

瑞伏駭®膠囊 5、10、15、25 毫克/膠囊

Leavdo® (lenalidomide) Capsules

5, 10, 15, 25 mg

本藥須由醫師處方使用

警語：畸胎、具血液學毒性、深部靜脈血栓與肺部血栓

導致畸胎

懷孕期間不可使用 LEAVDO®。LENALIDOMIDE 是沙利竇邁 (THALIDOMIDE) 類似物，在一個猴子發育試驗發現四肢生長異常，沙利竇邁為已知的人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷。若於懷孕期間服用 LENALIDOMIDE，可能導致胎兒生長缺陷，或胎死腹中。必須要求女性患者於服用 LEAVDO®(lenalidomide) 期間，避免懷孕。

開立處方的特別規定

由於可能具有致畸毒性，為避免胎兒暴露於 LEAVDO® (lenalidomide) 的藥性，LEAVDO®(lenalidomide) 只能透過特約銷售方案取得，即「LeAssure」方案。開立處方的醫師和藥師，必須先於前述特約方案完成註冊，處方醫師必須於每次處方時回傳 LeAssure 處方表至台灣東洋以確認「無懷孕風險」始能開立本藥品。而且，患者取得 LEAVDO®(lenalidomide) 前，同樣應先於 LeAssure 方案完成註冊，並符合所有條件。請參閱以下的特約銷售方案的處方醫師、女性患者、男性患者相關資訊。

LeAssure 方案說明

無生育能力婦女的標準

女性病患或男性病患的女性伴侶，除非符合下列其中一項標準，否則均視同可能懷孕：

- 50 歲以上且自然停經 1 年以上*
- 經合格婦產科醫師確診為早發性卵巢衰竭
- 曾進行雙側輸卵管及卵巢切除或全子宮切除
- XY 基因型、透納氏症

*因癌症治療導致的停經，也視同可能懷孕

處方醫師

合格的處方醫師，必須先於 LeAssure 方案完成註冊及瞭解孕早期婦女用藥的致畸風險，於每次處方時回傳 LeAssure 處方表至台灣東洋確認「無懷孕風險」才能開立 LEAVDO® (lenalidomide) 處方。

女性若有可能懷孕，均應於開始接受 LEAVDO® (lenalidomide) 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，採取有效的避孕措施。

即使患者不孕，除非符合前述無生育能力婦女的標準，否則仍應依照囑咐，採取可靠的避孕。除非選擇持續完全禁慾，禁絕所有異性的性接觸，否則患者即應同時採用 2 種可靠的避孕方式。若有需要，應將可能懷孕的女性，轉介至合格的避孕措施供應機構。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。

在正式開立 LEAVDO®(lenalidomide) 處方前，可能懷孕的女性患者，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性(驗孕靈敏感度至少 25 mIU/mL)。第一次驗孕時間為開立處方前 10-14 天內，而第二次驗孕應在開立 LEAVDO®(lenalidomide) 處方前 24 小時內。處方醫師必須確認驗孕結果確為陰性，回傳 LeAssure 處方表至台灣東洋確認「無懷孕風險」方能針對可能懷孕的女性開立

LEAVDO®(lenalidomide) 處方箋。

男性患者：目前無法確知 lenalidomide 是否出現在用藥患者的精液中，因此接受 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥的男性患者，即使接受輸精管結紮，仍應全程使用乳膠保險套，方能與可能懷孕的女性進行性接觸。

一旦開始用藥，或中途暫停用藥期間，用藥開始的頭 4 週內，可能懷孕的女性應每週驗孕，接下來的用藥期間，凡經期規律的婦女，皆應每 4 週驗孕 1 次。如果經期不規律，則應每 2 週驗孕 1 次。若患者錯過經期，驗孕結果異常，或經期出血異常，則應安排再次驗孕及醫療諮詢。在評估期間，應停止 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥治療。配藥之前，處方醫師與藥師均應先確認驗孕結果。若患者在 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥期間確定懷孕，應立即停止 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥。

若胎兒疑似已暴露於 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥，應通報食藥署藥物不良反應通報中心，同時也請向台灣東洋通報，聯絡電話為 02-2652-5999 #2420。並將患者轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮詢。

女性患者

可能懷孕的女性，應符合所有下列條件(也就是進行 lenalidomide 治療期間無法懷孕)，方可進行 LEAVDO®(lenalidomide) 用藥治療：

- 當事人理解，並能可靠地執行指示。
- 當事人能夠遵循 LeAssure 制定的避孕措施、驗孕、患者登錄註冊、患者普查等。
- 孕期服用 lenalidomide 以及胎兒萬一暴露於 lenalidomide 的相關危險，包括口頭提醒及書面警告等，當事人均已聽取、閱讀完畢，並完全理解。
- 當事人已接獲口頭提醒和書面警告，知道避孕可能失效的風險，因此，除非選擇禁慾，禁絕異性的性接觸，否則必須同時使用 2 種可靠的避孕措施。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。
- 當事人同樣以書面方式表示，自己確實理解相關的警告，也明白開始用藥前 4 週、用藥期間、暫停用藥期間、完全停藥後 4 週內，必須同時使用 2 種可靠的避孕措施。
- 可能懷孕的女性患者，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性，驗孕靈敏感度至少 25 mIU/mL，驗孕時間在開立處方前 10-14 天內，以及開立 LEAVDO®(lenalidomide) 處方前 24 小時內。
- 若患者年齡在 12 至 18 歲之間，應由其父母或法定監護人，閱讀所有教學材料，並同意遵守上述條件。

