	咳嗽 ⁺	極常見	31	< 1*
	呼吸困難 ⁺		22	3
胃腸道疾患	腹瀉	極常見	34	4
	噁心		22	1*
	嘔吐		15	1*
肌肉骨骼與結締組織疾患	肌肉痙攣	極常見	18	< 1*
全身性疾患與投藥部位症狀	疲倦	極常見	34	5
	發燒		20	1*
	周邊水腫 ⁺		19	1*
外傷、中毒與手術併發症	輸注相關反應 [#]	極常見	48	6*

⁺ 表示多項反應術語的統稱

* 無第 4 級反應

[#] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語，參見下文

輸注相關反應

在臨床試驗中(單一療法與合併療法；N=820)，在第一次輸注 DARZALEX 期間，任何等級之輸注反應的發生率為 46%，在第二次輸注期間為 2%，在後續輸注期間為 3%。只有不到 1% 的患者在第二次輸注或後續輸注期間發生第 3 級輸注相關反應。

開始發生輸注反應的中位時間為 1.4 小時(範圍：0.02 至 72.8 小時)。因發生輸注反應而中斷輸注的發生率為 42%。第一次、第二次及後續輸注的中位輸注時間分別為 7、4.3 及 3.5 小時。嚴重的(第 3 級)輸注相關反應包括支氣管痙攣、呼吸困難、咽喉水腫、肺水腫、缺氧及高血壓。其他不良輸注相關反應(任何等級，≥5%)包括鼻充血、咳嗽、寒顫、喉嚨痛、嘔吐及噁心。

感染

在接受 DARZALEX 合併療法治療的患者中，曾有於使用 DARZALEX 合併療法與背景療法治療期間發生第 3 或 4 級感染的報告(DVd：21%，Vd：19%；DRd：27%，Rd：23%；DPd：28%)。在各項試驗中，肺炎是最常見於報告的嚴重(第 3 或 4 級)感染。有 2% 至 5% 的患者因而停止治療。在各項試驗中，有 0.8% 至 2% 的患者發生致命性感染，主要為肺炎及敗血症所致。

溶血 本品有引發溶血的理論風險。在臨床試驗與上市後安全性監視資料中都會持續監視是否出現此項安全警訊。

通報可疑不良反應 在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。健康照護專業人員應透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

4.9 過量

症狀與徵兆

在臨床試驗中並無任何用藥過量的經驗。有一項臨床試驗曾靜脈投予高達 24 毫克/公斤的劑量。

治療

Daratumumab 過量並無任何已知的特定解毒劑。萬一用藥過量時，應監視患者是否出現任何不良反應的徵兆或症狀，並立即施以適當的症狀治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性 藥物治療分類：抗腫瘤劑，單株抗體，

ATC 代碼：L01XC24

作用機制 Daratumumab 是一種會與高度表現於多發性骨髓瘤細胞表面，也會以不同程度表現於其他細胞類型和組織上之 CD38 蛋白結合的 IgG1 κ 人類單株抗體(mAb)。CD38 蛋白具有多種功能，如透過接受體媒介的黏附作用、傳訊作用及酵素活性。

Daratumumab 已證實可強力抑制表現 CD38 之腫瘤細胞的體內生長作用。根據體外研究，daratumumab 可利用多種作用細胞功能引發免疫媒介性腫瘤細胞死亡。這些研究顯示，daratumumab 可透過補體依賴性細胞毒性作用、抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用、以及抗體依賴性細胞的吞噬作用，對表現 CD38 的惡性腫瘤產生作用，促使腫瘤細胞溶解。部份由骨髓衍生而來的抑制性細胞(CD38+MDSCs)、調節性 T 細胞(CD38+T_{regs})及 B 細胞(CD38+B_{regs})也會因 daratumumab 所媒介的細胞溶解作用而減少。視發育階段與活化程度而定，T 細胞(CD3+、CD4+與 CD8+)也已知會表現 CD38。曾在使用 daratumumab 治療時觀察到周邊全血與骨髓中的 CD4+與 CD8+ T 細胞絕對計數及淋巴球百分比明顯升高的現象。此外，T 細胞接受體 DNA 定序分析的結果顯示，在使用 daratumumab 治療時，T 細胞增生性有升高的現象，這表示或可增進臨床療效反應的免疫調節作用。

