

# 嵐寬膠囊 15、20、25 毫克

## Lenli Capsules 15、20、25 mg

15 毫克 衛部藥製字第 059898 號  
20 毫克 衛部藥製字第 060190 號  
25 毫克 衛部藥製字第 059808 號

本藥須由醫師處方使用

**警語：畸胎、具血液學毒性、深部靜脈血栓與肺部血栓**

### **導致畸胎**

懷孕期間不可使用 Lenalidomide。Lenalidomide 是沙利竇邁 (THALIDOMIDE) 類似物，在一個猴子發育試驗發現四肢生長異常，沙利竇邁為已知的人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷。若於懷孕期間服用 Lenalidomide，可能導致胎兒生長缺陷，或胎死腹中。在正式開立 Lenalidomide 處方前，可能懷孕的女性病人，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性 (驗孕靈敏度至少 25mIU/mL)。可能懷孕的女性病人，於開始接受 Lenalidomide 治療的用藥期間和徹底停藥後的 4 星期內，必須同時採用 2 種可靠的避孕方式，或徹底執行禁絕所有異性的性接觸。【參見警語及注意事項】

為避免胎兒暴露於 Lenalidomide 的藥性，Lenalidomide 只能透過限制分佈計畫取得，即「LenliSure」計畫。【參見警語及注意事項 (LenliSure 計畫)】

### **具血液學毒性 (嗜中性白血球低下症與血小板低下)**

Lenalidomide 會造成顯著的嗜中性白血球低下症與血小板低下。【請參見用法用量】

### **深部靜脈血栓與肺部血栓**

Lenalidomide 已經證實會顯著增加深部靜脈血栓 (DVT) 與肺部血栓 (PE) 的風險，及接受 Lenalidomide 合併 dexamethasone 治療的多發性骨髓瘤病人發生心肌梗塞 (MI) 及中風的風險。病人與醫師，皆應密切觀察是否發生血栓症狀，即呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等情形時，應立即就醫。建議謹慎評估病人的自身風險因子後採用預防用藥 (Thromboprophylaxis)。

## **1 適應症與用法**

### **1.1 多發性骨髓瘤**

Lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之多發性骨髓瘤病人。

Lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 病人。

### **1.2 使用限制**

Lenalidomide 不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。

## **2 用法用量 (依文獻記載)**

Lenalidomide 應於每天的固定時間服用，可單獨服用或與食物併服。Lenalidomide 膠囊應整粒以水送服。膠囊不應打開、打破或咀嚼。Lenalidomide 的治療應於具有抗腫瘤治療經驗的醫師監督下使用。

## 2.1 多發性骨髓瘤

### 新診斷多發性骨髓瘤

#### Lenalidomide 合併使用 dexamethasone 治療不適合移植病人直到疾病惡化

當絕對嗜中性白血球數(ANC) $<1.0 \times 10^9/L$  或血小板數 $<50 \times 10^9/L$ ，不可以 Lenalidomide 治療。

#### 建議劑量

Lenalidomide 建議起始劑量為每日 25mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天每日服用。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。病人應持續 Lenalidomide 合併 dexamethasone 治療直到病情惡化或不耐受。依照臨床及實驗室發現決定繼續給藥或劑量調整【參見警語及注意事項】。對於年齡 75 歲以上，dexamethasone 的建議劑量為每日 20 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。對於中度腎功能不全的病人，Lenalidomide 建議劑量為每日 10mg。

#### 治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：

對於第 3 或第 4 級血小板低下、嗜中性白血球低下或其他判定與 Lenalidomide 相關的第 3 或第 4 級劑量毒性之劑量調整，見下表。

#### 劑量調整步驟

	Lenalidomide	Dexamethasone
起始劑量	25mg	40mg
第一級劑量	20mg	20mg
第二級劑量	15mg	12mg
第三級劑量	10mg	8mg
第四級劑量	5mg	4mg
第五級劑量	5mg 隔天服用	NA

#### 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 25 \times 10^9/L$	尚餘的療程 <sup>a</sup> 停用 Lenalidomide 治療
回升至 $\geq 50 \times 10^9/L$	以低一級的劑量每日一次，重新 Lenalidomide 治療(第一、二、三劑量)

<sup>a</sup> 若劑量限制性毒性(DLT)出現在療程第 15 天後，每 28 天為一療程之尚餘的療程會暫停給予 Lenalidomide。

#### 嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療
回升至 $\geq 1 \times 10^9/L$	以起始劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
嗜中性白血球低下是唯一的毒性	Lenalidomide
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	以第一級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
嗜中性白血球低下除外，與劑量相關血液毒性	Lenalidomide
每次下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療

回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$

以低一級劑量每日一次，重新給予  
Lenalidomide

若發生嗜中性白血球低下，應考慮使用生長因子加以照護病人。若調降 Lenalidomide 的治療劑量是因為劑量相關的血液毒性，而持續 Lenalidomide/dexamethasone 治療可改善骨髓功能（至少 2 個連續用藥週期沒發生劑量相關毒性，於使用治療劑量的新用藥週期開始時  $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$  且血小板數  $\geq 100 \times 10^9/L$ ），由醫師判定可否以下一個較高劑量（直到起始劑量）恢復治療。

### **Lenalidomide 合併使用 melphalan 及 prednisone 引導性治療並接著單獨使用維持治療不適合移植病人**

當絕對嗜中性白血球數(ANC)  $< 1.5 \times 10^9/L$  或血小板數  $< 75 \times 10^9/L$ ，不可以 Lenalidomide 治療。

#### 建議劑量

Lenalidomide 建議起始劑量為口服每日 10mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用直到 9 個用藥週期，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天每日口服 melphalan 0.18mg/kg，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天每日口服 prednisone 2mg/kg。完成 9 個用藥週期或因不耐受合併治療無法完成用藥週期的病人，繼續以 Lenalidomide 口服每日 10mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用直到病情惡化。依照臨床及實驗室發現來決定繼續給藥或劑量調整【參見警語及注意事項】

#### 治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：

對於第 3 或第 4 級血小板低下、嗜中性白血球低下或其他判定與 Lenalidomide 相關的第 3 或第 4 級劑量毒性之劑量調整，見下表。

#### 劑量調整步驟

	Lenalidomide	Melphalan	Prednisone
起始劑量	10mg <sup>a</sup>	0.18mg/kg	2mg/kg
第一級劑量	7.5mg	0.14mg/kg	1mg/kg
第二級劑量	5mg	0.10mg/kg	0.5mg/kg
第三級劑量	5mg 隔天服用	NA	0.25mg/kg

<sup>a</sup> 若嗜中性白血球低下是任何級別劑量唯一毒性，加入 G-CSF 並維持 Lenalidomide 治療劑量。

#### 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
第一次降至 $< 25 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 25 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療 以 Lenalidomide 第一級劑量與 melphalan 第一級劑量，重新給予
後續每次下降至 $< 30 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療 以低一級劑量(第 2 級或第 3 級劑量)每日一次，重新給予 Lenalidomide 治療

#### 嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
第一次降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療

回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 嗜中性白血球低下是唯一的毒性	以起始劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 嗜中性白血球低下除外，有其它劑量相關血液毒性	以第一級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
後續每次下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療 以低一級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide

註: 若尚未給予病人G-CSF治療，開始G-CSF治療。下個治療週期的第1天，若嗜中性白血球低下是唯一的劑量相關毒性，依需求持續使用G-CSF及維持Lenalidomide劑量。否則，下個治療週期開始時，劑量應降低一級。

### 先前曾接受治療之多發性骨髓瘤

Lenalidomide 建議起始劑量為每日 25mg，以水送服，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 1 顆 25 毫克膠囊。不應打破、嚼碎或打開膠囊。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在最初的 4 個用藥週期中，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用，接下來的用藥週期則只需在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天每日服用 40 毫克。醫師應根據臨床症狀及檢驗數值，謹慎評估 dexamethasone 的使用劑量。

### 多發性骨髓瘤治療期間，因血液毒性的劑量調整

如下表所示，劑量調整指引為第 3 級或第 4 級嗜中性白血球低下或血小板低下或其他嗜中性白血球低下或其他判定與 Lenalidomide 相關的第 3 或第 4 級劑量毒性之劑量調整。

#### 表：多發性骨髓瘤血液毒性之劑量調整

##### 血小板計數

##### 多發性骨髓瘤之血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 30 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療，並每週追蹤 CBC。
回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	繼續 Lenalidomide 用藥，劑量改為每日 15 毫克。
接下來若再次降至 $< 30 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療。
回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	繼續 Lenalidomide 用藥，比前次劑量再減少 5 毫克 用藥劑量下限為每日 5 毫克

##### 絕對嗜中性白血球計數(ANC)

##### 多發性骨髓瘤之嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 $< 1 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療，加上 G-CSF 並每週追蹤 CBC。
回升至 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，且嗜中性白血球低下症為唯一的毒性症狀	繼續 Lenalidomide 用藥，劑量為每日 25 毫克
回升至 $\geq 1 \times 10^9/L$ 且發生其他毒性	繼續 Lenalidomide 用藥，劑量為每日 15 毫克
接下來若再次降至 $< 1 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療。
回升至 $\geq 1 \times 10^9/L$	繼續 Lenalidomide 用藥，比前次劑量再減少 5 毫克 用藥劑量下限為每日 5 毫克

##### 多發性骨髓瘤之其他毒性

經判斷與 Lenalidomide 相關的其他第 3/4 級毒性，應暫停治療，待毒性緩解至第 2 級以下，由醫師判定以下一個較低劑量恢復治療。

## 2.2 腎功能不全之多發性骨髓瘤病人的起始劑量

由於 Lenalidomide 主要是經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此建議，中或重度腎功能不全與需要透析治療的病人，應調整 Lenalidomide 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露量。

於針對惡性腫瘤導致腎功能不全病人的藥物動力學研究發現，CLcr < 60mL/min 病人，建議調整起始用藥劑量。多發性骨髓瘤 (MM) 病人，建議起始用藥劑量如下：

表：腎功能不全 MM 病人起始劑量調整

類別	腎功能(Cockcroft-Gault CLcr)	Lenalidomide Capsules 用於多發性骨髓瘤病人的起始劑量
中度腎功能不全	CLcr 30 - 50 mL/min	10 毫克 <sup>註</sup> 每 24 小時
重度腎功能不全	CLcr < 30 mL/min (無需透析)	7.5 毫克每 24 小時、 15 毫克每 48 小時
末期腎臟病	CLcr < 30 mL/min (需要透析)	5 毫克 每日 1 次在接受透析治療的日子，應在透析後給藥

註：對於多發性骨髓瘤之中度腎功能不全：若病人以 10 毫克治療 2 週期且對治療未產生反應或已有耐藥性，可考量調升劑量至 15 毫克。

## 3 劑型與劑量

Lenalidomide 15 毫克、20 毫克、25 毫克膠囊是透過特約銷售方案提供，有下列膠囊劑量：

15 毫克：棕色 / 灰色不透明膠囊，並印有黑色的「LP640」字樣。

20 毫克：暗紅色 / 亮灰色不透明膠囊，並印有黑色的「LP641」字樣。

25 毫克：白色不透明膠囊，並印有黑色的「LP642」字樣。

成分: Lenalidomide 15 毫克、20 毫克、25 毫克的口服膠囊，每顆膠囊，除含有有效成分 Lenalidomide 之外，尚有下列的非活性組成：lactose anhydrous、Microcrystalline cellulose、Croscarmellose sodium、Magnesium stearate。 15 毫克膠囊 Gelatin、Titanium Dioxide、Yellow Iron Oxide、Red Iron Oxide、Black Iron Oxide、FD&C Red #40、FD&C Blue #1 及 FD&C Yellow #5、20 毫克膠囊含 Gelatin、Titanium Dioxide、Red Iron oxide、Yellow Iron oxide、FD&C Red #40 及 FD&C Blue #1、25 毫克膠囊含 Gelatin、Titanium Dioxide、Water 及 Printing Ink。

## 4 禁忌 (依文獻記載)

### 4.1 懷孕

若於懷孕期間服用 Lenalidomide，可能導致胎兒生長缺陷。於猴子發育研究發現，母猴在器官生成期使用藥物，會生出四肢生長異常的猴子。此異常出現在所有測試的藥物劑量。由於此猴子發育試驗的結果，且 Lenalidomide 與已知致畸胎藥物 thalidomide 結構相似，因此，嚴禁 Lenalidomide 用於懷孕婦女【參見加框警語】。若此藥物是於懷孕期間使用或病人在使用藥物期間懷孕，病人應被告知可能對胎兒的潛在危險。【參見警語及注意事項，特殊族群用藥】。

### 4.2 嚴重過敏反應

Lenalidomide 禁用於曾出現對 Lenalidomide 嚴重過敏(即血管性水腫，史蒂文生氏強生症候群，毒性表皮溶解症)的病人【參見警語及注意事項】。

## 5 警語及注意事項 (依文獻記載)

### 5.1 胚胎毒性

Lenalidomide 是 thalidomide 類似物且嚴禁於懷孕期間使用。Thalidomide 為已知人類致畸胎藥物，會導致危及生命的人類出生缺陷或胚胎死亡【參見特殊族群用藥】。猴子胚胎發育研究發現，懷孕期間

