

身体系统/不良反应^a	安全性人群 (N=119)	安慰剂组 (%)
中性粒细胞减少 ^b	2 (1.0)	2 (1.0)
致敏性血管内凝血	1 (0.5)	0
全身性疾病与用药部位的情况	9 (4.5)	6 (3.0)
死亡	2 (1.0)	2 (1.0)
多器官功能障碍	2 (1.0)	0
非恶性淋巴瘤	1 (0.5)	0
非恶性黑色素瘤	1 (0.5)	0
神经系统疾病	6 (3.0)	2 (1.0)
颅内出血	2 (1.0)	2 (1.0)
与颅内出血有关	1 (0.5)	0
抽搐	1 (0.5)	0
血液性脑坏死	1 (0.5)	0
癫痫样放电	1 (0.5)	0
肾脏和泌尿系统疾病	6 (3.0)	1 (0.5)
急性肾功能衰竭	3 (1.5)	0
肾功能衰竭	2 (1.0)	0
慢性肾功能衰竭	1 (0.5)	0
胃肠道出血	4 (2.0)	1 (0.5)
肠穿孔	1 (0.5)	0
肠梗阻	1 (0.5)	0
肠套叠	1 (0.5)	0
十二指肠出血	1 (0.5)	0
代谢和营养性疾病	4 (2.0)	0
高钙血症	1 (0.5)	0
低钙血症	1 (0.5)	0
低磷血症	1 (0.5)	0
低钠血症	1 (0.5)	0
肿瘤溶解综合征	1 (0.5)	0
良性、恶性和不明原因肿瘤 (包括肿瘤和息肉)	4 (2.0)	2 (1.0)
多发性骨瘤	4 (2.0)	0
骨肉瘤/软组织肿瘤性疾病	3 (1.5)	0
血管瘤	1 (0.5)	0
纤维瘤	1 (0.5)	0
腰椎间盘突出症	1 (0.5)	0
呼吸、胸膈和纵膈疾病	2 (1.0)	0
呼吸衰竭	2 (1.0)	0
心血管病	2 (1.0)	0
深静脉血栓	1 (0.5)	0
充血性心力衰竭	1 (0.5)	0
肝胆疾病	1 (0.5)	0
肝损伤	1 (0.5)	0
创伤、中毒和操作并发症	1 (0.5)	0
椎间盘源性骨折	1 (0.5)	0

SAE=严重不良事件。

^a包括服用安慰剂组(来那度胺或地塞米松)的所有入选受试者。

^b包括安全性人群所有不良事件和严重不良事件按系统分类。

4.既往接受巴洛替尼治疗患者的安全性数据总结 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT] 和 CC-5013-NHL-008 [MAGNIFY])

在两项临床研究 (CC-5013-NHL-007和CC-5013-NHL-008) 共入组了398例既往接受过治疗的淋巴瘤患者，其中包括329例患者。对上述398例患者接受来那度胺联合利妥昔单抗治疗的不良反应进行了评估。受试者均为19岁或以上、ECOG绩效状态≤2、来那度胺联合利妥昔单抗 (ANC) ≥1×10⁹/L且血小板计数(PLT)≥75×10⁹/L (除非发生于淋巴细胞的骨髓受累)、血红蛋白≥8g/dL、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≤3×ULN (除非患有胆汁淤积及肝炎)、肌酐清除率≥30mL/min。存在活动性HIV、乙型肝炎或丙型肝炎的受试者不符合入选标准。

在CC-5013-NHL-007研究中，患者接受来那度胺 (n=176) 或安慰剂 (n=180) 联合利妥昔单抗治疗。来那度胺剂量为：在每28天周期中的第1~21天内口服来那度胺20mg，利妥昔单抗剂量为375mg/m²，第1周期每周一次 (第1、8、15、22天)，然后在第2-5周期的第一天各给一次，给药持续12周期。在该研究中，88.1%的患者完成了至6个周期的来那度胺+利妥昔单抗给药，71%的患者完成了治疗。在CC-5013-NHL-008研究中的诱导期时，患者接受来那度胺 (n=222) 联合利妥昔单抗治疗。来那度胺剂量为：在每28天周期中的第1~21天内口服来那度胺20mg，利妥昔单抗剂量为375mg/m²，第1周期每周一次 (第1、8、15、22天)，然后在第3、5、7、9和11周期的第一天各一次。该研究仍在进行中，截至2017年5月1日，62.2%的患者完成了至6个周期的来那度胺+利妥昔单抗给药，30.6%的患者完成了12个周期的给药。