體外試驗顯示，daratumumab 在 Fc 所媒介的交叉連結作用之後會誘發細胞凋亡。此外，daratumumab 可調節 CD38 酵素的活性，包括抑制環化酶的活性與刺激水解酶的活性。目前尚未充分瞭解這些體外作用在臨床上的意義，以及對腫瘤生長的影響。

藥效學作用

天然殺手(NK)細胞與 T 細胞計數 NK 細胞已知會高度表現 CD38，並且對 daratumumab 所媒介的細胞溶解作用具有敏感性。曾在 使用 daratumumab 治療時觀察到周邊全血與骨髓中之總 NK 細胞(CD16+CD56+)及活化 NK 細胞 (CD16+CD56^{dim})的絕對計數與百分比降低的現象。不過，NK 細胞的基礎值並未顯現出與臨床 療效反應之間存有關聯性。

免疫原性 曾針對使用 daratumumab 單一療法(n=199)與合併療法(n=299)治療的患者於治療期間及治療結束 後 8 週內的多個時間點評估是否對 daratumumab 產生抗治療藥物抗體反應。在開始使用 daratumumab 治療之後，單一療法組並無任何患者在抗 daratumumab 抗體試驗中呈陽性反應，合

併療法組則有 2 位(0.7%)患者呈陽性反應；有 1 位合併療法組患者出現短暫的中和性抗 daratumumab 抗體。不過，在高 daratumumab 濃度下，所採用的分析法在檢測抗 daratumumab 抗體方面有其侷限。因此，可能並無法可靠確認抗體生成的發生率。

臨床療效與安全性

單一療法

使用 DARZALEX 單一療法治療的臨床療效與安全性已在兩項開放性試驗(MMY2002 與 GEN501)中獲得證實。

試驗 MMY2002 收納先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者，共有 106 位復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者接受 16 毫克/公斤之 DARZALEX 的治療，直到出現疾病惡化的現象為止。患者的中位年齡為 63.5 歲(範圍：31 至 84 歲)，有 11% 的患者≥75 歲，有 49% 為男性，並有 79% 為高加索人。患者先前曾接受之治療的中位數為 5 種。有 80% 的患者先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。先前的治療包括 bortezomib (99%)、lenalidomide (99%)、pomalidomide (63%)和 carfilzomib (50%)。在基礎期時，有 97% 的患者對最後一種治療呈現頑抗性，有 95% 對蛋白酶抑制劑(PI)與免疫調節劑皆呈現頑抗性，77% 對烷化劑呈現頑抗性，63% 對 pomalidomide 呈現頑抗性，並有 48% 對 carfilzomib 呈現頑抗性。

以獨立審查委員會(IRC)評估結果為依據之預設中間分析的療效相關結果如表 5 所示。

表 5：試驗 MMY2002 中由 IRC 進行評估的療效相關結果

療效終點指標	DARZALEX 16 毫克/公斤 N=106
整體療效反應率 ¹ (ORR：sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29.2) (20.8, 38.9)
嚴格完全療效反應(sCR) [n (%)]	3 (2.8)
完全療效反應(CR) [n]	0
極佳部份療效反應(VGPR) [n (%)]	10 (9.4)
部份療效反應(PR) [n (%)]	18 (17.0)
臨床效益率(ORR+MR) [n(%)]	36 (34.0)
療效反應的中位持續時間[月(95% CI)]	7.4 (5.5, NE)
達到療效反應的中位時間[月(範圍)]	1 (0.9; 5.6)

¹ 主要療效終點指標(國際骨髓瘤工作小組標準)
CI=信賴區間；NE=無法估算；MR=最低療效反應

在試驗 MMY2002 中，不論先前使用何種類型的抗骨髓瘤療法，整體療效反應率(ORR)都大致相當。

在中位追蹤時間為 14.7 個月的最新存活資料中，中位整體存活時間(OS)為 17.5 個月(95% CI：13.7，無法估算)。

在試驗 GEN501 中，有 42 位復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者接受 16 毫克/公斤之 DARZALEX 的治療，直到出現疾病惡化的現象為止。患者的中位年齡為 64 歲(範圍：44 至 76 歲)，有 64% 為男性，並有 76% 為高加索人。試驗中的患者先前曾接受之治療的中位數為 4 種。有 74% 的患者先前曾接受 ASCT。先前的治療包括 bortezomib (100%)、lenalidomide (95%)、pomalidomide (36%)和 carfilzomib (19%)。在基礎期時，有 76% 的患者對最後一種治療 呈現頑抗性，有 64% 對 PI 與 IMiD 皆呈現頑抗性，60% 對烷化劑呈現頑抗性，36% 對 pomalidomide 呈現頑抗性，並有 17% 對 carfilzomib 呈現頑抗性。

