

核准日期：2021年07月20日
修改日期：2022年07月26日

# 甲磺酸仑伐替尼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：甲磺酸仑伐替尼胶囊
英文名称：Lenvatinib Mesilate Capsules
汉语拼音：Jiahuangsuan Lunfatini Jiaonang

【成份】
本品的活性成份为：甲磺酸仑伐替尼
化学名称：4-[3-氯-4-(N-环丙基氨基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺

甲磺酸盐
化学结构式：
H3CO
H2N
H3C-SO3H

分子式：C21H19ClN4O4·CH3O3S
分子量：522.96

【性状】
本品内物为白色或类白色粉末或颗粒。

【适应症】
本品适用于：
1.既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。
甲磺酸仑伐替尼关键研究排除了可接受局部治疗的肝细胞癌患者，此类患者尚无可用的研究数据。

【规格】
按C21H19ClN4O4计 (1) 4mg (2) 10mg

【用法用量】
推荐剂量
肝细胞癌
对于体重<60kg的患者，本品推荐剂量为8mg (2粒4mg胶囊)，每日一次；对于体重≥60kg的患者，本品推荐剂量为12mg (3粒4mg胶囊)，每日一次。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

分化型甲状腺癌
本品推荐剂量为24mg (2粒10mg胶囊和1粒4mg胶囊)，每日一次。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

【给药方法】
本品为口服使用。本品应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可(参见【药代动力学】)。

如果患者遗漏一次用药且无法在12小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

在对本品进行剂量调整(暂停、减量)之前，应积极治疗恶心、呕吐和腹泻等不良反应；应积极治疗胃肠毒性反应，以减少肾功能不全或肾衰竭发生的风(参见【注意事项】)。

【监测、剂量调整和停药】
中重度暂停给药、调整剂量或停止本品治疗来管理某些不良反应。轻度至中度不良反应(例如1级或2级)一般无需暂停给药，除非不良反应后，患者仍不耐受。重度(例如3级)或不能耐受的不良反应需要暂停用药直至不良反应改善至0-1级或基线。根据不良反应进行剂量调整的详细信息参见表1，在肝细胞癌患者中监测、剂量调整和停药的详细信息参见表2，在分化型甲状腺癌患者中监测、剂量调整和停药的详细信息参见表3。

Table 1: Monitoring, Dose Adjustment, and Discontinuation of Lenvatinib Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Columns include Adverse Reaction, Severity, Action, and Adjustment/Restarting Lenvatinib Treatment.

当不良反应为实验室异常4级时，如果判断为非危及生命，均可按照3级不良反应进行处理处理。
肝细胞癌
肝细胞癌患者中监测、剂量调整和停药的详细信息见表2。

Table 2: Monitoring, Dose Adjustment, and Discontinuation of Lenvatinib Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Columns include Starting Dose, Adjusted Dose, and Discontinuation/Restarting Lenvatinib Treatment.

【不良反应】
a在对本品进行暂停给药或减量之前，应积极治疗恶心、呕吐和腹泻等不良反应。
b基于先前的剂量水平，按照12mg、8mg、4mg每日一次或4mg隔日一次的顺序逐渐减小剂量。
c首次发生血液学不良反应或蛋白尿-无需剂量调整。
d对于血液学不良反应或蛋白尿，当缓解至2级时，可以重新开始治疗。
e当不良反应为实验室异常4级时，如果判断为非危及生命，均可按照3级不良反应进行处理。

Table 3: Monitoring, Dose Adjustment, and Discontinuation of Lenvatinib Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Columns include Starting Dose, Adjusted Dose, and Discontinuation/Restarting Lenvatinib Treatment.

Table 4: Adverse Reactions Reported by Patients Receiving Lenvatinib Treatment. Columns include System/Organ Class, Frequency, Common, Uncommon, and Unexplained.

