

瑞伏駭[®]膠囊 5、10、15、25 毫克

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 lenalidomide。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。在正式開立 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（驗孕靈敏度至少 25mIU/mL）。可能懷孕的女性患者，於開始接受 lenalidomide 治療的用藥期間和徹底停藥後的 4 星期內，必須同時採用 2 種可靠的避孕方式，或徹底執行禁絕所有異性的性接觸。【參見警語及注意事項】

為避免胎兒暴露於 lenalidomide 的藥性，lenalidomide 只能透過特約銷售方案取得，即「LeAssure」方案。【參見警語及注意事項 (LeAssure 方案)】

具血液學毒性（嗜中性白血球減少症與血小板低下）

Lenalidomide 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

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，及接受 lenalidomide 合併 dexamethasone 治療的多發性骨髓瘤患者發生心肌梗塞 (MI) 及中風的風險。患者與醫師，皆應密切觀察是否發生血栓症狀，即呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等情形時，應立即就醫。建議謹慎評估病人的自身風險因子後採用預防用藥 (Thromboprophylaxis)。

您可透過 www.totcare.com.tw 網站，取得 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

Lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用可治療先前尚未接受過任何治療且不適於移植之多發性骨髓瘤患者。

Lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者。

1.2 使用限制

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

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

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 合併使用 dexamethasone 治療不適於移植患者直到疾病惡化

當絕對嗜中性白血球數 (ANC) < 1.0 × 10⁹/L 或血小板數 < 50 × 10⁹/L，不可以 Lenalidomide 治療。

建議劑量

Lenalidomide 建議起始劑量為每日 25mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天每日服用。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。患者應持續 Lenalidomide 合併 dexamethasone 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】。對於年齡 75 歲以上，dexamethasone 的建議劑量為每日 20 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。對於中度腎功能不全的患者，Lenalidomide 建議劑量為每日 10mg。

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	Dexamethasone
起始劑量	25mg	40mg
第 1 級劑量	20mg	20mg
第 2 級劑量	15mg	12mg
第 3 級劑量	10mg	8mg
第 4 級劑量	5mg	4mg
第 5 級劑量	5mg 隔天服用	NA

● 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 < 25 × 10 ⁹ /L	尚餘的療程 ^a 停止給予 Lenalidomide
回升至 ≥ 50 × 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 × 10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide 治療
回升至 ≥ 1 × 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毒性	Lenalidomide
回升至 ≥ 0.5 × 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	Lenalidomide
每次下降至 < 0.5 × 10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide 治療
回升至 ≥ 0.5 × 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/dexamethasone 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 ≥ 1.5 × 10⁹/L 且血小板數 ≥ 100 × 10⁹/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合併使用melphalan及prednisone引導性治療並接著單獨使用維持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

Lenalidomide建議起始劑量為口服每日10mg，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，在28天用藥週期的第1至4天每日口服melphalan 0.18mg/kg，在28天用藥週期的第1至4天每日口服prednisone 2mg/kg。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10mg，在28天用藥週期的第1至21天，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	Melphalan	Prednisone
起始劑量	10mg ^a	0.18mg/kg	2mg/kg
第1級劑量	7.5mg	0.14mg/kg	1mg/kg
第2級劑量	5mg	0.10mg/kg	0.5mg/kg
第3級劑量	5mg隔天服用	NA	0.25mg/kg

^a 若嗜中性白血球減少是任何級別劑量唯一毒性，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
第一次降至 $<25 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療
回升至 $\geq 25 \times 10^9/L$	以Lenalidomide第1級劑量與melphalan第1級劑量，重新給予
後續每次下降至 $<30 \times 10^9/L$	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
第一次降至 $<0.5 \times 10^9/L$ ^註	暫停Lenalidomide治療
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	以起始劑量每日一次，重新給予
嗜中性白血球減少是唯一的毒性	Lenalidomide
回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	以第1級劑量每日一次，重新給予
嗜中性白血球減少除外，有其它劑量相關血液毒性	Lenalidomide
後續每次下降至 $<0.5 \times 10^9/L$	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

註：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及維持Lenalidomide劑量。否則，下個治療週期開始時，劑量應降低一級。