預設中間分析的結果顯示，使用 16 毫克/公斤的 daratumumab 治療可達到 ORR 36%，CR 5% 及 VGPR 5% 的效果。達到療效反應的中位時間 1 (範圍：0.5 至 3.2) 個月。療效反應的中位持續時間並未達到(95% CI：5.6 個月，無法估算)。

在中位追蹤時間為 15.2 個月的最新存活資料中，中位 OS 並未達到(95% CI：19.9 個月，無法估算)，並有 74% 的受試者仍然存活。

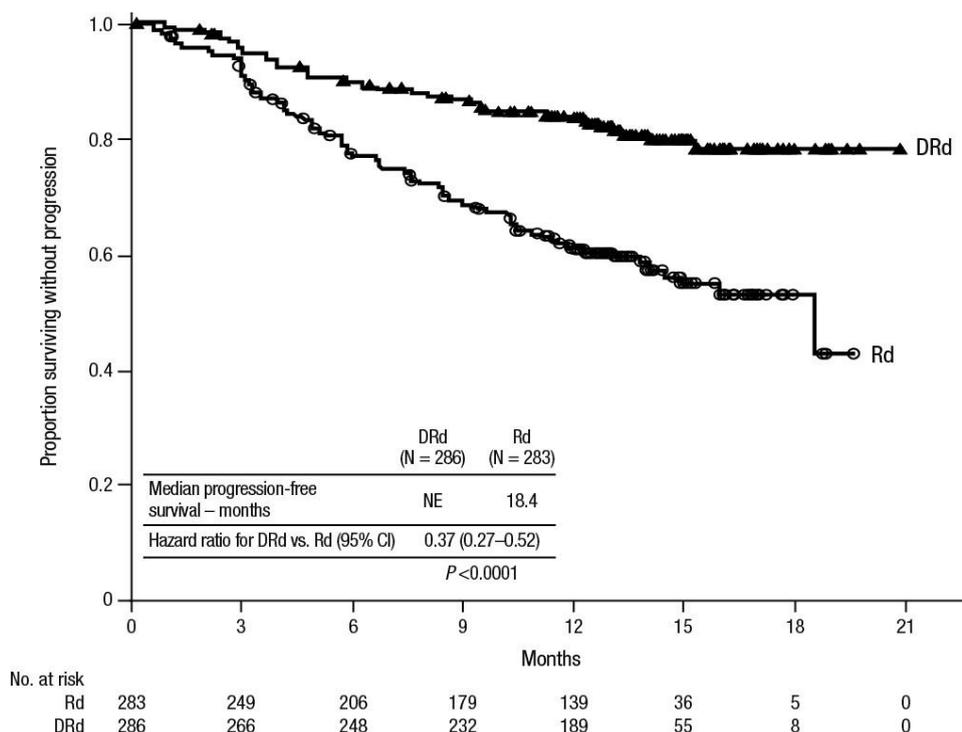
與 lenalidomide 合併治療

試驗 MMY3003 是一項針對先前曾接受至少 1 種療法治療的復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者比較使用 DARZALEX 16 毫克/公斤合併 lenalidomide 與低劑量 dexamethasone (DRd) 治療和使用 lenalidomide 與低劑量 dexamethasone (Rd) 治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性第三期試驗。Lenalidomide (在重複 28 天[4 週]週期的第 1-21 天，每天一次口服 25 毫克) 係與低劑量 dexamethasone 40 毫克/週(對 >75 歲或身體質量指數[BMI] < 18.5 的患者，則將劑量降低至 20 毫克/週) 合併投予。在輸注 DARZALEX 的日子，將 20 毫克 dexamethasone 當作輸注前用藥給藥，並於輸注後次日投予剩餘的劑量。兩組皆持續治療至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 569 位患者接受隨機分組；有 286 位被分配至 DRd 組，有 283 位被分配至 Rd 組。DARZALEX 組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。患者的中位年齡為 65 歲(範圍：34 至 89 歲)，並有 11% 為 ≥75 歲。大部份患者(86%) 先前都曾接受 PI 治療，有 55% 的患者先前曾接受 IMiD 治療，包括 18% 先前曾接受 lenalidomide 治療的患者，並有 44% 的患者先前曾接受 PI 與 IMiD 的治療。在基礎期時，有 27% 的患者對最後一種治療呈現頑抗性。有 18% 的患者僅對 PI 呈現頑抗性，並有 21% 對 bortezomib 呈現頑抗性。對 lenalidomide 治療無效的患者都被排除於這項試驗之外。

試驗 MMY3003 顯示，DRd 組中的無惡化存活時間(PFS) 有較 Rd 組改善的現象；DRd 組並未達到中位 PFS，Rd 組的中位 PFS 則為 18.4 個月(風險比率[HR]=0.37；95% CI：0.27，0.52； $p < 0.0001$)，這表示在使用 DRd 治療的患者中，疾病惡化或死亡的風險降低了 63% (參見圖 1)。

