

核准日期：2021年08月12日
修改日期：2021年09月10日

泽万欣®

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 Lunfantiin Jiaonang

【成份】

本品的活性成份为：甲磺酸仑伐替尼
化学名称：4-[3-氟-4-(N-丙基氨基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲磺酸甲磺酸盐
化学结构式：

分子式：C₂₃H₂₄ClN₄O₆ · CH₃SO₃H
分子量：522.96

【性状】

本品内容为白色或类白色颗粒或粉末。

【适应症】

本品适用于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】

4mg (按C₂₃H₂₄ClN₄O₆计)

【用法用量】

推荐剂量
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。

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，也可将本品(不能将其打开或压碎)与一汤匙水或苹果汁在玻璃杯中混合，形成混悬剂。胶囊必须在加入水中停留至少10分钟，搅拌均匀3分钟后以常温水送服，然后吞服混悬剂。服用后，必须将相同量的水或苹果汁(一汤匙)加入玻璃杯中，搅拌均匀或搅拌均匀所有的液体。

如果患者遵照一次用药且无法在12小时内服药，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；应积极治疗胃腸肠毒性反应，以减少肾功能不全或肾衰竭发生的风险(参见【注意事项】)。

监测、剂量调整和停药

可能需暂停给药、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，除非积极治疗后，患者仍不耐受。重度(例如3级)或不能耐受的不不良反应需要暂停用药直至不良反应改善至0-1级或减轻。根据不良反应进行剂量调整的信息参见表1。监测、剂量调整和停药的信息参见表。

表1 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级或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	≥2g/24小时	暂停	缓解至低于2g/24小时。
	-----	停药	不得重新开始治疗
肾衰竭综合征	-----	停药	不得重新开始治疗
	-----	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级或减轻。
	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级或减轻。
	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。
	-----	-----	-----
肝酶增高	3级	暂停	缓解至0-1级或减轻。
	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
	-----	-----	-----
出血	3级	暂停	缓解至0-1级。
	4级	停药	不得重新开始治疗
胃腸穿孔或胃腸肠瘘	4级	停药	不得重新开始治疗
	-----	-----	-----
非预期肺栓塞	4级	停药	不得重新开始治疗
	-----	-----	-----
QT/QTc间期延长	>500ms	暂停	缓解至<480 ms或减轻。
	-----	-----	-----
腹泻	3级	暂停	缓解至0-1级或减轻。
	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方案。

表2 监测、剂量调整和停药的信息			
起始剂量	体重≥60kg 12mg(3粒4mg胶囊，口服，每日一次)	体重<60kg 8mg(2粒4mg胶囊，口服，每日一次)	
持续性及不可耐受性的2级或3级不良反应 ^a			
不良反应	调整	调整后的剂量 ^b (体重<60kg)	调整后的剂量 ^b (体重≥60kg)
首次发生 ^c	暂停给药，直至缓解至0-1级或减轻 ^d	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 ^e (相同反应或新反应)	暂停给药，直至缓解至0-1级或减轻 ^d	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 ^e (相同反应或新反应)	暂停给药，直至缓解至0-1级或减轻 ^d	4mg(1粒4mg胶囊)口服，隔日一次	停药

a 在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量剂量的。
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。

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(关于肝细胞癌的详细说明，请参见下文)。

75岁及以上的老年、白人患者、女性患者或肥胖(体重≥100kg)的患者，似乎与本品的耐受性较低。

中、重度肾功能不全(肌酐清除率<30ml/min)患者，应降低起始剂量。对于轻中度肾功能不全患者，应降低起始剂量。对于重度肾功能不全患者，应降低起始剂量。

肝功能不全患者

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应在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能。尚不清楚肝功能不全(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。

对于轻度或中度肝功能不全患者，应根据肝功能调整剂量。目前尚无重度肝功能不全患者的研究数据，重度肝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】

由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应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。本说明书中提及的所有不良反应为临床研究过程中出现的不良事件。