先前曾接受治療之多發性骨髓瘤

Lenalidomide建議起始劑量為每日25 mg，以水送服，在28天用藥週期的第1至21天，每日服用1顆25毫克膠囊。患者不應打破、嚼碎或打開膠囊。

而dexamethasone的建議劑量為每日40毫克，在最初的4個用藥週期中，在28天用藥週期的第1至4天、第9至12天、第17至20天每

日服用，接下來的用藥週期則只需在28天用藥週期的第1至4天每日服用40毫克。醫師應根據臨床症狀及檢驗數值，謹慎評估dexamethasone的使用劑量。

多發性骨髓瘤治療期間，因血液毒性的劑量調整

如下表所示，劑量調整指引為第3級或第4級嗜中性白血球減少或血小板低下或其他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。

表：多發性骨髓瘤血液毒性之劑量調整 血小板計數

多發性骨髓瘤之血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $<30,000/mcL$	暫停Lenalidomide治療，並每週追蹤CBC。
回升至 $\geq 30,000/mcL$	繼續Lenalidomide用藥，劑量改為每日15毫克。
接下來若再次降至 $<30,000/mcL$	暫停Lenalidomide治療。
回升至 $\geq 30,000/mcL$	繼續Lenalidomide用藥，比前次劑量再減少5毫克 用藥劑量下限為每日5毫克

絕對嗜中性白血球計數(ANC)

多發性骨髓瘤之嗜中性白血球減少

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 $<1,000/mcL$	暫停Lenalidomide治療，加上G-CSF並每週追蹤CBC。
回升至 $\geq 1,000/mcL$ ，且嗜中性白血球減少症為唯一的毒性症狀	繼續Lenalidomide用藥，劑量為每日25毫克
回升至 $\geq 1,000/mcL$ 且發生其他毒性	繼續Lenalidomide用藥，劑量為每日15毫克
接下來若再次降至 $<1,000/mcL$	暫停Lenalidomide治療。
回升至 $\geq 1,000/mcL$	繼續Lenalidomide用藥，比前次劑量再減少5毫克 用藥劑量下限為每日5毫克

多發性骨髓瘤之其他毒性

經判斷與lenalidomide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lenalidomide的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露量。於針對惡性腫瘤導致腎功能不全患者的藥物動力學研究發現，CLcr $< 60 mL/min$ 患者，建議調整起始用藥劑量。多發性骨髓瘤(MM)患者，建議起始用藥劑量如下：

表：腎功能不全之MM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	10毫克 ^註 每24小時
重度腎功能不足	CLcr $< 30mL/min$ (無需透析)	15毫克 每48小時
末期腎臟病	CLcr $< 30mL/min$ (需要透析)	5毫克 每日1次在接受透析治療的日子，應在透析後給藥

註：對於多發性骨髓瘤之中度腎功能不全：若患者以10 毫克治療2週期且對治療未產生反應或已有耐藥性，可考量調升劑量至15 毫克。

3 劑型與劑量

Lenalidomide 5毫克，10毫克，15毫克，25毫克膠囊是透過特約銷售方案提供。

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 嚴重過敏反應

Lenalidomide禁用於曾出現對Lenalidomide嚴重過敏(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

Lenalidomide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，會生出畸形的後代，相似的出生缺陷亦見於懷孕期間曾使用thalidomide的人類。Lenalidomide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lenalidomide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lenalidomide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Lenalidomide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lenalidomide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lenalidomide。

5.2 LeAssure方案

由於具有胚胎毒性風險【參見警語與注意事項】，lenalidomide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，並且瞭解孕產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lenalidomide的患者，並且遵循此方案。您可透過www.totcare.com.tw網站，取得lenalidomide的相關訊息，或致電藥廠0800-707-080。

5.3 血液學毒性

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lenalidomide患者應定期評估全血球數(請參見劑量與給藥)。接受併用lenalidomide與dexamethasone治療多發性骨髓瘤或接受Lenalidomide維持治療的患者，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1次全血球計數評估。患者可能需要暫停及/或減輕劑量【請參見劑量與給藥】。在多發性骨髓瘤維持治療試驗中，有高達59%使用Lenalidomide治療的患者通報發生第3或4級嗜中性白血球減少，並有高達38%使用Lenalidomide治療的患者通報發生第3或4級血小板低下【參見不良反應】。

