

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

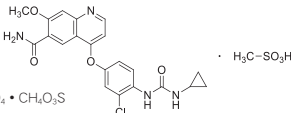
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【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：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H  
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。  
2.进展性、局部晚期或转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者。

## 【规格】

按C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O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】）。  
本品应整粒吞服，也可以将本品（不能将其打碎或压碎）与一汤匙水或苹果汁在玻璃杯中混合，形成混悬剂。胶囊必须在液体中停留至少10分钟，搅拌均匀至少3分钟以溶解胶囊壳，然后吞服混悬剂。饮用后，必须将相同量的水或苹果汁（一汤匙）加入玻璃杯中，搅拌均匀次，然后喝完玻璃杯中所有的液体。

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】

可能需要暂停给药、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，除非不良反应治疗后，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、剂量调整和停药的信息参见表3。

## 表1 肝细胞癌和分化型甲状腺癌患者根据不良反应进行剂量调整

不良反应	严重程度	措施	减量并恢复甲磺酸仑伐替尼治疗
高血压	3级（尽管采取了最佳降压疗法）	暂停	缓解至0、1或2级。参见表7高血压管理推荐
	4级	停药	不得重新开始治疗
蛋白尿	≥ 2 g/24小时	暂停	缓解至低于2g/24小时。
肾病学综合征	-----	停药	不得重新开始治疗
肾功能不全或肾衰竭	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级*	停药	不得重新开始治疗
心脏功能障碍	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级	停药	不得重新开始治疗
可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）	任何等级	暂停	如果缓解至0-1级，考虑以减小的剂量重新开始治疗。
肝毒性	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级*	停药	不得重新开始治疗
动脉血栓栓塞	任何等级	停药	不得重新开始治疗
	3级	暂停	缓解至0-1级。
	4级	停药	不得重新开始治疗
胃肠穿孔或胃肠瘘	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级	停药	不得重新开始治疗
非QT间期延长	4级	停药	不得重新开始治疗
QT间期延长	>500 ms	暂停	缓解至≤480 ms或基线
腹泻	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级（尽管进行了医学管理）	停药	不得重新开始治疗

\*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、剂量调整和停药的信息参见表2。

## 表2 肝细胞癌患者中监测、剂量调整和停药的信息

起始剂量	体重≥60kg		体重<60kg	
	12mg（3粒4mg胶囊，口服，每日一次）	8mg（2粒4mg胶囊，口服，每日一次）	8mg（2粒4mg胶囊，口服，每日一次）	4mg（1粒4mg胶囊，口服，每日一次）
<b>持续性及不可耐受的2级或3级不良反应*</b>				
<b>不良反应</b>	<b>调整</b>	<b>调整后的剂量<sup>b</sup>（体重≥60kg）</b>	<b>调整后的剂量<sup>b</sup>（体重&lt;60kg）</b>	
首次发生 <sup>c</sup>	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线 <sup>d</sup>	8mg（2粒4mg胶囊）口服，每日一次	4mg（1粒4mg胶囊）口服，每日一次	
第二次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线 <sup>d</sup>	4mg（1粒4mg胶囊）口服，每日一次	4mg（1粒4mg胶囊）口服，隔日一次	
第三次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线 <sup>d</sup>	4mg（1粒4mg胶囊）口服，隔日一次	停药	

## 危及生命的不良反应（4级）：停药<sup>e</sup>

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。

## 不良反应依据美国《国家癌症研究院（NCI）不良事件通用术语标准》进行分级。

## 分化型甲状腺癌

对于仑伐替尼相关性（参见表1），一旦不良反应缓解/改善至0-1级或基线，则应按表3所示，以减小的剂量恢复仑伐替尼治疗。

## 表3 分化型甲状腺癌患者中监测、剂量调整和停药的信息

起始剂量	24mg（2粒10mg胶囊加1粒4mg胶囊，口服，每日一次）	
	12mg（3粒4mg胶囊，口服，每日一次）	8mg（2粒4mg胶囊，口服，每日一次）
<b>持续性及不可耐受的2级或3级不良反应*</b>		
<b>不良反应</b>	<b>调整</b>	<b>调整后的剂量<sup>b</sup></b>
首次发生	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线	20mg（2粒10mg胶囊）口服，每日一次
第二次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线	14mg（1粒10mg胶囊加1粒4mg胶囊）口服，每日一次
第三次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线	10mg*（1粒10mg胶囊）口服，每日一次

