

(Lenvatinib 製劑)

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)

Lenvima® 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患者。

### 1.2 腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC)

Lenvima® 適用於和 everolimus 併用治療曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌患者。

## 2. 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

### 2.1 分化型甲狀腺癌 (DTC) 的建議劑量

Lenvima® 每日建議劑量為 24 mg (兩粒 10 mg 膠囊加一粒 4 mg 膠囊)，每日一次，隨餐或空腹口服使用 [參閱臨床藥理學 (11.3)]。持續使用 Lenvima® 直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Lenvima® 須於每日同一時間服用。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。

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；參閱特殊族群使用 (8.8)]

### 2.2 腎細胞癌 (RCC) 的建議劑量

Lenvima® 每日建議劑量為 18 mg (一粒 10 mg 膠囊加兩粒 4 mg 膠囊)，併用 5 mg everolimus，每日一次，隨餐或空腹口服使用 [參閱臨床藥理學 (11.3)]。持續使用 Lenvima® 與 everolimus 直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Lenvima® 與 everolimus 須於每日同一時間服用。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。

### 2.3 服藥指示

Lenvima® 膠囊應整粒吞服，或將膠囊先溶解於小杯液體後服用。量取一大湯匙的水或蘋果汁於玻璃杯中後放入膠囊 (膠囊不需打開或壓碎)。將膠囊靜置於液體中至少 10 分鐘，攪拌至少 3 分鐘後，飲用液體。飲用後，再加入等量 (一大湯匙) 的水或蘋果汁於玻璃杯中，混勻後再飲用完剩餘的液體。

### 2.4 DTC 與 RCC 的劑量調整

表 1: 治療 DTC 與 RCC 時，須調整劑量的不良反應

不良反應	CTCAE 等級	調整方式	劑量降低與繼續治療的時機
高血壓	第 3 級 <sup>1</sup>	暫停治療	狀況改善至第 0、第 1 或第 2 級
	第 4 級	停藥	不可繼續治療
心臟功能異常	第 3 級	暫停治療	狀況改善至第 0、第 1 級或基期狀態

不良反應	CTCAE 等級	調整方式	劑量降低與繼續治療的時機
	第 4 級	停藥	不可繼續治療
動脈血管栓塞	任何等級	停藥	不可繼續治療
肝毒性	第 3 或第 4 級	暫停治療或停藥	若狀況改善至第 0-1 級或基期狀態，考慮以降低之劑量繼續治療
肝衰竭	第 3 或第 4 級	停藥	不可繼續治療
蛋白尿	24 小時蛋白尿 ≥ 2 g	暫停治療	狀況改善至 24 小時蛋白尿 < 2 g
腎病症候群	-----	停藥	不可繼續治療
噁心、嘔吐和腹瀉 <sup>2</sup>	第 3 級	暫停治療	狀況改善至第 0、第 1 級或基期狀態
嘔吐和腹瀉 <sup>2</sup>	第 4 級	停藥	不可繼續治療
腎衰竭或腎功能不全	第 3 或第 4 級	暫停治療或停藥	若狀況改善至第 0-1 級或基期狀態，考慮以降低之劑量繼續治療
胃腸道穿孔	任何等級	停藥	不可繼續治療
瘻管	第 3 或第 4 級	停藥	不可繼續治療
QTc 間隔延長	> 500 ms	暫停治療	狀況改善至 < 480 ms 或基期狀態
可逆性後腦白質病變症候群	任何等級	暫停治療或停藥	若狀況改善至第 0-1 級，考慮以降低之劑量繼續治療
出血	第 3 級	暫停治療	狀況改善至第 0-1 級
	第 4 級	停藥	不可繼續治療

<sup>1</sup> 已用最佳降血壓藥治療仍無效之第 3 級高血壓。

<sup>2</sup> 先對噁心、嘔吐或腹瀉給予醫療處置。已給予醫療處置仍無效之第 4 級嘔吐與腹瀉者，永久停藥。

請依照表 2 與表 3 之說明處置其他 DTC 與 RCC 的不良反應。

### DTC 的劑量調整建議

表 2: 以 Lenvima® 治療 DTC，發生持續且無法耐受的 2 級或第 3 級不良反應，或第 4 級檢驗數值異常之劑量調整建議<sup>a</sup>

不良反應	調整方式	調整劑量 <sup>b</sup>
第一次發生時	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	20 mg (兩粒 10 mg 膠囊)，每日口服一次

第二次發生時 <sup>c</sup>	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	14 mg (一粒 10 mg 膠囊加一粒 4 mg 膠囊)，每日口服一次
第三次發生時 <sup>c</sup>	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	10 mg (一粒 10 mg 膠囊)，每日口服一次

<sup>a</sup> 在中斷 Lenvima<sup>®</sup> 治療或降低劑量之前，應先對噁心、嘔吐或腹瀉給予醫療處置

<sup>b</sup> 依據先前的劑量，逐步降低劑量 (每日 24 mg、20 mg 或 14 mg)

<sup>c</sup> 參考其他需要調整劑量之相同或不同不良反應

#### DTC 之重度腎功能或肝功能不全病人

DTC 之重度腎功能不全病人 (經由 Cockcroft-Gault 公式計算之肌酸酐清除率 [CLcr] 少於 30 mL/min) 或重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C) 之建議劑量為 14 mg，每日服用一次 [參閱警語及注意事項 (5.4、5.6) 及特殊族群使用 (8.6、8.7)]。