5.4 靜脈與動脈栓塞

接受Lenalidomide治療的患者較常發生靜脈栓塞事件(VTE[深部靜脈栓塞DVT與肺栓塞PE])及動脈栓塞事件(ATE，心肌梗塞與中風)。接受Lenalidomide合併melphalan與prednisone治療的多發性骨髓瘤患者中，發生靜脈栓塞事件與動脈栓塞事件風險較接受Lenalidomide與dexamethasone治療的多發性骨髓瘤患者低【參見不良反應】。使用Lenalidomide單一療法治療的多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者發生動脈栓塞事件風險較使用Lenalidomide合併療法治療的多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者低。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤患者(rrMM)進行之研究，接受Lenalidomide / dexamethasone 治療患者發生深部靜脈栓塞(7.4%)與肺栓塞(3.7%)，相較於安慰劑/dexamethasone 一組患者發生深部靜脈栓塞(3.1%)與肺栓塞(0.9%)的風險明顯增加，且使用多種抗凝血劑治療。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，幾乎所有患者都有接受抗血栓預防治療，深部靜脈血栓於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報嚴重不良反應(3.6%、2.0%、1.7%)。各組通報發生肺栓塞的嚴重不良反應為(3.8%、2.8%、3.7%)【參見加框警語，警語與不良反應】。

心肌梗塞和中風(CVA)較多發生在接受Lenalidomide治療的患者。對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤患者(rrMM)進行之研究，接受Lenalidomide / dexamethasone治療患者發生心肌梗塞(1.7%)和中風(CVA)(2.3%)，相較於安慰劑/dexamethasone 一組患者發生心肌梗塞(0.6%)和中風(0.9%)的風險明顯增加。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，心肌梗塞於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報為嚴重不良反應發生率(2.3%、0.6%、1.1%)。中風在各組通報為嚴重不良反應的發生率相似(0.8%、0.6%、0.6%)【參見不良反應】。

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(即高血脂、高血壓、抽菸)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者進行對照研究，研究中未併用栓塞預防性投藥，21.5%栓塞事件(SMQ栓塞事件)發生在接受Lenalidomide / dexamethasone治療患者，相較於接受安慰劑/dexamethasone治療患者的栓塞事件為8.3%。發生第一次栓塞的平均時間為2.8個月。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，幾乎所有患者接受抗栓塞預防性治療，Rd持續治療組及Rd18兩組栓塞事件的整體發生率為17.4%，MPT組為11.6%。Rd持續治療及Rd18兩組第一次發生栓塞的平均時間4.37個月。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 慢性淋巴細胞白血病患者死亡率上升

於第一線治療慢性淋巴細胞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，lenalidomide單一治療組之死亡風險增加。

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細胞白血病。

5.6 二重原發性惡性腫瘤(SPM)

於先前接受治療的多發性骨髓瘤之臨床試驗發現，相較於控制組(1.38 /每100人-年)，接受Lenalidomide/dexamethasone治療(3.98 /每100人-年)之二重原發性惡性腫瘤的發生率增加。非擴散性二重原發性惡性腫瘤包含基底細胞或鱗狀細胞皮膚瘤。大部分的擴散性二重原發性惡性腫瘤為固態惡性腫瘤。

不適合移植的新診斷多發性骨髓瘤患者的臨床試驗發現，相較於melphalan併用prednisone治療的患者(0.36/每100人-年)，以Lenalidomide併用melphalan及prednisone治療直到疾病惡化(1.75/每100人-年)之血液的二重原發性惡性腫瘤的發生率增加4.9倍(AML及MDS案例)。

相較於接受melphalan及prednisone治療的患者(0.74/每100人-年)，以Lenalidomide(9個治療週期)併用melphalan及prednisone治療的患者(1.57/每100人-年)，二重原發性惡性腫瘤的發生率增加2.12倍。

相較於接受thalidomide併用melphalan及prednisone治療的患者(0.79/每100人-年)，和以Lenalidomide治療直到疾病惡化或已接受18個月的患者(0.16/每100人-年)相比，血液的二重原發性惡性腫瘤的發生率並無增加。

相較於接受thalidomide併用melphalan及prednisone(1.19/每100人-年)治療患者，和以Lenalidomide併用dexamethasone直到疾病惡化或已接受18個月治療的患者(1.58/每100人-年)，固態二重原發性惡性腫瘤的發生率增加1.3倍。