不需要根据年龄调整起始剂量。在年龄≥75岁的患者中的研究数据有限(关于肝细胞癌和分化型甲状腺癌的详细剂量说明，请参见下文)。
肝细胞癌
75岁及以上的患者、白人患者、女性患者或更严重肾功能不全的患者，似乎对本品的耐受性较低。

除中、重度肝功能不全或重度肾功能不全患者以外，所有肝细胞癌患者应以推荐起始剂量8mg (2粒4mg胶囊，体重<60kg)或12mg (3粒4mg胶囊，体重≥60kg)开始治疗，之后应根据个体耐受性进一步调整剂量。

分化型甲状腺癌
75岁及以上的患者、亚洲人种患者、伴有合并症(例如高血压、肝功能不全或肾功能不全)或体重低于60kg的患者似乎对本品的耐受性较低。

除重度肝功能不全或肾功能不全患者以外，所有分化型甲状腺癌患者(参见下文)应以推荐剂量24mg开始治疗，之后应根据个体耐受性进一步调整剂量。

肾功能不全患者
肝细胞癌
在入组肝细胞癌临床研究的患者中，对于轻度肝功能不全患者(Child-Pugh A)，无需根据肝功能调整剂量，目前在中度肝功能不全患者(Child-Pugh B)的研究数据有限，轻度肝功能不全患者需在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能。尚无重度肝功能不全(Child-Pugh C)患者的研究数据，重度肝功能不全患者不建议服用本品。

分化型甲状腺癌
对于轻度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝功能不全患者，无需根据肝功能调整起始剂量。在重度肝功能不全患者(Child-Pugh C)中，推荐起始剂量为14mg每日一次。可能需要根据个体耐受性进一步调整剂量。

肾功能不全患者
肝细胞癌
对于轻度或中度肾功能不全患者，无需根据肾功能调整剂量。目前尚无重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不建议服用本品。

儿童患者
目前尚无甲磺酸仑伐替尼用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。

【不良反应】
本章节分析了肝细胞癌和分化型甲状腺癌临床试验中观察到的以及上市后使用仑伐替尼报告的不良反。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。本说明书中提及的所有不良反均为临床研究中出现的不不良反。

安全性特征总结
仑伐替尼的安全性特征是基于496例肝细胞癌患者和452例分化型甲状腺癌患者的数据，仅描述了肝细胞癌患者和分化型甲状腺癌患者中的常见药物不良反。本节中列出的不良反是肝细胞癌患者和分化型甲状腺癌患者的女性数据(参见【临床试验】)。

肝细胞癌
最常报告的不良反(发生率≥30%)为高血压(44.0%)、腹泻(38.1%)、食欲下降(34.9%)、疲乏(30.6%)、体重减轻(30.4%)。

最重要的严重不良反为肝衰竭(2.8%)、肝性脑病(4.6%)、食管静脉曲张出血(1.4%)、脑出血(0.6%)、动脉血栓栓塞事件(2.0%) (包括心肌梗死(0.8%)、脑梗塞(0.4%)和脑血管意外(0.4%))以及肾衰竭/肾功能不全事件(1.4%)。肝细胞癌患者中心脏细胞计数降低的发生率较高(经仑伐替尼治疗的肝细胞癌患者发生率为8.7%，其他非肝细胞癌肿瘤类型为1.4%)，与感染、脓毒症或细菌性腹膜炎不相关。

在496例放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者中，分别有62.3%和20.2%的患者因不良反采取了剂量调整(暂停给药或减量)和停药措施。最常导致剂量调整的不良反(≥5%患者)为食欲下降、腹泻、蛋白尿、高血压、疲乏、掌跖红肿综合征(PPE)和血小板计数降低。最常导致仑伐替尼停药的不良反为肝性脑病、疲乏、血胆红素升高、蛋白尿和肝衰竭。