在两项临床研究 [CC-5013-NHL-007和CC-5013-NHL-008] 中患者的中位年龄为64.5岁 (≥65岁) 49%为男性，81%为白人。^a既往接受过治疗的淋巴瘤患者患有与安全性不良无关的严重不良事件。这些不良事件包括呼吸困难、心悸、心力衰竭、多器官功能障碍综合征、败血症、和急性肾损伤。CC-5013-NHL-007及CC-5013-NHL-008研究分别有26%和22%的患者接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者发生了严重不良事件。来那度胺+利妥昔单抗组中发生的最常见 (发生率≥2%) 的严重不良事件为发热性中性粒细胞减少症 (3.0%)。来那度胺+利妥昔单抗组有14.6%的患者因不良事件永久或长期停用来那度胺。最常见永久停用来那度胺或利妥昔单抗治疗的严重不良事件为中性粒细胞减少 (4.8%)。

接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者，最常见的不良反应 (发生率≥20%) 包括：中性粒细胞减少症 (48%)、疲乏 (37%)、腹泻 (32%)、便秘 (27%)、恶心 (21%) 和咳嗽 (20%)。

^aCC-5013-NHL-007研究中发生率≥5%所有级别或发生率≥1% 3/4级且两组间发生率差异≥1%的不良反应

身体系统/不良反应 ^a	所有不良反应 (对照)		3/4级不良反应 ^b	
	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂+利妥昔单抗 (N=180) n (%)	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂+利妥昔单抗 (N=180) n (%)
感染及感染性疾病				
上呼吸道感染 ^{c,d}	32 (18)	23 (13)	2 (1.1)	4 (2.2)
鼻窦炎 ^{c,d}	17 (10)	9 (4.4)	1 (0.6)	0
细菌性肺炎 ^{c,d}	13 (7)	6 (3.3)	6 (3.4)	4 (2.2)
菌血症 ^{c,d}	13 (7)	5 (2.8)	0 (0)	0
尿路感染 ^{c,d}	13 (7)	7 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
支气管炎 ^{c,d}	8 (4.5)	6 (3.3)	2 (1.1)	0
肺炎 ^{c,d}	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括肿瘤和息肉)				
多发性骨瘤 ^{c,d}	19 (11)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)
血液及造血系统障碍				
中性粒细胞减少症 ^{c,d}	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)
白细胞减少症 ^{c,d}	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1.7)
贫血 ^{c,d}	28 (16)	8 (4.4)	8 (4.5)	1 (0.6)
血小板减少症 ^{c,d}	26 (15)	8 (4.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
出血 ^{c,d}	8 (4.5)	1 (0.6)	5 (2.8)	2 (1.1)
发热性中性粒细胞减少症 ^{c,d}	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)
代谢及营养性疾病				
食欲下降 ^{c,d}	23 (13)	11 (6)	2 (1.1)	0 (0)
低钾血症 ^{c,d}	14 (8)	5 (2.8)	4 (2.3)	0
高血压 ^{c,d}	16 (8)	8 (4.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
各种肿瘤性疾病				
骨肉瘤 ^{c,d}	26 (15)	17 (9)	1 (0.6)	0
淋巴瘤 ^{c,d}	15 (8)	9 (5)	0 (0)	0
心血管病				
低血压 ^{c,d}	9 (5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)
血栓性事件 ^{c,d}	8 (4.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.1)
呼吸系、胸膈及纵膈疾病				
咳嗽 ^{c,d}	43 (24)	35 (19)	1 (0.6)	0
呼吸困难 ^{c,d}	19 (11)	24 (14)	1 (0.6)	1 (0.6)
咽喉痛 ^{c,d}	10 (6)	8 (4.4)	0 (0)	0
肺栓塞 ^{c,d}	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)
细菌性肺炎 ^{c,d}	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
呼吸衰竭 ^{c,d}	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0)
肾脏系统疾病				
急性肾损伤 ^{c,d}	55 (31)	41 (23)	5 (2.8)	0 (0)
慢性肾损伤 ^{c,d}	46 (26)	25 (14)	2 (1.1)	0
肾功能 ^{c,d}	32 (18)	20 (11)	2 (1.1)	0 (0)
血肌酐 ^{c,d}	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
消化不良 ^{c,d}	16 (9)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
口渴黏膜炎 ^{c,d}	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
皮肤及皮下组织性疾病				
皮疹 ^{c,d}	39 (22)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
瘙痒 ^{c,d}	36 (20)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
皮肤干燥 ^{c,d}	9 (5)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
痤疮样皮炎 ^{c,d}	8 (4.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌痉挛 ^{c,d}	23 (13)	9 (5)	1 (0.6)	1 (0.6)
肌腱断裂 ^{c,d}	8 (4.5)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
骨质疏松 ^{c,d}	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
心脏系统疾病				
窦性心动过速 ^{c,d}	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳 ^{c,d}	38 (22)	23 (13)	2 (1.1)	1 (0.6)
寒战 ^{c,d}	37 (21)	22 (12)	1 (0.6)	0
发热 ^{c,d}	24 (14)	19 (11)	2 (1.1)	1 (0.6)
水肿 ^{c,d}	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
便秘 ^{c,d}	14 (8)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
不适 ^{c,d}	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
流感样疾病	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
肿瘤学				
中性粒细胞减少 ^{c,d}	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
实验室检查				
丙氨酸氨基转移酶升高	18 (10)	15 (8)	3 (1.7)	1 (0.6)
白蛋白计数降低	16 (9)	13 (7)	5 (2.8)	2 (1.1)
淋巴细胞计数降低	12 (7)	12 (7)	6 (3.4)	2 (1.1)
血脂升高	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
铁蛋白降低	12 (7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)