5.7 在Dexamethasone加Thalidomide 類似物的療程中加入Pembrolizumab 時，多發性骨髓瘤患者的死亡率會升高

目前並無任何PD-1或PD-L1阻斷性抗體製劑被核准用於治療多發性骨髓瘤。兩項針對多發性骨髓瘤患者所進行的隨機分組臨床試驗顯示，在thalidomide類似物加dexamethasone的療程中加入pembrolizumab會導致死亡率升高。除了控制性臨床試驗之外，

治療多發性骨髓瘤患者時，不建議在thalidomide類似物的療程中加入PD-1或PD-L1阻斷性抗體製劑。

5.8 肝毒性

併用Lenalidomide與dexamethasone治療的患者，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Lenalidomide。待恢復至基準點數值後，可考慮以低劑量重新開始治療。

5.9 嚴重皮膚反應包括過敏反應

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)，毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis(TEN))，與藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。DRESS 可能出現皮膚反應(如皮疹、或剝落性皮膚炎)、嗜伊紅性白血球增生、發燒、及/或淋巴腫大、至少一處系統性併發症，例如肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎及/或心包炎，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lenalidomide。若發生第二至三級皮膚紅疹，應考慮暫停或完全停用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，毒性表皮溶解症或藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀的可能，則應停止使用lenalidomide治療；且在症狀結束後，不應繼續使用lenalidomide治療。Lenalidomide膠囊含乳糖。對有乳糖不耐症的患者應評估使用lenalidomide風險與效益。

5.10 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。

5.11 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。

5.12 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。

5.13 白內障

已知Lenalidomide及dexamethasone併用治療，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。

5.14 甲狀腺疾病

曾有甲狀腺功能低下及亢進的案例通報。建議在開始治療前及治療期間，檢測甲狀腺功能的基礎值並持續監控。

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)】
- 嚴重皮膚反應包括過敏反應【參見警語及注意事項(嚴重皮膚反應包括過敏反應)】
- 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)】
-
- 白內障【參見警語及注意事項(白內障)】
- 甲狀腺疾病【參見警語及注意事項(甲狀腺疾病)】

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛且不同的狀況下執行，試驗中觀察到藥物的不良反應比例無法直接與試驗中其他藥物直接比較，且可能無法反映實際觀察到的比例。

特定族群

新診斷多發性骨髓瘤：

Lenalidomide合併使用melphalan及prednisone引導性治療並接著單獨使用維持治療不適合移植患者

相較於MPp+p (melphalan、prednisone及安慰劑引導性治療並接著單獨使用安慰劑)組，嚴重不良反應在MPR+R (melphalan、prednisone及lenalidomide引導性治療並接著單獨使用lenalidomide維持治療)或MPR+p (melphalan、prednisone及lenalidomide引導性治療並接著單獨使用安慰劑)組發生機率在5%以上的有：

- 嗜中性白血球減少合併發燒(6.0%)
- 貧血(5.3%)

相較於MPp+p組，較常發生在MPR+R或MPR+p組的不良反應為嗜中性白血球減少(83.3%)，貧血(70.7%)，血小板低下(70.7%)，白血球減少(38.8%)，便秘(34%)，腹瀉(33.3%)，皮疹(28.9%)，搔癢症(27.0%)，周邊水腫(25.0%)，咳嗽(24.0%)，食慾減低(23.7%)，和乏力(22.0%)。

以Lenalidomide併用dexamethasone治療新診斷多發性骨髓瘤患者

評估資料來自1613名受試者，一個大型第三期試驗接受至少一次Lenalidomide與低劑量dexamethasone (Rd)併用治療但治療時間不同(即：持續治療直到疾病惡化，Rd持續治療組共532名)或達18個以28天為一週期[72週，Rd18組共540名]或接受melphalan，prednisone和thalidomide合併治療[MPT組共541名]最多12次以42天為一週期。治療中位時間在Rd持續治療組為80.2週(範圍0.7至246.7)或18.4個月(範圍0.16至56.7)。

大致而言，比較Rd持續治療組與Rd18兩組，發生頻率最高的不良反應包括腹瀉、便秘、周邊水腫、嗜中性白血球減少、疲勞、背痛、噁心、虛弱及失眠。通報較頻繁的第3級或第4級反應包括嗜中性白血球減少、貧血、血小板低下、肺炎、虛弱、疲勞、背痛、低血鉀、紅疹、白內障、淋巴細胞減少、呼吸困難、深部靜脈血栓、高血糖及白細胞減少。感染最高發生頻率在Rd持續治療組(75%)相較於MPT組為56%。相較MPT及Rd18組，第3級與第4級感染和嚴重不良反應在Rd持續治療組比較高。