#### RCC 的劑量調整建議

表 3：以 Lenvima<sup>®</sup> 治療 RCC，發生持續且無法耐受的 2 級或 3 級不良反應，或第 4 級檢驗數值異常之劑量調整建議<sup>a</sup>

不良反應	調整方式	調整劑量 <sup>b</sup>
第一次發生時	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	14 mg (一粒 10 mg 膠囊加一粒 4 mg 膠囊)，每日口服一次
第二次發生時 <sup>c</sup>	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	10 mg (一粒 10 mg 膠囊)，每日口服一次
第三次發生時 <sup>c</sup>	中斷治療，直到恢復至 0-1 級或是基期狀態	8 mg (兩粒 4 mg 膠囊)，每日口服一次

<sup>a</sup> 在中斷 Lenvima<sup>®</sup> 治療或降低劑量之前，應先對噁心、嘔吐或腹瀉給予醫療處置

<sup>b</sup> 依據先前的劑量，逐步降低劑量 (每日 18 mg、14 mg、10 mg 或 8 mg)

<sup>c</sup> 參考其他需要調整劑量之相同或不同不良反應

#### Everolimus 治療 RCC 的劑量調整建議

劑量調整建議請參閱 everolimus 的仿單。當發生只與 everolimus 有關的毒性時，停用、中斷治療或隔日使用 everolimus。當發生與 Lenvima<sup>®</sup> 及 everolimus 皆有關的毒性時，先降低 Lenvima<sup>®</sup> 的劑量、再降低 everolimus 的劑量。

#### 重度腎功能或肝功能不全之 RCC 病人

重度腎功能不全之 RCC 病人 (經由 Cockcroft-Gault 公式計算之肌酸酐清除率 [CLcr] 少於 30 mL/min) 或重度肝功能不全之 RCC 病人 (Child-Pugh C) 之建議劑量為 10 mg，每日服用一次 [參閱警語及注意事項 (5.4、5.6) 及特殊族群使用 (8.6、8.7)]。

### 3. 劑型及劑量

4 毫克硬膠囊：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 毫克硬膠囊：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 Study 1 中，接受 Lenvima<sup>®</sup> 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 73% 及 16% 通報高血壓 [參閱不良反應 (6.1)]。Lenvima<sup>®</sup> 治療組病人新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間為 16 天。Lenvima<sup>®</sup> 治療組病人之第 3 級高血壓發生率為 44%，安慰劑組則為 4%，Lenvima<sup>®</sup> 治療組病人之第 4 級高血壓發生率為小於 1%，安慰劑組則未發生。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 42% 及 10% 通報高血壓。Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間為 35 天。Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人之第 3 級高血壓發生率為 13%，everolimus 治療組病人則為 2%。Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人中，29% 的收縮壓 ≥ 160 mmHg，21% 的舒張壓 ≥ 100 mmHg [參閱不良反應 (6.1)]。

使用 Lenvima<sup>®</sup> 治療之前應先控制好血壓。以 Lenvima<sup>®</sup> 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。發生使用最佳降血壓藥物治療仍無效之第 3 級高血壓時，須暫停使用 Lenvima<sup>®</sup>；當高血壓控制到第 2 級以下 (包括 2 級) 時，則以降低之劑量繼續治療。發生危及生命之高血壓時，須停用 Lenvima<sup>®</sup> [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.2 心臟功能障礙

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima<sup>®</sup> 治療之病人有 7% 通報心臟功能障礙 (2% 為第 3 級以上 (含 3 級))；而安慰劑組之病人有 2% (無第 3 級以上)，心臟功能障礙之定義為左或右室功能減退、心臟衰竭或肺水腫。前述接受 Lenvima<sup>®</sup> 治療之病人中，多數案例 (14/17 例) 以心臟超音波評估顯示射血分率下降。在 Study 1 中，261 位接受 Lenvima<sup>®</sup> 治療之病人有 6 位 (2%) 以心臟超音波評估顯示射血分率下降超過 20%，而安慰劑組之病人則未發生。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 10% 及 6% 通報射血分率下降及心臟衰竭。3% Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人及 2% everolimus 治療組病人發生第 3 級事件。有 2 位 Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組之病人，以 MUGA 評估顯示為第 2 至第 4 級的左心室射血分率降低。

應監測病人心臟代償機能減退之臨床症狀和徵候。發生第 3 級心臟功能障礙時，須暫停使用 Lenvima<sup>®</sup>，直到狀況改善至第 0 級、第 1 級或是基期狀態。視心臟功能障礙的嚴重程度及持續時間，以降低之劑量繼續治療或是停用 Lenvima<sup>®</sup>。發生第 4 級心臟功能障礙時須停藥 [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.3 動脈血管堵塞

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima<sup>®</sup> 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 5% 及 2% 通報動脈血管堵塞。Lenvima<sup>®</sup> 治療組病人之 3 級以上 (含 3 級) 動脈血管堵塞發生率為 3%，安慰劑組則為 1%。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 2% 及 6% 通報動脈血管堵塞。Lenvima<sup>®</sup> + everolimus 治療組之病人，3 級以上 (含 3 級) 動脈血管堵塞發生率為 2%，everolimus 治療組則為 4%。

若發生動脈血管堵塞須停用 Lenvima<sup>®</sup>。發生動脈血管堵塞後繼續使用 Lenvima<sup>®</sup> 的安全性尚未確立，Lenvima<sup>®</sup> 未曾以過去 6 個月內曾發生動脈血管堵塞之病人為對象進行試驗 [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.4 肝毒性

在不同臨床試驗接受 Lenvima<sup>®</sup> 單一治療的 1160 位病人中，有 3 位病人通報肝衰竭 (含致命事件)，有 1 位病人通報急性肝炎。