## 危及生命的不良反应（4级）：停药<sup>e</sup>

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20mg、14mg、10mg每日一次的顺序逐渐减小剂量。  
c由于关于10mg以下剂量的数据有限，进一步的减量应根据患者的个体情况酌情考虑。  
d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。

## 特殊人群

老年患者

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、女性患者或更严重肝功能不全的患者，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。

## 肝功能不全患者

### 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。

### 分化型甲状腺癌

对于轻度或中度肾功能不全患者，无需根据肾功能调整起始剂量。对于重度肾功能不全患者，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。未对终末期肾病患者进行研究，因此不建议这些患者服用本品。

## 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应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。本说明中提及的所有不良反应均为临床研究中出现的不利反应。

## 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应。本节中列出的不良反应是肝细胞癌患者和分化型甲状腺癌患者中的女性数据（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应为肝衰竭（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%的患者因不良反应采取了剂量调整（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。

## 分化型甲状腺癌

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级不良反应发生于治疗期间的最初6个月内。

最重要的严重不良反应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%的患者因不良反应采取了药物减量或停药措施。最常见的导致不良反应的不良反应（≥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）

在各频率类别内，按严重性降序列出不良反应。

## 表4 接受仑伐替尼治疗的患者报告的不良反

系统器官分类（MedDRA术语 <sup>a</sup> ）	十分常见	常见	偶见	不祥
感染及免疫类疾病	尿路感染			会阴脓肿
血液及淋巴系统疾病	血小板减少 <sup>b</sup> 白细胞减少 <sup>b</sup> 中性粒细胞减少 <sup>b</sup>	淋巴细胞减少 <sup>b</sup>	脾梗死	
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症	促甲状腺激素升高 <sup>c</sup>		
代谢及营养类疾病	低钙血症 <sup>d</sup> 低钾血症 <sup>d</sup> 体重减轻 <sup>d</sup> 食欲下降 <sup>d</sup>	脱水 <sup>d</sup> 低镁血症 <sup>d</sup> 高胆固醇 <sup>d</sup> 血脂 <sup>d</sup>		
精神疾病	失眠			可逆性后部脑病综合征 <sup>e</sup> 脑软瘫 <sup>e</sup> 短暂性脑缺血发作 <sup>e</sup>
各类神经系统疾病	头晕 <sup>f</sup> 头痛 <sup>f</sup> 味觉障碍 <sup>f</sup>	脑血管意外 <sup>f</sup>		
心脏疾病		心肌梗死 <sup>g</sup> 心力衰竭 <sup>g</sup> 心电图QT间期延长 <sup>g</sup> 射血分数降低		动脉粥样硬化 <sup>h</sup> 心动过速 <sup>h</sup> 心动过缓 <sup>h</sup>
血管性疾病	出血 <sup>i,1,4</sup> 高血压 <sup>i,4</sup> 低血压 <sup>i</sup>			动脉瘤 <sup>i</sup> 和动脉夹层 <sup>i</sup>
呼吸系统、胸部及纵膈疾病	发音困难	肺栓塞 <sup>j</sup>		气胸
胃肠道疾病	腹泻 <sup>k</sup> 胃痛和腹痛 <sup>k</sup> 呕吐 <sup>k</sup> 恶心 <sup>k</sup> 口腔炎 <sup>k</sup> 口腔疼痛 <sup>k</sup> 便秘 <sup>k</sup> 消化不良 <sup>k</sup>	肝瘘 <sup>k</sup> 肠管气胀 <sup>k</sup> 肠脂肪升高 <sup>k</sup> 淀粉酶升高 <sup>k</sup>		胰腺炎 <sup>k</sup>
肝胆系统疾病	血胆红素升高 <sup>l</sup> 低白蛋白血症 <sup>l</sup> 丙氨酸氨基转移酶升高 <sup>l</sup> 天门冬氨酸氨基转移酶升高 <sup>l</sup>	肝衰竭 <sup>l,1</sup> 肝性脑病 <sup>l,1</sup> 血清碱性磷酸酶升高 <sup>l</sup> 肝脂肪功能异常 <sup>l</sup> γ-谷氨酰转移酶升高 <sup>l</sup> 胆管炎 <sup>l</sup>		肝细胞损伤/肝炎 <sup>o</sup>
皮肤及皮下组织疾病	掌跖红肿综合征 <sup>m</sup>	皮疹 <sup>m</sup> 脱发 <sup>m</sup>		皮肤角化症 <sup>m</sup>
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛 <sup>n</sup> 关节痛 <sup>n</sup> 肌痛 <sup>n</sup> 肢体疼痛 <sup>n</sup> 骨骼肌肉疼痛 <sup>n</sup>			颌骨坏死 <sup>n</sup>
肾脏及泌尿系统疾病	蛋白尿 <sup>p</sup>	肾功能不全 <sup>p</sup> 血肌酐升高 <sup>p</sup> 血尿素氮升高 <sup>p</sup>		肾病学综合征 <sup>p</sup>
全身性各种反及给药部位各种反	疲乏 <sup>q</sup> 乏力 <sup>q</sup> 外周水肿 <sup>q</sup>	难受 <sup>q</sup>		愈合不良 <sup>q</sup> 非胃溃疡 <sup>q</sup>