注：使用MedRA 21将不良反应编码为身体系统/不良反应，多次发生某一不良反应的受试者仅按该身体系统/不良反应项下计数一次。

^a来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥5%且比安慰剂组 (对照) +利妥昔单抗至少2%的给药期间出现的所有不良反应。

^b来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥1%且比安慰剂组 (对照) +利妥昔单抗至少1%的3级或4级给药期间出现的所有不良反应。

^c来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥1%且比安慰剂组 (对照) +利妥昔单抗至少1%的给药期间出现的所有不良反应。

^d至少一例结局为死亡的不良反应。

^e至少一例危及生命的不良反应 (如果患者的结局未死，则归入死亡病例)。

^f“中性粒细胞减少 (基于相关TEAE PT)根据MedRA 21.0版定义)。

^g“中性粒细胞减少：中性粒细胞、深静脉血栓、脑血管事件、栓塞和血栓形成。”

^h“皮疹：瘙痒和红肿。”

ⁱ“皮疹：皮疹、斑丘疹、猩红热皮疹、斑状疹、丘疹样疹、皮疹痒和全身皮疹。”

^j“皮疹痒：皮疹痒、全身性皮疹、皮疹痒和过敏反应皮疹。”

^k“深静脉血栓和血栓栓塞。”

5.肿瘤学安全性和检查事件 (见【注意事项】)

在既往接受过至少一种化疗的淋巴瘤患者 (MM-009和MM-010) 中，来那度胺/地塞米松组接受来那度胺 (DVT) 组为严重药物不良反应 (7.4%) 或重度药物不良反应 (8.2%) 的比例高于安慰剂/地塞米松组 (分别为3.1%和3.4%)。两组之间由于深静脉血栓而停药的病例数。

在MM-020研究中，Rd持续、Rd1R和MPT组的DVT不良反应 (所有级别) 比例分别为10.3%、7.2%、4.1%。DVT严重不良反应比例分别为3.6%、2.0%、1.7%。3级/4级DVT不良反应比例分别为6.5%、3.7%、2.8%。Rd持续与Rd1组由于DVT不良反应而停药且剂量下调的比例相近 (>1%)。Rd持续和Rd1组由于DVT不良反应而停用来那度胺治疗的比例相近，分别为2.3%和1.5%。

