

樂衛瑪 膠囊

(Lenvatinib 製劑)

4 毫克
10 毫克

Lenvima[®] Capsules 4 mg
10 mg

樂衛瑪膠囊 4 毫克: 衛部藥輸字第 026933 號

樂衛瑪膠囊 10 毫克: 衛部藥輸字第 026934 號
本藥須由醫師處方使用

1. 適應症

1.1 分化型甲狀腺癌(Differentiated thyroid cancer, DTC)

適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。

1.2 腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)

1.2.1 與 pembrolizumab 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

1.2.2 與 everolimus 併用，做為曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌病人的治療藥物。

1.3 肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)

適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。

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

1.4 子宮內膜癌(Endometrial Carcinoma, EC)

與 pembrolizumab 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。

說明：對於高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之病人，lenvatinib 併用 pembrolizumab 的療效是否優於 pembrolizumab 單一療法在臨床試驗中未評估。

2. 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

2.1 重要的用法用量資訊

- 腎臟或肝臟功能不全之病人應降低劑量[參閱用法用量(2.7, 2.8)]。
- Lenvima[®]每日服用一次，可隨餐或空腹使用，須於每日同一時間服用[參閱臨床藥理學 (11.2)]。如果忘記服藥並且未能在 12 小時內服用，應略過該次劑量並且於原定服藥時間授予下一次劑量。

2.2 分化型甲狀腺癌(DTC)的建議劑量

Lenvima[®]建議劑量為 24 mg，每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Lenvima[®]使用於東亞族群之建議起始劑量不變，但可能需要較頻繁之劑量調整。[說明：東亞族群受試者發生不良事件(包括 QT 間隔延長)之風險高於白人族群受試者；參閱不良反應(6.1)]

2.3 腎細胞癌(RCC)的建議劑量

2.3.1 併用 pembrolizumab，用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療

Lenvima[®]建議劑量為每日口服一次 20 mg，併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg，每次輸注時間超過 30 分鐘，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

其他 pembrolizumab 之劑量資訊請參閱其仿單。

2.3.2 併用 everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC)

Lenvima[®]建議劑量為 18 mg，併用 5 mg everolimus，每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Everolimus 之建議劑量請參閱其仿單。

2.4 肝細胞癌(HCC)的建議劑量

Lenvima[®]的建議劑量是根據病人的實際體重：

- 體重大於或等於 60 公斤(kg)的病人為 12 mg，或
- 體重小於 60 公斤(kg)的病人為 8 mg。

Lenvima[®]每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

2.5 子宮內膜癌(EC)的建議劑量

Lenvima[®]建議劑量為每日口服一次 20 mg，併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg，每次輸注時間超過 30 分鐘，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

其他 pembrolizumab 之劑量資訊請參閱其仿單。

2.6 發生不良反應時的劑量調整

表 1 列出發生不良反應時，中斷 Lenvima[®]治療、降低劑量及停藥之建議，表 2 列出發生不良反應時，降低 Lenvima[®]劑量之建議。

表 1：發生不良反應時，Lenvima [®] 的劑量調整建議		
不良反應	嚴重程度 ^a	Lenvima [®] 的劑量調整方式
高血壓[參閱警語及注意事項(5.1)]	第 3 級	<ul style="list-style-type: none">已用最佳降血壓藥治療仍無效之第 3 級高血壓須暫停治療當高血壓控制在小於或等於第 2 級時，降低劑量繼續治療
	第 4 級	<ul style="list-style-type: none">永久停藥
心臟功能異常[參閱警語及注意事項(5.2)]	第 3 級	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到狀況改善至第 0-1 級或基期狀態依不良反應的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
	第 4 級	<ul style="list-style-type: none">永久停藥
動脈血管栓塞[參閱警語及注意事項(5.3)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none">永久停藥
肝毒性[參閱警語及注意事項(5.4)]	第 3 或第 4 級	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到狀況改善至第 0-1 級或基期狀態依肝毒性的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥肝衰竭者須永久停藥
腎衰竭或腎功能不全[參閱警語及注意事項(5.5)]	第 3 或第 4 級	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到狀況改善至第 0-1 級或基期狀態依腎功能不全的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
蛋白尿[參閱警語及注意事項(5.6)]	24 小時蛋白尿≥ 2 g	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到 24 小時蛋白尿≤ 2 g降低劑量繼續治療腎病症候群病人須永久停藥
胃腸道穿孔[參閱警語及注意事項(5.8)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none">永久停藥
瘻管[參閱警語及注意事項(5.8)]	第 3 或第 4 級	<ul style="list-style-type: none">永久停藥

表 1：發生不良反應時，Lenvima [®] 的劑量調整建議		
不良反應	嚴重程度 ^a	Lenvima [®] 的劑量調整方式
QT 間隔延長 [參閱警語及注意事項(5.9)]	> 500 ms 或相較於基期狀態，增加超過 60 ms	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到狀況改善至小於或等於 480 ms 或基期狀態降低劑量繼續治療
可逆性後腦白質病變症候群[參閱警語及注意事項(5.11)]	任何等級	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到完全恢復依神經症候群的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
其它不良反應[參閱警語及注意事項(5.7, 5.10, 5.12)]	持續發生或無法耐受的 第 2 或第 3 級不良反應	<ul style="list-style-type: none">暫停治療直到狀況改善至第 0-1 級或基期狀態降低劑量繼續治療
	第 4 級檢驗數值異常	<ul style="list-style-type: none">永久停藥

美國國家癌症學會之一般不良事件評量標準第四版(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0)

表 2：發生不良反應時劑量降低之建議			
適應症	第一次劑量降低至	第二次劑量降低至	第三次劑量降低至
DTC	20 mg，每日一次	14 mg，每日一次	10 mg，每日一次
RCC	14 mg，每日一次	10 mg，每日一次	8 mg，每日一次
EC	14 mg，每日一次	10 mg，每日一次	8 mg，每日一次
HCC			
<ul style="list-style-type: none">實際體重≥60 kg	8 mg，每日一次	4 mg，每日一次	4 mg，隔日一次
<ul style="list-style-type: none">實際體重<60 kg	4 mg，每日一次	4 mg，隔日一次	停藥

當 Lenvima[®]併用 pembrolizumab 發生不良反應時，應中斷其中一個或兩個藥物治療，或適當地降低 Lenvima[®]劑量或停用(參閱表 1)。Pembrolizumab 無降低劑量之建議。Pembrolizumab 劑量調整資訊請參閱 pembrolizumab 仿單的指示予以暫停或停用 pembrolizumab。

當 Lenvima[®]併用 everolimus 發生與兩者相關的不良反應時，先中斷或降低 Lenvima[®]的劑量、再中斷或降低 everolimus 的劑量。Everolimus 劑量調整資訊請參閱 everolimus 的仿單。

2.7 重度腎功能不全病人之劑量調整

重度腎功能不全(經由 Cockcroft-Gault 公式以實際體重計算之肌酸酐清除率[CLcr]少於 30 mL/min)之 DTC、RCC 或子宮內膜癌病人之建議劑量為[參閱警語及注意事項(5.5)]及特殊族群使用(8.6)]：

- 分化型甲狀腺癌：14 mg，每日口服一次
- 腎細胞癌：10 mg，每日口服一次

- 子宮內膜癌：10 mg，每日口服一次

2.8 重度肝功能不全病人之劑量調整

重度肝功能不全(Child-Pugh C)之 DTC、RCC 或子宮內膜癌病人之建議劑量為[參閱警語及注意事項(5.4)]及特殊族群使用(8.7)]：

- 分化型甲狀腺癌：14 mg，每日口服一次
- 腎細胞癌：10 mg，每日口服一次

- 子宮內膜癌：10 mg，每日口服一次

2.9 調製及服藥指示

Lenvima[®]膠囊可整粒吞服，或將膠囊先溶解於小杯液體後服用。將膠囊放入一大湯匙的水或蘋果汁中(膠囊不需打開或壓碎)，以溶解於液體。將膠囊靜置於水或蘋果汁中至少 10 分鐘，再攪拌至少 3 分鐘。飲用混合液後，再加入一大湯匙的水或蘋果汁於玻璃杯中，攪勻後再飲用完水或蘋果汁。

3. 劑型及劑量

膠囊：

4 毫克：黃紅色膠囊體和黃紅色膠囊蓋，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 4 mg”之黑色標記。

10 毫克：黃色膠囊體和黃紅色膠囊蓋，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 10 mg”之黑色標記。

4. 禁忌

無相關禁忌。

5. 警語及注意事項

5.1 高血壓

在治療 DTC 的 SELECT 試驗中，接受每日口服一次 Lenvima[®] 24 mg 治療之病人有 73%發生高血壓，而在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，接受每日口服一次 Lenvima[®] 8 mg 或 12 mg 治療之病人有 45% 發生高血壓。在 SELECT 及 REFLECT 試驗中，新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間分別為 16 天及 26 天，第 3 級高血壓在 SELECT 與 REFLECT 試驗的發生率分別為 44%及 24%。第 4 級高血壓在 SELECT 試驗中發生率為小於 1%，而在 REFLECT 試驗中則未發生。

在治療 RCC 的 Study 205 中，接受每日口服一次 Lenvima[®] 18 mg 併用 everolimus 之病人有 42%通報高血壓，新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間為 35 天，第 3 級高血壓發生率為 13%。29%病人的收縮壓≥ 160 mmHg，21%病人的舒張壓≥ 100 mmHg [參閱不良反應(6.1)]。

已有高血壓控制不佳之嚴重併發症被通報。

開始 Lenvima[®]治療前應先控制好血壓。以 Lenvima[®]治療 1 週後應監測血壓，接著於治療期間頭 2 個月每 2 週監測一次，之後每個月至少監測一次。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，當高血壓受到控制時，再降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.2 心臟功能障礙

服用 Lenvima[®]可能會發生嚴重且致命的心臟功能障礙。在治療 DTC、RCC 及 HCC 的臨床試驗中，Lenvima[®] 治療組的 799 位病人有 3%發生第 3 級或以上的心臟功能障礙(包括心肌症、左或右心室功能減退、充血性心衰竭、心臟衰竭、心室運動機能減退或左或右心室之射出分率較基期降低 20%以上)。

應監測病人心臟功能障礙之臨床症狀和徵候。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.3 動脈血管栓塞

在治療 RCC 的 Study 205、治療 HCC 的 REFLECT 試驗與治療 DTC 的 SELECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 或 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人，分別有 2%、2%及 5%發生動脈血管栓塞，在所有臨床試驗中，第 3-5 級動脈血管栓塞事件的發生率約 2%-3% [參閱不良反應(6.1)]。

若發生動脈血管堵塞須永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。發生動脈血管堵塞後繼續使用 Lenvima[®] 的安全性尚未確立，Lenvima[®] 尚未以過去 6 個月內曾發生動脈血管堵塞之病人為對象進行試驗。

5.4 肝毒性

在治療 HCC 以外的所有惡性腫瘤臨床試驗中，Lenvima[®] 治療的 1327 位病人有 1.4% 發生嚴重肝臟相關的不良反應，0.5% 發生致命事件，包括肝衰竭、急性肝炎及肝炎症候群。

在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima[®] 治療組之病人，有 8% 發生肝性腦病變 (包括肝性腦病變、腦病變、代謝性腦病變及肝昏迷)，而 sorafenib 治療組病人則有 3%。Lenvima[®] 治療組病人和 sorafenib 治療組病人分別有 5% 和 2% 發生第 3-5 級的肝性腦病變。Lenvima[®] 治療組病人和 sorafenib 治療組病人各有 3% 發生第 3-5 級的肝衰竭。2% 的病人因肝性腦病變停用 Lenvima[®] 及 0.2% 的病人因此停用 sorafenib，而有 1% 的病人因肝衰竭停用 Lenvima[®] 或 sorafenib [參閱不良反應(6.1)]。

開始 Lenvima[®] 治療前應監測肝功能，接著於治療期間頭 2 個月每 2 週監測一次，之後每個月至少監測一次。應密切監測 HCC 病人肝衰竭的相關徵兆，包括肝性腦病變。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.5 腎衰竭或腎功能不全

服用 Lenvima[®] 可能會發生嚴重包括致命的腎衰竭或腎功能不全。在治療 DTC 的 SELECT 試驗及治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人分別有 14% 及 7% 發生腎功能不全；而第 3-5 級腎衰竭或腎功能不全發生率分別為 3% (DTC) 及 2% (HCC)，其中各有 1 個致死案例。

在治療 RCC 的 Study 205 中，接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人有 18% 發生腎功能不全或腎衰竭，其中第 3 級的發生率為 10% [參閱不良反應(6.1)]。

針對腹瀉或脫水/低血容量應給予及時之醫療處置。視腎衰竭或腎功能不全的嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.6 蛋白尿

在治療 DTC 的 SELECT 試驗及治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人分別有 34% 及 26% 發生蛋白尿，第 3 級蛋白尿發生率分別為 11% (SELECT) 及 6% (REFLECT)。在治療 RCC 的 Study 205 中，接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人及接受 everolimus 治療之病人分別有 31% 及 14% 發生蛋白尿。Lenvima[®] 併用 everolimus 治療組病人之第 3 級蛋白尿發生率為 8%，everolimus 治療組則為 2% [參閱不良反應(6.1)]。

開始 Lenvima[®] 治療前應監測蛋白尿，並於治療期間定期監測。如果尿液檢測試紙(urine dipstick)檢測到蛋白尿 ≥ 2+，須收集 24 小時尿液蛋白。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.7 腹瀉