\*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、尿血、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 发生在5例或以上分化型甲状腺癌受试者中的出血术语为：鼻血、咯血、血尿、挫伤、便血、牙龈出血、瘀点、肺出血、直肠出血、尿中带血、血肿和阴道出血。

g 高血压包括：高血压、高血压危象、舒张压升高、直立性高血压和血压升高。

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

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

j 肝性脑病包括：肝性脑病、肝昏迷、代谢性脑病和脑病。

k 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。

l 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 非胃肠道出血发生在胃和肠以外的部位，如气管、食管食管瘘、食管瘘、女性生殖道和皮肤瘘。

## 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位时间为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位时间为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级或以上的不利反（包括1例4级不利反）。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%，需要减量的患者为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位时间为6.1周。大多数病例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位时间为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%，需要减量的患者为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】）

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-谷氨酰转移酶升高（7.8%）和血清碱性磷酸酶升高（6.7%）。从开始用药至出现肝毒性不良反应的中位时间为6.4周。26.1%的仑伐替尼治疗患者发生了≥3



## 分化型甲状腺癌

在关键性Ⅲ期SELECT试验中（参见【临床试验】），34.9%的仑伐替尼治疗患者（1.9%为≥3级）与18.3%接受安慰剂的患者（3.1%为≥3级）报告了出血。其中发生率于安慰剂组≥0.75%的不良反应为：鼻衄（11.9%）、血尿（6.5%）、挫伤（4.6%）、牙龈出血（2.3%）、便血（2.3%）、直肠出血（1.5%）、血肿（1.1%）、痔疮出血（1.1%）、呕血（1.1%）、瘀点（1.1%）和颅内肿瘤出血（0.8%）。在该试验中，16例接受仑伐替尼治疗且基线已伴有CNS转移的患者中发生1例致死性颅内出血。

在仑伐替尼治疗患者中，从开始用药至首次发生出血的中位时间为10.1周。严重不良反应（3.4% vs. 3.8%）、导致永久停药（1.1% vs. 1.5%）或导致暂停给药（3.4% vs. 3.8%）或减量（0.4% vs. 0.1%）的不良反应的发生率，在仑伐替尼治疗患者和接受安慰剂的患者中未见差异。低钙血症（参见【注意事项】，QT间期延长）