MM-009和MM-010研究中，对于曾接受过至少一种化疗的受试者，来那度胺/地塞米松组不良反应为严重药物不良反应 (3.7%) 或4级不良事件 (4.0%) 的比例高于安慰剂/地塞米松组 (0.9%) (严重不良反应/3/4级不良反应)。两组之间由于肺栓塞而停药的病例相近。

在MM-020研究中，Rd持续、Rd1R和MPT组的PE不良事件 (所有级别，分别为：3.0%、3.3%和4.3%)、PE严重不良反应 (分别为3.8%、2.8%和3.7%) 以及PE 3级/4级不良反应 (分别为3.1%、3.7%和4.3%) 的比例相近。

来那度胺/地塞米松组中，报告为严重药物不良反应 (1.7%) 或重度药物不良反应 (1.7%) 的心肌梗死发生率高于安慰剂/地塞米松组 (分别为0.6%和0.6%)。来那度胺/地塞米松组中心肌梗死 (包括急性) 与对照组的比例为0.8%，而安慰剂/地塞米松组为0%。在MM-020研究中，Rd持续、Rd1R和MPT组的心肌梗死 (包括急性) 不良事件 (所有级别) 的比例分别为2.4%、0.6%、1.1%，心肌梗死 (包括急性) 严重不良反应的比例分别为2.3%、0.6%、1.1%，心肌梗死 (包括急性) 严重不良反应的比例分别为1.9%、0.6%、0.9%。

来那度胺/地塞米松组中，作为严重药物不良反应或重度不良反应的卒中 (CVA) 比例分别为2.3%和0.1%，而安慰剂/地塞米松组的相应比例分别为0.9%和0.9%。来那度胺/地塞米松组卒中 (CVA) 导致停药的病例为1.4%，而安慰剂/地塞米松组为3.0%。在MM-020研究中，Rd持续、Rd1和MPT组的CVA不良事件 (所有级别) 的比例分别为0.8%、0.6%、0.5%，CVA严重不良反应的比例分别为0.8%、0.6%、0.6%，重度不良反应的CVA比例分别为0.6%、0.6%、0.2%。

CC-5013-NHL-007研究中，来那度胺+利妥昔单抗组患者CTE (包括DVT和PE) 发生率为3.4%，对照为1.7%。来那度胺+利妥昔单抗组患者的ATE (包括心机梗死) 发生率为0.6%，对照为2.2%。

6.注：癌症合并症

1.既往接受过治疗的淋巴瘤患者中的不良反应数据总结，199例患者中，观察到1例深静脉血栓 (DVT) 。所有受试者按照方案均进行了血液学监测。应在对患者进行血液学的危险分层评估后谨慎评估是否存在采取预防性治疗。

在MM-09和MM-010研究中，还报告了上述列表但未发生率≥1%且发生率比安慰剂高出至少两倍的事件和不良事件，包括：

中性粒细胞减少症、全血细胞减少、自身免疫性溶血性贫血

心力衰竭、心动过缓、心肌梗死、心绞痛

内分泌疾病：甲状腺功能减退、糖尿病

眼科疾病：失明、高血压

神经系统疾病：褥疮退出、舌咽

全身性药物和给药部位问题：不适

肾脏：肾功能不全、肾衰竭

呼吸系统疾病：肺炎

精神疾病：情绪波动、幻觉、性欲缺乏

泌尿系统和泌尿疾病：勃起功能障碍

呼吸系、胸膈和纵膈疾病：咳嗽、声音嘶哑

皮肤和皮下组织疾病：皮疹、药物过敏反应

7.上市后监测

来那度胺全球上市后报告了以下药物不良反应。由于这些不良反应来自于一个未入人群规模的自发报告，所以难以可靠地估计其发生率或与药物暴露之间的因果关系。(见【注意事项】)

皮肤和皮下组织疾病：Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死脱落症，伴有嗜中性粒细胞增多和全身炎症的反应 (DRESS)