在治療 DTC 的 SELECT 試驗及治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，以 Lenvima[®] 治療之 737 位病人中，有 49% 發生腹瀉，其中有 6% 發生第 3 級腹瀉。

在治療 RCC 的 Study 205 中，接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人有 81% 發生腹瀉，其中第 3 級腹瀉之發生率為 19%。腹瀉為中斷治療/調降劑量最常見的原因，且調降劑量後仍會發生 [參閱不良反應(6.1)]。應對腹瀉給予及時之醫療處置，視嚴重程度，暫停 Lenvima[®] 治療，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.8 瘻管形成和胃腸道穿孔

在治療 DTC 的 SELECT 試驗、治療 RCC 的 Study 205 及治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，以 Lenvima[®] 或併用 Lenvima[®] 及 everolimus 治療之 799 位病人中，有 2% 發生瘻管或胃腸道穿孔。

若發生胃腸道穿孔，無論任何嚴重程度或第 3 或 4 級的瘻管，須永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.9 QT 間隔延長

在治療 DTC 的 SELECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人有 9% 發生 QT/QTc 間隔延長，QT 間隔延長超過 500 ms 之發生率為 2%。在治療 RCC 的 Study 205 中，接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人，有 11% 發生 QTc 間隔增加超過 60 ms，而 QTc 間隔超過 500 ms 的發生率為 6%。在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima[®] 治療組病人有 8% 發生 QTc 間隔增加超過 60 ms，而有 2% 發生 QTc 間隔超過 500 ms。

在基期及治療期間須定期監測和矯正電解質異常。對於有先天性 QT 間隔延長症狀、鬱血性心衰竭、緩脈性心律不整和使用已知會延長 QT 間隔之藥物 (包括 Ia 類和 III 類抗心律不整藥物) 病人須監測心電圖。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續 Lenvima[®] 治療 [參閱用法用量(2.6)]。

5.10 低血鈣

在治療 DTC 的 SELECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人有 9% 發生第 3-4 級的低血鈣。在 65% 的案例中，不論有無中斷治療或降低劑量，補充鈣質可改善或有效處置低鈣血症。

在治療 RCC 的 Study 205 中，以 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人有 6% 發生第 3-4 級的低血鈣。在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima[®] 治療組病人有 0.8% 發生第 3 級的低血鈣 [參閱不良反應(6.1)]。

治療期間每月至少監測血鈣一次，並於需要時補充鈣質。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.11 可逆性後腦白質病變症候群

在所有臨床試驗接受 Lenvima[®] 單一療法治療的 1823 位病人中 [參閱不良反應(6.1)]，有 0.3% 發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)。

應藉由核磁共振造影(MRI)確認 RPLS 的診斷結果。依神經症狀的嚴重程度及持續時間，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.12 出血

服用 Lenvima[®] 可能會發生嚴重包括致命的出血事件。在治療 DTC 的 SELECT 試驗、治療 RCC 的 Study 205 及治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 單一藥物治療或併用 everolimus 治療的 799 位病人中，有 29% 的病人發生出血事件，無論其等級。最常通報的出血事件 (任何等級且至少有 5% 病人發生) 為流鼻血及血尿。

在 SELECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人有 2% 發生第 3 至 5 級出血，16 位接受 Lenvima[®] 治療且在基期有中樞神經系統(CNS)轉移的病人，有 1 件致命的顱內出血案例。在 Study 205 中，接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人有 8% 發生第 3 至 5 級出血，包含 1 件致命的腦出血。在 REFLECT 試驗中，接受 Lenvima[®] 治療之病人有 5% 發生第 3 至 5 級出血，其中有 7 位病人發生致命的出血事件 [參閱不良反應(6.1)]。

以 Lenvima[®] 治療的病人於臨床試驗及上市後的臨床使用皆發生過腫瘤相關之嚴重出血，其中包括致命的出血事件。於上市後監視中，可觀察到未分化甲狀腺癌(ATC)病人比其它腫瘤類型常發生嚴重且致命的頸動脈出血。Lenvima[®] 對於 ATC 病人之安全性及療效尚未於臨床試驗中證實。

須考量與腫瘤侵犯或浸潤主要血管 (例如頸動脈) 相關之嚴重或致命的出血風險。視嚴重程度，暫停使用 Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用 Lenvima[®] [參閱用法用量(2.6)]。

5.13 促甲狀腺激素(thyroid stimulating hormone)抑制作用失調/甲狀腺功能異常

Lenvima[®] 會減少外源性甲狀腺激素的抑制作用。在治療 DTC 的 SELECT 試驗中，有 88% 病人其基期促甲狀腺激素(TSH) ≤ 0.5 mU/L。基期 TSH 正常的病人中，有 57% 接受 Lenvima[®] 治療之病人，其 TSH 上升至 0.5 mU/L 以上。

分別在治療 RCC 的 Study 205 有 24% 接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人及在治療 HCC 的 REFLECT 試驗有 21% 接受 Lenvima[®] 治療之病人發生第 1 或第 2 級的甲狀腺功能低下。基期 TSH 值正常或較低之病人中，分別在 REFLECT 試驗有 70% 接受 Lenvima[®] 治療之病人及在 Study 205 有 60% 接受 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之病人觀察到 TSH 值升高 [參閱不良反應(6.1)]。

在開始 Lenvima[®] 治療前及治療期間，每月至少監測一次甲狀腺功能。並依據標準醫療程序治療甲狀腺功能低下。

5.14 傷口癒合功能受損

接受 Lenvima[®] 治療的病人已有傷口癒合功能受損之不良反應被通報 [參閱不良反應(6.2)]。

在常規手術(elective surgery)前需停用 Lenvima[®] 至少一週。大型手術後至少兩週不要服用 Lenvima[®]，直到傷口充分癒合。在解決傷口癒合併發症後繼續使用 Lenvima[®] 的安全性尚未確立。

5.15 顎骨壞死

接受 Lenvima[®] 治療的病人已被通報有顎骨壞死 [參閱不良反應(6.2)]。同時暴露在其他風險因子，例如：雙磷酸鹽、denosumab、牙科疾病或侵入性牙科治療，可能增加顎骨壞死的風險。

在使用 Lenvima[®] 治療前與定期於 Lenvima[®] 治療期間，進行口腔檢查。可以的話，Lenvima[®] 治療期間應避免侵入性牙科治療，尤其是風險較高的病人。可以的話，在預定的牙科手術或侵入性牙科治療前需停用 Lenvima[®] 至少一週。對於需要侵入性牙科治療的病人，停用雙磷酸鹽治療可能可減少顎骨壞死的風險。若發

生顎骨壞死，應暫停使用 Lenvima[®]，並基於臨床判斷充分緩解再重新開始治療。

5.16 胚胎毒性

根據其作用機轉及動物生殖實驗數據，懷孕婦女使用 Lenvima[®] 會對胎兒造成傷害。動物生殖實驗中，於器官發展時期口服給予大鼠及兔子 lenvatinib，其劑量低於臨床建議劑量時，會導致胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性。

應告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的婦女於 Lenvima[®] 治療期間及服用最後一個劑量後至少 30 天應採取有效之避孕措施 [參閱特殊族群使用(8.1、8.3)]。

6. 不良反應

下列不良反應於本仿單中其他章節另行討論：

- 高血壓 [參閱警語及注意事項(5.1)]
- 心臟功能障礙 [參閱警語及注意事項(5.2)]
- 動脈血管堵塞 [參閱警語及注意事項(5.3)]
- 肝毒性 [參閱警語及注意事項(5.4)]
- 腎衰竭及腎功能不全 [參閱警語及注意事項(5.5)]
- 蛋白尿 [參閱警語及注意事項(5.6)]
- 腹瀉 [參閱警語及注意事項(5.7)]
- 瘻管形成和胃腸道穿孔 [參閱警語及注意事項(5.8)]
- QT 間隔延長 [參閱警語及注意事項(5.9)]
- 低血鈣 [參閱警語及注意事項(5.10)]
- 可逆性後腦白質病變症候群 [參閱警語及注意事項(5.11)]
- 出血 [參閱警語及注意事項(5.12)]
- 促甲狀腺激素抑制作用減損/甲狀腺功能異常 [參閱警語及注意事項(5.13)]
- 傷口癒合功能受損 [參閱警語及注意事項(5.14)]
- 顎骨壞死 [參閱警語及注意事項(5.15)]

6.1 臨床試驗經驗

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，臨床試驗中所觀察的藥物不良反應發生率不能直接與其他藥物臨床試驗中的不良反應發生率相比，且不能代表實際服藥之不良反應發生率。

警語及注意事項之數據，是來自 261 位以 Lenvima[®] 單一藥物治療之 DTC 病人 (SELECT)，476 位以 Lenvima[®] 單一藥物治療之 HCC 病人 (REFLECT)，406 位以 Lenvima[®] 併用 pembrolizumab 治療之 EC 病人 (Study 309)，62 位以 Lenvima[®] 併用 everolimus 治療之 RCC 病人 (Study 205)，及 352 位以 Lenvima[®] 併用 pembrolizumab 治療之 RCC 病人 (CLEAR 試驗)。而安全性資料則是以 1823 位晚期固態腫瘤病人為對象，於不同臨床試驗中接受 Lenvima[®] 單一藥物治療所得，用於進一步表示嚴重不良反應的風險特性。在接受 Lenvima[®] 單一藥物治療的 1823 位病人中，年齡中位數為 61 歲 (20-89 歲)，劑量範圍為 0.2 mg 至 32 mg，暴露時間中位數為 5.6 個月。

以下數據是來自參與隨機分配、以有效藥物為對照 (REFLECT 試驗；Study 205；CLEAR 試驗；Study 309) 的試驗，及隨機分配、以安慰劑為對照 (SELECT 試驗) 的試驗中，服用 Lenvima[®] 的 1557 位病人。在此五個試驗中，Lenvima[®] 之暴露時間中位數為 6 至 16 個月，各個臨床試驗群體的人口學及暴露資料分別敘述於以下分段章節中。

分化型甲狀腺癌(DTC)

於 SELECT 試驗評估 Lenvima[®] 之安全性，放射性碘治療無效之分化型甲狀腺癌病人以 2:1 比例隨機分配至 Lenvima[®] 治療組 (n = 261) 或安慰劑 (n = 131) [參閱臨床試驗(13.1)]。Lenvima[®] 組之治療時間中位數為 16.1 個月。在接受 Lenvima[®] 治療的 261 位病人中，年齡中位數為 64 歲，52% 為女性，80% 為白人、18% 為亞洲人及 2% 為黑人；有 4% 為西班牙裔/拉丁裔。

以 Lenvima[®] 治療之病人中，最常見之不良反應 (≥ 30%) 依發生率遞減排序為高血壓、疲勞、腹瀉、關節痛/肌肉疼痛、食慾減退、體重減輕、噁心、口腔炎、頭暈、嘔吐、蛋白尿、肢端紅腫症 (PPE)、腹部疼痛和發聲困難。最常見之嚴重不良反應 (至少 2%) 為肺炎 (4%)、高血壓 (3%) 和脫水 (3%)。

接受 Lenvima[®] 治療之病人有 68% 因為不良反應導致降低劑量，Lenvima[®] 治療組有 18% 病人因為不良反應導致停藥。最常見導致 Lenvima[®] 降低劑量之不良反應 (至少 10%) 為高血壓 (13%)、蛋白尿 (11%)、食慾減退 (10%) 和腹瀉 (10%)；最常見導致 Lenvima[®] 停藥之不良反應 (至少 1%) 為高血壓 (1%) 和乏力 (1%)。

表 3 列出於試驗雙盲期接受 Lenvima[®] 治療的病人，相較於接受安慰劑之病人，發生率較高的不良反應。

不良反應	Lenvima [®] 24 mg N=261		安慰劑 N=131	
	所有等級 (%)	3-4 級 (%)	所有等級 (%)	3-4 級 (%)
血管				
高血壓 ^a	73	44	16	4
低血壓	9	2	2	0
胃腸消化系統				
腹瀉	67	9	17	0
噁心	47	2	25	1
口腔炎 ^b	41	5	8	0
嘔吐	36	2	15	0
腹部疼痛 ^c	31	2	11	1
便秘	29	0.4	15	1
口腔疼痛 ^d	25	1	2	0
口乾	17	0.4	8	0
消化不良	13	0.4	4	0
全身性				
疲勞 ^e	67	11	35	4
周邊水腫	21	0.4	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/肌肉疼痛 ^f	62	5	28	3
代謝及營養方面				
食慾減退	54	7	18	1
體重減輕	51	13	15	1
脫水	9	2	2	1
神經系統				
頭痛	38	3	11	1
味覺異常	18	0	3	0
頭暈	15	0.4	9	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿	34	11	3	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	32	3	1	0

表 3：在治療 DTC 的 SELECT 試驗中，兩組間病人發生率差異≥5%的所有等級或是≥2%的 3 級和 4 級之不良反應

不良反應	Lenvima® 24 mg N=261		安慰劑 N=131	
	所有等級(%)	3-4 級(%)	所有等級(%)	3-4 級(%)
皮疹 ^a	21	0.4	3	0
禿髮	12	0	5	0
角化過度	7	0	2	0
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	31	1	5	0
咳嗽	24	0	18	0
流鼻血	12	0	1	0
精神方面				
失眠	12	0	3	0
感染				
尿道感染	11	1	5	0
牙齒和口腔感染 ^b	10	1	1	0
心臟方面				
心電圖 QT 間隔延長	9	2	2	0