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人有 4% 出現丙氨酸轉胺酶(ALT)升高，且有 5% 出現天門冬氨酸轉胺酶(AST)升高，其程度達第 3 級以上(含 3 級)。安慰劑組無任何病人發生第 3 級以上(含 3 級)的 ALT 或 AST 升高。

在治療 RCC 的 Study 2 中，ALT 及 AST 升高的發生率相似。在 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組之病人，有 3% 出現 ALT 升高，且有 3% 出現 AST 升高，其程度達第 3 級以上(含 3 級)。Everolimus 治療組之病人，有 2% 出現 ALT 升高，但無病人發生第 3 級以上(含 3 級)的 AST 升高。

使用 Lenvima® 治療之前應監測肝功能，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。發生第 3 級以上(含 3 級)肝功能不全時，須暫停使用 Lenvima®，直到狀況恢復至第 0 級至第 1 級或是基期狀態。視肝毒性的嚴重程度及持續時間，以降低之劑量繼續治療或是停用 Lenvima®。若發生肝衰竭須停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.5 蛋白尿

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 34% 及 3% 通報蛋白尿 [參閱不良反應 (6.1)]。Lenvima® 治療組病人之第 3 級蛋白尿發生率為 11%，安慰劑組則未發生。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 31% 及 14% 通報蛋白尿。Lenvima® + 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%。

治療之前應監測蛋白尿，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  $\geq 2+$ ，須收集 24 小時尿液蛋白。發生 24 小時蛋白尿  $\geq 2$  g 時，須暫停使用 Lenvima®。當 24 小時蛋白尿  $< 2$  g 時，則降低劑量繼續治療。若發生腎病徵候群須停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.6 腹瀉

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 81% 及 34% 通報腹瀉。Lenvima® + everolimus 治療組之病人，第 3 或第 4 級腹瀉之發生率為 19%，everolimus 治療組則為 2%。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。有 1 位病人因腹瀉而停藥 [參閱不良反應 (6.1)]。

應對腹瀉給予及時之醫療處置，並監測脫水狀況。在發生第 3 或第 4 級腹瀉時，中斷 Lenvima® 治療。發生第 3 級腹瀉後，當狀況恢復至第 1 級或是基期狀態時，降低 Lenvima® 劑量繼續治療。若給予醫療處置後仍發生第 4 級腹瀉，則停用 Lenvima®。

### 5.7 腎衰竭及腎功能不全

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 14% 及 2% 通報腎功能不全。Lenvima® 治療組病人之第 3 級以上(含 3 級)腎衰竭或腎功能不全發生率為 3%，安慰劑組則為 1%。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 18% 及 12% 通報腎功能不全。Lenvima® + everolimus 治療組病人之第 3 級以上(含 3 級)腎衰竭或腎功能不全發生率為 10%，everolimus 治療組則為 2%。

因腹瀉及嘔吐導致的脫水/血容量過少，是接受 Lenvima® 治療之病人發生重度腎功能不全的一項危險因子。發生第 1 級腹瀉及其他胃腸道症狀事件時，應積極給予處置。

發生第 3 級或第 4 級腎衰竭/腎功能不全時，須暫停使用 Lenvima®，直到恢復至第 0 至 1 級或是基期狀態。視腎功能不全的嚴重程度及持續時間，以降低之劑量繼續治療或是停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.8 胃腸道穿孔和瘻管形成

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 2% 及 0.8% 通報胃腸道穿孔或瘻管。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人之第 3 級以上(含 3 級)胃腸道穿孔、膿腫或瘻管發生率為 2%，everolimus 治療組則未發生。發生事件之所有病人皆已恢復。

若發生胃腸道穿孔或危及生命的瘻管須停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.9 QT 間隔延長

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 9% 及 2% 通報 QT/QTc 間隔延長。Lenvima® 治療組病人 QT 間隔延長超過 500 ms 之發生率為 2%，安慰劑組則未發生。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組之病人，有 11% 通報 QTc 間隔增加超過 60 ms，而 QTc 間隔超過 500 ms 的發生率為 6%。Everolimus 治療組則未有通報 QTc 間隔延長超過 500 ms，或發生 QTc 間隔增加超過 60 ms。

所有病人皆須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。發生 QTc 間隔延長超過 500 ms 時，須暫停使用 Lenvima®。當 QTc 間隔延長恢復至基期狀態時，則降低劑量繼續 Lenvima® 治療 [參閱用法用量 (2.4)、臨床藥理學 (11.2)]。

### 5.10 低血鈣

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 9% 及 2% 發生第 3 級以上(含 3 級)的低血鈣。多數病例以替代療法以及中斷治療/降低劑量皆能有效處置低鈣血症。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 6% 及 2% 發生第 3 級以上(含 3 級)的低血鈣。未有病人因低血鈣症而停藥 [參閱不良反應 (6.1)]。

於 Lenvima® 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、ECG 是否出現變化及低血鈣的持續時間，於必要時中斷治療和調整 Lenvima® 劑量 [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.11 可逆性後腦白質病變症候群

在不同臨床試驗接受 Lenvima® 單一治療的 1160 位病人中，有 4 位通報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。暫停使用 Lenvima® 直到可逆性後腦白質病變症候完全恢復。一旦恢復，依神經症狀的嚴重程度及持續時間，以降低之劑量繼續治療或是停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.12 出血