REFLECT研究中全球人群安全性特征总结

在一项不可切除肝细胞癌(HCC)患者的国际多中心、开放标签、随机3期研究(REFLECT)中评价了仑伐替尼的临床疗效。共有54例患者(11%)因不良反应(≥2级)接受仑伐替尼(12mg [基线体重≥60kg]或8mg [基线体重<60kg])，每1次口服，或索拉非尼800mg每天2次口服。肝功能状态为Child-Pugh A类且东部肿瘤协作组体能状态(ECOG PS)0或1的患者有资格入组。因晚期、不可切除HCC而进行了既往全身抗癌治疗或任何既往肝血管内增生因子(VEGF)治疗的患者也被排除。既往接受放射治疗或局部治疗的患者必须有显示疾病进展的放射学证据。肝脏部位≥50%、影像学显示明显侵袭或胆管癌/肝脉主干分支(Vp4)的患者也被排除。两个治疗组中大多数患者的基线ECOG PS为0(63%)、Child-Pugh评分为7(76%)。总体患者≥60kg(59%)。受试者的中位年龄为62岁，34%为男性，16%为女性，69%为亚洲人，29%为白人，1%为黑人。

在REFLECT研究中，仑伐替尼组大部分患者(59%)曾发生至少一次不良反应。仑伐替尼组治疗的患者(≥20%)中观察到最常见的不良反应如下，按标准降序排列：腹泻(45%)、疲乏(44%)、腹痛(39%)、食欲下降(34%)、体重减轻(31%)、关节痛/肌痛(31%)、腹痛(30%)、掌跖红肿综合征(27%)、蛋白尿(26%)、发音困难(24%)、出血事件(23%)、甲状腺功能减退症(21%)和恶心(20%)。

仑伐替尼组中有75%的患者发生3级或以上不良反应。仑伐替尼治疗组患者(≥5%)中观察到的最常见的3级或以上不良反应是高血压(24%)、体重减轻(8%)、腹泻(8%)、疲乏(7%)、蛋白尿(6%)和掌跖红肿综合征(5%)。肝性脑病(5%)、γ-谷氨酰转氨酶升高(5%)和天冬氨酸转氨酶升高(5%)。

仑伐替尼治疗的患者中最常见的严重不良反应(≥2%)为出血事件(5%)、肝性脑病(5%)、肝衰竭(3%)、腹水(3%)和食欲下降(2%)。

不良反应导致2.6%接受仑伐替尼治疗的患者减量或暂停用药。仑伐替尼治疗组中最常见的导致减量或暂停用药的不良反应(≥5%)为疲乏(10%)、食欲下降(8%)、腹泻(6%)、蛋白尿(7%)、高血压(6%)和掌跖红肿综合征(5%)。

在仑伐替尼治疗组中，20%的患者因不良反应而终止治疗。导致仑伐替尼停药的最常见不良反应(≥1%)为疲乏(2%)、出血事件(2%)、肝性脑病(2%)、高血压(2%)、蛋白尿(1%)和肝衰竭(1%)。

表3总结了REFLECT研究中≥10%的接受仑伐替尼治疗的患者发生的不良反应。REFLECT研究并非比较仑伐替尼与索拉非尼在表3中所列任何特定不良反应发生率上统计学显著性降低而设计。

表3 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组≥10%的患者发生的不良反应				
不良反应	仑伐替尼8mg/12mg N=476		索拉非尼800mg N=475	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)	1-4级 (%)	3-4级 (%)
内分泌系统				
甲状腺功能减退症 ^a	21	0	3	0
泌尿系统				
腰痛	39	4	4	4
腹痛	30	3	28	4
恶心	20	1	14	1