圖 1：試驗 MMY3003 的 PFS Kaplan-Meier 曲線



試驗 MMY3003 的其他療效相關結果如表 6 所示。

表 6：試驗 MMY3003 的其他療效相關結果

療效反應可評估的病患人數	DRd (n=281)	Rd (n=276)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92.9)	211 (76.4)
p 值 ^a	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	51 (18.1)	20 (7.2)
完全療效反應(CR)	70 (24.9)	33 (12.0)
極佳部份療效反應(VGPR)	92 (32.7)	69 (25.0)
部份療效反應(PR)	48 (17.1)	89 (32.2)
達到療效反應的中位時間[月(95% CI)]	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.1, 1.9)
療效反應的中位持續時間[月(95% CI)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
MRD 陰性率(95% CI) ^b (%)	22.8(18.0, 28.1)	4.7(2.5, 7.9)
機會比率與 95% CI ^c	6.03(3.22, 11.28)	
P 值 ^d	<0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone；Rd=lenalidomide-dexamethasone；MRD=微量殘留疾病；CI=信賴區間；NE=無法估算。

^a Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

^b 以意圖治療族群為基礎，且閾值為 10^{-5}

^c 採用共同機會比率卡方估算法。機會比率>1 表示較有利於 DRd。

^d 費雪精確檢定法的 p 值。

兩個治療組皆未達到中位 OS。整體中位追蹤時間為 13.5 個月，OS 方面的風險比率为 0.64 (95% CI：0.40，1.01；p=0.0534)。

與bortezomib 合併治療

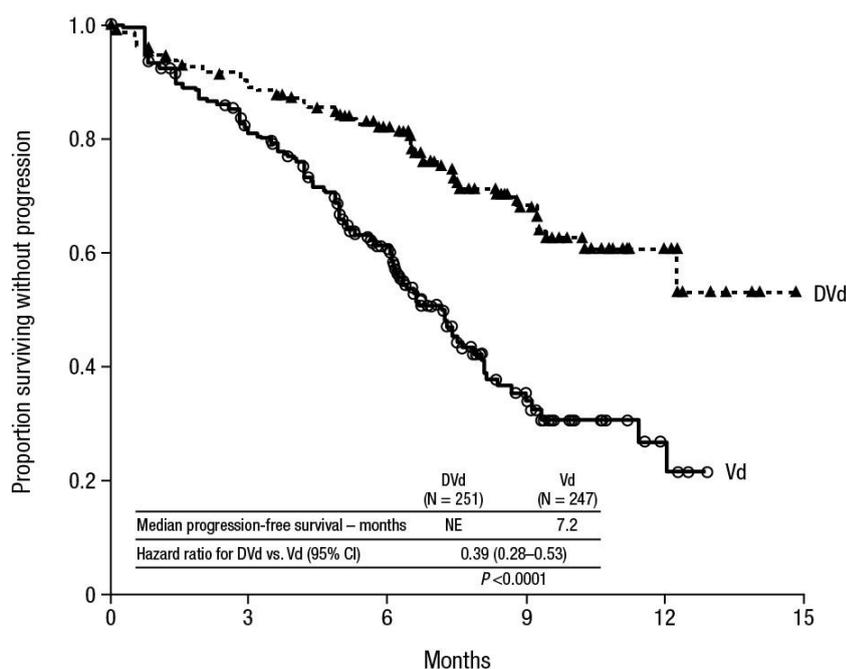
試驗 MMY3004 是一項針對先前曾接受至少一種療法治療之復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者比較使用 DARZALEX 16 毫克/公斤合併 bortezomib 與 dexamethasone (DVd) 治療和使用 bortezomib 與 dexamethasone (Vd) 治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性第三期試驗。