免疫系统疾病：血管性水肿，急性移植物植入病 (在异体造血干细胞移植之后)，实体器官移植排斥反应

良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括肿瘤和息肉)：肿瘤溶解综合征、淋巴瘤

肾脏和纵膈疾病：肺炎

肝胆疾病：肝功能衰竭 (包括死亡病例)、中毒性肝炎、溶血性肝炎、胆汁淤积型肝炎、胆汁淤积性肝硬化、肝移植术后胆汁管炎、胆汁管炎

感染和炎症：病毒再活化 (例如乙型肝炎病毒再活化)、进行性多灶性白质脑病。

内分泌疾病：甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进。

【禁忌】

• 孕妇。

• 未达育龄有避孕要求的可能怀孕的女性。(见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】)

【对母乳喂养活性成分或其任何辅料过敏者。

【注意事项】

妊娠警告

来那度胺是沙利度胺的化学类似物，结构与沙利度胺相似。沙利度胺是一种已知的对人类有致畸作用的活性物质，会导致严重的出生缺陷。在猴中，来那度胺所诱发的畸形与沙利度胺的类似物。如果在妊娠期间服用来那度胺，可能会导致药物作用。

为最大限度降低胎儿畸形风险，请仔细阅读以下警告。所有可能怀孕的女性，必须在妊娠前预防用药 (PPP) 的风险管理计划 (RMP) 的指导下服用**来那度胺**开具处方。

• 该风险管理计划 (RMP) 有以下强制要求：

• 针对处方医生与患者的培训沟通。

• 有控制的药物分发系统。

• 在大华药厂集团内部，控制制药有限公司对RMP有效性的随访评估。

• 该风险管理计划将确保服用**来那度胺**的患者分为不同风险人群：

• 怀孕不可能的女性 (WCBP)

• 无法怀孕的女性

• 男性

为最大程度地减少**来那度胺**治疗时发生怀孕的风险，对每个风险类型的人群有不同的要求。对于怀孕不可能的患者，必须遵守以下强制要求。来那度胺治疗期间，所有可能怀孕的女性，必须在妊娠前预防用药 (RMP) 以预防怀孕的发生。除非有可靠的证据证明患者没有怀孕的可能。

怀孕不可能的女性判定标准

下述女性被认为没有怀孕可能且不需要进行妊娠检测或接受避孕的咨询。

• 已接受子宫切除术或双侧卵巢切除术的女性。

• 女性自然绝经，但绝经后仍持续不能排除怀孕可能) 至少持续24个月 (即在此之前至少2个月持续没有月经再出现)。

• 如果医生确信确定女性患者符合无怀孕可能的女性的判定标准，则建议咨询妇科医生的意见。

咨询

有怀孕可能的女性禁用**来那度胺**，除非符合以下所有条件：

• 患者知晓怀孕且沙利度胺类似物。沙利度胺是一种已知的有人类致畸作用的活性物质，会导致严重的出生缺陷。

• 患者知晓将在开始治疗前4周直至整个治疗期间、在治疗中期期间以及治疗结束后至少4周内，都需要不间断的实施的避孕措施。

• 即使有可怀孕的女性出现阴道，也必须遵循有效避孕的所有建议。

• 患者应有能力遵循有效的避孕措施。

• 患者必须接受妊娠检测的随访，且如果出现妊娠风险需立即咨询医师。

• 如果患者确信妊娠且服用**来那度胺**后，需立即开始停药。

• 患者知晓怀孕4周一次的妊娠检测的必要时，并按接受检测，已确认接受过输卵管结扎者除外。

对于服用其已知药物服用来那度胺可能出现的风险和必须注意的事项。

• 患者服用**来那度胺**的男性患者，药物动力学数据表明：来那度胺存在于精液中，含量极低。为最大限度降低胎儿畸形风险，服用**来那度胺**的男性患者，必须在妊娠前预防用药 (RMP) 以预防怀孕的发生。除非有可靠的证据证明患者没有怀孕的可能。

• 如果患者与妊娠女性有可能怀孕的女性发生性行为，对方仍可能受孕致畸。