接受 Lenvima®治療之病人較安慰劑組之病人更常發生且發生率<5%之臨床重要不良反應有肺栓塞(分別為 3%(含致死通報)和 2%)及頸骨壞死(分別為 0.4%和 0%)。

表 4 列出 Lenvima®治療組病人發生率較高的檢驗數值異常且差異至少≥2%的第 3-4 級事件。

檢驗數值異常	Lenvima® 24 mg	安慰劑
	3-4 級(%)	3-4 級(%)
化學性		
低血鈣	9	2
低血鉀	6	1
天門冬氨酸轉胺酶(AST)升高	5	0
丙氨酸轉胺酶(ALT)升高	4	0
脂肪酶增加	4	1
肌酸酐增加	3	0
血液學		
血小板低下	2	0

此外，超過5%接受Lenvima®治療的病人，檢驗數值異常(所有等級)，且發生率為安慰劑組病人的兩倍以上如下：低白蛋白血症、鹼性磷酸酶增加、低血鎂、低血糖、高膽紅素血症、高血鈣、高膽固醇血症、血清澱粉酶增加及高血鉀。

表 5 列出於 DTC 第 3 期隨機分配臨床試驗中，白人(高加索人)及亞洲人重要不良事件的發生數及頻率(依白人發生頻率由高至低排列)。

重要不良事件於白人及亞洲人(所有等級)	隨機分配接受 Lenvatinib 24 mg 治療組		安慰劑組	
	白人(N=208) n (%)	亞洲人(N=46) n (%)	白人(N=103) n (%)	亞洲人(N=24) n (%)
高血壓	150 (72.1)	37 (80.4)	13 (12.6)	4 (16.7)
出血	68 (32.7)	22 (47.8)	20 (19.4)	4 (16.7)
蛋白尿	61 (29.3)	26 (56.5)	4 (3.9)	0
肢端紅腫症	55 (26.4)	28 (60.9)	1 (1.0)	0
肝臟相關不良事件	45 (21.6)	19 (41.3)	5 (4.9)	0
腎臟相關不良事件	30 (14.4)	6 (13.0)	3 (2.9)	0
低血鈣	26 (12.5)	6 (13.0)	0	0
QT 間隔延長	17 (8.2)	6 (13.0)	0	2 (8.3)
動脈血管堵塞	13 (6.3)	1 (2.2)	2 (1.9)	1 (4.2)
心臟射血分率下降	11 (5.3)	2 (4.3)	1 (1.0)	0

其中，亞洲人發生頻率高於白人之不良事件包括出血、蛋白尿、肢端紅腫症、肝臟相關不良事件及 QT 間隔延長。肝臟相關不良事件於白人及亞洲人之間主要差異來自 2 項臨床檢驗數據：低白蛋白血症(白蛋白)及肝功能異常。

併用 pembrolizumab，用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療(CLEAR 試驗)

於 CLEAR 評估 Lenvima®之安全性，將晚期腎細胞癌病人以 1:1:1 比例隨機分配至每日口服一次 Lenvima® 20 mg 併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg 組(n=352)、每日口服一次 Lenvima® 18 mg 併用每日口服一次 everolimus 5 mg 組(n=355)或每日口服一次 sunitinib 50 mg(治療 4 周然後停藥 2 周)組(n=340) [參閱臨床試驗(13.2)]。所有 Lenvima®併用 pembrolizumab 組的病人均以 Lenvima® 20 mg 開始治療。Lenvima 合併 pembrolizumab 治療時間中位數為 17.0 個月(範圍：0.07-39.13 個月)。

以 Lenvima®併用 pembrolizumab 治療的病人有 4.3%發生致死的不良反應，包括心跳呼吸停止(0.9%)、敗血症(0.9%)，及各一例(0.3%)的心律不整、自體免疫肝炎、呼吸困難、高血壓危象、血中肌酸酐增加、多重器官功能失調症候群、肌無力症、心肌炎、腎炎、肺炎、動脈瘤破裂及蜘蛛膜下腔出血。

接受Lenvima®併用pembrolizumab的病人有51%發生嚴重不良反應。發生在≥2%病人中的嚴重不良反應為出血事件(5%)、腹瀉(4%)、高血壓(3%)、心肌梗塞(3%)、肺炎(pneumonitis) (3%)、嘔吐(3%)、急性腎損傷(2%)、腎上腺機能不全(2%)、呼吸困難(2%)和肺炎(pneumonia) (2%)。

有37%的病人因不良反應而導致停用Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物，其中26%為停用Lenvima®，29%為停用pembrolizumab，13%為停用兩者藥物。最常導致停用Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物之不良反應(≥2%)為肺炎(3%)、心肌梗塞(3%)、肝毒性(3%)、急性腎損傷(3%)、皮疹(3%)和腹瀉(2%)。關於 pembrolizumab 停藥之相關資訊請參閱其仿單。

有78%的病人因不良反應而導致中斷Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物之治療，其中73%中斷Lenvima®，39%中斷兩者藥物。有69%的病人降低Lenvima®劑量。最常導致降低Lenvima®劑量或中斷治療之不良反應(≥5%)為腹瀉(26%)、疲倦(18%)、高血壓(17%)、蛋白尿(13%)、食慾減退(12%)、PPE(11%)、噁心(9%)、口腔炎(9%)、肌肉骨骼疼痛(8%)、皮疹(8%)、脂肪酶增加(7%)、腹部疼痛(6%)、嘔吐(6%)、ALT增加(5%)和澱粉酶增加(5%)。關於 pembrolizumab 中斷治療之相關資訊請參閱其仿單。

在 CLEAR 試驗中所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表 6 與 7。

表 6：在治療 RCC 的 CLEAR 試驗中，Lenvima®併用 pembrolizumab 治療組及 Sunitinib 治療組之病人，發生率≥20%的不良反應

不良反應	Lenvima® 20 mg 併用 Pembrolizumab 200 mg N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
	所有等級 (%)	3-4 級(%)	所有等級 (%)	3-4 級(%)
全身性				
疲倦 ^a	63	9	56	8
胃腸消化系統				
腹瀉 ^b	62	10	50	6
口腔炎 ^c	43	2	43	2
噁心	36	3	33	1
腹部疼痛 ^d	27	2	18	1
嘔吐	26	3	20	1
便秘	25	1	19	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^e	58	4	41	3
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^f	57	1	32	0
血管				
高血壓 ^g	56	29	43	20
出血事件 ^h	27	5	26	4
代謝				
食慾減退 ⁱ	41	4	31	1
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^j	37	5	17	1
肢端紅腫症 ^k	29	4	38	4
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	30	0	4	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿 ^l	30	8	13	3
急性腎損傷 ^m	21	5	16	2
檢查				
體重減輕	30	8	9	0
肝膽系統				
肝毒性 ⁿ	25	9	21	5
神經系統				
頭痛	23	1	16	1

接受 Lenvima®併用 pembrolizumab 的病人發生之臨床相關不良反應(<20%)為心肌梗塞(3%)和心絞痛(1%)。

檢驗數值異常 ^a	Lenvima® 20 mg 併用 Pembrolizumab 200 mg		Sunitinib 50 mg	
	所有等級(%) ^b	3-4 級(%) ^b	所有等級(%) ^b	3-4 級(%) ^b
化學性				
高三酸甘油酯血症	80	15	71	15
高膽固醇血症	64	5	43	1
脂肪酶增加	61	34	59	28
肌酸酐增加	61	5	61	2
澱粉酶增加	59	17	41	9
天門冬氨酸轉胺酶(AST)升高	58	7	57	3
高血糖	55	7	48	3
丙氨酸轉胺酶(ALT)升高	52	7	49	4
高血鉀	44	9	28	6
低血糖	44	2	27	1
低血鈉	41	12	28	9
白蛋白降低	34	0.3	22	0
鹼性磷酸酶升高	32	4	32	1
低血鈣	30	2	22	1
低血磷	29	7	50	8
低血鎂	25	2	15	3
肌酸磷酸激酶升高	24	6	36	5
高血鎂	23	2	22	3
高血鈣	21	1	11	1
血液學				
淋巴球減少	54	9	66	15
血小板低下	39	2	73	13
貧血	38	3	66	8
白血球減少	34	1	77	8
嗜中性白血球低下	31	4	72	16
^a 較基期至少增加 1 級				
^b 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有 1 次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima®/pembrolizumab 治療組(n = 343-349), sunitinib 組(n = 329-335)。				

併用 everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC) (Study 205)

於 Study 205 評估 Lenvima®之安全性，將無法手術切除之晚期或轉移性腎細胞癌病人以 1:1:1 比例隨機分配至每日口服一次 Lenvima® 18 mg 併用每日口服一次 everolimus 5 mg 組(n = 51)、每日口服一次 Lenvima® 24 mg 組(n = 52)或每日口服一次 everolimus 10 mg 組(n = 50) [參閱臨床試驗(13.2)]。資料亦包含試驗中接受 Lenvima®併用 everolimus 治療劑量漸增部分的病人(n = 11)。Lenvima®併用 everolimus 治療組之治療時間中位數為 8.1 個月，接受 Lenvima®併用 everolimus 治療的 62 位病人中，年齡中位數為 61 歲，71%為男性，98%為白人。

Lenvima®併用 everolimus 治療組之病人中，最常見之不良反應(≥30%)發生率由高至低依序為腹瀉、疲倦、關節痛/肌肉疼痛、食慾減退、嘔吐、噁心、口腔炎、高血壓、週邊水腫、咳嗽、腹部疼痛、呼吸困難、皮疹、體重減輕、出血和蛋白尿。最常見之嚴重不良反應(≥5%)為腎衰竭(11%)、脫水(10%)、貧血(6%)、血小板低下(5%)、腹瀉(5%)、嘔吐(5%)和呼吸困難(5%)。

接受 Lenvima®併用 everolimus 治療之病人有 89% 因為發生不良反應而導致降低劑量或中斷治療。最常見導致 Lenvima®併用 everolimus 治療組降低劑量之不良反應(≥5%)為腹瀉(21%)、疲倦(8%)、血小板低下(6%)、嘔吐(6%)、噁心(5%)和蛋白尿(5%)。

Lenvima®併用 everolimus 治療組病人有 29% 因為發生不良反應而導致停藥。

表 8 列出 Lenvima®併用 everolimus 治療組病人，發生率 > 15% 的不良反應。Study 205 並非設計為證明和 everolimus 治療組相較，Lenvima®併用 everolimus 治療組之各項不良反應發生率之差異具顯著統計意義，與 everolimus 治療組相較之不良反應列於表 8。

不良反應	Lenvima® 18 mg 併用 everolimus 5 mg N=62		Everolimus 10 mg N=50	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下	24	0	2	0
胃腸消化系統				
腹瀉	81	19	34	2
嘔吐	48	7	12	0
噁心	45	5	16	0
口腔炎 ^a	44	2	50	4
腹部疼痛 ^b	37	3	8	0
口腔疼痛 ^c	23	2	4	0
消化不良/胃食道逆流	21	0	12	0
便秘	16	0	18	0
全身性				
疲倦 ^d	73	18	40	2
週邊水腫	42	2	20	0
發熱/體溫升高	21	2	10	2
代謝及營養方面				
食慾減退	53	5	18	0
體重減輕	34	3	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/肌肉疼痛 ^e	55	5	32	0
骨骼肌性胸痛	18	2	4	0
神經系統				
頭痛	19	2	10	2
精神方面				
失眠	16	2	2	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿	31	8	14	2
腎衰竭 ^f	18	10	12	2
呼吸道、胸部及縱隔				
咳嗽	37	0	30	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	35	5	28	8
發聲困難	18	0	4	0

不良反應	Lenvima® 18 mg 併用 everolimus 5 mg N=62		Everolimus 10 mg N=50	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^g	35	0	40	0
血管				
高血壓	42	13	10	2
出血事件 ^h	32	6	26	2
^a 包括口瘡性潰瘍、牙齦發炎、舌炎及口腔潰瘍				
^b 包括腹部不適、胃腸疼痛、下腹痛及上腹痛				
^c 包括牙齦痛、舌痛及口咽痛				
^d 包括乏力、疲勞、昏睡和不適				
^e 包括關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛及肌肉疼痛				
^f 包括血中肌酸酐增加、血中尿素增加、腎肌酸酐清除率下降、毒性腎病、腎衰竭、急性腎衰竭及腎功能不全				
^g 包括紅斑、紅疹、生殖器皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、膿皰型皮疹及敗血性皮疹				
^h 包括出血性腹瀉、流鼻血、胃出血、關節積血、血腫、血尿、咳血、唇部出血、腎血腫及陰囊積血				

表 9 列出 Lenvima®併用 everolimus 治療組病人，第 3-4 級檢驗數值異常發生率 ≥ 3% 的事件。

檢驗數值異常	Lenvima® 18 mg 併用 everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg
	3-4 級 (%)	3-4 級 (%)
化學性		
高三酸甘油酯血症	18	18
脂肪酶增加	13	12
高膽固醇血症	11	0
低血鈉	11	6
低磷酸鹽血症	11	6
高血鉀	6	2
低血鈣	6	2
低血鉀	6	2
天門冬氨酸轉胺酶(AST) 升高	3	0
丙氨酸轉胺酶(ALT) 升高	3	2
鹼性磷酸酶升高	3	0
高血糖	3	16
肌酸激酶增加	3	4
血液學		
淋巴球減少	10	20
貧血	8	16
血小板低下	5	0
^a 較基期至少增加 1 級		
^b 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有 1 次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima®治療組(n = 62)，安慰劑組(n = 50)。		