Bortezomib 的給藥方式為在重複的 21 天(3 週)治療週期中，連續 2 週每週 2 次(第 1、4、8 及第 11 天)以 SC 注射或 IV 輸注的方式授予 1.3 毫克/米²體表面積的劑量，共進行 8 個週期。在 8 個 bortezomib 週期中，dexamethasone 係於每個週期的第 1、2、4、5、8、9、11 及第 12 天口服授予一劑 20 毫克的劑量(於 3 週 bortezomib 週期中的 2 週授予 80 毫克/週)；對>75 歲、BMI<18.5、糖尿病控制不良或先前曾無法耐受類固醇治療的患者，則將劑量降低至 20 毫克/週。在輸注 DARZALEX 的時期，將 20 毫克 dexamethasone 當作輸注前用藥給藥。持續授予 DARZALEX，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 498 位患者接受隨機分組；有 251 位被分配至 DVd 組，有 247 位被分配至 Vd 組。DARZALEX 組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。患者的中位年齡為 64 歲(範圍：30 至 88 歲)，並有 12% 為 ≥75 歲。有 69% 的患者先前曾接受 PI 治療(66% 接受 bortezomib 治療)，有 76% 的患者先前曾接受 IMiD 治療(42% 接受 lenalidomide 治療)。在基礎期時，有 32% 的患者對最後一種治療呈現頑抗性。有 33% 的患者僅對 IMiD 呈現頑抗性，並有 28% 對 lenalidomide 呈現頑抗性。對 bortezomib 治療無效的患者都被排除於這項試驗之外。

試驗 MMY3004 顯示，DVd 組中的 PFS 有較 Vd 組改善的現象；DVd 組並未達到中位 PFS，Vd 組的中位 PFS 則為 7.2 個月(HR [95% CI]：0.39 [0.28, 0.53]；p 值<0.0001)，這表示在使用 DVd 治療的患者中，疾病惡化或死亡的風險較 Vd 組降低了 61% (參見圖 2)。

圖 2： 試驗 MMY3004 的 PFS Kaplan-Meier 曲線



No. at risk		3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

試驗 MMY3004 的其他療效相關結果如表 7 所示。

表 7：試驗 MMY3004 的其他療效相關結果

療效反應可評估的病病人數	DVd (n=240)	Vd (n=234)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82.9)	148 (63.2)
P 值 ^a	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)
完全療效反應(CR)	35 (14.6)	16 (6.8)

極佳部份療效反應(VGPR)	96 (40.0)	47 (20.1)
部份療效反應(PR)	57 (23.8)	80 (34.2)
達到療效反應的中位時間[月(範圍)]	0.9 (0.8, 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
療效反應的中位持續時間[月(95% CI)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
MRD 陰性率(95% CI) ^b	7.5(4.5, 11.6)	1.7(0.5, 4.3)
機會比率與 95% CI ^c	4.92(1.60, 15.17)	
P 值 ^d	0.0036	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexamethasone；Vd=bortezomib-dexamethasone；MRD=微量殘留疾病；CI=信賴區間；NE=無法估算。

^a Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

^b 以意圖治療族群為基礎，且閾值為 10^{-5}

^c 採用共同機會比率卡方估算法。機會比率>1 表示較有利於 DVd。

^d 費雪精確檢定法的 p 值。

兩個治療組皆未達到中位 OS。整體中位追蹤時間為 7.4 個月(95% CI：0.0，14.9)，OS 方面的風險比率為 0.77 (95% CI：0.47，1.26；p=0.2975)。