呕吐	16	1	8	1
便秘	16	1	11	0
腹水 ^c	15	4	11	3
口腔黏膜炎 ^d	11	0.4	14	1
全身				
疲乏 ^e	44	7	36	6
发热 ^f	15	0	14	0.2
外周水肿	14	1	7	0
代谢和营养				
食欲下降	34	5	27	1
体重减轻	31	8	22	3
肌肉骨骼及结缔组织				
关节痛/肌痛 ^g	31	1	20	2
神经系统				
头痛	10	1	8	0
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿 ^h	26	6	12	2
呼吸系统、胸及纵膈				
发音困难	24	0.2	12	0
皮肤及皮下组织				
掌跖红肿综合征	27	3	52	11
皮疹 ⁱ	14	0	24	2
血管				
高血压 ^j	45	24	31	15
出血事件 ^k	23	4	15	4

a 包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素增加。
b 包括腹部不适、腹痛、腹部肿胀、上腹不适、胃疼痛、下腹痛和上腹痛。
c 包括腹水和恶性腹水。
d 包括复发性口腔溃疡、齿龈糜烂、齿龈溃疡、舌炎、口腔溃疡、口腔黏膜溃疡和口腔炎。
e 包括乏力、疲乏、疲倦和不适。
f 包括体温升高、发热。
g 包括关节痛、背痛、肢体疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疼痛和肌痛。
h 包括蛋白尿、尿蛋白增加、尿蛋白溢出。
i 包括荨麻疹、红斑性皮疹、剥脱性皮炎、生殖器皮炎、带状疱疹、带状疱疹、丘疹、丘疹样皮疹、皮疹和皮疹。
j 包括舒张性升高、血压升高、高血压、高血压和高血压。
k 包括所有出血项目。在CTH人群中发生的出血事件包括：鼻血、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔出血、口腔出血、直肠出血和上消化道出血。

在表4中，列示了REFLECT(HCC)中仑伐替尼组≥2%的患者发生的3至4级实验室异常。

表4 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组≥2%的患者发生的3至4级实验室异常^{a,b}

实验室异常	仑伐替尼 (%)	索拉非尼 (%)
化学		
γ-谷氨酰转氨酶(GGT)升高	17	20
低钠血症	15	9
高胆红素血症	13	10
天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高	12	18
丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高	8	9
碱性磷酸酶升高	7	5
胆红素升高	6	17
低钾血症	3	4
高钾血症	3	2
白蛋白降低	3	1
肌酐升高	2	2
血液学		
血小板减少症	10	8
淋巴细胞减少症	8	9
中性粒细胞减少症	7	3
贫血	4	5

a 较基线增高至少1个级别
b 实验室异常百分比基于每个参数均具有基线值和至少一个基线后实验室测量值的患者人数。仑伐替尼(n=278至470)和索拉非尼(n=260至473)

REFLECT研究中中国大陆+台湾+香港(CTH)人群安全性特征总结

在中国大陆+台湾+香港(CTH)人群中，共有285名受试者被随机分组接受仑伐替尼(144名受试者)或索拉非尼(144名受试者)治疗。中位年龄为71岁，85%为男性，15%为女性。

在CTH人群中，仑伐替尼组大部分患者(97%)都发生过至少一次不良反应。仑伐替尼治疗的患者(≥20%)中观察到最常见的不良反应按降序排列，包括高血压(44%)、疲乏(35%)、腹痛(32%)、腹泻(32%)、体重下降(32%)、血小板计数降低(28%)、蛋白尿(27%)、掌跖红肿综合征(24%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(24%)、关节痛/肌痛(22%)、食欲下降(22%)、丙氨酸氨基转移酶升高(20%)。

接受仑伐替尼的患者中有36%发生3级或以上的不良反应。仑伐替尼治疗患者中(≥5%)最常见的3级或以上不良反应是高血压(25%)、血小板计数降低(19%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(8%)、血肌酐升高(8%)、蛋白尿(6%)、γ-谷氨酰转氨酶升高(6%)、体重下降(6%)、白蛋白降低(6%)。