肝細胞癌(HCC)

於治療 HCC 的 REFLECT 試驗中評估 Lenvima®之安全性，將無法手術切除之肝細胞癌(HCC)病人以 1:1 比例隨機分配至 Lenvima®組(n = 476)或 sorafenib 組(n = 475) [參閱臨床試驗(13.3)]。Lenvima®的劑量在基期體重 ≥ 60 kg 的病人為每日口服一次 12 mg，基期體重 < 60 kg 的病人為每日口服一次 8 mg。Sorafenib 的劑量為每日服用二次 400 mg。在 Lenvima®治療組及 sorafenib 治療組分別有 49% 及 32% 病人之治療時間 ≥ 6 個月。REFLECT 試驗中接受 Lenvima®治療的 476 位病人中，年齡中位數為 63 歲，85% 為男性，28% 為白人，70% 為亞洲人。

Lenvima®治療組病人中，最常見之不良反應(≥20%)，由發生率高至低依序為高血壓、疲倦、腹瀉、食慾減退、關節痛/肌肉疼痛、體重減輕、腹部疼痛、肢端紅腫症、蛋白尿、發聲困難、出血事件、甲狀腺功能低下和嘔吐。

Lenvima®治療組病人中最常見之嚴重不良反應(≥2%)為肝性腦病變(5%)、肝衰竭(3%)、腹水(3%)和食慾減退(2%)。

接受 Lenvima®治療之病人有 62% 因為發生不良反應而導致降低劑量或中斷治療。最常見導致 Lenvima®治療組降低劑量或中斷治療之不良反應(≥5%)為疲倦(9%)、食慾減退(8%)、腹瀉(8%)、蛋白尿(5%)、高血壓(6%)和肢端紅腫症(5%)。

Lenvima®治療組病人有 20% 因為發生不良反應而導致停藥。最常見導致 Lenvima®治療組停藥之不良反應(≥1%)為疲倦(1%)、肝性腦病變(2%)、高膽紅素血症(1%)和肝衰竭(1%)。

表 10 列出 REFLECT 試驗中，接受 Lenvima®治療之病人，發生率 ≥ 10% 的不良反應。REFLECT 試驗並非設計為證明和 sorafenib 治療組相較，Lenvima®治療組的不良反應發生率之降低具顯著統計意義，與 sorafenib 治療組相較之不良反應列於表 10。

不良反應	Lenvima® 8 mg/12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^a	21	0	3	0
胃腸消化系統				
腹瀉	39	4	46	4
腹部疼痛 ^b	30	3	28	4
噁心	20	1	14	1
嘔吐	16	1	8	1
便秘	16	1	11	0
腹水 ^c	15	4	11	3
口腔炎 ^d	11	0.4	14	1
全身性				
疲倦 ^e	44	7	36	6
發熱 ^f	15	0	14	0.2
週邊水腫	14	1	7	0.2
代謝及營養方面				

表 10：在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima® 治療組之病人，發生率 ≥ 10% 的不良反應				
不良反應	Lenvima® 8 mg/12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
食慾減退	34	5	27	1
體重減輕	31	8	22	3
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/ 肌肉疼痛 ^a	31	1	20	2
神經系統				
頭痛	10	1	8	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿 ^b	26	6	12	2
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	24	0.2	12	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	27	3	52	11
皮疹 ⁱ	14	0	24	2
血管				
高血壓 ^j	45	24	31	15
出血事件 ^k	23	4	15	4

a 包括甲狀腺功能低下及血中促甲狀腺激素增高
b 包括腹部不適、腹痛、腹部壓痛、上腹不適、胃腸疼痛、下腹痛及上腹痛
c 包括腹水及惡性腹水
d 包括口瘡性潰瘍、牙齦糜爛、牙齦潰瘍、舌炎、口腔潰瘍、口腔黏膜水泡及口腔炎
e 包括乏力、疲勞、昏睡和不適
f 包括體溫增高及發熱
g 包括關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛及肌肉疼痛
h 包括蛋白尿、尿蛋白增加、出現尿蛋白
i 包括紅斑、紅疹、剝脫性皮炎、生殖器皮膚疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、瘡疹、膿皰型皮炎及皮膚炎
j 包括舒張壓升高、血壓升高、高血壓及姿勢性高血壓
k 包括各種出血術語。有 5 個或以上受試者發生的出血術語包括：流鼻血、血尿、牙齦出血、咳血、食道靜脈曲張出血、痔瘡出血、口腔出血、直腸出血及上消化道出血

表 11 列出在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima® 治療組之病人，第 3-4 級檢驗數值異常發生率 ≥ 2% 的事件。

表 11：在治療 HCC 的 REFLECT 試驗中，Lenvima® 治療組之病人，第 3-4 級檢驗數值異常發生率 ≥ 2% 的事件 ^{a,b}		
檢驗數值異常	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
化學性		
r-麩胺轉氨酶 (GGT) 升高	17	20
低血鈉	15	9
膽紅素升高	13	10
天門冬氨酸轉氨酶 (AST) 升高	12	18
丙氨酸轉氨酶 (ALT) 升高	8	9
鹼性磷酸酶升高	7	5
脂肪酶增加	6	17
低血鉀	3	4
高血鉀	3	2
白蛋白降低	3	1
肌酸酐增加	2	2
血液學		
血小板低下	10	8
淋巴球減少	8	9
嗜中性白血球低下	7	3
貧血	4	5

a. 較基期至少增加 1 級

b. 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有 1 次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima® 治療組 (n = 278-470)，安慰劑組 (n = 260-473)。

子宮內膜癌 (EC)

於多中心、開放性、隨機分配 (1:1)、活性對照試驗 (Study 309) 中，以 827 位晚期子宮內膜癌病人為對象，其先前曾經以任何形式 (包括前導性 (neoadjuvant) 治療和輔助性 (adjuvant) 治療) 接受過至少一種含鉑類化學藥物治療，評估 Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療的安全性。排除有自體免疫疾病或有免疫抑制需要的病況之病人。病人接受每日口服一次 Lenvima® 20 mg 併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg (n = 406)、或接受試驗主持人所選擇的治療 (n = 388)，包括每 3 週給予一次 doxorubicin 60 mg/m²、或每週給予一次 paclitaxel 80 mg/m²，治療 3 週/休息 1 週 [參閱臨床試驗 (13.4)]。

治療時間中位數為 7.6 個月 (範圍：1 天至 26.8 個月)。Lenvima® 的暴露時間中位數為 6.9 個月 (範圍：1 天至 26.8 個月)。Pembrolizumab 持續使用最長 24 個月，而 Lenvima® 可持續使用超過 24 個月。

接受 Lenvima® 治療之病人有 66.5% 因為發生不良反應而導致降低劑量。因任何原因首次降低劑量的中位時間為 1.9 個月 (範圍：0.1 至 22.8 個月)。Lenvima® 的每日平均劑量中位數為 13.8 mg (範圍：3 至 20 mg)。

以 Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療的病人有 5.7% 發生致死的不良反應，包括肺炎、急性腎損傷、急性心肌梗塞、腦血管意外、結腸炎、食慾減退、腸穿孔、下胃腸道出血、惡性胃腸道阻塞、多重器官功能衰竭、骨髓增生不良症候群、肺栓塞、右心室功能障礙、尿毒症和陰道出血。

接受 Lenvima® 併用 pembrolizumab 的病人有 53% 發生嚴重不良反應。發生在 ≥ 3% 病人中的嚴重不良反應為高血壓 (4.2%) 和泌尿道感染 (3.2%)。

有 30% 病人因不良反應 (第 1-4 級) 停用 Lenvima®、pembrolizumab，其中 27% 為停用 Lenvima®，11% 為停用兩者藥物。最常導致停用 Lenvima® 之不良反應 (≥ 2%) 為高血壓 (2%)、虛弱 (1.7%)、食慾減退 (1.5%)、體重減輕 (1.5%)、腹瀉 (1.2%)、蛋白尿 (1.2%)、腸阻塞 (1%) 和嘔吐 (1%)。關於 pembrolizumab 停藥之相關資訊請參閱其仿單。

有 69% 的病人因不良反應而導致中斷 Lenvima®、pembrolizumab 或兩者藥物之治療，其中 59% 中斷 Lenvima®，

31% 中斷兩者藥物。最常導致 Lenvima® 中斷治療之不良反應 (≥ 2%) 為高血壓 (11.1%)、腹瀉 (10.6%)、蛋白尿 (5.9%)、嘔吐 (5.4%)、食慾減退 (4.9%)、疲勞 (4.2%)、噁心 (3.4%)、丙氨酸轉氨酶增加 (3.0%)、泌尿道感染 (2.7%)、腹痛 (2.5%)、體重減輕 (2.5%)、虛弱 (2.2%)、甲狀腺功能低下 (2.0%) 和天門冬氨酸轉氨酶增加 (2.0%)。關於 pembrolizumab 中斷治療之相關資訊請參閱其仿單。

表 10 和表 11 分別列出 Study 309 中 Lenvima® 併用 pembrolizumab 的病人之不良反應和檢驗數值異常。

表 10：在治療 EC 的 Study 309 中，Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療之病人，發生率 ≥ 20% 的不良反應				
不良反應	Lenvima® 20 mg 併用 Pembrolizumab 200 mg N=406		Doxorubicin 或 Paclitaxel N=388	
	所有級別 ^a (%)	3-4 級 (%)	所有級別 ^a (%)	3-4 級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^b	69	1	1	0
血管				
高血壓 ^c	65	38	6	2
出血事件 ^d	24	2	13	1
一般				
疲倦 ^e	59	11	54	7
胃腸消化系統				
腹瀉 ^f	54	8	21	2
噁心	50	3	46	1
嘔吐	37	3	21	2
口腔炎 ^g	35	3	25	1
腹痛 ^h	33	3	21	2
便秘	26	1	25	1
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疾病 ⁱ	52	5	26	1
代謝				
食慾減退 ^j	45	8	21	1
檢查				
體重減輕	34	10	6	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿 ^k	30	5	3	0
感染				
泌尿道感染 ^l	29	5	12	1
神經系統				
頭痛	25	<1	9	0
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	23	0	1	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症 ^m	22	3	1	0
皮疹 ⁿ	20	2	4	0

a. 依據 NCI CTCAE v4.03 分級

b. 包括甲狀腺功能低下、血中促甲狀腺激素增加、甲狀腺炎、原發性甲狀腺功能低下和次發性甲狀腺功能低下

c. 包括高血壓、血壓升高、高血壓危象、次發性高血壓、血壓異常、高血壓性腦病變和血壓波動

d. 包括鼻出血、陰道出血、血尿、牙齦出血、子宮不定期出血、直腸出血、挫傷、便血、腦出血、結膜出血、胃腸道出血、咳血、泌尿道出血、下消化道出血、口腔出血、瘀點 (petechiae)、子宮出血、肛門出血、血泡、眼部出血、血腫、顱內出血、出血性中風、注射部位出血、黑便、紫癍、造口部位出血、上消化道出血、傷口出血、血尿陽性、性交出血、瘀斑 (ecchymosis)、吐血、皮下出血、肝血腫、注射部位瘀傷、腸出血、喉出血、肺出血、硬膜下血腫、臍帶出血和血管針刺部位瘀傷

e. 包括疲勞、虛弱、不適和嗜睡

f. 包括腹瀉和腸胃炎

g. 包括口腔炎、黏膜發炎、口咽痛、口瘡、口腔潰瘍、唇炎、口腔黏膜紅斑和舌頭潰瘍

h. 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、胃腸道疼痛、腹部壓痛和上腹部不適

i. 包括關節痛、肌痛、背痛、四肢疼痛、骨痛、頸部疼痛、肌肉骨骼疼痛、關節炎、肌肉骨骼胸疼痛、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、下頸疼痛

j. 包括食慾減退及易有飽足感

k. 包括蛋白尿、尿蛋白陽性、血紅素尿

l. 包括泌尿道感染、膀胱炎和腎盂腎炎

m. 包括肢端紅腫症、手掌紅斑、足底紅斑和皮膚反應

n. 包括皮疹、斑丘疹、瘡疹、紅疹、斑疹、膿皰型皮炎、丘疹、水泡疹和用藥部位皮膚

表 11：在治療 EC 的 Study 309 中，Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療之病人，較基期惡化 ^a 之檢驗數值異常，其發生率 ≥ 20% (所有等級) 或發生率 ≥ 3% (第 3-4 級)				
臨床實驗室檢驗 ^b	Lenvima® 20 mg 併用 Pembrolizumab 200 mg N=406		Doxorubicin 或 Paclitaxel N=388	
	所有級別 ^c (%)	3-4 級 (%)	所有級別 ^c (%)	3-4 級 (%)
化學				
高三酸甘油酯血症	69	7	43	2