男性患者：

仍有性能力的男性，應符合所有下列條件，方能進行 LEAVDO® (lenalidomide) 用藥治療：

- 當事人理解，並能可靠地執行指示。
- 當事人能夠遵循 LeAssure 制定的避孕措施、驗孕、患者登錄註冊、患者普查等。
- 服用 lenalidomide 以及胎兒萬一暴露於 lenalidomide 的相關危險，包括口頭提醒及書面警告，當事人均已聽取、閱讀完畢，並完全理解。
- 當事人接獲口頭提醒及書面警告，知道避孕可能失效的風險，而且明白目前尚未確知 lenalidomide 會否出現在精液內。男性患者即使已進行輸精管結紮，只要與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。
- 當事人以書面方式表示，他的確理解前述警告，也明白即使已進行輸精管結紮，一旦與可能懷孕的女性進行性接觸，即有必要全程使用乳膠保險套。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。
- 若患者年齡在 12 至 18 歲之間，應由其父母或法定監護人，閱讀所有用藥衛教材料，並同意遵守上述條件。

額外注意事項

應教育患者絕不能將此藥品交由他人使用，並在治療結束後將任何未使用的膠囊繳回給藥師。患者在治療期間或完全停止 Lenalidomide 用藥4週內，不得捐贈血液或精液。具血液學毒性(嗜中性白血球減少症與血小板低下)LEAVDO® 會造成顯著的嗜中性白血球減少症與血小板低下。(請參見劑量與給藥)深部靜脈血栓與肺部血栓LEAVDO®(lenalidomide)已經證實會顯著增加深部靜脈血栓(DVT)與肺部血栓(PE)的風險，及心肌梗塞(MI)及中風的風險。患者與醫師，應密切觀察及告知患者發生血栓症狀。告知患者，若患者發生呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等症狀，即應就醫。採用預防用藥(Thromboprophylaxis)，應先謹慎評估患者自身的風險因子。您可透過 www.totcare.com.tw 網站，取得LEAVDO®(lenalidomide)的相關訊息，或致電藥廠0800-707-080。

1 適應症與用法

1.1 多發性骨髓瘤

LEAVDO®(lenalidomide)可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者。

1.2 使用限制

LEAVDO®(lenalidomide)不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。

2 用法用量

LEAVDO®(lenalidomide)應於每天的固定時間服用，可單獨服用或與食物併服。LEAVDO®(lenalidomide)膠囊應整粒以水送服。膠囊不應打開、打破或咀嚼。

LEAVDO®(lenalidomide)的治療應於具有抗腫瘤治療經驗的醫師監督下使用。

2.1 多發性骨髓瘤

新診斷多發性骨髓瘤

Lenalidomide 治療不適合移植患者直到疾病惡化

當絕對嗜中性白血球數(ANC) $< 1.0 \times 10^9 / L$ 或血小板數 $< 50 \times 10^9 / L$ ，不可以lenalidomide治療。

建議劑量

LEAVDO®(lenalidomide)建議起始劑量為每日25 mg，在28天用藥週期的第1至21天每日服用。患者應持續lenalidomide治療直到病情惡化或不耐受。依照臨床及實驗室發現決定繼續給藥或劑量調整(參見警語及注意事項)。

對於中度腎功能不全的患者，lenalidomide建議劑量為每日10 mg。

治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：

對於第3或第4級血小板低下、嗜中性白血球減少或其他判定與lenalidomide相關的第3或第4級劑量毒性之劑量調整，見下表。

● 劑量調整步驟

	Lenalidomide
起始劑量	25mg
第 1 級劑量	20mg
第 2 級劑量	15mg
第 3 級劑量	10mg
第 4 級劑量	5mg
第 5 級劑量	5mg 隔天服用

● 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 25 \times 10^9 / L$	尚餘的療程 ^a 停止給予 lenalidomide
回升至 $\geq 50 \times 10^9 / L$	以低一級劑量，繼續下個治療週期

^a 若劑量限制性毒性(DLT)出現在療程第 15 天後，每 28 天為一療程之尚餘的療程會暫停給予 lenalidomide。

● 嗜中性白血球減少

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 $< 0.5 \times 10^9 / L$	暫停lenalidomide 治療
回升至 $\geq 1 \times 10^9 / L$	以起始劑量每日一次，重新給予 lenalidomide
嗜中性白血球減少是唯一的血液毒性	
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9 / L$	以第 1 級劑量每日一次，重新給予 lenalidomide
嗜中性白血球減少除外，與劑量相關血液毒性	
每次下降至 $< 0.5 \times 10^9 / L$	暫停lenalidomide 治療
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9 / L$	以低一級劑量每日一次，重新給予 lenalidomide

若發生嗜中性白血球減少，應考慮使用生長因子加以照護患者。若調降lenalidomide的治療劑量是因為劑量相關的血液毒性，而持續lenalidomide治療可改善骨髓功能(至少2個連續用藥週期沒發生劑量相關毒性，於使用治療劑量的新用藥週期開始時ANC $\geq 1,500 / \mu L$ 且血小板數 $\geq 100,000 / \mu L$)，由醫師判定可否以下一個較高劑量(直到起始劑量)恢復治療。

Lenalidomide 引導性治療不適合移植患者

當絕對嗜中性白血球數(ANC) $< 1.5 \times 10^9 / L$ 或血小板數 $< 75 \times 10^9 / L$ ，不可以lenalidomide治療。

建議劑量

LEAVDO®(lenalidomide)建議起始劑量為口服每日10 mg，在28天用藥週期的第1至21天，每日服用直到9個用藥週期。完成9個用藥週期或因不耐受合併治療無法完成用藥週期的患者，繼續以lenalidomide口服每日10 mg，在28天用藥週期的第1至21，每日服用直到病情惡化。依照臨床及實驗室發現來決定繼續給藥或劑量調整(參見警語及注意事項)。