心臟電生理學

Daratumumab 是一種大型蛋白質，因此發生直接離子通路交互作用的可能性極低。有一項開放性試驗(試驗 GEN501)曾針對 83 位復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者於輸注 daratumumab (4 至 24 毫克/公斤)後評估 daratumumab 對 QTc 間期的影響。線性混合 PK-PD 分析的結果顯示，在 daratumumab C_{max} 之下，平均 QTcF 間期並無大幅延長(即超過 20 毫秒)的現象。

5.2 藥物動力學特性

曾針對復發性或頑固性多發性骨髓瘤患者評估靜脈投予 0.1 毫克/公斤至 24 毫克/公斤(包括建議的 16 毫克/公斤劑量與療法)之 daratumumab (單一療法)後的藥物動力學(PK)表現。該試驗係透過一個 daratumumab 族群藥動模型來闡述 daratumumab 的藥動特性，並分析各種變因對 daratumumab 在多發性骨髓瘤患者體內之動態的影響。此項族群藥動分析共包含 223 位在兩項臨床試驗中接受 DARZALEX 單一療法治療的患者(有 150 位受試者接受 16 毫克/公斤的劑量)。

在 1 至 24 毫克/公斤的範圍內，投予第一劑後的最高血中濃度(C_{max})會以約與劑量成正比的模式升高，分佈體積則與最初分佈進入血漿分室時的體積一致。在最後一次每週輸注給藥之後， C_{max} 的增加高於劑量的比例關係，這也符合目標媒介性藥物動態的特性。AUC 的增加高於劑量的比例關係，廓清率(CL)則會隨劑量增加而降低。這些觀察結果顯示，在較高的劑量下，CD38 可能會達到飽和狀態，之後，目標結合性廓清作用的影響便會降至最低，而 daratumumab 的廓清率也會趨近於內生性 IgG1 的線性廓清率。廓清率也會隨多次給藥而降低，這可能和腫瘤負荷降低有關。

終端半衰期($T_{1/2}$)會隨劑量增加與重複投藥而延長。投予第一劑 16 毫克/公斤的劑量之後，daratumumab 的平均估計終端半衰期(標準偏差[SD])為 9 (4.3)天。投予最後一劑 16 毫克/公斤的劑量之後，daratumumab 的估計終端半衰期會延長，但並無足夠的資料可據以進行可靠的估計。根據族群藥動分析的結果，與非特異性線性排除作用相關的半衰期(SD)約為 18 (9) 天；這是在目標媒介性廓清作用完全飽和及重複投予 daratumumab 的情況下所能預期的終端半衰期。

採用建議的單一療法時程及 16 毫克/公斤的劑量時，每週一次之投藥階段結束時的平均血清 C_{max} (SD)為 915 (410.3) $\mu\text{g/mL}$ ，比第一次輸注後高出約 2.9 倍。每週一次之投藥階段結束時的平均投藥前(低谷)血清濃度(SD)為 573 (331.5) $\mu\text{g/mL}$ 。

根據針對 daratumumab 單一療法所進行之族群藥動分析的結果，daratumumab 會在進入每 4 週一次之投藥階段約 5 個月後(第 21 次輸注前)達到穩定狀態，穩定狀態下之 C_{max} 與投予第一劑後之 C_{max} 的平均比率(SD)為 1.6 (0.5)。平均中央分佈體積(SD)為 56.98 (18.07)毫升/公斤。

另外針對在四項臨床試驗中接受各種不同 daratumumab 合併療法治療的多發性骨髓瘤患者(694 位患者，其中有 684 位接受 daratumumab 16 毫克/公斤的治療)進行族群藥動分析。進行單一療法與進行合併療法之後的 daratumumab 濃度時間關係概況大致相同。在合併療法中，與線性廓清作用相關的平均估計終端半衰期(SD)約為 23 (12)天。

根據族群藥動分析的結果，對 daratumumab 的廓清率而言，體重是一個具統計意義的變因。因此，以體重為基礎的投藥方式對多發性骨髓瘤患者是一個適當的投藥策略。