在Rd持續治療一組，最常導致Lenalidomide暫停治療的不良反應為感染(28.8%)；整體而言，發生第一次中斷Lenalidomide治療

的中位時間為7週。最常導致Rd持續治療組調降Lenalidomide治療劑量的不良反應為血液毒性(10.7%)；整體而言，發生第一次調降Lenalidomide治療的中位時間為16週。在Rd持續治療一組，最常導致停止Lenalidomide治療的不良反應為感染(3.4%)。

在兩Rd治療組，不良反應最常發生在開始治療的六個月內，除白內障以外之不良反應的發生頻率會隨治療時間降低或維持穩定。治療開始的六個月，白內障的發生隨時間約增加0.7%並在治療兩年達9.6%。

Lenalidomide/dexamethasone低劑量治療一組第4級嗜中性白血球減少發生率較低於對照組(Rd [持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期])為8.5%，melphalan/prednisone/thalidomide組為15%【參見不良反應】。第4級發熱性中性粒細胞減少(febrile neutropenia episodes)在各組發生比例相當(Rd [持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期])為0.6% melphalan/prednisone/thalidomide組為0.7%【參見不良反應】。應建議患者立即通報發熱性中性粒細胞減少且減低劑量【參見用法用量】。Rd及Rd18相較於對照組，發生第3或第4級血小板低下的比例較低(8.1%相對於11.1%)。建議患者與醫師觀察流血的現象，包括小出血點及流鼻血，特別是當患者併用疑似會引發出血的藥物【參見警語及注意事項(血液毒性)】。

下表為Rd持續治療組，Rd組，及MPT治療組不良反應通報的總結。

表：各組發生率5.0%以上且第3/4級發生率1.0%以上的所有不良反應

系統器官分類 病名	所有不良反應 ^a			第3/4級不良反應 ^b		
	Rd 持續治療 (N=532)	Rd18 (N=540)	MPT (N=541)	Rd 持續治療 (N=532)	Rd18 (N=540)	MPT (N=541)
一般疾病與施用部位病症						
虛弱 ^g	173 (32.5)	177 (32.8)	154 (28.5)	39 (7.3)	46 (8.5)	31 (5.7)
無力	150 (28.2)	123 (22.8)	124 (22.9)	41 (7.7)	33 (6.1)	32 (5.9)
發燒 ^c	114 (21.4)	102 (18.9)	76 (14.0)	13 (2.4)	7 (1.3)	7 (1.3)
非心源性胸痛 ^f	29 (5.5)	31 (5.7)	18 (3.3)	<1%	<1%	<1%
腸胃道疾病						
腹瀉	242 (45.5)	208 (38.5)	89 (16.5)	21 (3.9)	18 (3.3)	8 (1.5)
肚子痛 ^h	109 (20.5)	78 (14.4)	60 (11.1)	7 (1.3)	9 (1.7)	<1%
消化不良 ^f	57 (10.7)	28 (5.2)	36 (6.7)	<1%	<1%	0 (0.0)
肌肉骨骼與結締組織疾病						
背痛 ^c	170 (32)	145 (26.9)	116 (21.4)	37 (7)	34 (6.3)	28 (5.2)
肌肉痙攣 ^f	109 (20.5)	102 (18.9)	61 (11.3)	<1%	<1%	<1%
關節疼痛 ^f	101 (19.0)	71 (13.1)	66 (12.2)	9 (1.7)	8 (1.5)	8 (1.5)
骨頭痛 ^f	87 (16.4)	77 (14.3)	62 (11.5)	16 (3.0)	15 (2.8)	14 (2.6)
手足痛 ^f	79 (14.8)	66 (12.2)	61 (11.3)	8 (1.5)	8 (1.5)	7 (1.3)
肌肉骨骼疼痛 ^f	67 (12.6)	59 (10.9)	36 (6.7)	<1%	<1%	<1%
肌肉骨骼	60	51	39	6	<1%	<1%