治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：對於第3或第4級血小板低下、嗜中性白血球減少或其他判定與lenalidomide相關的第3或第4級劑量毒性之劑量調整，見下表。

● 劑量調整步驟

	Lenalidomide
起始劑量	10mg ^a
第 1 級劑量	7.5mg
第 2 級劑量	5mg
第 3 級劑量	5mg 隔天服用

^a若嗜中性白血球減少是任何個別劑量唯一毒性，加入G-CSF並維持lenalidomide治療劑量。

● 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 25 \times 10^9 / L$	暫停 lenalidomide 治療
回升至 $\geq 25 \times 10^9 / L$	以 lenalidomide 第 1 級劑量，重新給予
每次下降至 $< 30 \times 10^9 / L$	暫停 lenalidomide 治療
回升至 $\geq 30 \times 10^9 / L$	以低一級劑量(第 2 級或第 3 級劑量)每日一次，重新給予 lenalidomide

● 嗜中性白血球減少

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 $< 0.5 \times 10^9 / L^a$	暫停lenalidomide 治療
回升至 $\geq 1 \times 10^9 / L$	以起始劑量每日一次，重新給予 lenalidomide
嗜中性白血球減少是唯一的血液毒性	
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9 / L$	以第 1 級劑量每日一次，重新給予 lenalidomide
嗜中性白血球減少除外，與劑量相關	lenalidomide

血液毒性

每次下降至 $< 0.5 \times 10^9 / L$	暫停lenalidomide 治療
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9 / L$	以低一級劑量每日一次，重新給予lenalidomide

^a若尚未給予患者G-CSF治療，開始G-CSF治療。下個治療週期的第1天，若嗜中性白血球減少是唯一的劑量相關毒性，依需求持續使用G-CSF。否則，下個治療週期開始時，劑量應降低一級。

若發生嗜中性白血球減少，應考慮使用生長因子加以照護患者。

多發性骨髓瘤之其他毒性

經判斷與LEAVDO[®]相關的其他第3/4級毒性，應暫停治療，待毒性緩解至第2級以下，由醫師判定以下一個較低劑量恢復治療。

2.2 腎功能不全之多發性骨髓瘤患者的起始劑量

由於lenalidomide 主要是經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此建議，中或重度腎功能不全與需要透析治療的患者，應調整LEAVDO[®] (lenalidomide) 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露量，建議起始用藥劑量如下：

表：腎功能不全之新診斷多發性骨髓瘤患者起始劑量調整

類別	腎功能(Cockcroft-Gault CLcr)	劑量
中度腎功能不足	CLcr 30-50mL/min	10mg每 24 小時
重度腎功能不足	CLcr < 30mL/min(not requiring dialysis)	15mg 每 48 小時
末期腎臟病	CLcr < 30mL/min (requiring dialysis)	5mg 每日 1 次在接受透析治療的日子，應在透析後給藥

對於多發性骨髓瘤之中度腎功能不全：若患者以10 mg治療2週期且未發生劑量限制毒性，可考量調升劑量至15 mg。開始接受LEAVDO[®](lenalidomide)用藥後，後續的LEAVDO[®](lenalidomide)劑量調整，應視個別患者對藥物的耐受性，酌予實施，並依照本節的說明進行。【參見劑量與用法】。

3 劑型與劑量

LEAVDO[®](lenalidomide)5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg膠囊是透過特約銷售方案提供。

LEAVDO[®](lenalidomide)有下列膠囊劑量：

5 mg：白色不透明膠囊。

10 mg：淺綠色及白色不透明膠囊。

15 mg：灰色及白色不透明膠囊。

25 mg：淺黃色不透明膠囊

賦形劑：lactose anhydrous、microcrystalline cellulose、croscarmellose sodium、magnesium stearate

4 禁忌(依文獻記載)

4.1 懷孕

若於懷孕期間服用LENALIDOMIDE，可能導致胎兒生長缺陷。於猴子發育研究發現，母猴在器官生成期使用藥物，會生出四肢生長異常的猴子。此異常出現在所有測試的藥物劑量。由於此猴子發育試驗的結果，且lenalidomide與已知致畸胎藥物thalidomide結構相似，因此，嚴禁lenalidomide用於懷孕婦女【參見加框警語】。若此藥物是於懷孕期間使用或患者在使用藥物期間懷孕，患者應被告知可能對胎兒的潛在危險。【參見警語及注意事項，特殊族群用藥】。

4.2 過敏反應

LEAVDO[®]禁用於曾出現對lenalidomide過敏(即血管性水腫，史

蒂文生氏強生症候群，毒性表皮溶解症)的患者【參見警語及注意事項】。

5 警語及注意事項(依文獻記載)

5.1 胚胎毒性LEAVDO[®]是thalidomide類似物且嚴禁於懷孕期間使用。Thalidomide為已知人類致畸胎藥物，會導致危及生命的人類出生缺陷或胚胎死亡【參見特殊族群用藥】。

猴子胚胎發育研究發現，懷孕期間服用lenalidomide的母猴，會生出畸型的後代，相似的出生缺陷亦見於懷孕間曾使用thalidomide的人類。LEAVDO[®]僅透過LeAssure方案提供【參見警語及注意事項(LeAssure方案)】。

具生育能力女性

具生育能力女性必須而且在開始接受LEAVDO[®]治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內，避免懷孕。女性應於開始接受LEAVDO[®]治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內必須徹底執行禁絕所有異性的性接觸或同時採用2種可靠的避孕方式。