低蛋白血症	61	3	42	2
天門冬氨酸轉胺酶(AST)增加	58	9	22	1
高血糖	57	8	45	4
低血鎂	54	7	33	4
丙氨酸轉胺酶(ALT)增加	53	8	21	1
高膽固醇血症	53	3	22	1
低血鈉	47	14	27	7
鹼性磷酸酶升高	43	4	19	1
低血鈣	40	4	20	2
脂肪酶增加	35	14	12	4
肌酸酐增加	35	4	17	2
低血鉀	34	11	23	5
低血磷	25	8	18	4
澱粉酶增加	25	7	7	1
高血鉀	24	2	13	2
肌酸激酶增加	20	3	6	0
膽紅素增加	19	3	6	2
血液學				
淋巴球減少	51	17	65	22
血小板低下	51	7	30	5
貧血	50	8	84	16
白血球減少	44	3	83	42
嗜中性白血球低下	33	6	75	57
a. 較基期至少增加 1 級				
b. 實驗室異常的百分比是根據具有每個參數的基線值和至少一個基線後實驗室測量值的病人數：LENVIMA/pembrolizumab(範圍：312 至 404 位病人)和 doxorubicin 或 paclitaxel (280 至 380 位病人)。				
c. 根據 NCI CTCAE v4.03 分級				

6.2 上市後經驗

下列不良反應是在 Lenvima®上市後發現的。因為這些自願性通報的不良反應是來自未知人數的群體，無法確切評估其發生率或與藥物的因果關係。

胃腸消化系統：胰臟炎、澱粉酶增加

全身性：傷口癒合功能受損

肝膽系統：膽囊炎

腎臟及泌尿系統：腎病症候群

血管：動脈(包括主動脈)瘤、剝離及破裂

➢ 曾有病人(無論是否具高血壓病史)使用全身性投予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤(含破裂)和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具相關風險因子如高血壓或動脈瘤病史等。

7. 藥物交互作用

7.1 延長 QT 間隔之藥物

Lenvima®已被通報會延長 QT/QTc 間隔。應避免 Lenvima®併用已知可能會延長 QT/QTc 間隔之藥物[*參閱警語及注意事項(5.9)*]。

8. 特殊族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

依據作用機轉及動物生殖試驗數據，懷孕婦女使用 Lenvima®會對胎兒造成傷害[*參閱臨床藥理學 (II.1)*]。動物生殖試驗中，於大鼠及兔子器官發展時期口服給予 Lenvatinib，其劑量低於人體建議劑量時，會導致胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性(*參閱數據*)。對於藥物相關的風險，目前無人體試驗數據。應告知懷孕婦女，其對胎兒之潛在風險。

於美國一般群體中，臨床上確認懷孕而發生嚴重新生兒缺陷或流產之預估背景風險分別為 2-4%及 15-20%。

數據

動物試驗數據

在胚胎發育試驗中，懷孕大鼠於器官發展時期口服給予 lenvatinib mesilate，劑量≥ 0.3 mg/kg 時 [以體表面積(BSA)計算的相當於臨床建議劑量 24 mg 之 0.14 倍]，會導致與劑量相關的胎兒平均體重下降、胎兒骨化延遲，以及和劑量相關的胎兒外部(頂骨水腫和尾部異常)、內臟和骨骼異常增加。在 1.0 mg/kg/day 之劑量時(以 BSA 計算約相當於臨床建議劑量 24 mg 之 0.5 倍)，可觀察到著床後流產超過 80%。

懷孕兔子於器官發展時期每日口服給予 lenvatinib mesilate，劑量大於或等於 0.03 mg/kg 時(以體表面積計算約相當於臨床建議劑量 24 mg 之 0.03 倍)，會導致胎兒外部(短尾)、內臟(食道後鎖骨下動脈)和骨骼異常。在 0.03 mg/kg 的劑量下亦可觀察到著床後流產增加，其中含一例胎兒死亡。Lenvatinib 會促使兔子流產，劑量 0.5 mg/kg/day 時(以 BSA 計算約相當於臨床建議劑量 24 mg 之 0.5 倍)，會導致約三分之一的兔子晚期流產。

8.2 哺乳

風險摘要

Lenvima®尚未知是否會分泌於人類乳汁中，然而，lenvatinib 及其代謝物會分泌至大鼠乳汁中且其濃度高於母體血漿內的濃度(*參閱數據*)。因為 Lenvima®可能對哺餵之嬰兒造成嚴重不良反應，須告知婦女使用 Lenvima®治療期間及服用最後一個劑量後至少 1 周需停止哺乳。

數據

動物試驗數據

對哺乳中的 Sprague Dawley 大鼠投與放射性標記之 lenvatinib 後，乳汁內 lenvatinib 相關的放射活性較母體血漿約高出 2 倍(依據 AUC)。

8.3 具生育能力的女性和男性

驗孕

有生育能力的婦女在開始 Lenvima®治療前須確認懷孕狀態[*參閱特殊族群使用(8.1)*]。

避孕

依據其作用機轉，懷孕婦女使用 Lenvima®會對胎兒造成傷害[*參閱特殊族群使用(8.1)*]。

婦女

應告知有生育能力的婦女於 Lenvima®治療期間及服用最後一個劑量後至少 30 天應採取有效之避孕措施。

不孕

Lenvima®可能會損害具生育能力的男性及女性生育力[*參閱非臨床毒理學(12.1)*]。

8.4 小兒使用

小兒病人使用 Lenvima®之安全性及療效尚未確立。

幼年動物數據

幼年大鼠於出生後第 21 天起(約相當於人類 2 歲幼童)，每日口服給予 lenvatinib mesilate 持續 8 週，使用劑量為 2 mg/kg 或以上(約為臨床建議劑量 24 mg 下 AUC 人體暴露量的 1.2 至 5 倍)，會導致生長遲緩(體重增加量減少、進食減少以及股骨和脛骨的寬度和/或長度減少)，以及繼發性身體發育延遲和生殖器官未成熟。在 4 週的恢復期後，股骨和脛骨長度減少的情形仍持續。整體而言，lenvatinib 於幼年和成年大鼠之毒性特性相似，即使所有劑量下的毒性(含斷牙)以及 10 mg/kg/day 劑量下的死亡率(歸因於原發性十二指腸病灶)於幼年大鼠的發生時間較早。

8.5 老年人使用

在 SELECT 試驗接受 Lenvima®治療的 261 位分化型甲狀腺癌病人中，45%為 65 歲以上，11%為 75 歲以上。未觀察到這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面的整體差異。

在 CLEAR 試驗接受 Lenvima®併用 pembrolizumab 治療的 352 位腎細胞癌病人中，45%為 65 歲以上，13%為 75 歲以上。未觀察到這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面的整體差異。65 歲以上的病人因不良反應而停用 Lenvima®的比例較高。

在 Study 205 接受 Lenvima®併用 everolimus 治療的 62 位腎細胞癌病人中，36%為 65 歲以上。因樣本數少而難以確立結論，但這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面，整體上並無差異。

在 REFLECT 試驗接受 Lenvima®治療的 476 位肝細胞癌病人中，44%為 65 歲及以上，12%為 75 歲及以上。在 65 歲以上的病人和年輕受試者之間，未觀察到安全性或療效方面的整體差異。而 75 歲及以上的病人顯現對 Lenvima®的耐受性減低。

在 Study 309 中接受 Lenvima®併用 pembrolizumab 治療的 406 位子宮內膜癌(EC)成年病人中，201 人(50%)為 65 歲及以上。與其他年齡相較，較多 75 歲以上的受試者發生與藥品相關的嚴重不良反應、死亡、及 Lenvima®停止治療。

8.6 腎功能不全

輕度(CLcr 60-89 mL/min)或中度(CLcr 30-59 mL/min)腎功能不全病人母須調整劑量。Lenvatinib 的濃度在重度(CLcr 15-29 mL/min)腎功能不全之 DTC、RCC 或子宮內膜癌病人中可能會增高。重度腎功能不全之 RCC、DTC 或子宮內膜癌病人應降低 lenvatinib 劑量[*參閱用法用量(2.7)*]。重度腎功能不全之 HCC 病人無使用 Lenvima®之建議劑量。Lenvima®尚未對末期腎臟病病人進行研究[*參閱警語及注意事項(5.5)*]及*臨床藥理學 (II.2)*]。

8.7 肝功能不全

輕度(Child-Pugh A)肝功能不全之 HCC 病人母須調整劑量；中度及重度肝功能不全之 HCC 病人無使用 Lenvima®之建議劑量。

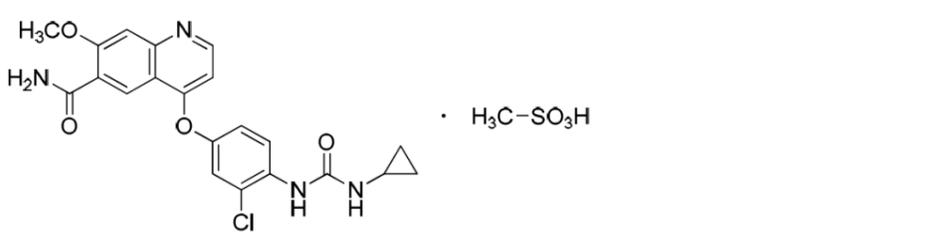
輕度或中度肝功能不全之 DTC、RCC 或子宮內膜癌病人(Child-Pugh A or B)母須調整劑量。Lenvatinib 的濃度在重度肝功能不全(Child-Pugh C)之 DTC、RCC 或子宮內膜癌病人中可能會增高。重度肝功能不全之 RCC、DTC 或子宮內膜癌病人應降低 lenvatinib 劑量[*參閱用法用量(2.8)*]及*臨床藥理學(II.2)*]。

9. 過量

由於 lenvatinib 對於血漿蛋白有高度結合力，因此可預期無法以透析排除[*參閱臨床藥理學(II.2)*]。曾發生病人口服 Lenvima®單一劑量 120 mg 因而多重器官衰竭導致死亡。

10. 描述

Lenvima®是一種 kinase 抑制劑，成分為 lenvatinib 含有 mesilate 鹽基。化學名為 4-[3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide methanesulfonate。分子式為 C₂₁H₁₉ClN₄O₄•CH₄O₃S，含 mesilate 鹽基之分子量為 522.96。Lenvatinib mesilate 的化學結構式為：



Lenvatinib mesilate 為白色至偏淡黃色的粉末。微溶於水且幾不溶於乙醇(無水)。Lenvatinib mesilate 在 25°C 時的解離常數(pKa 值)為 5.05。分配係數(log P 值)為 3.3。

Lenvima®膠囊為口服服用，含有 4 mg 或 10 mg 之 lenvatinib，分別相當於 4.90 mg 或 12.25 mg 之 lenvatinib mesilate，其內含賦形劑如下：calcium carbonate、mannitol、microcrystalline cellulose、hydroxypropylcellulose、low-substituted hydroxypropyl cellulose 及 talc。此外，膠囊殼含有 hypromellose、titanium dioxide、ferric oxide yellow 及 ferric oxide red。印刷油墨之成分為 shellac、black iron oxide、potassium hydroxide 及 propylene glycol。

11. 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Lenvatinib 是一種激酶抑制劑，會抑制血管內皮生長因子(VEGF)受體 VEGFR1 (FLT1)、VEGFR2 (KDR)和 VEGFR3 (FLT4)之激酶活性。除了抑制一般細胞功能外，lenvatinib 還會抑制促病因性血管增生、腫瘤生長和癌症惡化相關的激酶活性，包括纖維母細胞生長因子(FGF)受體 FGFR1、2、3、4；血小板衍生生長因子受體 (PDGFRα)、KIT 和 RET。Lenvatinib 在依賴 FGFR 訊息活化的肝細胞株中具有抗增生的活性，同時抑制 FGF 受體 2α 受質(FRS2α)之磷酸化。

在同源小鼠腫瘤模式中，lenvatinib 會減少腫瘤關聯性巨噬細胞，增加活化的毒殺性 T 細胞，並顯示 lenvatinib 併用抗 PD-1 單株抗體比單獨使用其中任一治療的抗腫瘤活性更強。

Lenvatinib 與 everolimus 的併用能增強抗血管新生及抗腫瘤的效果，其效果在體外試驗中能減少人類內皮細胞的增生、血管生成及 VEGF 的訊息傳遞，以及在小鼠異種移植研究模型中，合併使用比單獨使用更縮小人類腎細胞癌的腫瘤體積而得以證實。

11.2 藥動學

對有固態腫瘤之病人投予單一劑量和多劑量之 Lenvima® 每日一次，於 3.2 mg(臨床建議劑量 24 mg 之 0.1 倍)至 32 mg (臨床建議劑量 24 mg 之 1.33 倍)的劑量範圍內，lenvatinib 最大血中濃度(C_{max})和濃度-時間曲線下面積(AUC)隨投予劑量成比例增加，蓄積指數(accumulation index)中位數為 0.96 (20 mg)至 1.54 (6.4 mg)。

吸收

通常在給藥後 1 至 4 小時到達血漿最高濃度 (T_{max})。

食物影響

高脂肪飲食(約 900 卡路里，其中 55%來自脂肪，15%來自蛋白質及 30%來自碳水化合物)不影響吸收程度，但會減慢吸收速率並延後 T_{max} 中位數 2 至 4 小時。

分佈

Lenvatinib 在濃度 0.3 至 30 µg/mL 於體外與人類血漿蛋白之結合率為 98%至 99%。Lenvatinib 在濃度 0.1 至 10 µg/mL 於體外之全血與血漿之濃度比為 0.59 至 0.61。在肝功能不全、腎功能不全和相匹配的健康受試者血漿中觀察到與 lenvatinib 濃度(0.2 至 1.2 µg/mL)無關之相似的血漿蛋白結合率(97%至 99%)。