服用 Lenalidomide 的母猴，會生出畸型的後代，相似的出生缺陷亦見於懷孕間曾使用 thalidomide 的人類。

**Lenalidomide 僅透過 LenliSure 計畫提供【參見警語及注意事項（LenliSure 計畫）】。**

### **具生育能力女性**

具生育能力女性必須而且在開始接受 Lenalidomide 治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，避免懷孕。女性應於開始接受 Lenalidomide 治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內必須徹底執行禁絕所有異性的性接觸或同時採用 2 種可靠的避孕方式。在正式開立 Lenalidomide 處方前，可能懷孕的女性病人，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性（驗孕靈敏感度至少 25mIU/mL）。第一次驗孕時間為開立處方前 10-14 天內，而第二次驗孕應在開立 Lenalidomide 處方前 24 小時內。處方醫師必須確認驗孕結果確為陰性，完成 LenliSure 處方表並確認“無懷孕風險”，方能針對可能懷孕的女性開立 Lenalidomide 處方箋。

### **男性**

Lenalidomide 會在接受治療之病人的精液出現。因此，男性病人即使已進行輸精管結紮，只要與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受 Lenalidomide 治療的男性不可捐精【參見特殊族群用藥(具生育能力的女性及男性)】。

### **捐血**

病人服用 Lenalidomide 期間及停藥後 1 個月不得捐血，因為血液有可能被給予懷孕婦女而其胚胎不可暴露於 Lenalidomide。

## **5.2 LenliSure 計畫**

由於具有胚胎毒性風險【參見警語與注意事項】，Lenalidomide 只能透過限制分佈計畫取得，即「LenliSure」計畫。

LenliSure 計畫之必備條件，如下：

- 合格的處方醫師，必須先於 LenliSure 計畫完成註冊，並且瞭解孕期婦女用藥的致畸風險，每次處方時完成 LenliSure 處方表並確認“無懷孕風險”才能開立 Lenalidomide 處方。
- 病人必須註冊建檔。未懷孕且具生育能力的婦女必須遵循驗孕及避孕條件【參見特殊族群用藥（具生育能力之女性與男性）】且男性必須遵循避孕條件【參見特殊族群用藥(具生育能力之女性與男性)】。
- 藥局必須先於 LenliSure 計畫完成註冊，藥物僅能調劑予確認可使用 Lenalidomide 的病人，並且遵循此計畫。

## **5.3 血液學毒性**

本藥伴隨有顯著的嗜中性白血球低下症及血小板低下。監測嗜中性白血球低下症病人感染徵兆。建議病人觀察出血或瘀血狀況，特別是當併服增加出血風險的藥物時。如下所述，正在服用 Lenalidomide 病人應定期評估全血球數【請參見用法用量】。接受併用 Lenalidomide 與 dexamethasone 治療多發性骨髓瘤或接受 Lenalidomide 維持治療的病人，應在開始治療的前兩個用藥週期中每 7 天，第 3 週期的第 1 天及第 15 天，爾後的第 28 天(4 週)進行全血球數評估。病人可能需要暫停用藥及／或減輕劑量。【請參見用法用量】。

在多發性骨髓瘤維持治療試驗中，有高達 59% 使用 Lenalidomide 治療的病人通報發生第 3 或 4 級嗜中性白血球低下，並有高達 38% 使用 Lenalidomide 治療的病人通報發生第 3 或 4 級血小板低下【參見不良反應】。

## **5.4 靜脈與動脈栓塞**

接受 Lenalidomide 治療的病人較常發生靜脈栓塞事件(VTE[深部靜脈栓塞 DVT 與肺栓塞 PE])及動脈栓塞事件(ATE, 心肌梗塞與中風)。接受 Lenalidomide 合併 melphalan 與 prednisone 治療的多發性骨髓瘤病人中，發生靜脈栓塞事件與動脈栓塞事件風險較接受 Lenalidomide 與 dexamethasone 治療的多發性骨髓瘤病人低【參見不良反應】。使用 Lenalidomide 單一療法



治療的多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 病人發生動脈栓塞事件風險較使用 Lenalidomide 合併療法治療的多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 病人低。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，接受 Lenalidomide /dexamethasone 治療病人發生深部靜脈栓塞(7.4%)與肺栓塞(3.7%)，相較於安慰劑/dexamethasone 一組病人發生深部靜脈栓塞(3.1%)與肺栓塞(0.9%)的風險明顯增加，且使用多種抗凝血劑治療。

在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，幾乎所有病人都有接受抗血栓預防治療，深部靜脈血栓於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報嚴重不良反應(3.6%、2.0%、1.7%)。各組通報發生肺栓塞的嚴重不良反應為(3.8%、2.8%、3.7%)【參見加框警語，警語與不良反應】。

心肌梗塞和中風(CVA)較多發生在接受 Lenalidomide 治療的病人。對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療病人發生心肌梗塞(1.7%)和中風(CVA)(2.3%)，相較於安慰劑/dexamethasone 一組病人發生心肌梗塞(0.6%)和中風(0.9%)的風險明顯增加。

在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，心肌梗塞於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)通報為嚴重不良反應發生率(2.3%、0.6%、1.1%)。中風在各組通報為嚴重不良反應的發生率相似(0.8%、0.6%、0.6%)【參見不良反應】。病人若具有已知的風險因子，如先前曾發生栓塞，則可能有更高風險且應採取行動試圖降低所有可更改的因子(即高血脂、高血壓、抽菸)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤(rrMM)病人進行對照研究，研究中未併用栓塞預防性投藥，21.5% 栓塞事件(SMQ 栓塞事件)發生在接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療病人，相較於接受安慰劑/dexamethasone 治療病人的栓塞事件為 8.3%。發生第一次栓塞的平均時間為 2.8 個月。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，幾乎所有病人接受抗血栓預防性治療，Rd 持續治療組及 Rd18 兩組栓塞事件的整體發生率為 17.4%，MPT 組為 11.6%。Rd 持續治療及 Rd18 兩組第一次發生栓塞的平均時間 4.37 個月。建議給予栓塞預防性投藥。應依照病人的潛在風險給予栓塞預防性投藥。指示病人立即通報栓塞事件任何徵兆及症狀。ESAs 和 estrogens 可能會更提高栓塞風險，接受 Lenalidomide 病人應基於效益風險決定是否使用【參見藥物交互作用】。

### 5.5 慢性淋巴細胞白血病人死亡率上升

於第一線治療慢性淋巴細胞白血病人進行之前瞻性隨機(1:1)的研究，相較於chlorambucil單一治療，Lenalidomide單一治療組之死亡風險增加。期中分析顯示，以Lenalidomide治療的210位病人中有34位死亡，而以chlorambucil治療的211位病人中有18位死亡，整體存活率之危險比為1.92[95%信賴區間：1.08-3.41]，含增加92%死亡風險。此研究於2013年7月因安全疑慮已暫停。嚴重心血管不良反應包含心房顫動、心肌梗塞及心衰竭較常發生於Lenalidomide治療組。Lenalidomide不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病。

### 5.6 第二原發性惡性腫瘤(Second primary malignancies ,SPM)

於先前接受治療的多發性骨髓瘤之臨床試驗發現，相較於對照組(1.38/每 100 人-年)，接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療(3.98/每 100 人-年)之第二原發性惡性腫瘤的發生率增加。非侵襲性第二原發惡性腫瘤包含基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌。大部分的侵襲性第二原發惡性腫瘤為固態惡性腫瘤。

不適合移植的新診斷多發性骨髓瘤病人的臨床試驗發現，相較於melphalan併用prednisone治療的病人(0.36/每100人-年)，以Lenalidomide併用melphalan及prednisone治療直到疾病惡化(1.75/每100人-年)之血液的第二原發性惡性腫瘤的發生率增加4.9倍(AML及MDS案例)。

相較於接受 mephalan 及 prednisone 治療的病人(0.74/每100人-年)，以 Lenalidomide(9個治療週期)併用 melphalan 及 prednisone 治療的病人(1.57/每100人-年)，第二原發性惡性腫瘤的發生率增加2.12倍。

相較於接受 thalidomide 併用 melphalan 及 prednisone 治療的病人(0.79/每100人-年)，和以 Lenalidomide 治療直到疾病惡化或已接受18個月的病人(0.16/每100人-年)相比，血液的第二原發性惡性腫瘤的發生率並無增加。

相較於接受 thalidomide 併用 melphalan 及 prednisone(1.19/每100人-年)治療病人，和以 Lenalidomide dexamethasone 直到疾病惡化或已接受18個月治療的病人(1.58/每100人-年)，固態第二原發性惡性腫瘤的發生率增加1.3倍。

### **5.7 在 Dexamethasone 加 Thalidomide 類似物的療程中加入 Pembrolizumab 時，多發性骨髓瘤病人的死亡率會升高**

目前並無任何 PD-1 或 PD-L1 阻斷性抗體製劑被核准用於治療多發性骨髓瘤。兩項針對多發性骨髓瘤病人所進行的隨機分組臨床試驗顯示，在 thalidomide 類似物加 dexamethasone 的療程中加入 pembrolizumab 會導致死亡率升高。除了對照性臨床試驗之外，治療多發性骨髓瘤病人時，不建議在 thalidomide 類似物的療程中加入 PD-1 或 PD-L1 阻斷性抗體製劑。

### **5.8 肝毒性**

併用 Lenalidomide 與 dexamethasone 治療的病人，曾有發生肝衰竭的報告，其中包括致死案例。臨床試驗中有 15% 的病人發生肝毒性(包括肝細胞性、膽汁鬱積性與混合型)；2% 多發性骨髓瘤病人與 1% 骨髓造血不良症候群病人發生嚴重肝毒性事件。藥物引發肝毒性之機轉仍不明。可能的風險因子包括，已感染病毒性肝臟疾病、基準點時肝臟酵素升高、以及併用藥物。請定期監測肝臟酵素，肝臟酵素升高時應停用 Lenalidomide。待恢復至基準點數值後，可考慮以低劑量重新開始治療。

### **5.9 嚴重皮膚反應包括過敏反應**

已有病人通報發生血管性水腫與嚴重的皮膚反應，包括史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome)，毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)，與藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。DRESS 可能出現皮膚反應 (如皮疹、或剝落性皮膚炎)、嗜伊紅性白血球增生、發燒、及/或淋巴腫大、至少一處系統性併發症，例如肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎及/或心包炎，此類症狀可能致命。病人若有第四級紅疹病史，且病史與沙利竇邁 (thalidomide) 相關，則禁止服用 Lenalidomide。若發生第二至三級皮膚紅疹，應考慮暫停或完全停用 Lenalidomide 治療。若發生血管性水腫、第四級紅疹、剝落性或水泡性紅疹，或懷疑有史蒂文生氏強生症候群，毒性表皮溶解症或藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀的可能，則應停止使用 Lenalidomide 治療；且在症狀結束後，不應繼續使用 Lenalidomide 治療。

本品膠囊含乳糖。對有乳糖不耐症的病人應評估使用本品風險與效益。

### **5.10 腫瘤溶解症**

由於 Lenalidomide 具抗腫瘤活性，因此可能併發腫瘤溶解症候群。治療前已有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 的病人，即有腫瘤溶解症候群的風險，應特別密切監測，並採取適當的警戒措施。

### **5.11 Tumor Flare Reaction**

Tumor Flare Reaction 是在 Lenalidomide 用於慢性淋巴性白血病 (CLL) 和淋巴瘤的研究時發現，特徵為不成熟淋巴結腫大、輕度發燒、痛及紅疹。有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 的病人，即有 Tumor Flare Reaction 的風險。

### **5.12 周邊神經炎**

Lenalidomide 的化學結構與已知會引起嚴重周邊神經炎的 thalidomide 有關連。觀察新診斷多發性骨髓瘤病人長期使用 Lenalidomide 治療，周邊神經炎並未增加。



### 5.13 白內障

已知 Lenalidomide 及 dexamethasone 併用治療，特別是延長使用，病人發生白內障的頻率較高。建議定期監測視力。

### 5.14 甲狀腺疾病

曾有甲狀腺功能低下及亢進的案例通報。建議在開始治療前及治療期間，檢測甲狀腺功能的基礎值並持續監控。

## 6 不良反應 (依文獻記載)

下列不良反應會在此資料的其他小節詳述：

- 胚胎毒性【參見加框警語，警語及注意事項(胚胎毒性、LenliSure 計畫)】
- 嗜中性白血球低下及血小板低下【參見加框警語，警語及注意事項(血液毒性)】
- 靜脈及動脈栓塞【參見加框警語，警語及注意事項(靜脈與動脈栓塞)】
- 增加 CLL 病人的死亡率【參見警語及注意事項(增加 CLL 病人的死亡率上升)】
- 第二原發性惡性腫瘤【參見警語及注意事項(第二原發性惡性腫瘤)】
- 肝毒性【參見警語及注意事項(肝毒性)】
- 嚴重皮膚反應包括過敏反應【參見警語及注意事項(嚴重皮膚反應包括過敏反應)】
- 腫瘤溶解症【參見警語及注意事項(腫瘤溶解症)】
- Tumor Flare Reaction【參見警語及注意事項(Tumor Flare Reaction)】
- 周邊神經炎【參見警語及注意事項(周邊神經炎)】
- 白內障【參見警語及注意事項(白內障)】
- 甲狀腺疾病【參見警語及注意事項(甲狀腺疾病)】