在不同臨床試驗接受 Lenvima® 單一治療的 1160 位病人中，有 2% 的病人通報發生第 3 級以上(含 3 級)的出血事件。

在治療 DTC 的 Study 1 中，接受 Lenvima® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 35% 及 18% 發生出血。然而，兩組的第 3 至 5 級出血發生率相近，分別為 2% 及 3%。14 位接受 Lenvima® 治療且在基期有中樞神經系統 (CNS) 轉移的病人 (其中 5 人為原安慰劑組轉為延伸性開放標籤試驗) 中，有 1 件致命的顱內出血案例。最常通報的出血事件為流鼻血 (第 1 級有 11%，第 2 級有 1%)。1% 接受 Lenvima® 治療之病人因為出血事件導致停藥。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 34% 及 26% 發生出血。最常通報的出血事件為流鼻血 (Lenvima® + everolimus 治療組及 everolimus 治療組病人分別為 23% 及 24%)。Lenvima® + everolimus 治療組病人之第 3 級以上(含 3 級)

事件發生率為 8%，everolimus 治療組則為 2%。在 Lenvima® + everolimus 治療組病人中，包含 1 件致命的腦出血。在 Lenvima® + everolimus 治療組中，有 3% 病人因出血事件而停藥。

以 Lenvima® 治療的病人於臨床試驗及上市後皆通報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) 病人其嚴重且致命的頸動脈出血較其它腫瘤類型常見。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/浸潤主要血管 (例如頸動脈) 相關之嚴重或致命的出血風險。發生第 3 級出血時，須暫停使用 Lenvima®，直到狀況恢復至第 0 級至第 1 級。視出血的嚴重程度及持續時間，以降低之劑量繼續治療或是停用 Lenvima®。病人若發生第 4 級出血時須停用 Lenvima® [參閱用法用量 (2.4)]。

### 5.13 促甲狀腺激素 (thyroid stimulating hormone) 抑制作用減損/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 Study 1 中，有 88% 病人其基期促甲狀腺激素 (TSH) 低於或等於 0.5 mU/L。基期 TSH 正常的病人中，有 57% 接受 Lenvima® 治療之病人及 14% 安慰劑組之病人，其 TSH 上升至 0.5 mU/L 以上。

在治療 RCC 的 Study 2 中，Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 24% 及 2% 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，Lenvima® + everolimus 治療組病人有 60% 觀察到 TSH 值升高，而 everolimus 治療組則為 3%。

在開始 Lenvima® 的治療前及治療期間，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，維持甲狀腺功能正常狀態 (euthyroid state)。

### 5.14 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，其劑量低於人體建議劑量時，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® 治療期間直到完成治療後至少 2 週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)]
- 動脈血管栓塞 [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)]
- 蛋白尿 [參閱警語及注意事項 (5.5)]
- 腹瀉 [參閱警語及注意事項 (5.6)]
- 腎衰竭及腎功能不全 [參閱警語及注意事項 (5.7)]
- 胃腸道穿孔和瘻管形成 [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)]

### 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。

警語及注意事項一節之資料，是來自 261 位 DTC 病人 (Study 1)，以 Lenvima® 單一藥物治療，及 62 位 RCC 病人 (Study 2)，以 Lenvima® + everolimus 治療。而安全性資料則是以 1160 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 [參閱警語及注意事項 (5.4, 5.10, 5.11)]。在全體單一藥物治療群體中，年齡中位數為 60 歲 (範圍為 21-89 歲)，劑量範圍為 0.2 mg 至 32 mg，暴露時間中位數為 5.5 個月。

#### 分化型甲狀腺癌 (DTC)

下列所述之安全性資料得自於 Study 1，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，而安慰劑組為 3.9 個月。Study 1 中接受 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% 表示為西班牙裔或拉丁裔。

在 Study 1 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、頭痛、嘔吐、蛋白尿、肢端紅腫症 (PPE)、腹部疼痛和言語障礙。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® 治療之病人及安慰劑組之病人分別有 68% 及 5% 因為不良反應導致降低劑量。Lenvima® 治療組及安慰劑組分別有 18% 及 5% 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® 停藥之不良反應為高血壓 (1%) 和乏力 (1%)。

表 4 列出 Study 1 中，於 DTC 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以及發生病人數的百分比。

表 4 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 (%)
<b>血管異常</b>				
高血壓 <sup>a</sup>	73	44	16	4
低血壓	9	2	2	0
<b>胃腸消化系統異常</b>				
腹瀉	67	9	17	0
噁心	47	2	25	1
口腔炎 <sup>b</sup>	41	5	8	0
嘔吐	36	2	15	0
腹部疼痛 <sup>c</sup>	31	2	11	1
便秘	29	0.4	15	1
口腔疼痛 <sup>d</sup>	25	1	2	0
口乾	17	0.4	8	0
消化不良	13	0.4	4	0
<b>全身性障礙及投藥部位狀況</b>				
疲勞 <sup>e</sup>	67	11	35	4
周邊水腫	21	0.4	8	0
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>				
關節痛/肌肉疼痛 <sup>f</sup>	62	5	28	3

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 (%)
<b>代謝及營養方面異常</b>				
體重減輕	51	13	15	1
食慾減退	54	7	18	1
脫水	9	2	2	1
<b>神經系統異常</b>				
頭痛	38	3	11	1
味覺異常	18	0	3	0
頭暈	15	0.4	9	0
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>				
蛋白尿	34	11	3	0
<b>皮膚及皮下組織異常</b>				
肢端紅腫症	32	3	1	0
皮疹 <sup>g</sup>	21	0.4	3	0
禿髮	12	0	5	0
角化過度	7	0	2	0
<b>呼吸道、胸部及縱隔發生異常</b>				
言語障礙	31	1	5	0
咳嗽	24	0	18	0
流鼻血	12	0	1	0
<b>精神方面異常</b>				
失眠	12	0	3	0
<b>感染及寄生蟲感染</b>				
牙齒和口腔感染 <sup>h</sup>	10	1	1	0
尿道感染	11	1	5	0
<b>心臟方面異常</b>				
心電圖 QT 間隔延長	9	2	2	0