特殊族群

年齡與性別

根據針對接受 daratumumab 單一療法治療之患者所進行的族群藥動分析，年齡(範圍：31-84 歲)並不會對 daratumumab 的藥動造成任何臨床上重要的影響，且在較年輕(年齡<65 歲，n=127)與較年長(年齡≥65 歲，n=96；年齡≥75 歲，n=18；年齡≥85 歲，n=0)的患者之間，daratumumab 的暴露量大致相當。和單一療法一樣，在針對接受合併療法治療之患者所進行的族群藥動分析中，也未發現年齡會對 daratumumab 的暴露量造成任何臨床上重要的影響。在較年輕(年齡<65 歲，n=352；或年齡<75 歲，n=630)與較年長(年齡≥65 歲，n=342；或年齡≥75 歲，n=64)的受試者之間，暴露量的差異在 6%之內。

在這兩項族群藥動分析中，性別皆未對 daratumumab 的暴露量造成達到臨床相關程度的影響。

腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的患者進行過任何正式的 daratumumab 研究。曾針對接受 daratumumab 單一療法治療的患者依據既有的腎功能資料進行族群藥動分析，包括 71 位腎功能正常(肌酸酐廓清率[CRCL] ≥90 毫升/分鐘)的患者，78 位輕度腎功能不全(CRCL<90 但≥60 毫升/分鐘)的患者，68 位中度腎功能不全(CRCL<60 但≥30 毫升/分鐘)的患者，以及 6 位重度腎功能不全或患有末期腎病(CRCL<30 毫升/分鐘)的患者。在腎功能不全的患者與腎功能正常的患者之間，在 daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異。另一項針對接受合併療法治療之患者所進行的族群藥動分析也顯示，腎功能不全的患者(輕度，n=264；中度，n=166；重度，n=12)與腎功能正常的患者(n=251)在 daratumumab 的暴露量方面並無任何臨床上重要的差異。

肝功能不全 目前尚未針對肝功能不全的患者進行過任何正式的 daratumumab 研究。肝功能的變化不太可能會對 daratumumab 的排除造成任何影響，因為 IgG1 分子(如 daratumumab)並不會透過肝臟途徑代謝。針對接受 daratumumab 單一療法治療之患者所進行的族群藥動分析共包含 189 位肝功能正常的患者(總膽紅素[TB]與天冬胺酸轉胺酶[AST]≤正常值上限[ULN])與 34 位輕度肝功能不全的患者(TB 為 1.0 倍至 1.5 倍 ULN 或 AST>ULN)。在輕度肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，在 daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異。另一項針對接受各種不同 daratumumab 合併療法治療之多發性骨髓瘤患者所進行的族群分析共包含 598 位肝功能正常的患者，83 位輕度肝功能不全的患者，以及 5 位中度(TB>1.5 倍至 3.0 倍 ULN)或重度(TB> 3.0 倍 ULN) 肝功能不全的患者。在肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異。

種族

根據針對 daratumumab 單一療法所進行的族群藥動分析，白人(n=197)與非白人(n=26)受試者中的 daratumumab 暴露量大致相當。在另一項針對接受各種不同 daratumumab 合併療法治療之多

發性骨髓瘤患者所進行的族群分析中，白人(n=558)與非白人(n=136)受試者中的 daratumumab 暴露量也大致相當。

5.3 臨床前的安全性資料

毒理學方面的資料係源自對黑猩猩投予 daratumumab 及對食蟹猴投予替代性抗 CD38 抗體的研究。目前尚未進行過任何長期毒性試驗。

致癌性與致突變性

目前尚未進行過任何確立 daratumumab 之致癌性的動物研究。

生殖毒性

目前尚未進行過評估 daratumumab 對生殖能力或發育之可能影響的動物研究。

生育力 目前尚未進行過任何確認本品對雄性或雌性生育力之可能影響的動物研究。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Glacial acetic acid

Mannitol

Polysorbate 20

Sodium acetate trihydrate

Sodium chloride

Water for injection

6.2 不相容性

除了第 6.6 節中所提及的藥物之外，本品不可與其他藥物混合使用。

6.3 貯架期

未開封的小瓶 請

見外盒標示。

稀釋之後 從微生物學的觀點來看，除非開封/稀釋的方法能夠排除發生微生物污染的風險，否則皆應立即使用。如未立即使用，使用者應負責控制使用中的存放時間與條件；在避光冷藏狀態下 (2°C-8°C)不可超過 24 小時，之後在室溫(20°C-25°C)及室內光線下不可超過 15 小時 (包含輸注 時間)。