排除

Lenvatinib 之末相排除半衰期約 28 小時。

代謝

Lenvatinib 在人體內的主要代謝途徑可分為酵素(CYP3A 和乙醯氧化酶)和非酵素方式。

排泄

單次投予放射性標記之 lenvatinib，10 天後約分別有 64%和 25%的放射性標記排除於糞便和尿液中。

特殊族群

年齡、性別和種族對擬似口服清除率(CL/F)無顯著影響。

腎功能不全之病人

對輕度(CLcr 60-89 mL/min)、中度(CLcr 30-59 mL/min)和重度(CLcr < 30 mL/min)腎功能不全受試者給予 24 mg 單一劑量後，與健康受試者比較以評估 lenvatinib 的藥動學。未對末期腎臟病人進行研究。腎功能不全受試者之 AUC_{0-inf} 與健康受試者相似。

肝功能不全之病人

對輕度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝功能不全受試者投予 Lenvima® 10 mg 單一劑量後，評估 lenvatinib 之藥動學。對重度肝功能不全(Child-Pugh C)受試者投予 5 mg 單一劑量後評估其藥動學。與肝功能正常之病人比較，輕度、中度和重度肝功能不全受試者依劑量校正的 lenvatinib AUC_{0-inf} 分別為 119%、107% 和 180%。

輕度肝功能不全之 HCC 病人的 lenvatinib 疑似口服清除率(apparent oral clearance)與中度肝功能不全之 HCC 病人相似。

體重

在 REFLECT 試驗中，體重< 60 kg 使用起始劑量 8 mg 和體重≥ 60 kg 使用起始劑量 12 mg 的 HCC 病人，兩組 lenvatinib 暴露量相當。

藥物交互作用試驗

其他藥物對 lenvatinib 之影響

CYP3A、P-gp 和BCRP 抑制劑：Ketoconazole (每日 400 mg 持續給予 18 天)會增加 lenvatinib (於第 5 天給予 5 mg 單一劑量)之 AUC 15% 及 C_{max} 19%。

P-gp 抑制劑：Rifampicin (600 mg 單一劑量)會增加 lenvatinib (24 mg 單一劑量)之 AUC 31% 及 C_{max} 33%。

CYP3A 和P-gp 誘導劑：Rifampicin (每日 600 mg 持續給予 21 天)會減少 lenvatinib (於第 15 天給予單一劑量 24 mg)之 AUC 18%，而 C_{max} 則無變化。

群體藥物動力學分析顯示，everolimus 和 pembrolizumab 均不會顯著的影響 lenvatinib 之藥物動力學。

運輸蛋白之體外試驗：Lenvatinib 是 P-gp 和 BCRP 之受質，但不是有機陰離子運輸蛋白(OAT)1、OAT3、有機陰離子運輸多胜肽(OATP) 1B1、OATP1B3、有機陽離子運輸蛋白(OCT) 1、OCT2、多重藥物及毒素排除蛋白 1 (MATE)1、MATE2-K 或膽鹽輸出幫浦(BSEP)之受質。

Lenvatinib 對其他藥物之影響：

CYP2C8 受質：Lenvatinib 和 repaglinide 之間無預計顯著的藥物交互作用風險。

CYP3A4 受質：Lenvatinib 與 midazolam 併用對於 midazolam 之藥物動力學無臨床相關影響。

群體藥物動力學分析顯示，lenvatinib 不會顯著影響 everolimus 抑或是 pembrolizumab 之藥物動力學。

CYP 或 UDP-葡萄糖醛酸轉移酶UDP-glucuronosyl-transferase，UGT)受質之體外試驗：Lenvatinib 會抑制 CYP2C8、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A。Lenvatinib 不會抑制 CYP2A6 和 CYP2E1。Lenvatinib 會誘導 CYP3A，但不會誘導 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C9。

Lenvatinib 於體外會抑制 UGT1A1、UGT1A4 和 UGT1A9，但根據酶在胃腸道組織中的表現，lenvatinib 於體內可能只會抑制 UGT1A1。Lenvatinib 不會抑制 UGT1A6、UGT2B7 或乙醯氧化酶。Lenvatinib 不會誘導 UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 或 UGT2B7。

藥物運輸蛋白系統受質之體外試驗：

Lenvatinib 於體內並無抑制 MATE1、MATE2-K、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、OATP1B1 或 OATP1B3 之能力。

12. 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力受損

Lenvatinib 未進行致癌性試驗。Lenvatinib mesilate 於體外細菌回復突變(Ames)試驗中未發現致突變性。Lenvatinib 於小鼠體外之淋巴瘤胸腺核苷激酶(lymphoma thymidine kinase assay)試驗及大鼠體內之骨髓微核試驗(micronucleus assay)中不會造成染色體斷裂。

未於動物進行特定試驗評估 lenvatinib 對生育力的影響。然而，以大鼠、猴子及犬為對象進行的一般毒理試驗顯示 lenvatinib 可能會損害生育力。雄犬於 lenvatinib 暴露量約相當於 0.02 至 0.09 倍(依每日一次 24 mg 臨床建議劑量之 AUC 計算)時，會造成睪丸生精上皮(semiferous epithelium)細胞減少及副睪丸生精上皮細胞剝離。猴子及大鼠於暴露量分別為 0.2 至 0.8 倍和 10 至 44 倍(依每日一次 24 mg 臨床建議劑量之 AUC 計算)時，會造成卵巢濾泡閉鎖。此外，猴子在 lenvatinib 暴露量低於每日一次 24 mg 人體臨床建議劑量時，發生月經週期下降。

13. 臨床試驗

13.1 分化型甲狀腺癌 (DTC)

一項多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(SELECT NCT01321554)，以 392 位局部復發或轉移性放射性碘治療無效之分化型甲狀腺癌病人為對象，且經由獨立放射審查其放射影像，確認隨機分配前 12 個月內疾病已惡化。放射性碘(RAI)治療無效之定義為一個或多個可測量病灶以 RAI 掃描未攝入碘，亦或雖然攝入碘並使用放射碘(RAI)治療 12 個月內仍惡化，或累積 RAI 活性> 600 mCi 或 22 GBq，並且最後一次劑量於進入試驗至少 6 個月前投予。病人隨機分配至接受 Lenvima® 24 mg 每日一次(n = 261)或安慰劑(n = 131)直到疾病惡化。隨機分配是依據地理區域，先前的 VEGF/VEGFR 標靶治療和年齡分層。主要療效指標是藉由盲目且獨立放射影像檢查依固態腫瘤評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 版判定之無惡化存活期(PFS)。病人退出試驗的隨機分配期之前，須經由獨立審查確認其疾病惡化。其他療效指標包括客觀反應率(ORR)和整體存活期(OS)。安慰劑組的病人經由獨立審查確認疾病惡化時，可使用 lenvatinib 治療。

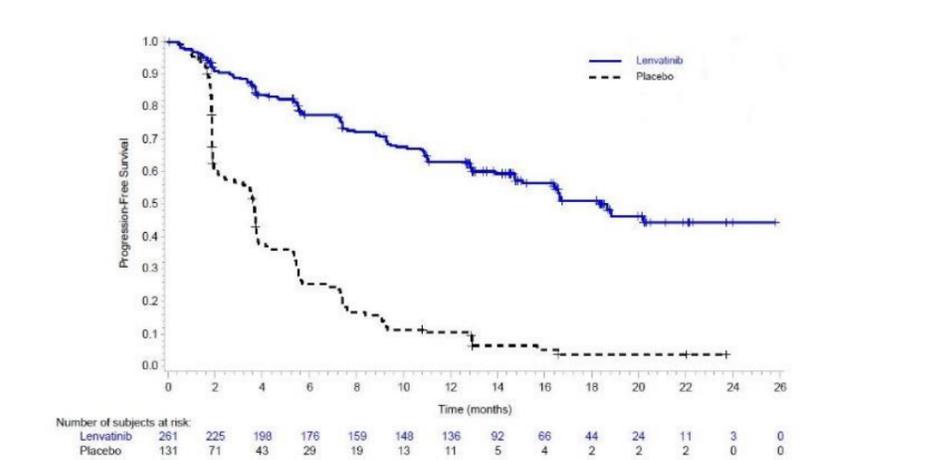
392 位隨機分組之病人中，51% 為男性，年齡中位數為 63 歲，40% 年齡為 65 歲或以上，79% 為白人，54% 病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)表現狀態(PS)評分為 0，24% 先前接受過 1 次 VEGF/VEGFR 標靶治療。99% 的病人出現轉移現象：肺 89%，淋巴結 52%，骨骼 39%，肝臟 18%，及腦 4%。依組織學診斷分為乳突性甲狀腺癌(66%)及濾泡性甲狀腺癌(34%)，而濾泡性甲狀腺癌中包括 44% Hürthle 細胞和 11% 透明細胞等亞型。Lenvima® 組病人中，有 67% 以任一種 RAI 掃描顯示未攝入碘，而安慰劑組則是 77%。此外，59% 的 Lenvima® 組病人和 61% 的安慰劑組病人，依據 RECIST 1.1 於先前 ¹³¹I 治療的 12 個月內惡化；19.2% 的 Lenvima® 組病人和 17.6% 的安慰劑組病人，先前接受 ¹³¹I 累積活性> 600 mCi 或 22 GBq，並且最後一次劑量於進入試驗至少 6 個月前投予。進入試驗前之累積 RAI 活性中位數為 350mCi (12.95 GBq)。

與安慰劑組病人比較，Lenvima® 治療組病人無惡化存活期(PFS)之延長有顯著統計意義(表 14 及圖 1)。確認疾病惡化後，隨機分配至安慰劑組的病人中有 83% 交叉分配至接受 Lenvima® 開放性治療。

表 14：在 SELECT 試驗中，分化型甲狀腺癌之療效結果		
	Lenvima® N = 261	安慰劑 N = 131
無惡化存活期(PFS)^a		
事件數(%)	107 (41)	113 (86)
疾病惡化	93 (36)	109 (83)
死亡	14 (5)	4 (3)
PFS 月數中位數 (95% CI)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
風險比 (95% CI) ^b	0.21 (0.16, 0.28)	
P 值 ^c	<0.001	
客觀反應率^a		
客觀反應率	65%	2%
(95% CI)	(59%, 71%)	(0%, 4%)
完全反應	2%	0%
部分反應	63%	2%
P 值 ^d	<0.001	
整體存活期(OS)^a		
死亡數(%)	71 (27)	47 (36)
OS 月數中位數 (95% CI)	NE (22.1, NE)	NE (20.3, NE)
風險比 (95% CI) ^b	0.73 (0.50, 1.07)	

P 值 ^b	0.10
^a 獨立放射影像檢查	
^b Cox 比例風險模型評估是依地區(歐洲 vs 北美 vs 其他)，年齡組(≤ 65 歲 vs > 65 歲)和先前的 VEGF/VEGFR 標靶治療(0 次 vs 1 次)分層	
^c 對數等級檢定是依地區(歐洲 vs 北美 vs 其他)，年齡組(≤ 65 歲 vs > 65 歲)和先前的 VEGF/VEGFR 標靶治療(0 次 vs 1 次)分層	
^d Cochran-Mantel-Haenszel 卡方檢定	
^e NE =未評估	

圖 1：SELECT 試驗中無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線



13.2 腎細胞癌(RCC)

併用 pembrolizumab，用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療(CLEAR 試驗)

在一項多中心、開放性、隨機分配試驗(CLEAR; NCT02811861)中，針對 1069 位具亮細胞部分(Clear cell component)的晚期腎細胞癌病人之第一線治療，評估 Lenvima® 併用 pembrolizumab 之療效。病人的收錄不受 PD-L1 腫瘤表現狀態限制。排除有自體免疫疾病或有免疫抑制需要的病況之病人。隨機分配依地理區域(北美和西歐 vs. 其他地區)及史隆凱特林紀念癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center，MSKCC)預後分組(有利的(favorable)、中等的(intermediate)及劣等的(poor)風險)分層。

病人隨機分配至每日口服一次 Lenvima® 20 mg 併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg 組(n=355)、或每日口服一次 Lenvima® 18 mg 併用每日口服一次 everolimus 5 mg 組(n=357)、或每日口服一次 sunitinib 50 mg (治療 4 周後停藥 2 周)組(n=357)。持續治療直到發生無法接受之毒性或試驗主持人認定並經由獨立影像審查委員會(IRC)依 RECIST 1.1 確認之疾病惡化。

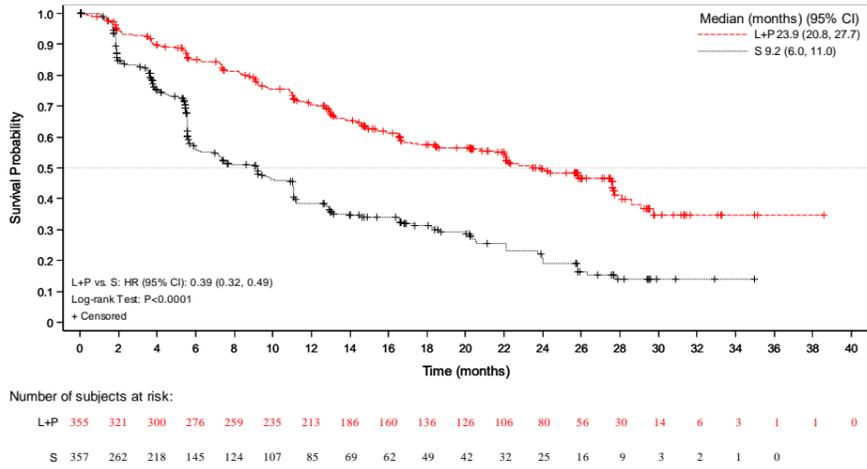
在依 RECIST 定義之疾病惡化後，若病人臨床表現穩定並經試驗主持人考量具臨床效益，則可允許使用 Lenvima® 併用 pembrolizumab。Pembrolizumab 可持續使用最長 24 個月；Lenvima® 可持續使用超過 24 個月。在基期時進行腫瘤狀態評估，然後每 8 週評估一次。