<sup>a</sup> 包括高血壓、高血壓危象、舒張壓升高及血壓升高

<sup>b</sup> 包括口瘡、口腔炎、舌炎、口腔潰瘍及黏膜發炎

<sup>c</sup> 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、上腹不適及胃腸疼痛

<sup>d</sup> 包括口腔疼痛、舌痛及口咽痛

<sup>e</sup> 包括乏力、疲勞和不適

<sup>f</sup> 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、四肢疼痛、關節痛及肌肉疼痛

<sup>g</sup> 包括斑疹、斑丘疹、全身皮疹和皮膚

<sup>h</sup> 包括牙齦炎、口腔感染、腮腺炎、冠周炎、牙周炎、唾液腺炎、牙齒膿腫及牙齒感染

接受 Lenvima® 治療之病人較安慰劑組之病人更常發生肺栓塞這項臨床重要不良反應，但發生率少於 5% (分別為 3% (含致死通報) 和 2%)。

表5 接受 Lenvima® 治療之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<sup>a</sup>

檢驗數值異常	Lenvima® 24 mg N=258 <sup>b</sup>	安慰劑 N=131 <sup>b</sup>
	3-4 級 (%)	3-4 級 (%)
<b>化學性</b>		
肌酸酐增加	3	0
丙氨酸轉胺酶 (ALT) 升高	4	0
天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 升高	5	0
低血鈣	9	2
低血鉀	6	1
脂肪酶增加	4	1
<b>血液學</b>		
血小板計數降低	2	0

<sup>a</sup> 較基期至少增加 1 級

<sup>b</sup> 至少 1 次基期後檢驗數值之受試者

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。

### 腎細胞癌 (RCC)

下列所述之安全性資料得自於 Study 2，手術無法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一次 Lenvima® 18 mg + everolimus 5 mg 組 (n = 51)、或 Lenvima® 24 mg 組 (n = 52) 或 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® 18 mg + everolimus 5 mg 治療劑量漸增部分的病人 (n = 11)。Lenvima® + everolimus 治療組之治療時間中位數為 8.1 個月，而 everolimus 治療組為 4.1 個月。Study 2 中接受 Lenvima® + 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。

接受 Lenvima® + everolimus 治療之病人中，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%)。

Lenvima® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 89% 及 54% 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® + 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® + everolimus 治療組病人及 everolimus 治療組病人分別有 29% 及 12% 因為發生不良反應而導致停藥。

表6 列出 Lenvima® + everolimus 治療組病人，發生率 > 15% 的不良反應。

表6：Lenvima® + everolimus 治療組病人，發生率 > 15% 的不良反應 (第 1-4 級)

不良反應	Lenvima® 18 mg + everolimus 5 mg (N=62)		Everolimus 10 mg (N=50)	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
<b>內分泌異常</b>				
甲狀腺功能低下	24	0	2	0
<b>胃腸消化系統異常</b>				
便秘	16	0	18	0
腹瀉	81	19	34	2
消化不良/胃食道逆流	21	0	12	0
腹部疼痛 <sup>a</sup>	37	3	8	0
噁心	45	5	16	0
口腔疼痛 <sup>b</sup>	23	2	4	0
口腔炎 <sup>c</sup>	44	2	50	4
嘔吐	48	7	12	0
<b>全身性障礙及投藥部位狀況</b>				
疲倦 <sup>d</sup>	73	18	40	2
週邊水腫	42	2	20	0
發熱/體溫升高	21	2	10	2
<b>臨床檢查</b>				
體重減輕	34	3	8	0
<b>代謝及營養方面異常</b>				
食慾減退	53	5	18	0
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>				
關節痛/肌肉疼痛 <sup>e</sup>	55	5	32	0

	Lenvima® 18 mg + everolimus 5 mg (N=62)		Everolimus 10 mg (N=50)	
	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)	1-4 級 (%)	3-4 級 (%)
不良反應				
骨骼肌性胸痛	18	2	4	0
神經系統異常				
頭痛	19	2	10	2
精神方面異常				
失眠	16	2	2	0
腎臟及泌尿系統異常				
蛋白尿	31	8	14	2
腎衰竭 <sup>f</sup>	18	10	12	2
呼吸道、胸部及縱隔發生異常				
咳嗽	37	0	30	0
言語障礙	18	0	4	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	35	5	28	8
皮膚及皮下組織異常				
皮疹 <sup>g</sup>	35	0	40	0
血管異常				
出血事件 <sup>h</sup>	32	6	26	2
高血壓	42	13	10	2

<sup>a</sup> 包括腹部不適、胃腸疼痛、下腹痛及上腹痛

<sup>b</sup> 包括牙齦痛、舌痛及口咽痛

<sup>c</sup> 包括口瘡性潰瘍、牙齦發炎、舌炎及口腔潰瘍

<sup>d</sup> 包括乏力、疲勞、昏睡和不適

<sup>e</sup> 包括關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛及肌肉疼痛

<sup>f</sup> 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

<sup>g</sup> 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

<sup>h</sup> 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7：Lenvima® + everolimus治療組病人，發生率≥3%的第3 - 4級檢驗數值異常事件<sup>a,b</sup>