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛且不同的狀況下執行，試驗中觀察到的藥物不良反應比例無法直接與其他試驗中的藥物比較，也可能無法反映實際觀察到的比例。

#### 特定族群

新診斷多發性骨髓瘤：

#### **Lenalidomide 合併使用 melphalan 及 prednisone 引導性治療並接著單獨使用維持治療不適合移植病人**

相較於 MPP+p (melphalan、prednisone 及安慰劑引導性治療並接著單獨使用安慰劑)組，嚴重不良反應在 MPR+R (melphalan、prednisone 及 lenalidomide 引導性治療並接著單獨使用 lenalidomide 維持治療)或 MPR+p (melphalan、prednisone 及 lenalidomide 引導性治療並接著單獨使用安慰劑)組發生機率在 5% 以上的有：

- 嗜中性白血球低下合併發燒(6.0%)
- 貧血(5.3%)

相較於 MPP+p 組，較常發生在 MPR+R 或 MPR+p 組的不良反應為嗜中性白血球低下(83.3%)，貧血(70.7%)，血小板低下(70.7%)，白血球減少(38.8%)，便秘(34%)，腹瀉(33.3%)，皮疹(28.9%)，搔癢症(27.0%)，周邊水腫(25.0%)，咳嗽(24.0%)，食慾減低(23.7%)，和乏力(22.0%)。

#### **以 Lenalidomide 併用 dexamethasone 治療新診斷多發性骨髓瘤病人**

評估資料來自 1613 名受試者，一個大型第三期試驗接受至少一次 Lenalidomide 與低劑量 dexamethasone (Rd) 併用治療但治療時間不同(即：持續治療直到疾病惡化，Rd 持續治療組共 532 名)或達 18 個以 28 天為一週期[72 週，Rd 18 組共 540 名]或接受 melphalan，prednisone 和

thalidomide合併治療[MPT組共541名]最多12次以42天為一週期。治療中位時間在Rd持續治療組為80.2週（範圍0.7至246.7）或18.4個月（範圍0.16至56.7）。

大致而言，比較Rd持續治療組與Rd18兩組，發生頻率最高的不良反應包括腹瀉、便秘、周邊水腫、嗜中性白血球低下、疲勞、背痛、噁心、虛弱及失眠。通報較頻繁的第3級或第4級反應包括嗜中性白血球低下、貧血、血小板低下、肺炎、虛弱、疲勞、背痛、低血鉀、紅疹、白內障、淋巴細胞減少、呼吸困難、深部靜脈血栓、高血糖及白細胞減少。感染最高發生頻率在Rd持續治療組(75%)相較於MPT組為56%。相較MPT及Rd18組，第3級與第4級感染和嚴重不良反應在Rd持續治療組比較高。

在Rd持續治療一組，最常導致Lenalidomide暫停治療的不良反應為感染(28.8%)；整體而言，發生第一次中斷Lenalidomide治療的中位時間為7週。最常導致Rd持續治療組調降Lenalidomide治療劑量的不良反應為血液毒性(10.7%)；整體而言，發生第一次調降Lenalidomide治療的中位時間為16週。在Rd持續治療一組，最常導致停止Lenalidomide治療的不良反應為感染(3.4%)。

在兩Rd治療組，不良反應最常發生在開始治療的六個月內，除白內障以外之不良反應的發生頻率會隨治療時間降低或維持穩定。治療開始的六個月，白內障的發生隨時間約增加0.7%並在治療兩年達9.6%。

Lenalidomide/dexamethasone低劑量治療一組第4級嗜中性白血球低下發生率較低於對照組(Rd[持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期]為8.5%，melphalan/prednisone/thalidomide組為15%)

【參見不良反應】。第4級發熱性中性粒細胞減少(febrile neutropenia episodes)在各組發生比例相當(Rd[持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期]為0.6% melphalan/prednisone/thalidomide組為0.7%【參見不良反應】。應建議病人立即通報發熱性中性粒細胞減少且減低劑量【參見用法用量】。Rd及Rd18相較於對照組，發生第3或第4級血小板低下的比例較低（8.1%相對於11.1%）。

建議病人與醫師觀察流血的現象，包括小出血點及流鼻血，特別是當病人併用疑似會引發出血的藥物【參見警語及注意事項(血液毒性)】。

下表為Rd持續治療組，Rd組，及MPT治療組不良反應通報的總結。

表：各組發生率**5.0%**以上且第**3/4**級發生率**1.0%**以上的所有不良反應

系統器官 分類病名	所有不良反應 <sup>a</sup>			第3/4級不良反應 <sup>b</sup>		
	Rd 持續治療(N=532)	Rd18(N=540)	MPT(N=541)	Rd 持續治療(N=532)	Rd18(N=540)	MPT(N=541)
一般疾病與施用部位病症						
虛弱 <sup>g</sup>	173(32.5)	177(32.8)	154(28.5)	39(7.3)	46(8.5)	31(5.7)
無力	150(28.2)	123(22.8)	124(22.9)	41(7.7)	33(6.1)	32(5.9)
發燒 <sup>c</sup>	114(21.4)	102(18.9)	76(14.0)	13(2.4)	7(1.3)	7(1.3)
非心源性胸痛 <sup>f</sup>	29(5.5)	31(5.7)	18(3.3)	<1%	<1%	<1%
腸胃道疾病						
腹瀉	242	208	89	21	18	8

	(45.5)	(38.5)	(16.5)	(3.9)	(3.3)	(1.5)
肚子痛 <sup>%f</sup>	109(20.5)	78(14.4)	60(11.1)	7(1.3)	9(1.7)	<1%
消化不良 <sup>f</sup>	57 (10.7)	28 (5.2)	36 (6.7)	<1%	<1%	0 (0.0)
肌肉骨骼與結締組織疾病						
背痛 <sup>c</sup>	170 (32)	145 (26.9)	116 (21.4)	37 (7)	34 (6.3)	28 (5.2)
肌肉痙攣 <sup>f</sup>	109 (20.5)	102 (18.9)	61 (11.3)	<1%	<1%	<1%
關節疼痛 <sup>f</sup>	101(19.0)	71(13.1)	66(12.2)	9(1.7)	8(1.5)	8(1.5)
骨頭痛 <sup>f</sup>	87 (16)	77(14.3)	62 (11.5)	16 (3.0)	15 (2.8)	14 (2.6)
手足痛 <sup>f</sup>	79 (14.8)	66 (12.2)	61 (11.3)	8(1.5)	8(1.5)	7 (1.3)
肌肉骨骼 疼痛 <sup>f</sup>	67 (12.6)	59 (10.9)	36 (6.7)	<1%	<1%	<1%
肌肉骨骼 胸痛 <sup>f</sup>	60 (11.3)	51 (9.4)	39 (7.2)	6 (1.1)	<1%	<1%
肌肉無力 <sup>f</sup>	43(8.1)	35 (6.5)	29 (5.4)	<1%	8 (1.5)	<1%
頸部痛 <sup>f</sup>	40(7.5)	19(3.5)	10(1.8)	<1%	<1%	<1%
感染與侵襲						
支氣管炎 <sup>c</sup>	90(16.9)	59 (10.9)	43 (7.9)	9 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.6)
急性鼻咽 炎 <sup>f</sup>	80 (15)	54 (10)	33 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道感染 <sup>f</sup>	76(14.3)	63 (11.7)	41 (7.6)	8(1.5)	8(1.5)	<1%
上呼吸道 感染 <sup>c%f</sup>	69 (13.0)	53 (9.8)	31 (5.7)	<1%	8(1.5)	<1%
肺炎 <sup>c@</sup>	93 (17.5)	87 (16.1)	56 (10.4)	60 (11.3)	57 (10.5)	41 (7.6)
呼吸道感 染 <sup>%</sup>	35 (6.6)	25 (4.6)	21 (3.9)	7 (1.3)	4 (0.7)	1 (0.2)
流行性感 冒 <sup>f</sup>	33(6.2)	23(4.3)	15(2.8)	<1%	<1%	0 (0.0)
腸胃炎 <sup>f</sup>	32 (6.0)	17(3.1)	13 (2.4)	0 (0.0)	<1%	<1%
下呼吸道 感染	29 (5.5)	14 (2.6)	16 (3.0)	10 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
鼻炎 <sup>f</sup>	29 (5.5)	24 (4.4)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂窩性組 織炎 <sup>c</sup>	<5%	<5%	<5%	8(1.5)	3 (0.6)	2(0.4)
敗血病 <sup>c@</sup>	33 (6.2)	26 (4.8)	18 (3.3)	26 (4.9)	20 (3.7)	13 (2.4)
神經系統疾病						

頭痛 <sup>f</sup>	75(14.1)	52 (9.6)	56(10.4)	<1%	<1%	<1%
味覺障礙 <sup>f</sup>	39(7.3)	45(8.3)	22(4.1)	<1%	0 (0.0)	<1%
血液淋巴系統疾病 <sup>d</sup>						
貧血	233(43.8)	193 (35.7)	229(42.3)	97(18.2)	85(15.7)	102(18.9)
嗜中性白血球低下	186(35.0)	178 (33)	328 (60.6)	148(27.8)	143(26.5)	243(44.9)
血小板低下	104(19.5)	100(18.5)	135 (25.0)	44 (8.3)	43 (8.0)	60 (11.1)
嗜中性白血球低下 合併發燒	7 (1.3)	17 (3.1)	15 (2.8)	6 (1.1)	16 (3.0)	14 (2.6)
全血球減少症	5 (0.9)	6 (1.1)	7 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.9)
呼吸道、胸腔與縱膈疾病						
咳嗽 <sup>f</sup>	121 (22.7)	94 (17.4)	68 (12.6)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸困難 <sup>c,e</sup>	117 (22.0)	89 (16.5)	113(20.9)	30 (5.6)	22 (4.1)	18 (3.3)
鼻出血 <sup>f</sup>	32 (6.0)	31 (5.7)	17 (3.1)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
口咽痛 <sup>f</sup>	30 (5.6)	22 (4.1)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動性呼吸困難 <sup>e</sup>	27 (5.1)	29 (5.4)	< 5%	6 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
代謝與營養疾病						
降低食慾	123 (23.1)	115 (21.3)	72 (13.3)	14 (2.6)	7 (1.3)	5 (0.9)
低血鉀症 <sup>%</sup>	91 (17.1)	62 (11.5)	38 (7)	35 (6.6)	20 (3.7)	11 (2.0)
高血糖	62 (11.7)	52 (9.6)	19 (3.5)	28 (5.3)	23 (4.3)	9 (1.7)
低血鈣症	57 (10.7)	56 (10.4)	31 (5.7)	23 (4.3)	19 (3.5)	8 (1.5)
脫水 <sup>%</sup>	25 (4.7)	29 (5.4)	17 (3.1)	8 (1.5)	13 (2.4)	9 (1.7)
痛風 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病 <sup>% e%</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	2 (0.4)
低磷酸鹽血症 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	3 (0.6)	1 (0.2)
低血鈉症 <sup>% e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	13 (2.4)	6 (1.1)
皮膚與皮下組織疾病						
紅疹	139 (26.1)	151 (28.0)	105 (19.4)	39 (7.3)	38 (7.0)	33 (6.1)
搔癢症 <sup>f</sup>	47 (8.8)	49 (9.1)	24 (4.4)	< 1%	< 1%	< 1%
精神疾病						

失眠	147 (27.6)	127 (23.5)	53 (9.8)	4 (0.8)	6 (1.1)	0 (0.0)
抑鬱	58 (10.9)	46 (8.5)	30 (5.5)	10 (1.9)	4 (0.7)	1 (0.2)
血管疾病						
深部靜脈血栓 <sup>g</sup>	55 (10.3)	39 (7.2)	22 (4.1)	30 (5.6)	20 (3.7)	15 (2.8)
低血壓 <sup>c%</sup>	51 (9.6)	35 (6.5)	36 (6.7)	11 (2.1)	8 (1.5)	6 (1.1)
中毒與醫療傷害						
跌倒 <sup>f</sup>	43 (8.1)	25 (4.6)	25 (4.6)	< 1%	6 (1.1)	6 (1.1)
瘀傷 <sup>f</sup>	33 (6.2)	24 (4.4)	15 (2.8)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
眼睛疾病						
白內障	73 (13.7)	31 (5.7)	5 (0.9)	31 (5.8)	14 (2.6)	3 (0.6)
囊下白內障 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
檢驗						
體重減輕	72 (13.5)	78 (14.4)	48 (8.9)	11 (2.1)	4 (0.7)	4 (0.7)
心臟疾病						
心室顫動 <sup>c</sup>	37 (7.0)	25 (4.6)	25 (4.6)	13 (2.4)	9 (1.7)	6 (1.1)
心肌梗塞(包含急性) <sup>c,e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1.9)	3 (0.6)	5 (0.9)
腎臟及尿道疾病						
腎衰竭(包含急性) <sup>c@,f</sup>	49 (9.2)	54 (10.0)	37 (6.8)	28 (5.3)	33 (6.1)	29 (5.4)
良性、惡性及未明新生腫瘤(含包囊與瘰肉)						
鱗狀細胞癌 <sup>ce</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	0 (0.0)
基底細胞癌 <sup>ce,f</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0.0)