最常报告的不良反(发生率≥30%)为高血压(68.6%)、腹泻(62.8%)、食欲下降(51.5%)、体重减轻(49.1%)、疲乏(45.8%)、恶心(44.5%)、蛋白尿(36.9%)、口腔炎(35.8%)、呕吐(34.5%)、发音困难(34.1%)、头痛(34.1%)和掌跖红肿综合征(PPE)(32.7%)。高血压和蛋白尿倾向于在仑伐替尼治疗早期发生。除了腹泻(发生于整个治疗期间)和体重减轻(倾向于随时间推移累积发生)以外，大多数≥4级不良反发生于治疗期间的最初6个月内。

最重要的严重不良反是肾衰竭和肾功能不全(2.4%)、动脉血栓栓塞(3.9%)、心力衰竭(0.7%)、颅内肿瘤出血(0.7%)、可逆性后部脑病综合征(PRES)(可逆性后部白质脑病综合征(RPLS))(0.2%)、肝衰竭(0.2%)和动脉血栓栓塞(脑血管意外(1.1%)、短暂性脑缺血发作(0.7%)和心肌梗死(0.9%))。

在452例放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者中，分别有63.1%和19.5%的患者因不良反采取了药物减量或停药措施。最常见的导致减量的不良反(≥5%患者)为高血压、蛋白尿、腹泻、疲乏、掌跖红肿综合征(PPE)、体重减轻和食欲下降。最常见的导致仑伐替尼停药的不良反为蛋白尿、乏力、高血压、脑血管意外、腹泻和肝性脑病。

不良反列表
在肝细胞癌和分化型甲状腺癌的临床试验中观察到相似的不良反。表4列出了在肝细胞癌和分化型甲状腺癌临床试验中观察到的以及上市后使用仑伐替尼报告的不良反。不良反频率类别为2个不同人群的最保守频率估计。

频率类别的定义如下：
· 十分常见 (≥1/10)
· 常见 (≥1/100且<1/10)
· 偶见 (≥1/1,000且<1/100)
· 不祥 (根据现有数据无法估计)

表4 接受仑伐替尼治疗的患者报告的不良反

Table 4: Adverse Reactions Reported by Patients Receiving Lenvatinib Treatment. Columns include System/Organ Class (e.g., Infection, Hypertension, Diarrhea), Frequency, Common, Uncommon, and Unexplained.

\* 从仑伐替尼上市用药中发现。
† 包括具有致死性结局的病例。
‡ 关于进一步的描述，参见【不良反应】特定不良反应的描述。
合并了以下术语：
a 血小板减少症包括血小板减少症和血小板计数降低。中性粒细胞减少症包括中性粒细胞减少症和中性粒细胞计数降低。白细胞减少症包括白细胞减少症和白细胞计数降低。淋巴细胞减少症包括淋巴细胞减少症和淋巴细胞计数降低。

b 低镁血症包括低镁血症和血镁降低。高胆固醇血症包括高胆固醇血症和胆固醇升高。

c 心肌梗死包括心肌梗死和急性心肌梗死。
d 包括所有出血术语。
e 发生在5例或以上肝细胞癌受试者中的出血术语为：鼻、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔疮出血、口腔出血、直肠出血和上消化道出血。

f 胃痛和腹痛包括：腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部触痛、中上腹部不适和胃痛。

g 口腔炎包括：阿弗他性口腔溃疡、阿弗他溃疡、牙龈糜烂、牙龈溃疡、口腔黏膜溃疡、口腔溃疡、舌炎、口腔溃疡和粘膜炎。

h 口腔疼痛包括：口腔疼痛、舌痛、牙龈疼痛、咽喉不适感、咽喉疼痛和舌部不适。

i 胰腺炎包括：胰腺炎和急性胰腺炎。
j 高胆红素血症包括：高胆红素血症、血胆红素升高、黄疸和结合胆红素升高。低白蛋白血症包括低白蛋白血症和白蛋白降低。

k 肝衰竭包括：肝衰竭、急性肝衰竭和慢性肝衰竭。
l 肝性脑病包括：肝性脑病、肝昏迷、代谢性脑病和脑病。
m 肝细胞损伤和肝炎包括：药物诱导的肝损伤、脂肪肝变性和胆汁淤积性肝损伤。

n 肾衰竭病例包括：急性肾前性肾衰竭、肾衰竭、急性肾衰竭、急性肾损伤和肾小管坏死。
o 非脂肪瘤包括发生在胃和肠以外的肿瘤，如气管癌、食管食管癌、食管癌、女性生殖道癌和皮肤癌。