檢驗數值異常	Lenvima® 18 mg + everolimus 5 mg (N=62)	Everolimus 10 mg (N=50)
	3 - 4 級 (%)	3 - 4 級 (%)
化學性		
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
高血鉀	6	2
低血鉀	6	2
低血鈉	11	6
低血鈣	6	2
低磷酸鹽血症	11	6
高血糖	3	16
高三酸甘油酯血症	18	18
膽固醇升高	11	0
肌酸激酶增加	3	4
脂肪酶增加	13	12
血液學		

檢驗數值異常	Lenvima® 18 mg + everolimus 5 mg (N=62)	Everolimus 10 mg (N=50)
	3 - 4 級 (%)	3 - 4 級 (%)
血色素降低	8	16
血小板計數降低	5	0
淋巴細胞計數降低	10	20

<sup>a</sup> 較基期至少增加 1 級

<sup>b</sup> 至少有 1 次基期後檢驗數值之受試者

## 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。

胃腸消化系統異常：胰臟炎、澱粉酶增加

肝膽系統異常：膽囊炎

## 7. 藥物交互作用

### 7.1 其他藥物對 Lenvatinib 之影響

Lenvima® 與 CYP3A、P-glycoprotein (P-gp) 和乳癌抗藥性蛋白 (BCRP) 抑制劑以及 CYP3A 和 P-gp 誘導劑併服時，毋須調整劑量 [參閱臨床藥理學 (11.3)]。

## 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 (11.1)]。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。

治療族群發生嚴重新生兒缺陷或流產之背景風險未知。然而，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，劑量等於或大於 0.3 mg/kg 時 [以體表面積 (BSA) 計算約相當於人體建議劑量之 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 計算約相當於人體建議劑量之 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人體劑量 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

### 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)]。應告知有生育能力的婦女於 Lenvima® 治療期間直到完成治療後至少 2 週應採取有效之避孕措施。

### 不孕

#### 女性

Lenvima® 可能造成具生育能力的女性生育力下降 [參閱非臨床毒理學 (12.1)]。

#### 男性

Lenvima® 可能造成男性生殖組織損害而導致生育力下降，持續時間未知 [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 (約為人體建議劑量下 AUC 臨床暴露量的 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 Study 1 接受 Lenvima® 治療的 261 位病人中，118 位 (45.2%) 為 65 歲或以上，29 位 (11.1%) 為 75 歲或以上。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 Study 2 接受 Lenvima® + everolimus 治療的 62 位病人中，22 位 (35.5%) 為 65 歲或以上。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。

## 8.6 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全病人毋須調整劑量。重度腎功能不全之病人，治療 DTC 之建議劑量為 14 mg，治療 RCC 之建議劑量為 10 mg，皆為每日服用一

次。未對末期腎臟病人者進行研究 [參閱用法用量 (2.4)、警語及注意事項 (5.6) 及臨床藥理學 (11.3)]。

## 8.7 肝功能不全

輕度或中度肝功能不全病人毋須調整劑量。重度肝功能不全之病人，治療 DTC 之建議劑量為 14 mg，治療 RCC 之建議劑量為 10 mg，皆為每日服用一次 [參閱用法用量 (2.4) 及臨床藥理學 (11.3)]。

## 8.8 亞洲族群

表 8 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)。

表 8：重要不良事件於白人及亞洲人 (所有等級)

	隨機分配接受 Lenvatinib		安慰劑組	
	24 mg 治療組		白人	亞洲人
	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)
動脈血管栓塞	13 (6.3)	1 (2.2)	2 (1.9)	1 (4.2)
心臟射出率下降	11 (5.3)	2 (4.3)	1 (1.0)	0

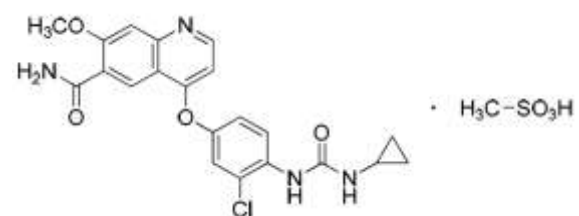
其中，亞洲人發生頻率高於白人之不良事件包括出血、蛋白尿、肢端紅腫症、肝臟相關不良事件及 QT 間隔延長。肝臟相關不良事件於白人及亞洲人之間主要差異來自 2 項臨床檢驗數據：低白蛋白血症 (白蛋白) 及肝功能異常。

## 9. 過量

Lenvima® 過量無特定解毒劑。由於 lenvatinib 對於血漿蛋白有高度結合性，因此可預期無法以透析排除 [參閱臨床藥理學 (11.3)]。病人使用 Lenvima® 單一劑量最高至 40 mg 發生的副作用，和臨床試驗投予 DTC 及 RCC 之建議劑量其發生的副作用相似。

## 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 C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · CH<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S，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。微溶於水且幾乎不溶於乙醇（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 3.30。

每粒 4 mg 或 10 mg 之 lenvatinib 膠囊，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 hydroxypropylcellulose 及 talc。Hypermellose 膠囊殼含有 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 receptor tyrosine kinase (RTK) 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 還會抑制促病理性血管增生、腫瘤生長和癌症惡化相關之 RTKs 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 (PDGFR $\alpha$ )、KIT 和 RET。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 藥效學

#### 心電生理學

以健康受試者為對象進行 QT 試驗顯示，lenvatinib 32 mg 單一劑量 (建議劑量的 1.3 倍) 不會延長 QT/QTc 間隔。然而，在臨床試驗中，有觀察到 QT 間隔延長 [參閱警語及注意事項 (5.9)]。