整體臨床試驗的族群特性為：年齡中位數為 62 歲(範圍：29-88 歲)，其中 42% 為 65 歲或以上；75% 為男性；74% 為白人、21% 為亞洲人、1% 為黑人、2% 為其他種族；18% 和 82% 的病人於基期的 KPS 分別為 70-80 和 90-100；依國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫(International Metastatic RCC Database Consortium; IMDC)風險等級分類之病人分布 33% 為有利的(favorable)、56% 為中等的(intermediate)及 10% 為劣等的(poor)；依 MSKCC 風險等級分類 27% 為有利的(favorable)、64% 為中等的(intermediate)及 9% 為劣等的(poor)；病人常見的轉移部位為肺臟(68%)、淋巴結(45%)和骨頭(25%)。

主要療效指標為獨立影像審查委員會(IRC)依 RECIST 1.1 評估之 PFS。次要評估指標包括 OS 和 ORR。相較於 sunitinib，Lenvima® 併用 pembrolizumab 在 PFS、OS、ORR 具有統計上顯著的改善。中位整體存活追蹤時間為 26.6 個月，CLEAR 試驗的療效結果總結請參閱表 15 及圖 2、圖 3。在預定的次族群分析、依 MSKCC 預後分組及 PD-L1 腫瘤表現狀態中，均觀察到具有一致的結果。

表 15：以獨立影像審查委員會評估腎細胞癌的療效結果 (CLEAR 試驗)		
評估指標	LENVIMA 20 mg 併用 Pembrolizumab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	160 (45%)	205 (57%)
疾病惡化	145 (41%)	196 (55%)
死亡	15 (4%)	9 (3%)
PFS 月數中位數 (95% CI) ^a	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.39 (0.32, 0.49)	
P 值 ^c	<0.0001	
整體存活期 (OS)		
死亡數 (%)	80 (23%)	101 (28%)
OS 月數中位數 (95% CI)	NR (33.6, NE)	NR (NE, NE)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.66 (0.49, 0.88)	
P 值 ^c	0.0049	
客觀反應率(已確認)		
客觀反應率 (%)	252 (71%)	129 (36%)
(95% CI)	(66, 76)	(31, 41)
完全反應 (%)	16%	4%
部分反應 (%)	55%	32%
P 值 ^d	<0.0001	
腫瘤評估依據 RECIST 1.1。客觀反應率只納入已確認之反應。		
數據截止日：2020 年 8 月 28 日		
CI = 信賴區間; NE= 無法估算; NR= 未達到		
^a 四分位數是依據 Kaplan-Meier method		
^b 風險比是依據 Cox Proportional Hazards Model，以治療組別為因子。Ties 是使用 Efron method。		
^c 在 IxRS 依地理區域(區域 1：西歐和北美，區域 2：其他地區)及 MSKCC 預後分組(有利的、中等的及劣等的風險)分層。雙邊分析的 p 值依照 stratified log-rank test.		
^d Nominal p-value。在先前預定的 ORR 最終分析中(中位追蹤時間 17.3 個月)，相較於 sunitinib，Lenvima® 併用 pembrolizumab 具有統計上顯著的優勢 (勝算比: 3.84 (95% CI: 2.81, 5.26)，p 值 <0.0001)。		

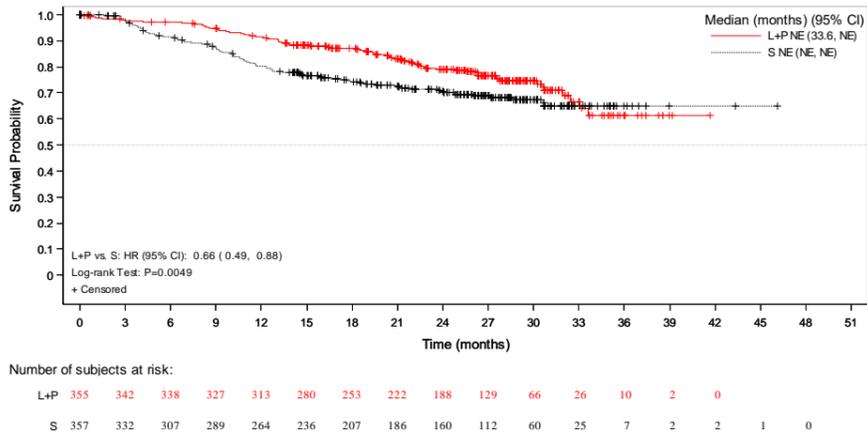
圖 2：CLEAR 試驗中無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線



L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib.

數據截止日：2020 年 8 月 28 日

圖 3：CLEAR 試驗中整體存活期 Kaplan-Meier 曲線



L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib. NE = Not estimable.

數據截止日：2020 年 8 月 28 日

併用 everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC) (Study 205)

在一項多中心、隨機分配(1:1:1)之臨床試驗中(Study 205; NCT01136733)，以 153 位先前接受過抗血管新生治療之晚期或轉移性腎細胞癌病人為對象。病人以 1:1:1 隨機分配至接受 Lenvima® 18 mg 每日口服一次併用 everolimus 5 mg 每日口服一次、Lenvima® 24 mg 每日口服一次或 everolimus 10 mg 每日口服一次之治療。病人須經組織學明確認定為亮細胞腎細胞癌且 ECOG PS 0 或 1。病人依據血色素值 (男性：≤或> 13 g/dL；女性：≤或> 11.5 g/dL)及校正血清鈣(≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL)分層。主要療效指標是試驗主持人依 RECIST 1.1 版判定之無惡化存活期。

101 位隨機分配至 Lenvima®併用 everolimus 治療組或 everolimus 治療組之病人中，72%為男性，年齡中位數為 60 歲，31%年齡大於 65 歲，96%為白人，95%的病人出現轉移現象，5%病人為手術無法切除之晚期疾病。所有病人的基期 ECOG 表現狀態評分皆為 0 (54%)或 1 (46%)，且兩組之分布情形相似。依 MSKCC 之有利的(favorable)、中等的(intermediate)及劣等的(poor)風險分類可觀察到，Lenvima®併用 everolimus 治療組病人分別為 24%、37%和 39%，而 everolimus 治療組病人分別為 24%、38%和 38%。

Study 205 的療效結果總結請參閱表 16 及圖 4、圖 5。回溯性獨立放射審查證實合併治療對無惡化存活期(PFS)的效果，Lenvima®併用 everolimus 治療組相對於 everolimus 治療組之風險比(HR)為 0.43 (95% CI: 0.24, 0.75)。

表 16：在 Study 205 中，試驗主持人評估之腎細胞癌療效結果		
	Lenvima® 18 mg 併用 Everolimus 5 mg N=51	Everolimus 10 mg N=50
無惡化存活期(PFS)^a		
事件數(%)	26 (51)	37 (74)
疾病惡化	21 (41)	35 (70)
死亡	5 (10)	2 (4)
PFS 月數中位數 (95% CI)	14.6 (5.9, 20.1)	5.5 (3.5, 7.1)
風險比 (95% CI) ^b	-	
Lenvima® 併用 Everolimus vs Everolimus	0.37 (0.22, 0.62)	
整體存活期(OS)^c		
死亡數(%)	32 (63)	37 (74)
OS 月數中位數 (95% CI)	25.5 (16.4, 32.1)	15.4 (11.8, 20.6)
風險比(95% CI) ^b	-	
Lenvima®併用 Everolimus vs Everolimus	0.67 (0.42, 1.08)	
客觀反應率(已確認)		
客觀反應率(%)	19 (37)	3 (6)
(95% CI)	(24, 52)	(1, 17)
完全反應(%)	1 (2)	0
部分反應(%)	18 (35)	3 (6)
依據 RECIST v1.1 版評估腫瘤之惡化，但客觀反應率只納入已確認之反應。數據截止日：2014 年 6 月 13 日。 CI =信賴區間		
^a 點估計值是依據 Kaplan-Meier method，95% CI 是依據 Greenwood formula，並使用重對數變換。		
^b 風險比是依據分層之 Cox 回歸模型，以治療方式為共變數因子，依血色素值及校正血清鈣分層。		
^c 數據截止日：2015 年 7 月 31 日。		

圖 4：Study 205 中無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線

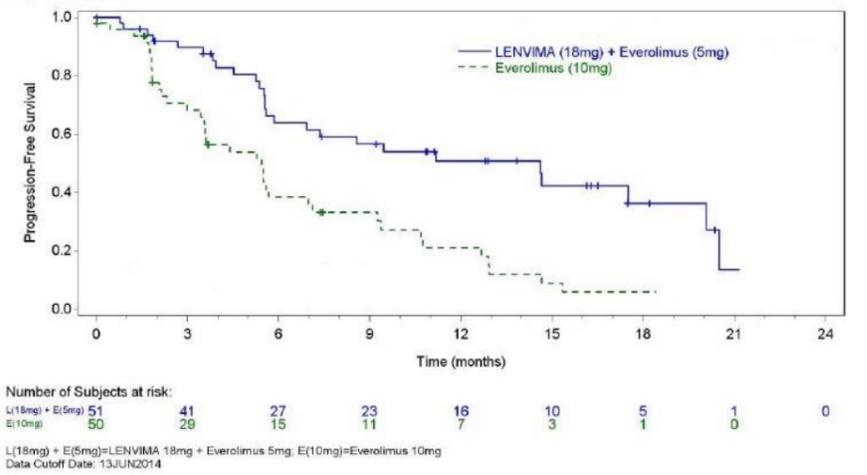
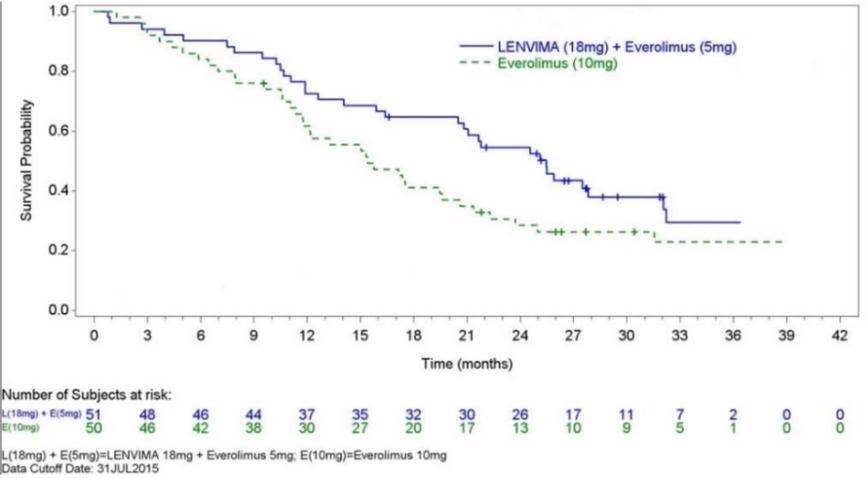


圖 5：Study 205 中整體存活期 Kaplan-Meier 曲線



13.3 肝細胞癌

在一項隨機分配、開放性多中心之臨床試驗(REFLECT; NCT01761266)中，以罹患無法手術切除之肝細胞癌且先前未接受過治療的病人為對象，評估 Lenvima®治療肝細胞癌之療效。該試驗受試者之納入條件為：罹患肝細胞癌分級為 Child-Pugh A 及巴塞隆納臨床肝癌(BCLC)分期 C 或 B 之成人、病人無法以局部肝臟為導向進行治療(local liver-directed therapy)、ECOG PS 為 0 或 1、病人未曾接受過肝細胞癌之全身性治療，且根據 mRECIST，病人至少有 1 個可測量的標靶病灶。

病人被隨機分配至接受 Lenvima®每日口服一次(基期體重≥ 60 kg 者服用 12 mg，基期體重< 60 kg 者服用 8 mg)，或 sorafenib 400 mg 每日口服二次之治療，直到放射診斷結果顯示疾病惡化或發生無法接受之毒性則停藥。病人是依據地理區域(西方或亞太地區)、肉眼可見的門靜脈侵犯(MPVI)或肝外擴散(EHS)之存在(是或否)、ECOG PS (0 或 1)和體重(< 60 kg 或 ≥ 60 kg)等條件分層。主要療效指標為整體存活期(OS)。REFLECT 試驗設計為呈現 Lenvima®治療組之整體存活期(OS)不劣於 sorafenib 治療組。其它療效指標是依 mRECIST 判定之無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

總計 954 位病人中，其中 478 位被隨機分配至 Lenvima®治療組，而 476 位被隨機分配至 sorafenib 治療組。受試者群體的人口學資料為：年齡中位數為 62 歲(範圍：20-88 歲)；84%為男性；69%為亞洲人而 29%為白人；63%之 ECOG PS 為 0；69%之體重≥ 60 kg。在 590 位(62%)至少有一處遠端轉移的病人中，52%發生肺臟轉移、45%發生淋巴結轉移及 16%發生骨轉移。