註：系統器官分類 (SOC)與病名(PTs)是依照 MedDRA 對不良反應編碼。多發性骨髓瘤病人發生不良反應僅以適當的系統器官分類 /病名標記乙次。

<sup>a</sup> 所有治療相關緊急不良反應至少有 5% 發生在 Rd 持續治療組或 Rd18 組病人，無論 Rd 持續治療組或 Rd18 組病人相對於 MPT 組發生頻率皆高出至少 2% 。

<sup>b</sup> 所有第 3 級與第 4 級治療相關緊急不良反應至少有 1.0%發生在 Rd 持續治療組或 Rd18 組病人，無論 Rd 持續治療組或 Rd18 組病人相對於 MPT 組發生頻率皆高出至少 1% 。

<sup>c</sup> 治療相關緊急嚴重不良反應至少有 1.0%生在 Rd 持續治療組 或 Rd18 組病人，無論 Rd 持續治療組或 Rd18 組病人相對於 MPT 組發生頻率皆高出至少 1% 。

<sup>d</sup> 因血液與淋巴系統疾病為 Rd 持續治療 組/Rd 組已知不良反應，且被通報為嚴重。因此系統器官分類病名是依照醫學判斷將其包含 被通報為嚴重。因此系統器官分類病名是依照醫學判斷將其包含被通報為嚴重。因此系統器官分類病名是依照醫學判斷將其包含在內。



<sup>e</sup> 註腳 “a” 不適用。

<sup>f</sup> 註腳 “b” 不適用。

@ - 至少有一例不良反應導致死亡結果。

% - 至少有一例不良反應被認為是危及生命（若不良反應的結果為死亡，則該例會被歸死亡案例）。

\*關於綜合不良反應術語的病名：

腹痛：腹痛，上腹痛，下腹痛，腸胃道痛。

肺炎：肺炎，大葉性肺炎，肺炎球菌性肺炎，支氣管肺炎，肺囊蟲肺炎，退伍軍人症，葡萄球菌肺炎，克雷白氏肺炎，非典型肺炎，細菌性肺炎，大腸桿菌性肺炎，肺炎鏈球菌，病毒性肺炎。

敗血症：敗血症，敗血性休克，尿膿毒病，大腸桿菌敗血症，嗜中性白血球低下的敗血症，肺炎球菌敗血症，葡萄球菌敗血症，細菌性敗血症，腦膜炎雙球菌性膿毒病，腸球菌敗血症，克雷伯氏肺炎菌，假單胞菌敗血症。

皮疹：皮疹，搔癢性皮疹，紅疹，班丘疹，泛發性皮疹，丘疹，剝脫性皮疹，濾泡性皮疹，班疹，藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀，多型性紅斑，皮疹膿皰。

深部靜脈血栓：深部靜脈血栓，下肢靜脈血栓，靜脈血栓。

藥物不良反應列表

#### 採用合併療法治療多發性骨髓瘤時的不良反應列表

下表的來源為在針對病人進行多發性骨髓瘤合併療法之研究期間所收集的資料。這些資料並未依據主軸多發性骨髓瘤研究之 Lenalidomide 治療組的疾病惡化前治療期間較對照組長的情形加以修正。

表：以Lenalidomide合併dexamethasone或melphalan及prenisone治療之多發性骨髓瘤病人的藥物不良反應

系統器官分類 /病名	所有不良反應/ 頻率	第3-4級不良反應/ 頻率
感染與侵襲	<u>很常見</u> 肺炎，上呼吸道感染，細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染)，鼻咽炎，急性咽喉炎，支氣管炎 <u>常見</u> 敗血症，鼻竇炎	<u>常見</u> 肺炎，細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染)，敗血症，支氣管炎
良性、惡性及未明新生腫瘤(含囊腫與瘰肉)	<u>不常見</u> 基底細胞癌 鱗狀細胞癌*	<u>常見</u> 急性骨髓性白血病，骨髓發育不良症候群，鱗狀細胞癌** <u>不常見</u> T細胞急性淋巴癌，基底細胞癌，腫瘤溶解症候群

血液與淋巴系統疾病	<p><u>很常見</u> 嗜中性白血球低下，血小板低下，貧血，出血性疾病，白血球減少症</p> <p><u>常見</u> 嗜中性白血球低下合併發燒，全血球減少症</p> <p><u>不常見</u> 紅血球溶解，自體免疫溶血性貧血，溶血性貧血</p>	<p><u>很常見</u> 嗜中性白血球低下，血小板低下，貧血，白血球減少症</p> <p><u>常見</u> 嗜中性白血球低下合併發燒，全血球減少症，溶血性貧血</p> <p><u>不常見</u> 高凝血症，凝血病變</p>
免疫系統疾病	<p><u>不常見</u> 過敏反應</p>	
內分泌疾病	<p><u>常見</u> 甲狀腺功能低下</p>	
代謝及營養疾病	<p><u>很常見</u> 低血鉀症，高血糖症，低血鈣症，食慾降低，體重減輕</p> <p><u>常見</u> 低血鎂症，高尿酸血症，脫水</p>	<p><u>常見</u> 低血鉀症，高血糖症，低血鈣症，糖尿病，低磷酸鹽血症，低血鈉症，高尿酸血症，痛風，食慾減退，體重減輕</p>
精神疾病	<p><u>常見</u> 憂鬱症，失眠症</p> <p><u>不常見</u> 性慾缺乏</p>	<p><u>常見</u> 憂鬱症，失眠症</p>
神經系統疾病	<p><u>很常見</u> 周邊神經病變(不包含運動神經病變)，頭昏，顫抖，味覺障礙，頭痛</p> <p><u>常見</u> 失調，平衡障礙</p>	<p><u>常見</u> 腦中風，頭昏，昏厥</p> <p><u>不常見</u> 顱內出血，短暫性腦缺血發作，腦缺血</p>
眼睛疾病	<p><u>很常見</u> 白內障，視力模糊</p> <p><u>常見</u> 視力敏銳度減退</p>	<p><u>常見</u> 白內障</p> <p><u>不常見</u> 失明</p>
耳朵與內耳疾病	<p><u>常見</u> 耳聾(包含聽力減退)，耳鳴</p>	
心臟疾病	<p><u>常見</u> 心房顫動，心搏徐緩</p> <p><u>不常見</u> 心律不整，QT延長，心房撲動，室性期前收縮</p>	<p><u>常見</u> 心肌梗塞(包含急性)，心房顫動，鬱(缺)血性心衰竭，心悸，心臟衰竭，心肌梗塞</p>

血管疾病	<p><u>很常見</u> 靜脈栓塞事件，深部靜脈血栓，肺部血栓</p> <p><u>常見</u> 低血壓，高血壓，皮下瘀血</p>	<p><u>很常見</u> 靜脈栓塞事件，深部靜脈血栓，肺部血栓</p> <p><u>常見</u> 血管炎</p> <p><u>不常見</u> 局部缺血，周邊缺血，顱內靜脈竇血栓形成</p>
呼吸道、胸部和縱膈發生疾病	<p><u>很常見</u> 呼吸困難，鼻出血</p>	<p><u>常見</u> 呼吸窘迫，呼吸困難</p>
胃腸消化系統疾病	<p><u>很常見</u> 腹瀉，便秘，腹痛，噁心，嘔吐，消化不良</p> <p><u>常見</u> 腸胃道出血(包含直腸出血，痔瘡出血，消化性潰瘍出血和牙齦出血)，口乾，口炎，吞嚥困難</p> <p><u>不常見</u> 結腸炎，盲腸炎</p>	<p><u>常見</u> 腹瀉，便秘，噁心，嘔吐</p>
肝膽系統疾病	<p><u>常見</u> 肝功能檢測異常</p> <p><u>不常見</u> 肝衰竭</p>	<p><u>常見</u> 膽汁鬱積，肝功能檢測異常</p> <p><u>不常見</u> 肝衰竭</p>
皮膚和皮下組織疾病	<p><u>很常見</u> 皮疹，搔癢症</p> <p><u>常見</u> 蕁麻疹，多汗症，皮膚乾燥，皮膚色素沉澱，濕疹，紅斑</p> <p><u>不常見</u> 皮膚變色，光敏反應</p>	<p><u>常見</u> 皮疹</p>
肌肉骨骼和結締組織疾病	<p><u>很常見</u> 肌肉痙攣，骨頭痛，肌肉骨骼和結締組織疼痛和不適，關節痛</p> <p><u>常見</u> 肌肉無力，關節腫大，肌痛</p>	<p><u>常見</u> 肌肉無力，骨頭痛</p> <p><u>不常見</u> 關節腫大</p>
腎臟和泌尿系統疾病	<p><u>很常見</u> 腎臟衰竭(包含急性)</p> <p><u>常見</u> 血尿，尿滯留，尿失禁</p> <p><u>不常見</u> 後天范康尼氏症候群</p>	<p><u>不常見</u> 腎小管壞死</p>
生殖系統和乳房疾病	<p><u>常見</u> 勃起功能障礙</p>	

全身性的障礙和投藥部位狀況	很常見 疲勞，水腫(包含周邊水腫)， 發熱，無力，類流感症候群(包 含發熱，咳嗽，肌痛，肌肉骨 骼痛，頭痛和僵硬) 常見 胸痛，昏睡	常見 疲勞，發熱，無力
調查研究	常見 C-反應蛋白上升	
損傷、中毒和因醫療處置造成 的併發症	常見 跌倒，挫傷	

頻率的定義：很常見( $\geq 1/10$ )；常見( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )；少見( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )；很少見( $< 1/10,000$ )；未知(無法從現有的資料估計)

\*鱗狀上皮細胞癌是在研究先前接受過治療之多發性骨髓瘤病人，以 Lenalidomide/dexamethasone 治療相對於控制組之臨床試驗中被通報。

\*\*皮膚的鱗狀細胞癌是在研究新診斷多發性骨髓瘤病人，以 Lenalidomide/dexamethasone 治療相對於控制組之臨床試驗中被通報。

#### 先前至少接受過一種治療的多發性骨髓瘤病人

評估資料來自於 703 位受試者，參與兩個且至少接受一次 Lenalidomide/dexamethasone(353 位受試者)或安慰劑/dexamethasone(353 位受試者)治療之研究。

接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療一組，曾有 269 位病人(76%)至少發生一次伴隨或未伴隨 Lenalidomide 調降劑量而中斷治療，相對於接受安慰劑/dexamethasone 治療一組為 199 位病人(57%)。在曾發生伴隨或未伴隨劑量調降而中斷治療的病人中，在 Lenalidomide/dexamethasone 治療組中有 50% 曾至少有一次伴隨或未伴隨調降劑量而再次中斷治療，相對於安慰劑/dexamethasone 組為 21%。相對於接受安慰劑/dexamethasone 治療，大部分不良反應及第 3/4 級不良反應是以接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療的病人發生較頻繁。

下列三個表格(rrMM-1, rrMM-2, rrMM-3)為 Lenalidomide/dexamethasone 及安慰劑/dexamethasone 兩組不良反應通報資料總結。

表(rrMM-1)：發生率為 5% 以上及兩組間發生率相差為 2% 以上之不良反應

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex* (N=353) n (%)	安慰劑/Dex* (N=350) n (%)
<b>血液及淋巴系統疾病</b>		
嗜中性白血球低下 <sup>o</sup>	149 (42.2)	22 (6.3)
貧血 <sup>o</sup>	111 (31.4)	83 (23.7)
血小板低下 <sup>o</sup>	76 (21.5)	37 (10.6)
白血球減少	28 (7.9)	4 (1.1)
淋巴細胞減少	19 (5.4)	5 (1.4)
<b>一般疾病及給藥部位</b>		
疲勞	155 (43.9)	146 (41.7)
發熱	97 (27.5)	82 (23.4)
週邊水腫	93 (26.3)	74 (21.1)
胸痛	29 (8.2)	20 (5.7)
昏睡	24 (6.8)	8 (2.3)
<b>腸胃疾病</b>		
便秘	143 (40.5)	74 (21.1)
腹瀉 <sup>o</sup>	136 (38.5)	96 (27.4)