### 11.3 藥動學

**吸收：**口服投予 Lenvima<sup>®</sup> 後，通常在給藥後 1 至 4 小時到達血漿最高濃度 (T<sub>max</sub>)。食物不影響吸收程度，但會減慢吸收速率並延後 T<sub>max</sub> 中位數 2 至 4 小時。

對有固態腫瘤之病人投予單一劑量和多劑量之 Lenvima<sup>®</sup> 每日一次，於 3.2 至 32 mg 的劑量範圍內，lenvatinib 最大血中濃度 (C<sub>max</sub>) 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)。

**分佈：**Lenvatinib 於體外與人類血漿蛋白之結合率為 98% 至 99% (0.3-30 µg/mL)。Lenvatinib 於體外之全血與血漿之濃度比為 0.589 至 0.608 (0.1-10 µg/mL)。

依據體外試驗數據，lenvatinib 是 P-gp 和 BCRP 之受質，但不是有機陰離子運輸蛋白 (OAT) 1、OAT3、有機陰離子運輸多肽 (OATP) 1B1、OATP1B3、有機陽離子運輸蛋白 (OCT) 1、OCT2 或膽鹽輸出幫浦 (BSEP) 之受質。

**排除：**C<sub>max</sub> 後血漿濃度呈二相式 (bi-exponentially) 下降。Lenvatinib 之末相排除半衰期約 28 小時。

**代謝：**CYP3A 是 lenvatinib 的主要代謝酶之一。Lenvatinib 在人體內的主要代謝途徑可分為酵素 (CYP3A 和乙醛氧化酶) 和非酵素方式。

**排泄：**對 6 位有固態腫瘤之病人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：

#### 腎功能不全

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 24mg 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。口服給予 Lenvima<sup>®</sup> 24mg 單一劑量後，腎功能不全受試者之 AUC<sub>0-inf</sub> 與健康受試者相似 [參閱用法用量 (2.4)、警語及注意事項 (5.6) 及特殊族群使用 (8.6)]。

#### 肝功能不全

對輕度和中度肝功能不全 (分別為 Child-Pugh A 和 Child-Pugh B) 受試者投予 Lenvima<sup>®</sup> 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<sub>0-inf</sub> 分別為 119%、107% 和 180% [參閱用法用量 (2.4) 及特殊族群使用 (8.7)]。

#### 年齡、性別及種族之影響

依據群體藥動學分析，體重、年齡、性別和種族對 lenvatinib 之擬似清除率 (Cl/F) 無顯著影響。

#### 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：**於臨床試驗中，ketoconazole (400 mg 持續給予 18 天) 會增加 lenvatinib (於第 5 天給予單一劑量) 之 AUC 15% 及 C<sub>max</sub> 19%。

**P-gp 抑制劑：**於臨床試驗中，rifampicin (600 mg 單一劑量) 會增加 lenvatinib (24 mg 單一劑量) 之 AUC 31% 及 C<sub>max</sub> 33%。

**CYP3A 和 P-gp 誘導劑：**於臨床試驗中，rifampicin (每日給予 600 mg 持續 21 天) 會減少 lenvatinib (於第 15 天給予單一劑量 24 mg) 之 AUC 18%，而 C<sub>max</sub> 則無變化。

##### Lenvatinib 對其他藥物之影響：

**CYP3A4 或 CYP2C8 受質：**Lenvatinib 和 midazolam (CYP3A4 受質) 或 repaglinide (CYP2C8 受質) 之間無預計顯著的藥物交互作用風險。

**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 暴露量雖增加，不太影響其安全性。Lenvatinib 不會抑制 CYP2A6 和 CYP2E1。

Lenvatinib 會誘導 CYP3A，但 lenvatinib 暴露量減少不太影響療效。Lenvatinib 不會誘導 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C9。Lenvatinib 會直接抑制 UGT1A1 和 UGT1A4，此發現之臨床意義尚未知悉。Lenvatinib 對於 UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 或乙醛氧化酶極少或無抑制作用。

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 會抑制 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 和 BSEP。此發現之臨床意義尚未知悉。Lenvatinib 對於 OATP1B3 極少或無抑制作用。

## 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 暴露量約相當於臨床暴露量 0.02 至 0.09 倍 (依人體建議劑量之 AUC 計算) 時，會造成睪丸生精上皮 (seminiferous 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臨床暴露量 0.2 至 0.8 倍和 10 至 44 倍 (依 24 mg 臨床劑量之 AUC 計算) 時，會造成卵巢濾泡閉鎖。此外，猴子在 lenvatinib 暴露量低於 24 mg 人體臨床劑量之暴露量時，其月經發生率下降。

### 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，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性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% 年齡大於 65 歲，79% 為白人，54% 病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 表現狀態評分 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% 以任一種放射性碘掃描顯示未攝入碘，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 <sup>131</sup>I 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 <sup>131</sup>I 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 (請參閱表 9 及圖 1)。確認疾病惡化後，隨機分配至安慰劑組的病人中有 109 位 (83%) 交叉分配至接受 Lenvima® 開放性治療。

表 9：Study 1 之療效結果

	Lenvima® N = 261	安慰劑 N = 131
<b>無惡化存活期<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b</sup>	0.21 (0.16, 0.28)	
P 值 <sup>c</sup>	<0.001	
<b>客觀反應率<sup>a</sup></b>		
客觀反應率 (95% CI)	65% (59%, 71%)	2% (0%, 4%)