特定不良反应的描述
高血压(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT临床试验中(参见【临床试验】)，有44.5%的仑伐替尼治疗患者报告了高血压(包括舒张压升高、血压升高、高血压和直立性高血压)，23.5%的患者发生3级高血压。从开始用药至高血压出现的中心时间为26天。大多数患者在暂停给药或减量后恢复正常，其中需要暂停给药的患者为3.6%，需要减量的患者为3.4%。1例患者(0.2%)由于高血压而停用仑伐替尼。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，在仑伐替尼治疗患者和接受安慰剂患者中，分别有72.8%和16.0%报告了高血压(包括高血压、高血压危象、舒张压升高和血压升高)。在仑伐替尼治疗患者中，从开始用药至高血压出现的中心时间为16天。与3.8%的接受安慰剂患者相比，44.4%的仑伐替尼治疗患者发生3级或以上不良反应(包括1例4级不良反应)。大多数患者在暂停给药或减量后恢复正常，其中需要暂停给药的患者为13.0%，减量的患者为13.4%。在1.1%的患者中，高血压导致永久性停止治疗。

蛋白尿(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT临床试验中(参见【临床试验】)，有26.3%的仑伐替尼治疗患者报告了蛋白尿，3级不良反应发生率为5.9%。从开始用药至蛋白尿出现的中心时间为6.1周。大多数患者在暂停给药或减量后恢复，其中需要暂停给药的患者为6.9%，需要减量的患者为2.5%。0.6%的患者由于蛋白尿永久性停药。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，在仑伐替尼治疗患者和安慰剂治疗组患者中，分别有33.7%和3.1%报告了蛋白尿。从开始用药至蛋白尿出现的中心时间为6.7周。10.7%的仑伐替尼治疗患者发生3级不良反应，接受安慰剂的患者中无患者发生3级不良反应。大多数患者在暂停给药或减量后恢复正常，其中需要暂停给药的患者为16.9%，减量的患者为10.7%。在0.8%的患者中，蛋白尿导致永久性停止治疗。

肾衰竭和肾功能不全(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT临床试验中(参见【临床试验】)，有7.1%的仑伐替尼治疗患者发生肾衰竭/肾功能不全事件。1.9%的仑伐替尼治疗患者发生3级或以上不良反应。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，5.0%的患者出现肾衰竭，1.9%的患者出现肾功能不全(3.1%的患者发生≥3级的肾衰竭或肾功能不全事件)。在安慰剂组中，0.8%的患者出现肾衰竭或肾功能不全(0.8%为≥3级)。

心脏功能障碍(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT临床试验中(参见【临床试验】)，0.6%的仑伐替尼治疗患者报告了心脏功能障碍(包括充血性心力衰竭、心源性休克和心脏衰竭)(0.4%为≥3级)。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，6.5%的仑伐替尼治疗患者报告了射血分数降低/心力衰竭(1.5%为≥3级)，安慰剂组2.3%的患者报告了射血分数降低/心力衰竭(无≥3级的不良反应)。

可逆性后部脑病综合征(PRES)/可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT试验中(参见【临床试验】)，仑伐替尼治疗患者中发生了1例PRES事件(2级)。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，仑伐替尼治疗患者中发生了1例PRES事件(2级)，安慰剂组患者中没有报告此事件。