噁心 <sup>®</sup>	92 (26.1)	75 (21.4)
嘔吐 <sup>®</sup>	43 (12.2)	33 (9.4)
腹痛 <sup>®</sup>	35 (9.9)	22 (6.3)
口乾	25 (7.1)	13 (3.7)
<b>肌肉骨骼與結締組織</b>		
肌肉痙攣	118 (33.4)	74 (21.1)
背痛	91 (25.8)	65 (18.6)
骨頭痛	48 (13.6)	39 (11.1)
四肢痛	42 (11.9)	32 (9.1)
<b>神經系統疾病</b>		
頭昏	82 (23.2)	59 (16.9)
顫抖	75 (21.2)	26 (7.4)
味覺障礙	54 (15.3)	34 (9.7)
感覺遲鈍	36 (10.2)	25 (7.1)
神經病變 <sup>a</sup>	23 (6.5)	13 (3.7)
<b>呼吸道，胸腔及縱膈疾病</b>		
呼吸困難	83 (23.5)	60 (17.1)
鼻咽炎	62 (17.6)	31 (8.9)
咽喉炎	48 (13.6)	33 (9.4)
支氣管炎	40 (11.3)	30 (8.6)
<b>感染<sup>b</sup>與侵襲</b>		
上呼吸道感染	87 (24.6)	55 (15.7)
肺炎 <sup>®</sup>	48 (13.6)	29 (8.3)
尿道感染	30 (8.5)	19 (5.4)
鼻竇炎	26 (7.4)	16 (4.6)
<b>皮膚及皮下組織疾病</b>		
皮疹 <sup>c</sup>	75 (21.2)	33 (9.4)
出汗增加	35 (9.9)	25 (7.1)
皮膚乾燥	33 (9.3)	14 (4.0)
搔癢症	27 (7.6)	18 (5.1)
<b>代謝及營養疾病</b>		
厭食	55 (15.6)	34 (9.7)
低血鉀症	48 (13.6)	21 (6.0)
低血鈣症	31 (8.8)	10 (2.9)
食慾減退	24 (6.8)	14 (4.0)
脫水	23 (6.5)	15 (4.3)
低血鎂症	24 (6.8)	10 (2.9)
<b>檢查</b>		
體重減輕	69 (19.5)	52 (14.9)
<b>眼睛疾病</b>		
視力模糊	61 (17.3)	40 (11.4)
<b>血管疾病</b>		
深部靜脈血栓 <sup>%</sup>	33 (9.3)	15 (4.3)
高血壓	28 (7.9)	20 (5.7)
低血壓	25 (7.1)	15 (4.3)

表(rrMM-2)：發生率為2%以上且兩組差異在1%以上之第3/4級不良反應



系統器官分類/ 病名	Lenalidomide/Dex <sup>#</sup> (N=353) n (%)	安慰劑/Dex <sup>#</sup> (N=350) n (%)
<b>血液及淋巴系統疾病</b>		
嗜中性白血球低下 <sup>%</sup>	118 (33.4)	12 (3.4)
血小板低下 <sup>@</sup>	43 (12.2)	22 (6.3)
貧血 <sup>@</sup>	35 (9.9)	20 (5.7)
白血球減少	14 (4.0)	1 (0.3)
淋巴細胞減少	10 (2.8)	4 (1.1)
嗜中性白血球低下合併發燒 <sup>%</sup>	8 (2.3)	0 (0.0)
<b>一般疾病及給藥部位</b>		
疲勞	23 (6.5)	17 (4.9)
<b>血管疾病</b>		
深部靜脈血栓 <sup>%</sup>	29 (8.2)	12 (3.4)
<b>感染與侵襲</b>		
肺炎 <sup>@</sup>	30 (8.5)	19 (5.4)
尿道感染	5 (1.4)	1 (0.3)
<b>代謝及營養疾病</b>		
低血鉀症	17 (4.8)	5 (1.4)
低血鈣症	13 (3.7)	6 (1.7)
低血磷症	9 (2.5)	0 (0.0)
<b>呼吸道，胸腔及縱膈疾病</b>		
肺部栓塞 <sup>@</sup>	14 (4.0)	3 (0.9)
呼吸窘迫 <sup>@</sup>	4 (1.1)	0 (0.0)
<b>肌肉骨骼及結締組織疾病</b>		
肌肉無力	20 (5.7)	10 (2.9)
<b>腸胃道疾病</b>		
腹瀉 <sup>@</sup>	11 (3.1)	4 (1.1)
便秘	7 (2.0)	1 (0.3)
噁心 <sup>@</sup>	6 (1.7)	2 (0.6)
<b>心血管疾病</b>		
心房顫動 <sup>@</sup>	13 (3.7)	4 (1.1)
心跳過速	6 (1.7)	1 (0.3)
鬱(充)血性心臟衰竭 <sup>@</sup>	5 (1.4)	1 (0.3)
<b>神經系統疾病</b>		
昏厥	10 (2.8)	3 (0.9)
頭昏	7 (2.0)	3 (0.9)
<b>眼睛疾病</b>		
白內障	6 (1.7)	1 (0.3)
單眼白內障	5 (1.4)	0 (0.0)
<b>精神疾病</b>		
憂鬱症	10 (2.8)	6 (1.7)
<b>表(rrMM-3)：發生率 1%以上且兩組差異在 1%以上之嚴重不良反應</b>		
系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex <sup>&amp;</sup> (N=353) n (%)	安慰劑/Dex <sup>&amp;</sup> (N=350) n (%)
<b>血液與淋巴系統疾病</b>		
嗜中性白血球低下合併發燒 <sup>%</sup>	6 (1.7)	0 (0.0)
<b>血管疾病</b>		

深層靜脈血栓 <sup>%</sup>	26 (7.4)	11 (3.1)
<b>感染與侵襲</b>		
肺炎 <sup>@</sup>	33 (9.3)	21 (6.0)
<b>呼吸、胸腔及縱膈疾病</b>		
肺部栓塞 <sup>@</sup>	13 (3.7)	3 (0.9)
<b>心臟疾病</b>		
心房顫動 <sup>@</sup>	11 (3.1)	2 (0.6)
鬱(充)血性心臟衰竭 <sup>@</sup>	5 (1.4)	0 (0.0)
<b>神經系統疾病</b>		
腦中風 <sup>@</sup>	7 (2.0)	3 (0.9)
<b>腸胃道功能障礙</b>		
腹瀉 <sup>@</sup>	6 (1.7)	2 (0.6)
<b>肌肉骨骼及結締組織疾病</b>		
骨頭痛	4 (1.1)	0 (0.0)

關於上列三個表格(rrMM-1, rrMM-2, rrMM-3)：

<sup>@</sup> - 發生的不良反應中至少有一例死亡結果。

<sup>%</sup> - 至少有一例不良反應被認為是危及生命(若不良反應的結果為死亡，則該例會被歸在死亡案例)。

接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療的全部病人之藥物暴露平均時間為 44 週，接受安慰劑/dexamethasone 治療的病人之藥物暴露平均時間為 23 週。比較兩組間不良反應發生頻率時，應將藥物暴露時間納入考量。

#### **靜脈及動脈血栓栓塞【參見加框警語，警語與注意事項】**

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，於試驗中發生嚴重或危急之深部靜脈血栓(DVT)不良反應比率，在 Lenalidomide/dexamethasone 組為 7.4% 及 8.2% 高於安慰劑/dexamethasone 組為 3.1% 及 3.4%，兩組病人因深部靜脈血栓而停止用藥的比例相當。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，深部靜脈血栓於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)通報不良反應發生率(所有等級:10.3%、7.2%、4.1%)，嚴重不良反應(3.6%、2.0%、1.7%)，第 3/4 級不良反應(5.6%、3.7%、2.8%)。Rd 持續治療與 Rd18 兩組因深部靜脈血栓停止治療或降低劑量的比例相當(皆少於 1%)。Rd 持續治療(2.3%)與 Rd18(1.5%)兩組因深部靜脈血栓而中斷 Lenalidomide 治療的比例相當。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療一組於試驗中發生肺栓塞(PE)嚴重不良反應(3.7%)或第 3/4 級不良反應(4.0%)相對接受安慰劑組(嚴重不良反應或第 3/4 及不良反應：9%)高，兩組因肺栓塞而停止用藥的比例相當。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，肺栓塞於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)有類似的不良反應發生率(所有等級:3.9%、3.3%、4.3%)，嚴重不良反應(3.8%、2.8%、3.7%)，及第 3/4 級不良反應(3.8%、3.0%、3.7%)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，於試驗中發生嚴重或危急之心肌梗塞(MI)不良反應比率，在 Lenalidomide/dexamethasone 組為 1.7% 及 1.7% 高於安慰劑/dexamethasone 組為 0.6% 及 0.6%。因心肌梗塞而停止用藥的比例，在 Lenalidomide/dexamethasone 組為 0.8% 而安慰劑組則無。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，心肌梗塞於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)通報不良反應發生率(所有等級:2.4%、0.6%、1.1%)，嚴重不良反應(2.3%、0.6%、1.1%)或危急不良反應(1.9%、0.6%、0.9%)。

接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療一組於試驗中，中風(CVA)嚴重或危急發生率不良反應分別為 2.3% 與 2.0%，相對接受安慰劑/dexamethasone 組分別為 0.9% 與 0.9%。因中風而停止治療的比率，

Lenalidomide/dexamethasone 組為 1.4%和安慰劑組為 0.3%。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，中風於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)通報不良反應發生率(所有等級:0.8%、0.6%、0.6%)，嚴重不良反應(0.8%、0.6%、0.6%)，或危急不良反應(0.6%、0.6%、0.2%)。

#### **其他不良反應：先前接受至少一種治療之多發性骨髓瘤病人**

在兩研究中，下列為發生率為 1%以上且在安慰劑組至少出現兩次，而未在前述資料的不良反應：

**血液及淋巴疾病：**全血球減少症、自體免疫性溶血性貧血

**心臟疾病：**心速過慢、心肌梗塞、心絞痛

**內分泌疾病：**多毛症

**眼睛疾病：**失明、眼壓高

**腸胃道疾病：**胃腸出血、舌痛

**一般疾病與給藥部位狀況：**不適

**檢查：**肝功能異常、血清谷氨酸丙酮酸(ALT)減少

**神經系統疾病：**大腦局部缺血

**精神疾病：**心情不穩定、幻覺、無性慾

**生殖與乳房：**勃起功能障礙

**呼吸、胸腔及縱膈疾病：**咳嗽、聲嘶

**皮膚及皮下組織疾病：**疹子、皮膚色素沉澱

## **6.2 上市後經驗**

下列為 Lenalidomide 於全球上市後確認的藥物不良反應。由於這些反應來自於不確定族群大小的自主性通報，因此無法預估可信賴的發生頻率或建立與藥物暴露的因果關係【參見警語與注意事項】。

**皮膚及皮下組織疾病：**史蒂文生氏強生症候群(SJS)、毒性表皮溶解症(TEN)、藥物疹合併嗜伊紅性白血球增加及全身症狀(DRESS)

**免疫系統疾病：**血管性水腫、急性移植物抗宿主疾病(aGVHD) (異體造血細胞移植後)、器官移植排斥

**良性、惡性及未分類的腫瘤(包括囊腫與息肉)：**腫瘤溶解症(TLS)、tumor flare reaction (TFR)

**呼吸道、胸腔與縱膈疾患：**肺炎

**肝膽疾病：**肝衰竭(包含死亡)、毒性肝炎、細胞性肝炎、膽汁鬱積性肝炎、混合型細胞性/膽汁鬱積性肝炎、短暫異常肝臟實驗檢測

**感染與侵染：**病毒再活化(如 B 型肝炎病毒帶狀泡疹)

**內分泌失調：**甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進

## **7 藥物交互作用(依文獻記載)**

人類的體外代謝實驗指出，Lenalidomide 不經細胞色素 P450 路徑代謝，也不會抑制或誘發此代謝路徑，這意味 Lenalidomide 在人體內不太可能導致 P450 代謝的藥物交互作用，也不受此交互作用的影響。

### **7.1 Digoxin**

併用 digoxin 及多劑 Lenalidomide(10mg/day)，digoxin 的 AUC 與 C<sub>max</sub> 增加 14%。建議在服用 Lenalidomide 期間，定期監測 digoxin 的血漿濃度；此一措施符合標準臨床實務與判斷。

### **7.2 合併治療可能增加栓塞風險**

Erythropoietic 製劑，或其他製劑(如含 estrogen 治療)可能增加栓塞風險，應先評估對病人的利益風險再謹慎使用【參見警語與注意事項】。

### **7.3 Warfarin**

多劑 Lenalidomide(10mg)與單劑 warfarin(25mg)併服，並不影響單劑 R-與 S-warfarin 藥物動力學。warfarin 用藥後，可觀察到 PT 與 INR 檢驗值的預期變化，變化幅度並未因為同時服用 Lenalidomide

而異。Dexamethasone 與 warfarin 併服的交互作用未知，當多發性骨髓瘤病人需併用 warfarin 時，建議密切觀察 PT 與 INR。

## 8 特殊族群用藥 (依文獻記載)

### 8.1 懷孕

懷孕分級 X：【參見加框警語與禁忌】

#### 風險摘要

孕婦服用 Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸型，因此懷孕期間禁止使用。由於配方結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁 (THALIDOMIDE)。沙利竇邁是人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷如胎兒殘肢(無四肢)，海豹肢型體畸胎(四肢短)，骨發育不全或是骨缺乏，耳外觀變形(包含無耳、小耳、或外耳道缺乏)，臉部麻痺，眼部缺陷(無眼、小眼畸形)，心臟缺陷。消化道、泌尿道、生殖器官等情形，胎兒死亡率可達 40%。