6.4 特殊貯存注意事項

請存放冰箱中(2°C-8°C)。切

勿冷凍。

請置於原始包裝中貯存，以避免光線照射。本品的稀釋後存放條件請參見

第 6.3 節。

6.5 容器的材質與內容物

5 毫升濃縮液，第 1 型玻璃製小瓶裝，附有彈性瓶塞、鋁封及可掀式頂蓋，內含 100 毫克 daratumumab。包裝規格為 1 支小瓶裝。

20 毫升濃縮液，第 1 型玻璃製小瓶裝，附有彈性瓶塞、鋁封及可掀式頂蓋，內含 400 毫克 daratumumab。包裝規格為 1 支小瓶裝。

6.6 處置及其他操作的特殊注意事項

本品僅供單次使用。請依下列指示以無菌技術製備輸注溶液：

- 依據病患的體重計算所需要的劑量(毫克)、DARZALEX 溶液的總體積(毫升)、以及所需要的 DARZALEX 瓶數。
- 確認 DARZALEX 溶液為無色至淡黃色。如果出現不透明微粒、變色現象或其他微粒異物，切勿使用。
- 以無菌技術自輸注袋/輸注容器中移除體積與所需要之 DARZALEX 溶液體積相等的 0.9% 氯化鈉。
- 抽取所需要的 DARZALEX 溶液量，將其加入裝有 0.9% 氯化鈉的輸注袋/輸注容器中，稀釋至適當的體積(參見第 4.2 節)。輸注袋/輸注容器的材質必須為聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)或聚烯烴(PO)。應於適當的無菌條件下進行稀釋。任何殘留於藥瓶中未使用的部份都應予以丟棄。
- 輕輕翻轉輸注袋/輸注容器，使溶液混和均勻。切勿振搖。
- 投予注射用藥之前，應目視檢查是否有微粒物質及變色的現象。稀釋後的溶液可能會產生極微小、半透明至白色的蛋白微粒，因為 daratumumab 是一種蛋白質。如果發現肉眼可見的不透明微粒、變色現象或微粒異物，切勿使用。
- 由於 DARZALEX 並不含防腐劑，因此，在室溫(20°C-25°C)及室內光線下，稀釋後的溶液應於 15 小時(包含輸注時間)內完成給藥。
- 若未立即使用，在投藥之前，稀釋後的溶液在避光冷藏狀態下(2°C-8°C)最多可存放 24 小時。切勿冷凍。
- 應使用裝有流量調節器及管線內置式、無菌、無熱源、低蛋白結合性、聚醚砜(PES)製之過濾器(孔徑 0.22 或 0.2 微米)的輸注套組靜脈輸注稀釋後的溶液。必須使用材質為聚胺酯(PU)、聚丁二烯(PBD)、PVC、PP 或 PE 的投藥套組。
- 切勿將 DARZALEX 與其他藥物透過同一靜脈輸注管線同時輸注。
- 切勿保存任何未用完的輸注溶液供再度使用。任何未用完的產品或廢棄材料都應遵照當地的規定處理。

主成分製造廠：(1) Biogen Inc. (BIIB) (Stages 1-5b)

(2) Janssen Sciences Ireland UC (Stages 6-11)

廠址：(1) 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709-4627, USA

(2) Barnahely, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

[100 毫克/5 毫升包裝]：

製造廠：

(1) Cilag A.G.

(2) Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

廠址：

(1) Hochstrasse 201 ,8200 Schaffhausen, Switzerland
(2) Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg,Germany
包裝廠：Cilag A.G.
廠 址：Hochstrasse 201 ,8200 Schaffhausen, Switzerland

[400 毫克/20 毫升包裝]:

製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
廠 址：Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg,Germany
包裝廠：Cilag A.G.
廠 址：Hochstrasse 201 ,8200 Schaffhausen, Switzerland

藥 商：嬌生股份有限公司
地 址：台北市敦化南路二段 319 號 8
樓 電 話：0800-211-688

版 本：EUPI Jul 2017_v1701

v1701