完全反應	2%	0%
部分反應	63%	2%
P 值 <sup>d</sup>	<0.001	
<b>整體存活期<sup>e</sup></b>		
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) <sup>b</sup>	0.73 (0.50, 1.07)	
P 值 <sup>b</sup>	0.10	

<sup>a</sup> 獨立放射影像檢查

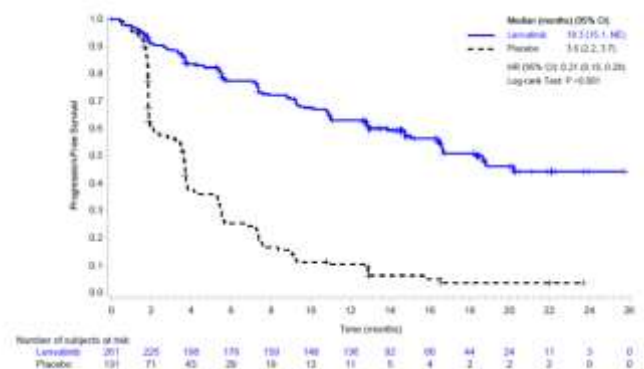
<sup>b</sup> Cox 比例風險模型評估是依地區 (歐洲 vs 北美 vs 其他)，年齡組 (<65 歲 vs > 65 歲) 和先前的 VEGF/VEGFR 標靶治療 (0 次 vs 1 次) 分層

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Cochran-Mantel-Haenszel 卡方檢定

<sup>e</sup> NE = 未評估

圖 1：無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線 (Study 1)



#### 13.2 腎細胞癌 (RCC)

一項多中心、隨機分配之臨床試驗 (Study 2)，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 + everolimus 5 mg 治療組、Lenvima® 24 mg 單一治療組或 everolimus 10 mg 單一治療組，所有藥物皆為每日口服一次。病人須經組織學明確認定為亮細胞腎細胞癌且 ECOG 表現狀態 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。

101 位隨機分配至 Lenvima® + everolimus 治療組及 everolimus 單一治療組之病人中，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。依史隆凱特林紀念癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) 之有利的 (favorable)、中等的 (intermediate) 及劣等的 (poor) 風險分類可觀察到，Lenvima® + 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%。

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。Study 2 的療效結果總結請參閱表 10 及圖 2、圖 3。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® + 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 10：腎細胞癌 (Study 2) 試驗主持人評估之療效結果

	Lenvima® 18 mg + Everolimus 5 mg (N=51)	Everolimus 10 mg (N=50)
<b>無惡化存活期 (PFS)<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b</sup> Lenvima® + Everolimus vs Everolimus	0.37 (0.22, 0.62)	-
<b>整體存活期<sup>c</sup></b>		
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) <sup>b</sup> Lenvima® + Everolimus vs Everolimus	0.67 (0.42, 1.08)	-
<b>客觀反應率 (已確認)</b>		
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 2：無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線 (試驗主持人之評估-Study 2)

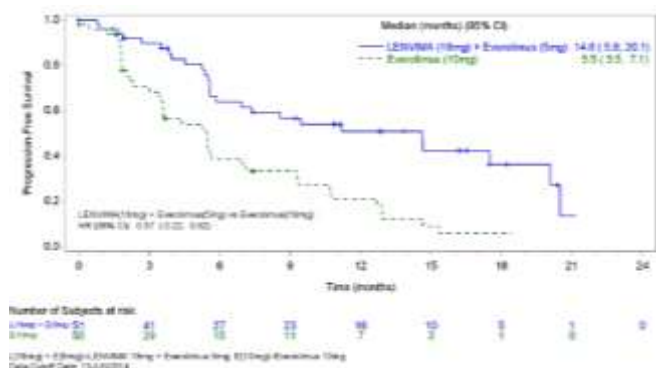
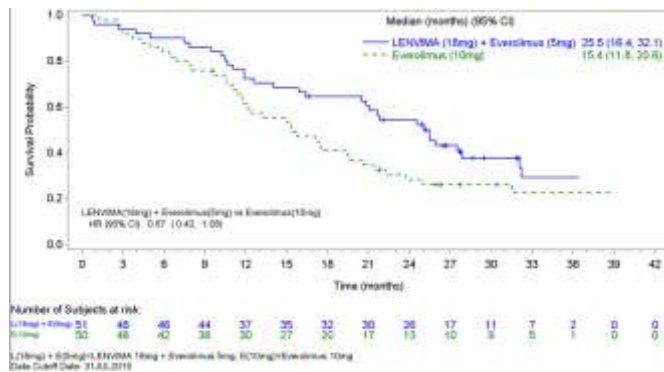


圖 3：整體存活期 Kaplan-Meier 曲線 (Study 2)



#### 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 (如呼吸急促或腳踝腫脹) 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)]。

##### 動脈血管栓塞：

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)]。

##### 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 (5.6)]。

##### 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、5.7)]。

##### 胃腸道穿孔和瘻管形成：

應告知病人 Lenvima® 可能增加胃腸道穿孔或瘻管的風險，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)]。

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)]。

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 (5.14) 及特殊族群使用 (8.1)]。應告知有生育能力的婦女於 Lenvima® 治療期間直到完成治療後至少 2 週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® 治療期間停止哺乳 [參閱特殊族群使用 (8.2)]。

製造廠: Patheon Inc. Toronto Region Operations  
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada  
L5N 7K9

分裝及包裝廠: 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  
台北市長安東路一段 18 號 9 樓

依據 US PI (07/2017)

修改日期: 2018 年 02 月 23 日