胚胎發育研究的數據亦指出，在孕期服用 Lenalidomide 的母猴會生出畸型後代。

若用藥期間發現懷孕，應立即停藥。這種情況下，應將病人轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮商。若胎兒疑似已暴露於 Lenalidomide 用藥，應通報食藥署藥物不良反應通報中心，同時也請向美時化學製藥股份有限公司通報，聯絡電話為 02-2700-5908。

#### 動物資料

在猴子胚胎發育毒性研究，懷孕母猴在器官形成期間，給予口服 Lenalidomide，會觀察到畸型包括類沙利竇邁四肢缺陷的後代。猴子最低劑量的體內暴露量(AUC)是人類建議最大劑量(MRHD) 25mg 的體內暴露量(AUC)的 0.17 倍。在懷孕兔子及大鼠進行類似的 research，其暴露量分別為人類建議最大劑量之體內暴露量的 20 倍及 200 倍。在兔子產生胚胎死亡而大鼠無不良生殖反應出現。

大鼠胚胎出生前後的發育研究，動物在器官形成及授乳接受 Lenalidomide。母鼠於懷孕期間接受高達 500mg/kg (依體表面積計算，約當於人類 25 毫克劑量的 500 倍) 劑量，只觀察到極少數的子代承受不良效應。雄性子代的性成熟期會略微延遲，而雌性子代在與雄性子代配種時，懷孕後的體重增加較少。然而，此一動物模式，未必能代表 Lenalidomide 對胚胎發育的所有可能影響。

### 8.2 哺乳婦女

目前尚未確知該藥物會否分泌到人類乳汁中，由於許多藥物都會分泌於人類乳汁內，再加上 Lenalidomide 可能導致嬰兒的不良反應，請考慮用藥對母體的重要性，來決定停止哺乳或停止用藥。

### 8.3 具生育能力的女性及男性

若於懷孕期間服用 Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸型。具生育能力的女性，於開使用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，都必須避免懷孕。

#### 女性病人

具生育能力的女性必須承諾徹底執行禁絕所有異性的性接觸，或同時採用 2 種可靠的避孕方式〔一種高度有效的避孕方法：輸卵管結紮、子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥(避孕藥、注射針劑、貼片、陰道避孕環、植入避孕器)、或性伴侶輸精管結紮，並同時搭配另一種有效的避孕方法：男性乳膠保險套、避孕隔膜、子宮頸帽〕。這些避孕措施必須在開始接受 Lenalidomide 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內嚴格執行。即使為無生育能力的女性病人，仍應依照囑咐採取可靠的避孕措施，除非曾進行子宮切除術。如有需要，應將具生育能力的女性病人轉介給可提供避孕措施的合格醫師。

在開始 Lenalidomide 治療前，具生育能力的女性病人應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性。第一次驗孕時間為開立處方前 10-14 天內，而第二次驗孕應在開立 Lenalidomide 處方前 24 小時內。一旦開始用藥及用藥暫停期間，具生育能力的女性病人在用藥的前四週應每個星期驗孕一次。接下來在 Lenalidomide 用藥期間，經期規律的婦女應每 4 週驗孕 1 次，而經期不規律的婦女則應每 2 週驗孕 1



次。病人若有錯過經期或經期出血異常的情況，應進行驗孕，及諮詢其主治醫師。在此評估期間應停用 Lenalidomide。

### 男性病人

Lenalidomide 會出現於用藥男性病人的精液中。因此，男性病人在接受 Lenalidomide 用藥期間、用藥暫停期間、及徹底停藥後的 28 天內，即使男性病人的輸精管已結紮，一旦與具生育能力的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受 Lenalidomide 治療的男性不可捐精。

### 8.4 兒童用藥

目前尚未針對小於 18 歲的兒科病人，建立安全性與療效。

### 8.5 老年人用藥

#### 多發性骨髓瘤合併治療：

整體而言，試驗中接受治療的病人共有 1613 名，65 歲以上的病人佔 94%(1521/1613)，而 75 歲以上為 35%(561/1613)。75 歲以上病人在試驗組的比例相似(Rd 持續治療：33%；Rd18：34%；MPT：33%)。整體上，各治療組大部分不良反應種類(即全部不良反應，第 3/4 級不良反應，嚴重不良反應)的發生頻率，是以年長(>75 歲)高於較年輕(≤75 歲)的病人。一般疾病與施用部位病症系統器官分類之第 3 級或第 4 級不良反應通報，各組皆是以年長高於(差異至少為 5%)較年輕的病人。感染與侵襲、心臟疾病(包含心衰竭及鬱(缺)血性心臟衰竭)、皮膚與皮下組織疾病、腎臟與尿道疾病(包括腎衰竭)等系統器官分類之第 3 級或第 4 級治療相關緊急不良反應(TEAEs)各組皆是以年長高於(差異至少為 5%)較年輕的病人。其他器官系統分類(即血液與淋巴系統疾病、感染與侵襲、心臟疾病、血管疾病)，第 3/4 級不良反應於各組在年長與較年輕的病人生發生頻率，趨勢則較不一致。相較於較年輕病人，嚴重不良反應在各組皆是以年長者具較高的發生頻率。

相對於年輕族群，75 歲以上之病人對於 Lenalidomide 合併療法的耐受性較低。比較 75 歲以下病人，年長病人因不耐受性而停止試驗的比例較高(第 3 或 4 級不良反應及嚴重不良反應)。

#### 先前至少接受 1 種治療：

在試驗 1 與試驗 2 的 703 名多發性骨髓瘤病人中，65 歲以上佔了 45%，而 75 歲以上為 12%。65 歲以上的病人比例，在 Lenalidomide/DEXAMETHASONE 以及安慰劑/DEXAMETHASONE 兩組之間，並無顯著差異。在使用 Lenalidomide/dexamethasone 的 353 位病人中，65 歲以上佔了 46%。在兩個試驗都有相同的現象：65 歲以上的病人，比不到 65 歲的病人，更容易在 Lenalidomide 用藥後，出現深部靜脈血栓(DVT)，肺部血栓(PE)，心房顫動及腎臟衰竭等現象。至於療效方面，65 歲以上的病人，相較於年輕的病人，並無差異。

由於年長病人比較可能發生腎功能降低，應謹慎選擇使用劑量。監測腎功能。

### 8.6 腎功能不全

由於 Lenalidomide 主要經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此，建議針對中度腎功能不全(肌酸酐清除率 30-60mL/min)或嚴重腎功能不全(肌酸酐清除率<30mL/min)，以及需要透析治療的病人，調整其 Lenalidomide 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露劑量。請參見用法用量。

### 8.7 肝功能不全

尚無特別對肝功能不全病人進行研究，亦無建議劑量。未改變的 Lenalidomide 主要是以腎臟途徑排除。

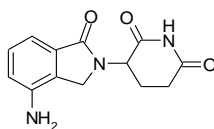
## 9 過量 (依文獻記載)



沒有多發性骨髓瘤病人使用過量的特殊經驗。在健康受試者的劑量範圍試驗，曾有使用達 200mg(給予 100mg 一天兩次)及單劑量試驗有些受試者曾使用高達 400mg。搔癢症、蕁麻疹、紅疹及肝臟酵素升高為主要通報的不良反應。臨床試驗期間，劑量限制毒性為嗜中性白血球低下及血小板低下。

## 10 說明

Lenalidomide 是沙利竇邁 (thalidomide) 的分子類似物，具備抗血管新生與抗腫瘤發生的特質，也是一種免疫調節劑。化學名為 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione，具有如下的化學結構：



3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

Lenalidomide 的實驗式為  $C_{13}H_{13}N_3O_3$ ，分子量 259.3。

外觀為米色至淺黃色粉末，可溶於有機溶劑/水混合物，以及具緩衝能力的水相溶劑，在有機溶劑及 pH 值較低的溶液中，溶解度較佳；較不酸的緩衝液中，溶解度較低，約 0.4 至 0.5mg/ml。Lenalidomide 具有不對稱的碳原子，因此可以具光學活性的 S(-)與 R(+)形式存在。本產品為淨旋光值為零的消旋混合物。

## 11 臨床藥理學 (依文獻記載)

### 11.1 作用機制

Lenalidomide 為 thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生的特質。於體內試驗，Lenalidomide 抑制多發性骨髓瘤的某些細胞增生並誘發細胞凋亡(apoptosis)。於某些包含多發性骨髓瘤的造血腫瘤模型臨床前體內試驗，Lenalidomide 延遲癌細胞生長。Lenalidomide 免疫調節特性包含活化 T 細胞及自然殺手細胞，增加自然毒殺 T 細胞的數量，及抑制單核球的促發炎因子(即 TNF 與 IL-6)。於多發性骨髓瘤細胞，合併使用 Lenalidomide 與 dexamethasone 會加強抑制細胞增生及誘發細胞凋亡等作用。

### 11.2 藥效學

一項針對 60 名健康自願者、評估 Lenalidomide 對 QT 間隔之影響的安慰劑對照試驗發現，給予兩倍最大建議劑量，Lenalidomide 並不會延長 QTc 間隔及影響臨床效果。在雙側 90%信賴區間的上限，Lenalidomide 與安慰劑的平均差異低於 10ms。

### 11.3 藥物動力學

#### 吸收

口服投予 Lenalidomide 後，吸收迅速。Lenalidomide 之單次劑量及多次劑量投予多發性骨髓瘤病人之最大血中濃度出現在給藥後的 0.5 至 6 小時間。Lenalidomide 於單次劑量及多次劑量給藥後的藥物動力學特性呈線性，全身暴露量(AUC)及血中最高濃度( $C_{max}$ )皆與劑量呈比例增加。建議劑量的多次給藥並無造成藥物蓄積。

Lenalidomide 於腎功能正常或輕度衰竭( $CL_{cr} \geq 60\text{mL/min}$ )之多發性骨髓瘤病人的全身暴露量相較於年輕健康受試者約高出 60%。

同時給予健康受試者 Lenalidomide 25 毫克單次劑量及高油脂膳食，會降低吸收的程度，即全身暴露量(AUC)約減少 20%及血中最高濃度( $C_{max}$ )減少 50%。在建立 Lenalidomide 療效與安全性的試驗裡，藥物的給予無需考慮進食。Lenalidomide 可與食物併服或單獨使用。

#### 分布

體外實驗顯示， $[^{14}\text{C}]$ -lenalidomide 與血漿蛋白結合的比例約為 30%。

每日給予 Lenalidomide 25 毫克，Lenalidomide 在精液中的濃度為 2 小時(1379ng/單次射出)及 24 小時(35ng/單次射出)。

### 代謝

僅 Lenalidomide 會進入代謝。人體內循環的物質主要是 Lenalidomide 原型。兩個已知代謝物為 5-hydroxy-lenalidomide 及 N-acetyl-lenalidomide；各別在循環中佔有的量都不到母藥的 5%。

### 排泄

主要是經由腎臟排除。以口服方式投與健康受試者[14C]-Lenalidomide (25mg)，10 天內在尿液及糞便觀察到的活性放射劑量分別約為 90% 及 4%。在 24 小時內，約有 82% 活性放射劑量分泌呈 Lenalidomide。其中 Hydroxy-lenalidomide 及 N-acetyl-lenalidomide 分別佔分泌量的 4.59% 及 1.83%。Lenalidomide 之腎臟清除率超過腎絲球過濾率。

### 特殊族群

腎功能不全：共有 8 位輕度腎功能不全的受試者(利用 Cockcroft-Gault 公式計算而得的肌酸酐清除率 (CLcr) 50 至 79 mL/min)、9 位中度腎功能不全的受試者(CLcr 30 至 49 mL/min)、4 位重度腎功能不全的受試者(CLcr < 30 mL/min)、以及 6 位需進行透析治療的末期腎臟病(ESRD)病人口服單劑 25 毫克的 Lenalidomide。有 3 名年齡相當、腎功能正常 (CLcr > 80 mL/min) 的健康受試者同樣口服單劑 25 毫克的 Lenalidomide。CLcr 下降時，藥物清除率也會隨之呈比例地下降。中重度腎功能不全病人，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 3 倍，藥物清除率降低 66% 至 75%。進行血液透析治療的病人 (n=6)，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 4.5 倍，藥物清除率降低 80%。進行一次四小時透析療程，約可移除體內 30% 的服用藥物劑量。

在多發性骨髓瘤病人，全身暴露量(AUC)在輕度腎功能不足病人相較於腎功能正常病人高出 56%。

對腎功能不全的病人，應調整 Lenalidomide 的起始用藥劑量。【請參見用法用量】。

肝臟疾病：輕度肝功能不全(定義為總膽紅素 > 1 至 1.5 倍正常值上限(ULN)或任何天冬胺酸轉胺酶檢測值高於 ULN)並不會影響 Lenalidomide 的分佈。尚無中度至嚴重肝功能不全病人的相關資料。