在正式開立LEAVDO[®]處方前，可能懷孕的女性患者，應至少驗孕2次，且結果均為陰性(驗孕靈敏感度至少25 mIU/mL)。第一次驗孕時間為開立處方前10-14天內，而第二次驗孕應在開立LEAVDO[®](lenalidomide)處方前24小時內。處方醫師必須確認驗孕結果確為陰性並回傳LeAssure處方表至台灣東洋確認”無懷孕風險”，方能針對可能懷孕的女性開立LEAVDO[®](lenalidomide)處方箋。

男性

Lenalidomide會在接受治療之患者的精液出現。因此，男性患者即使已進行輸精管結紮，只要與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受LEAVDO[®]治療的男性不可捐精【參見特殊族群用藥(具生育能力的女性及男性)】。

捐血

患者服用LEAVDO[®]期間及停藥後1個月不得捐血，因為血液有可能被給予懷孕婦女而其胚胎不可暴露於LEAVDO[®]。

5.2 LeAssure方案

由於具有胚胎毒性風險【參見警語與注意事項】，LEAVDO[®]只能透過特約銷售方案取得，即「LeAssure」方案。LeAssure方案之必備條件，如下：

- 合格的處方醫師，必須先於LeAssure方案完成註冊，並且瞭解孕早期婦女用藥的致畸風險，每次處方時回傳LeAssure處方表至台灣東洋確認”無懷孕風險”才能開立LEAVDO[®](lenalidomide)處方。
- 患者必須參與電話普查並註冊建檔。未懷孕且具生育能力的婦女必須遵循驗孕及避孕條件【參見特殊族群用藥(具生育能力之女性與男性)】且男性必須遵循避孕條件【參見特殊族群用藥(具生育能力之女性與男性)】。
- 藥局必須先於LeAssure方案完成註冊，藥物僅能調劑予確認可使用LEAVDO[®]的患者，並且遵循此方案。您可透過www.totcare.com.tw網站，取得LEAVDO[®](lenalidomide)的相關訊息，或致電藥廠0800-707-080。

5.3 血液毒性

本藥伴隨有顯著的嗜中性白血球減少症及血小板低下。監測嗜中性白血球減少症患者感染徵兆。建議患者觀察出血或瘀血狀況，特別是當併服增加出血風險的藥物時。如下所述，正在服用LEAVDO[®](lenalidomide)患者應定期評估全血球數(請參見劑量與給藥)。接受LEAVDO[®] (lenalidomide)治療多發性骨髓瘤的患者，應在開始治療的前兩個用藥週期中每7天，第3週期的第1天及第15天，爾後的第28天(4週)進行全血球數評估。患者可能需要暫停及/或降低劑量(請參見劑量與給藥)。

5.4 靜脈與動脈栓塞

靜脈栓塞事件(深部靜脈栓塞與肺栓塞)及動脈栓塞較常發生在接受lenalidomide治療的患者。心肌梗塞和中風(CVA)較多發生在接受lenalidomide治療的患者。

患者若具有已知的風險因子,如先前曾發生栓塞,則可能有更高風險且應採取行動試圖降低所有可更改的因子(即高血壓、高血壓、抽菸)。建議給予栓塞預防性投藥。應依照患者的潛在風險給予栓塞預防性投藥。指示患者立即通報栓塞事件任何徵兆及症狀。ESAs和estrogens可能會更提高栓塞風險,接受lenalidomide患者應基於效益風險決定是否使用【參見藥物交互作用】。

5.5 慢性淋巴瘤白血病患者死亡率上升

於第一線治療慢性淋巴瘤白血病患者進行之前瞻性隨機(1:1)的研究,相較於chlorambucil單一治療,以lenalidomide單一治療一組之死亡風險增加。

期中分析顯示,以lenalidomide治療的210位患者中有34位死亡,而以chlorambucil治療的211位患者中有18位死亡,整體存活率之危險比為1.92 [95%信賴區間:1.08 - 3.41],含增加92%死亡風險。此研究於2013年7月因安全疑慮已暫停。嚴重心血管不良反應包含心房顫動、心肌梗塞及心衰竭較常發生於lenalidomide治療組。lenalidomide不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴瘤白血病。

5.6 二重原發性惡性腫瘤(SPM)

治療前與治療中,醫師應以標準癌症測試小心評估二重原發性惡性腫瘤的發生,並給予治療。

5.7 肝毒性

曾有發生肝衰竭的報告,其中包括致死案例。臨床試驗中有15%的患者發生肝毒性(包括肝細胞性、膽汁鬱積性與混合型);2%多發性骨髓瘤患者與1%骨髓造血不良症候群患者發生嚴重肝毒性事件。藥物引發肝毒性之機轉仍不明。可能的風險因子包括,已感染病毒性肝臟疾病、基準點時肝臟酵素升高、以及併用藥物。請定期監測肝臟酵素,肝臟酵素升高時應停用LEAVDO®。待恢復至基準點數值後,可考慮以低劑量重新開始治療。

5.8 過敏反應

已有患者通報發生血管性水腫與嚴重的皮膚反應,包括史蒂文斯氏強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome)與毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis(TEN)),此類症狀可能致命。患者若有第四級紅疹病史,且病史與沙利竇邁(thalidomide)相關,則禁止服用LEAVDO®(lenalidomide)。若發生第二至三級皮膚紅疹,應考慮暫停或完全停用LEAVDO®(lenalidomide)治療。若發生血管性水腫、第四級紅疹、剝落性或水泡性紅疹,或懷疑有史蒂文斯氏強生症候群,或毒性表皮溶解症的可能,則應停止使用

LEAVDO®(lenalidomide)治療;且在症狀結束後,不應繼續使用LEAVDO®(lenalidomide)治療。LEAVDO®膠囊含乳糖。對有乳糖不耐症的患者應評估使用LEAVDO®風險與效益。