**肝细胞癌**
在Ⅲ期REFLECT临床试验中（参见【临床试验】），1.1%的患者报告了低钙血症，其中0.4%为3级不良反应。1例患者（0.2%）由于低钙血症暂停给药，未发生减量或停药。

## 分化型甲状腺癌

在关键性Ⅲ期SELECT试验中（参见【临床试验】），12.6%的仑伐替尼治疗患者报告了低钙血症，而安慰剂组中无患者报告低钙血症。在仑伐替尼治疗患者中，从开始用药至首次发生低钙血症的中位时间为11.1周。在5.0%的仑伐替尼治疗患者和0%接受安慰剂的患者中，发生了3级或4级不良反应。大部分不良反应在采取支持疗法（未暂停给药或减量）后缓解，分别发生于1.5%和1.1%的患者中；1例患者发生4级低钙血症，导致永久性停止治疗。

**胃肠穿孔和胃肠瘘形成**（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】），1.9%的仑伐替尼治疗患者报告了胃肠穿孔或胃肠瘘事件。

## 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接受安慰剂的患者中，分别有1.9%和0.8%报告了胃肠穿孔或胃肠瘘事件。

**非胃肠瘘**（参见【注意事项】）

仑伐替尼用药与瘘病例相关，包括导致死亡的不良反，在各种适应症中都观察到涉及胃或肠道以外的身体部位。在治疗期间的不同时间点报告了该不良反应，范围从仑伐替尼开始治疗后2周到大于1年，中位潜伏期约3个月。

QT间期延长（参见【注意事项】）

## 肝细胞癌

在Ⅲ期REFLECT试验中（参见【临床试验】），6.9%的仑伐替尼治疗患者报告了QT/QTc间期延长。QTcF间期延长大于500 ms的发生率为2.4%。

## 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的患者中，分别有8.8%和1.5%报告了QT/QTc间期延长。仑伐替尼治疗组中QT间期延长大于500 ms的发生率为2%，安慰剂组则没有报告。血促甲状腺激素（TSH）升高（参见【注意事项】，促甲状腺激素抑制受损/甲状腺功能障碍）

## 肝细胞癌

在Ⅲ期REFLECT临床试验中（参见【临床试验】），89.6%的患者的基线TSH水平低于正常上限。69.6%的仑伐替尼治疗患者观察到基线后TSH水平高于正常上限。

## 分化型甲状腺癌

在关键性Ⅲ期SELECT试验中（参见【临床试验】），88%的患者的基线TSH水平低于或等于0.5mIU/L。在基线时TSH水平正常的患者中，在57%的仑伐替尼治疗患者中观察到基线后TSH水平高于0.5mIU/L，而接受安慰剂的患者中为14%。

## 腹泻

## 肝细胞癌

在Ⅲ期REFLECT试验中（参见【临床试验】），38.7%的仑伐替尼治疗患者报告了腹泻（4.2%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】），67.4%的仑伐替尼治疗患者报告了腹泻（9.2%为≥3级），16.8%接受安慰剂的患者报告了腹泻（无≥3级的不良反应）。

## 禁忌

对本品任何成分过敏者。

哺乳期妇女（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

## 【注意事项】

### 高血压

仑伐替尼治疗患者中已有高血压的报告，该事件通常发生在治疗早期（参见【不良反应】）。在接受仑伐替尼治疗之前，血压（BP）应得到良好控制。如果已知患者患高血压，则在仑伐替尼治疗之前接受稳定剂量的降压治疗至少1周。已有高血压控制不良的严重并发症（包括主动脉夹层）的报告。早期检出高血压并予以有效管理很重要，能最小化仑伐替尼暂停给药和减量。血压升高确诊后，应尽快开始降压药治疗。在仑伐替尼治疗1周后应临床评估，之后两个月内每2周监测一次，其后每月监测一次。应根据患者的临床状况个性化选择降压治疗方案，并遵循标准治疗。对于既往血压正常的患者应当在观察到血压升高时开始使用一种降压药进行单药治疗。对于已经接受降压药治疗的患者，如果适当，可以增加当前药物的剂量，或者加入一种或几种不同类型的降压药。必要时，按表5中的建议管理高血压。