其他內因性因子：在成人病人中，年齡(39 至 85 歲)、體重(33 至 135 公斤)、性別、種族及血液學惡性腫瘤(MM)的類型都不會對 Lenalidomide 的清除率造成任何臨床相關的影響。

### 藥物交互作用

同時服用單劑或多劑 dexamethasone (40mg) 不會對 Lenalidomide (25mg) 多劑量藥動學造成任何臨床相關的影響。

服用多劑量 P-gp 抑制劑(如 quinidine 600mg，一日兩次)後，給予 Lenalidomide (25mg)，並不會造成 Lenalidomide 血中最高濃度(C<sub>max</sub>)及全身曝藥量(AUC)顯著增加。

合併給予 P-gp 抑制劑/受質(temsirolimus 25mg)及 Lenalidomide (25mg)，並不會顯著改變 Lenalidomide，temsirolimus 或 sirolimus (temsirolimus 的代謝物)的藥物動力學。

體外試驗顯示 Lenalidomide 是 P 糖蛋白(P-gp)的受質。Lenalidomide 並非人類乳癌抑制蛋白(BCRP)，多種藥物抑制蛋白(MRP)傳輸器 MRP1、MRP2、或 MRP3，有機陰離子傳輸器(OAT)OAT1 與 OAT3，有機陰離子多肽 1B1 (OATP1B1 或 OATP2)，有機陽離子傳輸器(OCT) OCT1 與 OCT2 多藥與毒素推出蛋白(MATE) MATE1，和新有機陽離子傳輸器(OCTN) OCTN1 與 OCTN2 等的受質。Lenalidomide 不是膽鹽排出幫浦 (BSEP)，BCRP，MRP2，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，或 OCT2 的抑制劑。Lenalidomide 不會抑制人類肝臟微粒細胞和 UGT1A1 基因型態如 UGT1A1\*1/\*1，UGT1A1\*1/\*28，和 UGT1A1\*28/\*28 形成葡萄糖醛酸膽紅素。

## 12 非臨床試驗/毒理 (依文獻記載)

### 12.1 致癌性、致突變性與生殖力損害

尚未進行 Lenalidomide 的致癌性研究。

細菌回復突變分析(Ames 測試)發現，Lenalidomide 並不會誘發突變，不會導致培養的人類周邊血淋巴球細胞染色體變異，也不會導致小鼠淋巴瘤 L5178Y 細胞胸腺嘧啶激酶(tk)基因座的突變。倉鼠胚胎分析結果指出，Lenalidomide 並不會導致形態變異，也不會誘發雄性大鼠骨髓多染性紅血球產生微核。對大鼠施用高達 500mg/kg (約當於人類口服 25 毫克劑量的 500 倍)的 Lenalidomide，進行生殖力與早期胚胎發育研究，顯示其對母體並無毒性，對生育力亦無不良影響。

## 13 臨床試驗 (依文獻記載)

### 13.1 多發性骨髓瘤

#### 新診斷多發性骨髓瘤(NDMM)

##### 以 Lenalidomide 併用 dexamethasone 治療新診斷多發性骨髓瘤病人

本試驗為隨機分配、多中心、非盲性、三組別臨床試驗，收納之受試者總共有 1623 位，比較新診斷多發性骨髓瘤且不適合接受幹細胞移植病人，分別以 Lenalidomide 與低劑量 dexamesothasone 合併治療(Rd)於不同用藥週期，與 mephalan、prednisone 與 thalidomide (MPT)療法之療效與安全性。試驗第一組中，接受 Rd 治療直至病情惡化(Rd 持續治療)。在第二組中，接受 Rd 治療 18 個 28 天用藥週期(共 72 週，為 Rd18)。在第三組中，接受 MPT 治療至最多 12 個 42 天用藥週期(72 週)。本試驗包含未達 65 歲且不適合接受幹細胞移植(因費用過高或其他原因無法進行幹細胞移植者拒絕接受幹細胞移植者)的受試者。依年紀( $\leq 75$  歲及  $>75$  歲)，疾病狀況 (ISS 分期 I 期、II 期及 III 期)與國家進行病人之隨機分配。

Rd 持續治療與 Rd18 兩組的病人，在 28 天用藥週期中的第 1 天至第 21 天，每日服用一次 25mg Lenalidomide。Dexamethasone 是在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用 40mg。 $>75$  歲的病人，dexamethasone 的起始劑量為每日口服一次 20mg，在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用。依照年齡及腎臟功能調整 Rd 持續治療及 Rd18 兩組之起始劑量及療程。阿斯匹靈為最常給予病人的預防性抗凝血劑。三組病人的基礎人口資料和疾病相關的基準點特性分布平均。一般而言，受試者的病況均為晚期。所有受試者中，三組中平均年齡為 73 歲， $>75$  歲的受試者占 35%。59%之受試者疾病分期為 ISS I/II，41%為 ISS III 期，9%受試者為嚴重腎功能不全( $CLcr < 30\text{mL/min}$ )，23%受試者為中度腎功能不全( $CLcr > 30$  至  $50\text{mL/min}$ )，44%受試者為輕度腎功能不全( $CLcr > 50$  至  $80\text{mL/min}$ )。針對 ECOG 水準，29%受試者為 0 級，49%為 1 級，21%為 2 級，0.4%為  $\geq 3$  級。

主要療效指標，無惡化存活期(PFS)，定義是從隨機分配開始至疾病惡化的紀錄，無論是依獨立評審委員會(IRAC)根據國際骨髓瘤工作團隊(IMWG)的準則所判定疾病惡化或任何原因造成之死亡，期限為試驗期間至 PFS 追蹤階段終止為止，視何者先發生。療效分析主要比較 Rd 持續治療與 MPT 組間之各項指標，結果記載於下列表格中。Rd 持續治療組的無惡化存活期(PFS)明顯比 MPT 組長，危險比(HR) 0.72% (95%信賴區間：0.61-0.85  $p < 0.0001$ )。在 Rd 持續治療組病人中出現 PFS 狀況比 MPT 組少(分別為 52%與 61%)。在 Rd 持續治療組的無惡化存活中位時間較 MPT 組多 4.3 個月。骨髓瘤反應率 Rd 持續治療組較 MPT 組高(分別為 75.1%與 62.3%)，Rd 持續治療組病人之完全反應(CR)比例為 15.5%，在 MPT 組中則為 9.3%。在 Rd 持續治療組中首次出現療效反應的平均時間為 1.8 個月，在 MPT 組中則為 2.8 個月。

以 2014 年 3 月 3 日為結算日期之整體存活期(OS)期中分析，所有存活病人之平均追蹤時間為 45.5 個月，死亡人數為 697 人，佔最後計畫之整體存活(OS)分析中預設事件之 78%(697/最終存活案例 896)。依觀察，Rd 持續治療組相對於 MPT 組之整體存活危險比(OS HR)為 0.75(95%信賴區間=0.62，0.90)。

表：療效結果總覽—試驗MM-020 (意圖治療族群)

Rd持續治療(N=535)		Rd18(N=541)	MPT(N=547)
無惡化存活率-IRAC(月) <sup>g</sup>			
無惡化存活期案例數	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
無惡化存活期中位 <sup>a</sup> 時間,月(95% 信賴區間) <sup>b</sup>	25.5 (20.7, 29.4)	20.7 (19.4, 22.0)	21.2 (19.3, 23.2)
危險比[95%信賴區間] <sup>c</sup> ；p-值 <sup>d</sup>			
Rd持續治療相對於MPT		0.72 (0.61, 0.85)；<0.0001	
Rd持續治療相對於Rd18		0.70 (0.60, 0.82)	
Rd18比較MPT		1.03 (0.89, 1.20)	
整體存活期(月) <sup>h</sup>			
死亡案例數	208 (38.9)	228 (42.1)	261 (47.7)
存活中位a時間,月(95% 信賴區間) <sup>b</sup>	58.9 (56.0, NE) <sup>f</sup>	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
危險比[95% 信賴區間] <sup>c</sup>			
Rd持續治療相對於MPT		0.75 (0.62, 0.90)	
Rd持續治療相對於Rd18		0.91 (0.75, 1.09)	
Rd18相對於MPT		0.83 (0.69, 0.99)	
反應率 <sup>e</sup> -IRAC, n (%) <sup>g</sup>			
完全反應(CR)	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
非常好之部分反應(VGPR)	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
部分反應(PR)	169(31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
整體反應：CR, VGPR,或PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)

CR=完全反應；D=低劑量DEXAMETHASONE；HR=危險比；IRAC=獨立評審委員會；M=MELPHALAN；NE=無法估算；OS=整體存活期；P=PREDNISONE；PFS=無惡化存活期；PR=部分反應；R=LENALIDOMIDE；RD持續治療=以RD治療直到正式記錄疾病惡化；RD18=以RD治療≤18週期；T=THALIDOMIDE；VGPR=非常好之部分反應；VS=相對於

<sup>a</sup>以KAPLAN-MEIER計算平均值。

<sup>b</sup>中位時間95%信賴區間。

<sup>c</sup>以COX比例危險模組比較兩治療組間危險功能。

<sup>d</sup>p-值是依Kaplan-Meier曲線未分層對數分級測試兩治療組差異。

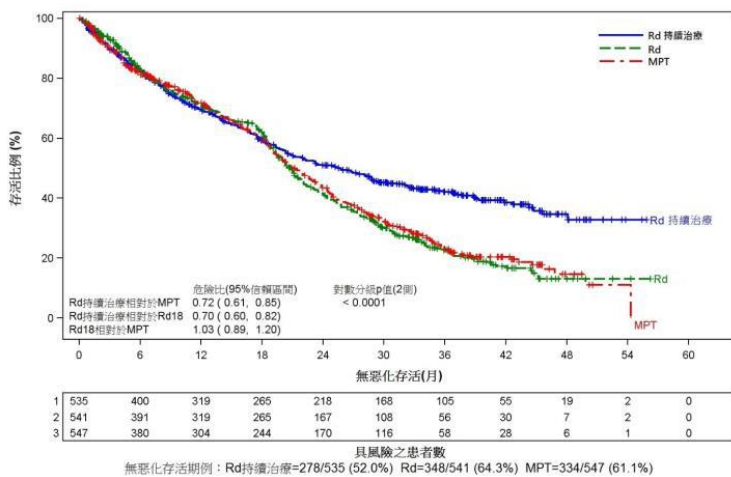
<sup>e</sup>試驗治療期間的最佳反應評估。

<sup>f</sup>包含無反應評估資料或評估為「反應無法評估」的病人。

<sup>g</sup>資料結算日期=24 May 2013.

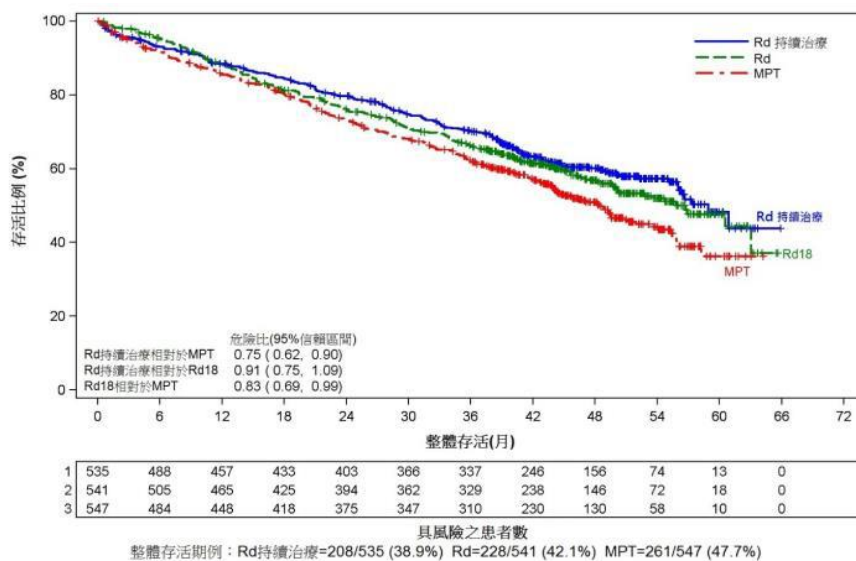
<sup>h</sup>資料結算日期=3 March 2014.