5.9 腫瘤溶解症

由於lenalidomide具抗腫瘤活性,因此可能併發腫瘤溶解症候群。治療前已有高腫瘤負荷(high tumor burden)的患者,即有腫瘤溶解症候群的風險,應特別密切監測,並採取適當的警戒措施。

5.10 Tumor Flare Reaction

Tumor Flare Reaction是在lenalidomide用於慢性淋巴性白血病(CLL)和淋巴瘤的研究時發現,特徵為不成熟淋巴結腫大、輕度

發燒、痛及紅疹。有高腫瘤負荷(high tumor burden)的患者,即有Tumor Flare Reaction的風險。

5.11 周邊神經炎

Lenalidomide的化學結構與已知會引起嚴重周邊神經炎的thalidomide有關連。觀察新診斷多發性骨髓瘤患者長期使用lenalidomide治療,周邊神經炎並未增加。

5.12 新診斷多發性骨髓瘤患者

患者年齡大於75歲,ISS第III期,ECOG PS大於或等於2,或腎功能清除率(CLcr)小於60 mL/min,以lenalidomide合併治療的不耐受比較高。患者對Leavdo®(lenalidomide)合併治療的耐受性應謹慎評估並考量患者年齡,ISS第III期,ECOG PS大於或等於2或腎功能清除率(CLcr)小於60 mL/min(參見用法用量及不良反應)。

5.13 白內障

已知lenalidomide治療,特別是延長使用,患者發生白內障的頻率較高。建議定期監測視力。

6 不良反應(依文獻記載)

下列不良反應會在此資料的其他小節詳述:

- 胚胎毒性【參見加框警語,警語及注意事項(胚胎毒性、LeAssure方案)】
- 嗜中性白血球減少及血小板低下【參見加框警語,警語及注意事項(血液毒性)】
- 靜脈及動脈栓塞【參見加框警語,警語及注意事項(靜脈與動脈栓塞)】
- 增加CLL患者的死亡率【參見警語及注意事項(增加CLL患者的死亡率)】
- 二重原發性惡性腫瘤【參見警語及注意事項(二重原發性惡性腫瘤)】
- 肝毒性【參見警語及注意事項(肝毒性)】
- 過敏反應【參見警語及注意事項(過敏反應)】
- 腫瘤溶解症【參見警語及注意事項(腫瘤溶解症)】
- Tumor Flare Reaction【參見警語及注意事項(Tumor Flare Reaction)】
- 周邊神經炎【參見警語及注意事項(周邊神經炎)】
- 新診斷多發性骨髓瘤患者【參見警語及注意事項(新診斷多發性骨髓瘤患者)】
- 白內障【參見警語及注意事項(白內障)】

6.1 上市後經驗

下列為lenalidomide於全球上市後確認的藥物不良反應:過敏〔血管性水腫,史蒂文斯氏強生症候群(SJS),毒性表皮溶解症(TEN)〕,腫瘤溶解症(TLS)及tumor flare reaction(TFR),肺炎,肝衰竭包含致死性、毒性肝炎、細胞性肝炎、膽汁鬱積,及混合型細胞性/膽汁鬱積性肝炎和短暫異常肝臟實驗檢測。由於這些反應來自於不確定族群大小的自主性通報,因此無法預估可信賴的發生頻率或建立與藥物暴露的因果關係【參見警語與注意事項】。亦曾有甲狀腺功能低下及亢進的案例通報。建議開始治療前,適當控制甲狀腺功能。建議監測甲狀腺功能的基礎值並持續監控。

7 藥物交互作用(依文獻記載)

人類的體外代謝實驗指出,Lenalidomide不經細胞色素P450路徑代謝,也不會抑制或誘發此代謝路徑,這意味LENALIDOMIDE在人體內不太可能導致P450代謝的藥物交互作用,也不受此交互作用的影響。

7.1 Digoxin

併用digoxin及多劑lenalidomide(10 mg/day),digoxin的AUC與

C_{max}增加14%。建議在服用lenalidomide期間，定期監測digoxin的血漿濃度；此一措施符合標準臨床實務與判斷。

7.2 合併治療可能增加栓塞風險

Erythropoietic製劑，或其他製劑(如含estrogen治療)可能增加栓塞風險，應先評估對患者的利益風險再謹慎使用【參見警語與注意事項】。

7.3 Warfarin

多劑lenalidomide (10 mg)與單劑warfarin(25 mg)併服，並不影響單劑R-與S-warfarin藥物動力學。warfarin用藥後，可觀察到PT與INR檢驗值的預期變化，變化幅度並未因為同時服用lenalidomide而異。當多發性骨髓瘤患者需併用warfarin時，建議密切觀察PT與INR。

8 特殊族群用藥(依文獻記載)

8.1 懷孕

懷孕分級X：(參見加框警語與禁忌)風險摘要由於配方結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁(THALIDOMIDE)。沙利竇邁是人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷如胎兒殘肢(無四肢)，海豹肢型體畸胎(四肢短)，骨發育不全或是骨缺乏，耳外觀變形(包含無耳、小耳、或外耳道缺乏)，臉部麻痺，眼部缺陷(無眼、小眼畸形)，心臟缺陷。消化道、泌尿道、生殖器官等情形，胎兒死亡率可達40%。胚胎發育研究的數據亦指出，在孕期服用lenalidomide 的母猴會生出畸型後代。若用藥期間發現懷孕，應立即停藥。這種情況下，應將患者轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮詢。若胎兒疑似已暴露於LEAVDO®(lenalidomide)用藥，應通報食藥署藥物不良反應通報中心，同時也請向台灣東洋通報，聯絡電話為02-2652-5999 #2420。