在CTH人群中，仑伐替尼治疗的患者中最常见的3级不良反应(≥2%)是出血事件(5%)、胆汁淤积性黄疸(3%)和呼吸衰竭(2%)。

在CTH人群中，46%接受仑伐替尼的患者导致剂量减少或暂停给药的不不良反应。导致仑伐替尼剂量减少或暂停给药的最常见不良反应(≥5%)是血小板计数降低(9%)、蛋白尿(7%)和高血压(6%)。

在CTH人群中，仑伐替尼治疗组中12%的患者发生不良反应而停止治疗。导致仑伐替尼中止的最常见不良反应(≥1%)是出血事件(2%)和胆汁淤积性黄疸(1%)。

表5总结了在中国大陆+台湾+香港人群中≥10%的接受仑伐替尼治疗的患者发生的不良反应。

表5 在中国大陆+台湾+香港人群中仑伐替尼组≥10%的患者出现的不良反应

中国大陆+台湾+香港				
不良反应	仑伐替尼8mg/12mg N=144		索拉非尼800mg N=144	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)	1-4级 (%)	3-4级 (%)
内分泌系统				
甲状腺功能减退症 ^a	15	0	4	0
泌尿系统				
腰痛 ^b	32	3	27	5
腹痛 ^c	32	2	42	3
腹胀	19	1	9	0
全身				
疲乏 ^d	35	3	27	2
发热 ^e	12	0	13	0
代谢和营养				
体重减轻	32	6	24	1
食欲下降	22	3	19	0
肌肉骨骼及结缔组织				
关节痛/肌痛 ^f	22	0	15	2
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿 ^g	27	6	11	1
呼吸系统、胸及纵膈				
发音困难	15	0	4	0
皮肤及皮下组织				
掌跖红肿综合征	24	1	49	7
皮疹 ^h	15	0	23	1
血管				
高血压 ⁱ	44	23	31	15
出血事件 ^j	19	3	9	2

a 包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高
b 包括腹部不适、腹痛、腹部肿胀、上腹不适、胃疼痛、下腹痛和上腹痛。
c 包括乏力、疲乏和不适
d 包括关节痛、背痛、肢体疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼疼痛和肌痛。
e 包括发热和白尿或蛋白尿。
f 包括舒张性升高、血压升高、高血压、高血压和高血压。
g 包括含有尿血的尿项目。在CTH人群中发生的出血事件包括：鼻血、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔出血、口腔出血和上消化道出血。
h 包括含有尿血的尿项目。在CTH人群中发生的出血事件包括：鼻血、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔出血、口腔出血和上消化道出血。
i 包括含有尿血的尿项目。在CTH人群中发生的出血事件包括：鼻血、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔出血、口腔出血和上消化道出血。
j 包括含有尿血的尿项目。在CTH人群中发生的出血事件包括：鼻血、血尿、牙龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、痔出血、口腔出血和上消化道出血。

表6中总结了在中国大陆+台湾+香港人群中≥2%的接受仑伐替尼治疗的患者发生3-4级实验室异常。

表6 中国大陆+台湾+香港人群中仑伐替尼组≥2%的患者发生3-4级实验室异常

中国大陆+台湾+香港				
实验室异常	仑伐替尼8mg/12mg (%)		索拉非尼800mg (%)	
	化学	血液学	化学	血液学
γ-谷氨酰转氨酶(GGT)升高	17		18	
高胆红素血症	12			
天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高	11			
低钠血症	11			
丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高	7			
碱性磷酸酶升高	7			
低钾血症	6			
白蛋白降低	2			
血液学				
血小板减少症	16		5	
中性粒细胞减少症	10		4	
淋巴细胞减少症	7		9	
贫血	4		1	

a: 较基线增高至少1个级别
b: 实验室异常百分比基于每个参数均具有基线值和至少一个基线后实验室测量值的患者人数。仑伐替尼(n=140-141)和索拉非尼(n=141-144)