70%病人有肉眼可見的門靜脈侵犯、肝外擴散或兩者皆有。79%病人的肝細胞癌分級為 Child-Pugh A 及 BCLC 分期 C，21%病人的肝細胞癌分級則為 Child-Pugh A 及 BCLC 分期 B。75%病人在基期有經放射診斷證明之肝硬化。試驗主持人所紀錄的肝細胞癌主要風險因子為 B 型肝炎(50%)、C 型肝炎(23%)、飲酒(6%)、其他(7%)及未知(14%)。

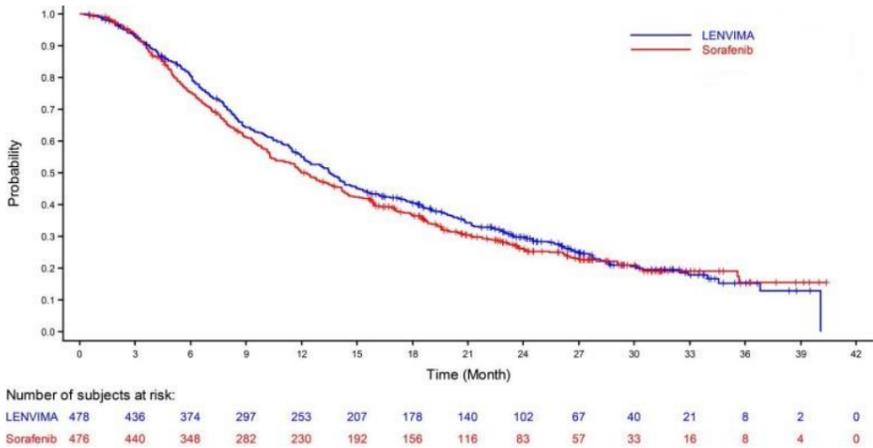
REFLECT 試驗證明，在整體存活期(OS)方面，Lenvima®不劣於 sorafenib。REFLECT 試驗並未證明隨機分配至 Lenvima®治療組病人的整體存活期(OS)，與 sorafenib 治療組相比，具顯著統計意義之改善。在無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)方面，Lenvima®治療組相對於 sorafenib 治療組具有顯著統計意義之優勢。

療效結果總結請參閱表 17 和圖 6。

表 17：在 REFLECT 試驗中，肝細胞癌之療效結果		
	Lenvima® N = 478	Sorafenib N = 476
整體存活期		
死亡數(%)	351 (73)	350 (74)
OS 月數中位數 (95% CI)	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.92 (0.79, 1.06)	
無惡化存活期(PFS)^b (mRECIST)		
事件數(%)	311 (65)	323 (68)
PFS 月數中位數 (95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
風險比 (95% CI)	0.64 (0.55, 0.75)	
P 值	<0.001	
客觀反應率^b (mRECIST)		
客觀反應率	41%	12%
完全反應, n (%)	10 (2.1)	4 (0.8)
部分反應, n (%)	184 (38.5)	55 (11.6)
95% CI	36%, 45%	10%, 16%
P 值	<0.001	
無惡化存活期(PFS)^b (RECIST 1.1)		
事件數(%)	307 (64)	320 (67)
PFS 月數中位數 (95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.9)
風險比 (95% CI)	0.65 (0.56, 0.77)	
客觀反應率^b (RECIST 1.1)		
客觀反應率	19%	7%
完全反應, n (%)	2 (0.4)	1 (0.2)
部分反應, n (%)	88 (18.4)	30 (6.3)
95% CI	15%, 22%	4%, 9%

表 17：在 REFLECT 試驗中，肝細胞癌之療效結果		
	Lenvima® N = 478	Sorafenib N = 476
CI = 信賴區間；ECOG PS = 美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態評分；HR = 風險比；OS = 整體存活期。		
a. 依據 Cox 回歸模型。Lenvatinib 相對於 sorafenib 的 HR 不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 為 1.08。		
b. 依據獨立放射學審查。		

圖 6：REFLECT 試驗中整體存活期 Kaplan-Meier 曲線



13.4 子宮內膜癌

在一項多中心、開放性、隨機分配、活性對照試驗(Study 309; NCT03517449)中，以 827 位晚期子宮內膜癌病人為對象，其先前曾經以任何形式接受過至少一種含鉑類化學藥物治療，包括前導性治療和輔助性治療，評估 Lenvima® 併用 pembrolizumab 之療效。排除有子宮內膜肉瘤(endometrial sarcoma)(包括癌肉瘤(carcinosarcoma))的病人，或有自體免疫疾病或免疫抑制需要的病況之病人。使用免疫組織化學(IHC)檢測法根據 MMR 狀態(dMMR 或 pMMR [非 dMMR])對隨機分組進行分層。對 pMMR 分層進一步根據 ECOG 表現狀態、地理區域和骨盆放射治療史進行分層。將病人隨機分配(1:1)至以下其中一治療組：

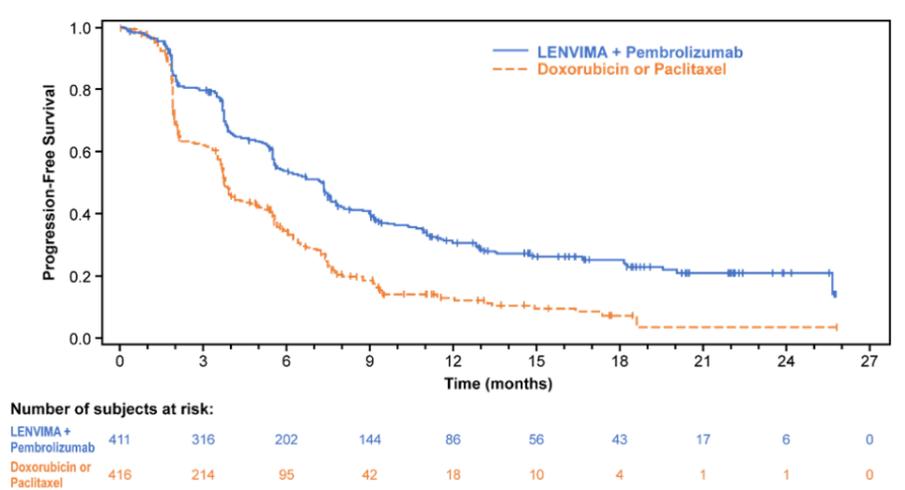
- 每日口服一次 Lenvima® 20 mg 併用每 3 週靜脈輸注一次 pembrolizumab 200 mg
- 試驗主持人所選擇的治療，包括每 3 週給予一次 doxorubicin 60 mg/m²、或每週給予一次 paclitaxel 80 mg/m²，治療 3 週/休息 1 週。

持續使用 Lenvima® 與 pembrolizumab 治療，直至 RECIST v1.1 定義的疾病惡化(已由 BICR 驗證)、無法耐受的毒性、或 pembrolizumab 最多持續 24 個月。在依 RECIST v1.1 定義之疾病惡化後，若病人經試驗主持人考量具臨床效益且耐受治療，則可允許治療。每 8 週評估一次腫瘤狀態。主要療效指標為 OS 和 PFS，由 BICR 依 RECIST v1.1 評估，修改後最多可追蹤 10 個目標病灶和每個器官最多 5 個目標病灶。其他療效指標包括 ORR 和 DOR，由 BICR 評估。

總計 827 位病人納入並隨機分配至 Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療組(n=411)或試驗主持人選擇的 doxorubicin (n=306)或 paclitaxel (n=110)治療組。臨床試驗的族群特性為：年齡中位數為 65 歲(範圍：30 到 86 歲)，其中 50% 為 65 歲或以上；61% 為白人、21% 為亞洲人和 4% 為黑人；59% 的 ECOG PS 為 0，41% 的 ECOG PS 為 1；84% 具有 pMMR 腫瘤狀態。組織學亞型為子宮內膜樣癌(endometrioid carcinoma) (60%)、漿液性癌(serous) (26%)、亮細胞癌(clear cell carcinoma) (6%)、混合型(5%)和其他(3%)。所有 827 位病人先前均曾經接受過子宮內膜癌的全身性治療：69% 接受過 1 種、28% 接受過 2 種、3% 接受過 3 種或更多種全身性治療。37% 病人先前僅接受過前導性治療和輔助性治療。

這項試驗的中位追蹤時間為 11.4 個月(範圍：0.3 到 26.9 個月)。該試驗顯示相較於試驗主持人選擇的 doxorubicin 或 paclitaxel 治療，隨機分配至 Lenvima® 併用 pembrolizumab 治療的病人在 OS 和 PFS 具有統計上顯著的優勢。該試驗也顯示在 ORR 具有統計上顯著的優勢。療效結果總結請參閱表 18、圖 7 和圖 8。

圖 8：Study 309 中無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線



14. 包裝與儲存方法

Lenvima® 膠囊 4 毫克為黃紅色膠囊體和黃紅色膠囊蓋之 hypromellose 硬膠囊，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 4 mg”之黑色標記。

Lenvima® 膠囊 10 毫克為黃色膠囊體和黃紅色膠囊蓋之 hypromellose 硬膠囊，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 10 mg”之黑色標記。

Lenvima® 膠囊 4 毫克之包裝為 2~1,000 粒鋁箔盒裝。

Lenvima® 膠囊 10 毫克之包裝為 4~1,000 粒鋁箔盒裝。

30°C 以下儲存。

15. 病人諮詢相關資訊

高血壓

應告知病人接受常規血壓監測，若血壓升高時須聯繫其醫療照護提供者[參閱警語及注意事項(5.1)]。

心臟功能障礙

應告知病人 Lenvima® 可能造成心臟功能障礙，若發生任何心臟功能障礙之臨床症狀時，須立即聯繫其醫療照護提供者[參閱警語及注意事項(5.2)]。

動脈血管堵塞

應告知病人若新發生胸痛或急性神經症狀(包括心肌梗塞或中風)時，應立即尋求醫療協助[參閱警語及注意事項(5.3)]。

肝毒性

應告知病人需要接受實驗室檢驗以監測其肝功能，並通報出現任何意味著肝毒性或肝衰竭相關的新症狀[參閱警語及注意事項(5.4)]。

蛋白尿及腎衰竭/腎功能不全

應告知病人需要接受定期實驗室檢驗以監測其腎功能和尿中蛋白[參閱警語及注意事項(5.5、5.6)]。

腹瀉

應告知病人何時開始標準的止瀉治療並維持足夠的水分，若無法維持足夠的水分，應通知醫療照護者[參閱警語及注意事項(5.7)]。

瘻管形成和胃腸道穿孔

應告知病人 Lenvima® 可能增加瘻管形成或胃腸道穿孔的風險，若發生嚴重腹痛時應立即尋求醫療協助[參閱警語及注意事項(5.8)]。

QTc 間隔延長

應告知有 QTc 間隔延長風險之病人須定期檢測 ECGs。應告知所有病人須接受實驗室檢驗以監測電解質[參閱警語及注意事項(5.9)]。

低血鈣

應告知病人低血鈣的風險，需要接受實驗室檢驗以監測鈣濃度，並可能需要補充鈣質[參閱警語及注意事項(5.10)]。

可逆性後腦白質病變症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)

應告知病人 RPLS 的徵候及症狀，若新發生 RPLS 或神經功能惡化時，須聯繫其醫療照護者[參閱警語及注意事項(5.11)]。

出血

應告知病人 Lenvima® 可能增加出血的風險，若發生出血或有重度出血症狀時，須聯繫其醫療照護提供者[參閱警語及注意事項(5.12)]。

促甲狀腺激素抑制作用失調/甲狀腺功能異常

應告知病人 Lenvima® 可能造成甲狀腺功能低下且於治療期間應規律監測其甲狀腺功能[參閱警語及注意事項(5.13)]。

傷口癒合功能受損

應告知病人 Lenvima® 可能導致傷口癒合功能受損，若有任何預定的手術應通知其醫療照護者[參閱警語及注意事項(5.14)]。

顎骨壞死

應告知病人維持良好口腔衛生習慣並於 Lenvima® 治療前及治療期間進行預防性的牙科治療。告知接受 Lenvima® 治療的病人，尤其是顎骨壞死的高風險病人，可以的話，應避免進行侵入性牙科治療且若有任何預定的牙科治療應告知其醫療照護提供者[參閱警語及注意事項(5.15)]。應告知病人若有顎骨壞死相關的徵候或症狀需立即聯繫其醫療照護提供者。

胚胎毒性

應告知有生育能力之婦女對於胎兒的潛在風險，若發現或疑似懷孕時，須聯繫其醫療照護提供者[參閱警語及注意事項(5.15)及特殊族群使用(8.1)]。

應告知有生育能力的婦女於 Lenvima® 治療期間及服用最後一個劑量後至少 30 天應採取有效之避孕措施[參閱特殊族群使用(8.3)]。

哺乳

應告知婦女使用 Lenvima® 治療期間及服用完最後一個劑量後至少 1 週應停止哺乳[參閱特殊族群使用(8.2)]。

	製造廠:	Kawashima Plant of Eisai Co., Ltd. 1, Kawashimatakeha-machi, Kakamigahara-shi, Gifu-ken, Japan
	藥商:	衛采製藥股份有限公司 台北市中山區長安東路一段 18 號 9 樓

修改日期：2022 年 02 月 10 日

依據 US PI (08/2021); CCDS v.11; 110年5月21日衛授食字第1101404925號函

圖 7：Study 309 中的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線