動物資料

在猴子胚胎發育毒性研究，懷孕母猴在器官形成期間，給予口服lenalidomide，會觀察到畸型包括類沙利竇邁四肢缺陷的後代。猴子最低劑量的體內暴露量(AUC)是人類建議最大劑量(MRHD)25 mg的體內暴露量(AUC)的0.17倍。在懷孕兔子及大鼠進行類似的研究，其暴露量分別為人類建議最大劑量之體內暴露量的20倍及200倍。在兔子產生胚胎死亡而大鼠無不良生殖反應出現。

大鼠胚胎出生前後的發育研究，動物在器官形成及授乳接收lenalidomide。母鼠於懷孕期間接受高達500 mg/kg(依體表面積計算，約當於人類25 mg劑量的500倍)劑量，只觀察到極少數的子代承受不良效應。雄性子代的性成熟期會略微延遲，而雌性子代在與雄性子代配種時，懷孕後的體重增加較少。然而，此一動物模式，未必能代表lenalidomide對胚胎發育的所有可能影響。

8.2 哺乳婦女

目前尚未確知該藥物會否分泌到人類乳汁中，由於許多藥物都會分泌於人類乳汁內，再加上lenalidomide可能導致嬰兒的不良反應，請考慮用藥對母體的重要性，來決定停止哺乳或停止用藥。

8.3 兒童用藥

目前尚未針對小於18歲的兒科患者，建立安全性與療效。

8.4 老年人用藥(依文獻記載)

由於年長患者比較可能發生腎功能降低，應謹慎選擇使用劑量。監測腎功能。相對於年輕族群，75歲以上之患者對於lenalidomide的耐受性較低。比較75歲以下患者，年長患者因不耐受性而停止試驗的比例較高(第3或4級不良反應及嚴重不良反應)。

8.5 具生育能力的女性及男性

LENALIDOMIDE是沙利竇邁(THALIDOMIDE)的分子類似物，沙利竇邁為已知的人類致畸藥物，會導致嚴重且致命的人類先天畸型。若於孕期間服用LENALIDOMIDE，可能導致胎兒先天畸型，或甚至胎死腹中。必須要求女性患者於服用LEAVDO®(lenalidomide)期間，避免懷孕。

所有患者須知

- 患者必須了解，服用LEAVDO®(lenalidomide)，可能導致胎兒天生畸型。
- 患者必須由醫師處獲得警告，如果女性已懷孕，或在用藥期間懷孕，胎兒可能有先天畸型的問題。
- LEAVDO®(lenalidomide) 僅能開立給患者，而且即使其他人有相似症狀，也絕不可分給他人服用。
- LEAVDO®(lenalidomide)必須存放於兒童不可及之處，嚴禁提供給可能懷孕的婦女。
- 服用 LEAVDO®(lenalidomide)期間，患者不得捐血。
- 患者已閱讀LEAVDO®(lenalidomide)的病患手冊，且能理解其內容，包括 LEAVDO®(lenalidomide)可能導致的其他健康問題，即「副作用」。
- 患者的醫師業已解答患者的所有疑難問題。
- 服用LEAVDO®(lenalidomide)，患者必須參與電話普查並註冊建檔。

可能懷孕的婦女

- 孕婦、哺乳婦女、有懷孕能力但不願同時採取2種必須避孕措施的患者，不得服用 LEAVDO®(lenalidomide)。
- 患者應確認本身並未懷孕，而且在開始接受 LEAVDO®(lenalidomide)用藥治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，都沒有懷孕的打算。
- 若患者有懷孕可能，必須使用至少一種高度有效的避孕措施，並同時搭配另一種有效的避孕方式：至少一種高度有效的措施同時附加另一種有效的避孕法子宮內避孕器荷爾蒙避孕藥(避孕藥、注射針劑、貼片或植入)輸卵管結紮性伴侶輸精管結紮乳膠保險套避孕隔膜子宮帽
- 這些措施必須在開始接受LEAVDO®(lenalidomide)用藥治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內嚴格執行。
- 患者必須採用這些避孕措施，除非她本人能完全禁絕與異性的性接觸。
- 若患者的身體狀況不容許採用荷爾蒙避孕藥(避孕藥、注射針劑、貼片或植入)或子宮內避孕器，可採取其他高度有效的措施，或同時採取兩種以屏障為主的避孕法。
- 醫師應為患者進行驗孕，第一次驗孕時間為開立處方前10-14天內，而第二次驗孕應在開立LEAVDO®(lenalidomide)處方前24小時內，在用藥頭一個月應每個星期驗孕一次。
- 接下來在LEAVDO®(lenalidomide)用藥期間，經期規律的婦女應每4週驗孕1次，而經期不規律的婦女則應每2週驗孕1次。
- 患者若有下列情況，應立即停用LEAVDO®(lenalidomide)並告知其主治醫師：
 - 用藥期間發現懷孕。
 - 錯過經期，或經期出血異常。
 - 暫停避孕。
 - 認為自己可能懷孕，無論理由為何。
 - 患者必須知道，如果無法聯絡上主治醫師，則可撥打0800-707-080，詢問避孕的相關緊急事項。

不可能懷孕的婦女

- 患者必須符合前述無生育能力婦女的標準。
- 尚未進入青春期的患者，本人或其監護人必須證明患者並

未懷孕，或因初經尚未來潮而不可能懷孕，且/或在開始接受LEAVDO®(lenalidomide)用藥治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內，不會與異性發生任何性接觸。

男性患者：

- 主治醫師應告知患者，禁止與可能懷孕的女性，進行無避孕保護措施的性接觸。
- 由於目前還不知道lenalidomide會否出現在用藥患者的精液中，主治醫師必須告知患者，若不完全禁絕與懷孕女性或可能懷孕的女性的性接觸，在接受LEAVDO®(lenalidomide)用藥期間，與完全停藥的4週內，即使患者的輸精管已結紮，一旦與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。