血压（BP）水平	建议的措施
140 mmHg≤收缩压<160 mmHg或90 mmHg≤舒张压<100 mmHg	继续仑伐替尼治疗并开始降压治疗（之前未给予降压治疗），或继续仑伐替尼治疗并增加当前降压药的剂量或开始增加其他的降压治疗
在给予最佳降压治疗后，收缩压仍≥160 mmHg或舒张压仍≥100 mmHg	1.暂停服用仑伐替尼 <p>2.如果收缩压&lt;150 mmHg，舒张压&lt;95 mmHg，并且患者已接受稳定剂量的降压治疗达48小时以上，则降低剂量，重新开始仑伐替尼治疗【用法用量】。</p>
危及生命的高血压（恶性高血压、神经功能障碍或高血压急症）	需要采取紧急干预措施。停止仑伐替尼治疗并予以适当的治疗。

## 动脉瘤和动脉夹层

在有或无高血压的患者中使用VEGF通路抑制剂可能会促进动脉瘤和/或动脉夹层的形成。对于有高血压或动脉瘤病史等风险因素的患者，在开始使用仑伐替尼之前，应慎重考虑这种风险。

## 蛋白尿

仑伐替尼治疗患者中已有蛋白尿的报告，该事件通常发生在治疗早期（参见【不良反应】）。应定期监测尿蛋白。如果采用试纸法检出尿蛋白≥2+，则可能需要暂停给药或调整剂量或停药（参见【用法用量】）。使用仑伐替尼的患者中已有肾病综合症的报道。如果出现肾病综合征，应停用仑伐替尼。

## 肾衰竭和肾功能不全

仑伐替尼治疗患者中已有发生肾功能不全和肾衰竭的报告（参见【不良反应】）。确定的主要危险因素是肾肠毒性所致的脱水 and/或血容量减少。应当积极治疗肾肠毒性，以降低肾功能不全或肾衰竭发生的风险。必要时应暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

## 心脏功能障碍

仑伐替尼治疗患者中已有发生心力衰竭（<1%）和左室室射血分数降低的报告（参见【不良反应】）。应监测患者的左心室射血分数临床症状或体征，必要时暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

**可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）**
仑伐替尼治疗患者中已有PRES（也称为RPLS）的报告（<1%；参见【不良反应】）。PRES是一种神经系统疾病，表现为头痛、癫痫发作、嗜睡、意识模糊、精神功能改变、失明和其他视力或神经系统紊乱。可能发生在轻度至重度高血压。有必要进行磁共振成像以确定PRES的诊断。应采取适当措施控制血压（参见【注意事项】）。有PRES体征或症状的患者可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

## 肝肠毒性

在REFLECT试验中接受仑伐替尼治疗的肝细胞癌患者中，与索拉非尼治疗的患者相比，肝肠相关不良反应包括肝性脑病和肝衰竭（包括致死反应）的报告频率更高【不良反应】。更严重的肝功能不全的患者和/或基线时更大肝肠肿瘤负荷的患者发生肝性脑病和肝衰竭的风险更高。75岁及以上患者也更频繁发生肝性脑病。在发生疾病进展的患者中报告了大约半数的肝衰竭事件和三分之一的肝性脑病事件。

中度肝功能不全（Child - Pugh B）的肝细胞癌患者中的数据非常有限，目前尚无重度肝功能不全（Child - Pugh C）的肝细胞癌患者的数据。由于仑伐替尼主要通过肝代谢消除，因此预期中度至重度肝功能不全患者中的暴露预期增加。

在轻度或中度肝功能不全患者中推荐进行总体安全性的密切监测（参见【用法用量】和【不良反应】）。开始治疗前应监测肝功能，之后治疗期间最初2个月每2周监测一次，随后每月监测一次。肝细胞癌患者中无肝功能是否恶化（包括肝性脑病）。若发生肝肠毒性，可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

接受仑伐替尼治疗的甲状腺癌患者中，最常报告的肝脏相关不良反应包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高和胆红素升高。接受仑伐替尼治疗的甲状腺癌患者中，已有肝衰竭和急性肝炎的报告（<1%；参见【不良反应】）。肝衰竭病例通常在进展性转移性肝脏转移疾病中报告。