**Rd持續治療、Rd18及MPT以獨立反應評估委員會評估無惡化存活之(意圖治療族群)之Kaplan-Meier曲線 (資料截止日：2014年05月24日)**



CI=信賴區間；D=低劑量dexamethasone；HR=危險比；IRAC=獨立反應評估委員會；M=melphalan；P=prednisone；R=lenalidomide；RD持續治療=以RD治療直到疾病惡化；RD18=以RD治療≤18週期；T=thalidomide。

**Rd持續治療、Rd18及MPT整體存活(意圖治療族群) 之Kaplan-Meier曲線 (資料截止日：2014年03月03日)**



CI=信賴區間；D=低劑量dexamethasone；HR=危險比；IRAC=獨立反應評估委員會；M=melphalan；P=prednisone；R=lenalidomide；RD持續治療=以RD治療直到疾病惡化；RD18=以RD治療≤18週期；T=thalidomide。

**Lenalidomide合併使用melphalan及prednisone引導性治療，以單一維持治療不適合移植病人之研究**

本試驗(MM-015)為第三期、多中心、隨機、盲性、三組別研究65歲以上且肌酸酐小於2.5mg/dL的病人使用Lenalidomide之安全性及療效。本試驗比較melphalan-prednisone-lenalidomide引導性治療接著Lenalidomide維持性治療(MPR+R)，與melphalan-prednisone-lenalidomide(MPR+p)直到疾病惡化，及melphalan-prednisone接著安慰劑(MPp+p)治療9



個用藥週期。病人以1：1：1的比例隨機分配至任一組。病人的隨機分組是以年齡（75歲以下相對於高於75歲）及疾病分期（ISS；第I期、第II期、第III期）。

本試驗觀察melphalan-prednisone-lenalidomide（重覆28天用藥週期，週期開始的第1至第4天口服melphalan 0.18毫克/公斤；重覆28天用藥週期，週期開始的第1至第4天口服prednisone 2毫克/公斤；及重覆28天用藥週期，週期開始的第1至第21天口服Lenalidomide 10毫克/天）引導性治療9個週期。已完成或因不耐受而無法完成9個週期治療的病人，以單劑Lenalidomide維持性治療的起始劑量為重覆28天用藥週期，每一個週期開始的第1至第21天口服10毫克，直到疾病惡化。

主要療效指標為無惡化存活期(PFS)。本試驗總共納入459位病人，152位病人隨機分配到MPR+R，153位病人隨機分配到MPR+p，154位病人隨機分配到MPp+p。三組病人的基礎人口資料和疾病相關的基準點特性分布平均；值得注意的是，50%受試者有下列特性：疾病分期為ISS III，腎功能creatinine clearance < 60mL/min。各組病人平均年齡：MPR+R組及MPR+p組為71歲，MPp+p組為72歲。

以2013年4月結算資料進行PFS、PFS2、OS進行分析之結果如下表，所有存活者平均追蹤時間為62.4個月。

下表：整體療效資料總結

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp+p (N=154)
<b>主持人評估無惡化存活期(月)</b>			
無惡化存活期中位時間, 月(95%信賴區間)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
危險比[95%信賴區間]；p-值			
MPR+R相對於MPp+p	0.37 (0.27, 0.50)；<0.001		
MPR+R相對於MPR+p	0.47 (0.35, 0.65)；<0.001		
MPR+p相對於MPp+p	0.78 (0.60, 1.01)；0.059		
<b>PFS2 -(月)</b>			
無惡化存活期中位時間, 月(95%信賴區間)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
危險比[95%信賴區間]；p-值			
MPR+R相對於MPp+p	0.70 (0.54, 0.92)；0.009		
MPR+R相對於MPR+p	0.77 (0.59,1.02)；0.065		

MPR+p相對於MPp+p	0.92 (0.71, 1.19) ; 0.051		
整體存活(月)			
整體存活中位時間,月 (95%信賴區間)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
危險比[95% CI] ; p-值			
MPR+R相對於MPp+p	0.95 (0.70, 1.29) ; 0.736		
MPR+R相對於MPR+p	0.88 (0.65, 1.20) ; 0.43		
MPR+p相對於MPp+p	1.07 (0.79, 1.45) ; 0.67		
追蹤(月)			
中位數(最小,最大) : 所有病人	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
主持人評估骨髓瘤反應n(%)			
完全反應(CR)	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
部分反應(PR)	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
病情穩定(SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
無法估算(NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
主持人評估反應期(CR+PR) -(月)			
中位數(95%信賴區間)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI=信賴區間；CR=完全反應；HR=危險比；M=melphalan；NE=無法估算；

OS=整體存活率；p=安慰劑；P=prednisone；PD=疾病惡化；PR=部分反應；R=lenalidomide；SD=病情穩定；VGPR=非常好之部分反應。

<sup>a</sup>以Kaplan-Meier計算平均值。

<sup>b</sup>PFS2(外推的療效指標)定義為從隨機分配至開始以第三線抗骨髓瘤治療所有病人(意向治療)或所有隨機分配病人死亡。

### 新診斷多發性骨髓瘤支持性研究

一項開放、隨機、多中心、第三期試驗(ECOG E4A03)，總共納入445位新診斷多發性骨髓瘤病人，222位病人隨機分配至Lenalidomide/dexamethasone低劑量一組，223位隨機分配至Lenalidomide/dexamethasone標準劑量一組。在治療的前4個用藥週期，每一週期為28天，隨機分配至Lenalidomide/dexamethasone標準劑量一組病人，每一週期的第1至第21天服用Lenalidomide 25毫克/天，以及第1至第4天、第9至第12天、第17至第20天加上dexamethasone

40毫克/天。隨機分配至Lenalidomide/dexamethasone低劑量一組病人，每一週期的第1至第21天服用Lenalidomide 25毫克/天，以及第1、第8天、第15及第22天加上dexamethasone 40毫克/天。在Lenalidomide/dexamethasone低劑量一組，有20位病人(9.1%)曾發生至少一次治療中斷，Lenalidomide/dexamethasone標準劑量一組則有65位病人(29.3%)。

新診斷多發性骨髓瘤病人事後檢定分析(post-hoc analysis)，追蹤中位時間為72.3週，相較於Lenalidomide/dexamethasone標準劑量一組19.3% (43/223)，Lenalidomide/dexamethasone低劑量一組的死亡率為6.8% (15/220)較低。

Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組呈現較佳的整體存活率，然而，差異會隨著追蹤時間拉長而下降。

### 先前接受過治療之多發性骨髓瘤病人

已進行2個隨機分組試驗(MM-009、MM-010)，評估Lenalidomide的療效與安全性。這兩個由多家醫學中心參與的安慰劑對照雙盲設計跨國試驗，用於曾接受至少1種治療的多發性骨髓瘤病人，比較Lenalidomide併用口服高劑量dexamethasone治療，相較於單用dexamethasone治療的效果。試驗納入的病人，其嗜中性白血球絕對計數(ANC)≥1,000/mm<sup>3</sup>、血小板計數≥75,000/mm<sup>3</sup>、血清肌酸酐≤2.5mg/dL、血清麩草酸轉胺酶/天冬胺酸轉胺酶或麩草丙酮酸轉胺酶/丙胺酸轉胺酶≤3.0倍正常值上限(ULN)、血清直接膽紅素≤2.0mg/dL。

兩試驗當中，Lenalidomide/dexamethasone組的病人，在28日的用藥週期中，前21天每日口服1次25mg Lenalidomide，第22-28天則服用外觀完全相同的安慰劑膠囊。安慰劑/dexamethasone組的病人，則在28日的用藥週期中，全程每日服用1顆安慰劑膠囊。兩治療組的病人，以28日為用藥週期，在前4個用藥週期的第1至4天、9至12天、17至20天時，每日口服1劑40毫克的dexamethasone。

在完成前4個用藥週期後，只需在每個用藥週期的第1至4天，每日口服1劑40毫克的dexamethasone。不論哪一項試驗，均一直持續用藥，直到病情惡化為止。

2個試驗中，均可依臨床和檢驗結果，調整用藥劑量。若發生藥毒性，可依序將劑量調整至每日15毫克、每日10毫克、每日5毫克。【請參見用法用量】

下表摘錄了兩試驗的病人基準點特質疾病相關特質。這兩項試驗裡，Lenalidomide/dexamethasone與安慰劑/dexamethasone兩組病人的基準點人口學特質及疾病相關特質，均為相當。

表：基準點人口學特質與疾病相關特質—MM-009與MM-010

	MM-009		MM-010	
	Lenalidomide/ Dex N=177	安慰劑/ Dex N=176	Lenalidomide/ Dex N=176	安慰劑/ Dex N=175
<b>病人特質</b>				
年齡 (歲)				
中位數	64	62	63	64
最小值,最大值	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
<b>性別</b>				
男性	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
女性	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
<b>種族</b>				
白種人	141(80%)	148 (84%)	172 (98%)	175(100%)
其他	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
美國東岸癌症臨床研究合作組織( ECOG)量表，體能狀態得分				
狀態得分 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
<b>疾病相關特質</b>				

基準點的多發性骨髓瘤分期 (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
B2-microglobulin (mg/L)				
≤ 2.5mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
>2.5mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
先前接受過治療次數				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
曾接受治療的類型				
幹細胞移植	62%	61%	55%	54%
Thalidomide	42%	46%	30%	38%
Dexamethasone	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melphalan	33%	31%	56%	52%
Doxorubicin	55%	51%	56%	57%

兩試驗的主要療效評估指標，腫瘤惡化時間 (time to progression, TTP)。TTP 的定義為，自隨機分組起算，至第一次病情惡化，或因病情惡化而死亡的時間。

兩試驗當中，預先規劃好的期間分析結果均指出， Lenalidomide/dexamethasone 併用，在 TTP 方面的效果，顯著優於單用 dexamethasone。兩試驗均已揭盲，使安慰劑/dexamethasone 組的病人，得以接受 Lenalidomide/dexamethasone 合併用藥治療。兩試驗後續追蹤含跨組治療之存活資料分析，MM-009，接受 Lenalidomide /dexamethasone 組的存活中位時間為 39.4 個月(95%信賴區間：32.9, 47.4)及接受安慰劑/dexamethasone 組的為 31.6 個月(95%信賴區間：24.1,40.9)。MM-010，接受 Lenalidomide /dexamethasone 組的存活中位時間為 37.5 個月(95%信賴區間：29.9, 46.6)及接受安慰劑/dexamethasone 組的為 30.8 個月(95%信賴區間：23.5, 40.3)，危險比為 0.86(95%信賴區間：0.65–1.14)。

表：MM-009 及 MM-010 之療效(腫瘤惡化時間，TTP)結果

	MM-009		MM-010	
	Lenalidomide / Dex N=177	安慰劑/Dex N=176	Lenalidomide / Dex N=176	安慰劑/Dex N=175
<b>腫瘤惡化時間(TTP)</b>				
案例 n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
腫瘤惡化時間中位數，以月計算[95%信賴區間]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
危險比 [95%信賴區間]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
對數等級檢測 p 值 <sup>3</sup>	<0.001		<0.001	
<b>療效反應</b>				
完全反應 (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
部分反應 (RR/PR) n(%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
整體反應 n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
p 值	<0.001		<0.001	
勝算比(Odds Ratio) [95% 信賴區間]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

圖 1：腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-MM-009

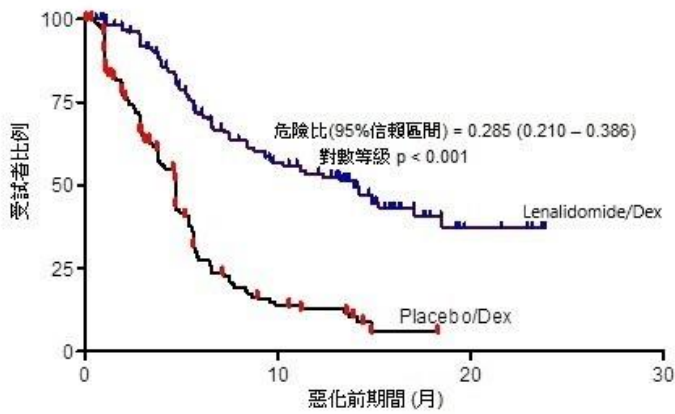
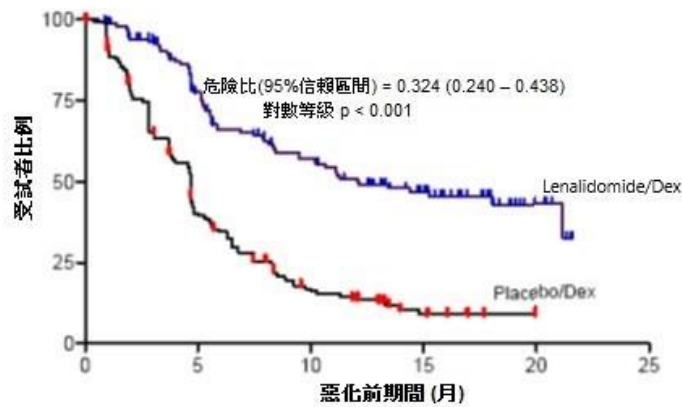


圖 2：腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-MM-010



#### 14. 儲存與調配

儲存於 25°C (77°F) 以下

#### 15. 包裝

2-1000 粒 HDPE 塑膠瓶裝

2-1000 粒 PVC/ACLAR 鋁箔盒裝。

#### 16. 儲存條件

使用期限：如外盒標示之有效日期。

製造廠名稱：美時化學製藥股份有限公司南投廠

製造廠廠址：南投縣南投市新興里成功一路 30 號

藥商：美時化學製藥股份有限公司

藥商地址：臺北市信義區松仁路 277 號 17 樓