8.6 腎功能不全

由於lenalidomide主要經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此，建議針對中度腎功能不全或嚴重腎功能不全，以及需要透析治療的患者，調整其LEAVDO® (lenalidomide)的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露劑量。請參見2.2腎功能不全之多發性骨髓瘤患者的起始劑量。

8.7 肝功能不全

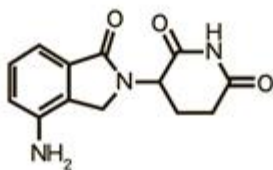
尚無特別對肝功能不全患者進行研究，亦無建議劑量。未改變的lenalidomide主要是以腎臟途徑排除。

9 過量(依文獻記載)

沒有多發性骨髓瘤患者使用過量的特殊經驗。在健康受試者的劑量範圍試驗，曾有使用達200 mg(給予100 mg一天兩次)及單劑量試驗有些受試者曾使用高達400 mg。搔癢症、蕁麻疹、紅疹及肝臟酵素升高為主要通報的不良反應。臨床試驗期間，劑量限制毒性為嗜中性白血減少及血小板低下。

10 說明(依文獻記載)

LEAVDO®(lenalidomide)是沙利竇邁(thalidomide)的分子類似物，具備抗血管新生與抗腫瘤發生的特質，也是一種免疫調節劑。化學名為3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione，具有如下的化學結構：



3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

Lenalidomide 的實驗式為 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ ，分子量 259.3。外觀為米色至淺黃色粉末，可溶於有機溶劑/水混合物，以及具緩衝能力的水相溶劑，在有機溶劑及 pH 值較低的溶液中，溶解度較佳；較不酸的緩衝液中，溶解度較低，約 0.4 至 0.5 mg/ml。Lenalidomide 具有一不對稱的碳原子，因此可以具光學活性的 S(-)與 R(+)形式存在。本產品為淨旋光值為零的消旋混合物。

10.1 成分

每粒膠囊含 lenalidomide 5 毫克、10 毫克、15 毫克或 25 毫克。

10.2 賦形劑

LEAVDO® (lenalidomide) 為 5 毫克、10 毫克、15 毫克或 25 毫克的口服膠囊，每顆膠囊，除含有有效成分 lenalidomide 之外，尚有下列的非活性組成：lactose anhydrous、microcrystalline cellulose、croscarmellose sodium、magnesium stearate。5 毫克的膠囊含有 pharmaceutical gelatin、titanium dioxide、sodium lauryl sulfate、purified water；而 10 毫克的膠囊含有 pharmaceutical gelatin、titanium dioxide、sodium lauryl sulfate、purified water、brilliant blue FCF、tartrazine；而 15 毫克的膠囊含有 pharmaceutical gelatin、titanium dioxide、sodium lauryl sulfate、purified water、new coccon、tartrazine、brilliant blue FCF；而 25 毫克的膠囊含有 pharmaceutical gelatin、titanium dioxide、sodium lauryl sulfate、tartrazine、purified water。

11 臨床藥理學(依文獻記載)

11.1 作用機制

Lenalidomide 為 thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤發生的特質。於體內試驗，lenalidomide 抑制多發性骨髓瘤的某些細胞增生並誘發毒殺細胞(apoptosis)。

於某些包含多發性骨髓瘤的造血腫瘤模型臨床前體內試驗，lenalidomide 延遲癌細胞生長。Lenalidomide 免疫調節特性包含活化 T 細胞及自然殺手細胞，增加自然毒殺 T 細胞的數量，及抑制單核球的促發炎因子(即 TNF 與 IL-6)。

11.2 藥效學

一項針對 60 名健康自願者、評估 lenalidomide 對 QT 間隔之影響的安慰劑對照試驗發現，給予兩倍最大建議劑量，lenalidomide 並不會延長 QTc 間隔及影響臨床效果。在雙側 90%信賴區間的上限，lenalidomide 與安慰劑的平均差亦低於 10 ms。

11.3 藥物動力學

吸收

口服投予 lenalidomide 後，吸收迅速。lenalidomide 之單次劑量及多次劑量投予多發性骨髓瘤患者之最大血中濃度出現在給藥後的 0.5 至 6 小時間。Lenalidomide 於單次劑量及多次劑量給藥後的藥物動力學特性呈線性，全身暴露量(AUC)及血中最高濃度(C_{max})皆與劑量呈比例增加。建議劑量的多次給藥並無造成藥物蓄積。

Lenalidomide 於腎功能正常或輕度衰竭(CL_{Cr} ≥ 60 mL/min)之多發性骨髓瘤患者的全身暴露量相較於年輕健康受試者約高出 60%。

同時給予健康受試者 lenalidomide 25 mg 單次劑量及高油脂膳食，會降低吸收的程度，即全身暴露量(AUC)約減少 20%及血中最高濃度(C_{max})減少 50%。在建立 lenalidomide 療效與安全性的試驗裡，藥物的給予無需考慮進食。Lenalidomide 可與食物併服或單獨使用。

分布

體外實驗顯示，(14 C)-lenalidomide 與血漿蛋白結合的比例約為 30%。每日給予 lenalidomide 25 mg，lenalidomide 在精液中的濃度為 2 小時(1379 ng/單次射出)及 24 小時(35 ng/單次射出)。

代謝

僅 lenalidomide 會進入代謝。人體內循環的物質主要是 lenalidomide 原型。兩個已知代謝物為 5-hydroxy-lenalidomide 及 N-acetyl-lenalidomide；各別在循環中佔有的量都不到母藥的 5%。