在临床试验中接受仑伐替尼单药治疗的1823例患者中，发生了5例(0.3%)PRES(0.2%为3级或4级)，均在治疗中/或暂停给药或永久停药后缓解。

肝毒性(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT试验中(参见【临床试验】)，最常报告的肝毒性不良反应为胆红素升高(14.9%)。天门冬氨酸氨基转移酶升高(13.7%)、丙氨酸氨基转移酶升高(11.1%)、低白蛋白血症(9.2%)、肝性脑病(8.0%)、γ-谷氨酰转氨酶升高(7.8%)和血碱性磷酸酶升高(6.7%)。从开始用药至出现肝毒性不良反应的中间时间为6.4周。26.1%的仑伐替尼治疗患者发生了≥3级的肝毒性不良反应。3.6%的患者发生肝衰竭(包括12例患者的致死性事件)(所有均≥3级)。8.4%的患者发生肝性脑病(包括4例患者的致死性事件)(5.5%的患者≥3级)。仑伐替尼组肝毒性事件导致了17例死亡(3.6%)，索拉非尼组中有4例死亡(0.8%)。分别在12.2%和7.4%的仑伐替尼治疗患者中，发生导致暂停给药和减量的肝毒性不良反应；在5.5%的患者中，发生导致永久停药的肝毒性不良反应。

在临床试验(1327例患者接受仑伐替尼单药治疗，用于除肝细胞癌之外的适应症)中，4例患者(0.3%)出现肝衰竭(包括致死性事件)，2例患者(0.2%)出现肝损伤，2例患者(0.2%)出现急性肝炎，1例患者(0.1%)出现肝细胞损伤。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，最常报告的肝毒性不良反应为低白蛋白血症(仑伐替尼9.6%、安慰剂1.5%)和肝酶学升高，包括丙氨酸氨基转移酶升高(仑伐替尼7.7%、安慰剂0%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(仑伐替尼6.9%、安慰剂1.5%)以及胆红素升高(仑伐替尼1.9%、安慰剂0%)。仑伐替尼治疗患者中，从开始用药至出现肝毒性不良反应的中间时间为12.1周。与0.8%接受安慰剂的患者相比，5.4%的仑伐替尼治疗患者发生3级或以上肝相关不良反应(包括1例致死性肝衰竭病例)。分别在4.6%和2.7%的患者中，发生导致暂停给药和减量的肝相关不良反应；在0.4%的患者中，发生导致永久停药的肝相关不良反应。

在接受仑伐替尼治疗的1166例患者中3例(0.3%)出现肝衰竭，其结局均为致死。1例发生在没有肝转移的患者中。在沒有肝转移的患者中还发生了1例急性肝炎。

动脉血栓栓塞(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT试验中(参见【临床试验】)，2.3%的仑伐替尼治疗患者报告了动脉血栓栓塞事件。

分化型甲状腺癌
在关键性III期SELECT试验中(参见【临床试验】)，在仑伐替尼治疗患者和安慰剂组患者中，分别有5.4%和2.3%报告了动脉血栓栓塞事件。

在临床试验中接受仑伐替尼单药治疗的1823例患者中，有10例(0.5%)动脉血栓栓塞事件(5例心肌梗死，5例脑血管事件)产生致死性结局。

出血(参见【注意事项】)
肝细胞癌
在III期REFLECT临床试验中(参见【临床试验】)，24.6%的患者报告了出血，其中5.0%为≥3级。3级出血的发生率为3.4%，4级出血的发生率为0.2%，7例患者(1.5%)发生5级出血，包括脑出血、上消化道出血、肠出血和肺出血。从开始用药至出血首次发生的中心时间为11.9周。出血事件导致3.2%的患者暂停给药，0.8%的患者减量，1.7%的患者停药。

在临床试验(1327例患者接受仑伐替尼单药治疗，用于除肝细胞癌之外的适应症)中，2%的患者报告了≥3级出血，3例患者(0.2%)报告了4级出血，8例患者(0.6%)报告了5级出血，包括脑出血、出血性贫血、颅内出血、颅内肿瘤出血、呕血、粪便、咯血和肺出血。