## 动脉血栓栓塞

仑伐替尼治疗患者中已有动脉血栓栓塞（脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死）的报告（参见【不良反应】）。尚未有在过去6个月内发生过动脉血栓栓塞的患者中进行仑伐替尼研究，因此此类患者应谨慎用药。应根据个体患者的获益/风险评估，采取治疗决定。动脉血栓事件后应停用仑伐替尼。

## 出血

临床试验中发生了严重的肿瘤相关出血，包括致死性出血事件（参见【不良反应】）。在上市后监测中，严重和致死性动脉缺血在未分化甲状腺癌（ATC）患者中比在分化型甲状腺癌或其他肿瘤患者中更常见。由于仑伐替尼治疗后有肿瘤收缩/坏死相关重度出血的潜在风险，因此应考虑大血管（如颈动脉）的肿瘤侵袭/浸润程度。一些出血病例继发于肿瘤收缩和瘤形成，例如食管食管瘘。一些有或无脑转移的患者中已经报告了致死性颅内出血病例。也报告了除脑以外部位的出血（例如气管、腹内、肺）。报告了1

## 不良事件

## 不良反应

## 临床试验

## 安全性

## 严重不良反应

## 死亡

## 出血

## 肝细胞癌

## 胃肠穿孔

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

## 非胃肠瘘

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

## 肝细胞癌

## 低钙血症

## QT间期延长

名肝细胞癌患者发生1例肝脏肿瘤出血致死性病例。

肝癌患者中食管静脉曲张的筛查和随后治疗应在开始使用仑伐替尼治疗前按照标准治疗进行。

若发生出血，可能需要暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

## 胃肠穿孔和胃肠瘘形成

仑伐替尼治疗患者中已有胃肠穿孔或胃肠瘘的报告（参见【不良反应】）。大多数情况下，胃肠穿孔和胃肠瘘发生于有危险因素的患者中，例如既往接受过手术或放疗的患者。若发生胃肠穿孔或胃肠瘘，可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

## 非胃肠瘘

接受仑伐替尼治疗的患者中，瘘发生风险可能增加。在临床试验和上市后经临床观察到涉及胃或肠以外的身体部位的瘘形成或扩大病例（例如气管瘘、气管-食管瘘、食管瘘、皮肤瘘、女性生殖道瘘）。此外，有或没有明确证据证明为支气管胸膈膜的气胸已有报告。一旦发生于瘘和气胸的报道与肿瘤消退或坏死有关。既往手术和放疗可能是促成危险因素。肺转移也可能增加气胸的风险。瘘患者中不应开始仑伐替尼治疗，以免恶化。食管瘘或气管食管瘘及任何4级瘘患者应永久停用仑伐替尼（参见【用法用量】）；有关采用暂停给药或减小剂量来管理其他事件的信息有限，但在某些情况下观察到恶化。应谨慎。与同类别的其他药物一样，仑伐替尼可能对伤口愈合过程产生不利影响。

## QT间期延长

与安慰剂治疗患者相比，仑伐替尼患者中报告的QT/QTc间期延长发生率更高【参见【不良反应】】。应当在基线时和治疗期间定期监测所有患者的心电图，并特别关注有先天性QT综合征、充血性心力衰竭、缓慢型心律失常的患者；以及接受已知延长QT间期的药物包括la1类抗心律失常药物的患者。若QT间期延长大于500ms，则应暂停仑伐替尼。当QTc间期延长缓解至≤480 ms或基线时，应以减小的剂量重新开始仑伐替尼治疗。

电解质紊乱（例如低钾血症、低钙血症或低镁血症）可增加QT间期延长的风险，因此在开始治疗之前应对所有患者的电解质异常进行监测和纠正。治疗期间应定期监测心电图和电解质（镁、钾和钙）。应至少每月监测血钙水平，并在仑伐替尼治疗期间根据需要更换药物。应根据严重程度、是否存在心电图变化和低钙血症的持续性按指南进行仑伐替尼的暂停给药或剂量调整。

## 腹泻

仑伐替尼治疗患者频繁报告了腹泻，该事件通常发生在治疗早期（参见【不良反应】）。应立即进行治疗的医学方案，以维持甲状腺功能正常。