排除

主要是經由腎臟排除。以口服方式投與健康受試者[14 C]-lenalidomide(25 mg)，10 天內在尿液及糞便觀察到的活性放射劑量分別約為 90%及 4%。在 24 小時內，約有 82%活性放射劑量分泌呈 lenalidomide。其中 Hydroxy-lenalidomide 及

N-acetyl-lenalidomide 分別佔分泌量的 4.59%及 1.83%。
lenalidomide 之腎臟清除率超過腎絲球過濾率。Lenalidomid 的平均半衰期，健康受試者為 3 小時，多發性骨髓瘤患者為 3~5 小時。

藥物交互作用

體外試驗，lenalidomide 為一個受質但不會與 P-gp 抑制劑發生作用。健康自願受試者服用多劑量 P-gp 抑制劑(如 quinidine 600 mg，一日兩次)後，給予 lenalidomide 25 mg，並不會造成 lenalidomide 血中最高濃度(C max)及全身曝藥量(AUC)有臨床顯著增加。給予健康受試者 P-gp 抑制劑/受質(temsirolimus 25 mg)及 lenalidomide 25 mg，並不會顯著改變 lenalidomide，temsirolimus 或其代謝物 sirolimus 藥物動力學。

體外試驗顯示 lenalidomide 不是人類乳癌抑制蛋白(BCRP)的受質，多種藥物抑制蛋白(MRP)傳輸器 MRP1、MRP2、或 MRP3，有機陰離子傳輸器(OAT)OAT1 與 OAT3，有機陰離子多肽 1B1(OATP1B1 或 OATP2)，有機陰離子傳輸器(OCT)OCT1 與 OCT2 多藥與毒素推出蛋白(MATE)MATE1，和新有機陽離子傳輸器(OCTN)OCTN1 與 OCTN2。

Lenalidomide 不是膽鹽排出幫浦的抑制劑(BSEP)，BCRP，MRP2，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，或 OCT2。lenalidomide 不會抑制人類肝臟微粒細胞和 UGT1A1 基因型態如 UGT1A1*1/*1，UGT1A1*1/*28，和 UGT1A1*28/*28 形成葡萄糖醛酸膽紅素。

特殊族群

腎功能不足患者：已針對非惡性疾病所致的腎功能不足患者，探討 lenalidomide 的藥物動力學。在該試驗裡，計有 5 位輕度腎功能不足的患者(肌酸酐清除率 57-74 mL/min)、6 位中度腎功能不足患者(肌酸酐清除率 33-46 mL/min)、6 位重度腎功能不足患者(肌酸酐清除率 17-29 mL/min)，以及 6 位需進行透析治療的末期腎臟病患者，均口服單劑 25 mg 的 lenalidomide。對照比較組，則由 7 名年齡相當、腎功能正常(肌酸酐清除率 83-145 mL/min)的健康受試者組成，同樣口服單劑 25 mg 的 lenalidomide。

輕度至重度腎功能不足的患者，肌酸酐清除率亦隨之下降，患者的藥物半衰期與藥物清除率，亦隨之呈比例地上升與下降。中重度腎功能不足患者，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 3 倍，藥物清除率降低 66%至 75%。進行血液透析治療的患者(n=6)，服用單劑 25 mg lenalidomide 後，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 4.5 倍，藥物清除率降低 80%。進行一次四小時透析療程，約可移除體內 30%的服用藥物劑量。

在多發性骨髓瘤患者，全身暴露量(AUC)在輕度腎功能不足患者相較於腎功能正常患者高出 56%。

中重度腎功能不足(肌酸酐清除率 < 60 mL/min)，與需要透析治療的患者，建議調整 LEAVDO®(lenalidomide)的起始用藥劑量。【請參見劑量與給藥】。

年長患者：尚未有特別針對年長患者進行 lenalidomide 之藥物動力學研究。族群藥物動力學分析之患者年齡涵蓋 39 至 85 歲，且試驗顯示年齡並不會影響 lenalidomide 的特性。肝臟疾病患者：族群藥物動力學分析包括輕度肝功能不足之患者(N=16, total bilirubin > 1 to ≤ 1.5 x ULN or AST > ULN)且顯示輕度肝功能不全部會影響 lenalidomide 的特性。尚無中度至嚴重肝功能不足患者的相關資料。

兒科患者：目前尚無針對 18 歲以下患者的藥物動力學數據。

其他內因性因子：經日本臨床試驗研究，東西方族群的藥動數據於體重(33-135 公斤)、性別、族群無顯著差異。

12 非臨床試驗/毒理(依文獻記載)

12.1 致癌性、致突變性與生殖力損害

尚未進行 lenalidomide 的致癌性研究。Ames 測試發現，lenalidomide 並不會誘發突變，不會導致培養的人類周邊血淋巴球細胞染色體變異，也不會導致小鼠淋巴瘤 L5178Y 細胞胸腺嘧啶激酶(tk)基因座的突變。倉鼠胚胎分析結果指出，lenalidomide

並不會導致形態變異，也不會誘發雄性大鼠骨髓多染性紅血球產生微核。

對大鼠施用高達 500 mg/kg(約當於人類口服 25 mg 劑量的 500 倍)的 lenalidomide，進行生殖力與早期胚胎發育研究，顯示其對母體並無毒性，對生育力亦無不良影響。

13 儲存與調配

儲存於 25°C。

調配一次勿超過 28 天份。

14 包裝

PTP 鋁箔盒裝。

15 有效期限

請見藥品外包裝及瓶身標示。

16 藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

服務電話：0800-086288

17 製造廠



製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司
壠廠

廠址：桃園市中壢區中華路一段 838 號