胸痛 ^f	(11.3)	(9.4)	(7.2)	(1.1)		
肌肉無力 ^f	43 (8.1)	35 (6.5)	29 (5.4)	< 1%	8 (1.5)	< 1%
頸部痛 ^f	40 (7.5)	19 (3.5)	10 (1.8)	< 1%	< 1%	< 1%
感染與侵襲						
支氣管炎 ^c	90 (16.9)	59 (10.9)	43 (7.9)	9 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.6)
急性鼻咽炎 ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道感染 ^f	76 (14.3)	63 (11.7)	41 (7.6)	8 (1.5)	8 (1.5)	< 1%
上呼吸道感染 ^{c,f}	69 (13.0)	53 (9.8)	31 (5.7)	< 1%	8 (1.5)	< 1%
肺炎 ^{c@}	93 (17.5)	87 (16.1)	56 (10.4)	60 (11.3)	57 (10.5)	41 (7.6)
呼吸道感染 [%]	35 (6.6)	25 (4.6)	21 (3.9)	7 (1.3)	4 (0.7)	1 (0.2)
流行性感 冒 ^f	33 (6.2)	23 (4.3)	15 (2.8)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
腸胃炎 ^f	32 (6.0)	17 (3.1)	13 (2.4)	0 (0.0)	< 1%	< 1%
下呼吸道 感染	29 (5.5)	14 (2.6)	16 (3.0)	10 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
鼻炎 ^f	29 (5.5)	24 (4.4)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂窩性組 織炎 ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	3 (0.6)	2 (0.4)
敗血病 ^{c@}	33 (6.2)	26 (4.8)	18 (3.3)	26 (4.9)	20 (3.7)	13 (2.4)
神經系統疾病						
頭痛 ^f	75 (14.1)	52 (9.6)	56 (10.4)	< 1%	< 1%	< 1%
味覺障礙 ^f	39 (7.3)	45 (8.3)	22 (4.1)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
血液淋巴系統疾病^d						
貧血	233 (43.8)	193 (35.7)	229 (42.3)	97 (18.2)	85 (15.7)	102 (18.9)
嗜中性白 血球減少	186 (35.0)	178 (33)	328 (60.6)	148 (27.8)	143 (26.5)	243 (44.9)
血小板低 下	104 (19.5)	100 (18.5)	135 (25.0)	44 (8.3)	43 (8.0)	60 (11.1)
嗜中性白 血球減少 合併發燒	7 (1.3)	17 (3.1)	15 (2.8)	6 (1.1)	16 (3.0)	14 (2.6)
全血球減 少症	5 (0.9)	6 (1.1)	7 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.9)
呼吸道、胸腔與縱隔疾病						
咳嗽 ^f	121 (22.7)	94 (17.4)	68 (12.6)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸困難 ^{c,e}	117 (22.0)	89 (16.5)	113 (20.9)	30 (5.6)	22 (4.1)	18 (3.3)
鼻出血 ^f	32 (6.0)	31 (5.7)	17 (3.1)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
口咽痛 ^f	30 (5.6)	22 (4.1)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動性呼 吸困難 ^e	27 (5.1)	29 (5.4)	< 5%	6 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
代謝與營養疾病						
降低食欲	123 (23.1)	115 (21.3)	72 (13.3)	14 (2.6)	7 (1.3)	5 (0.9)
低血鉀症 [%]	91 (17.1)	62 (11.5)	38 (7)	35 (6.6)	20 (3.7)	11 (2.0)
高血糖	62 (11.7)	52 (9.6)	19 (3.5)	28 (5.3)	23 (4.3)	9 (1.7)
低血鈣症	57 (10.7)	56 (10.4)	31 (5.7)	23 (4.3)	19 (3.5)	8 (1.5)

脫水 [%]	25 (4.7)	29 (5.4)	17 (3.1)	8 (1.5)	13 (2.4)	9 (1.7)
痛風 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	2 (0.4)
低磷酸鹽 血症 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	3 (0.6)	1 (0.2)
低血鈉症 [%] ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	13 (2.4)	6 (1.1)
皮膚與皮下組織疾病						
紅疹	139 (26.1)	151 (28.0)	105 (19.4)	39 (7.3)	38 (7.0)	33 (6.1)
搔癢症 ^f	47 (8.8)	49 (9.1)	24 (4.4)	< 1%	< 1%	< 1%
精神疾病						
失眠	147 (27.6)	127 (23.5)	53 (9.8)	4 (0.8)	6 (1.1)	0 (0.0)
抑鬱	58 (10.9)	46 (8.5)	30 (5.5)	10 (1.9)	4 (0.7)	1 (0.2)
血管疾病						
深部靜脈 血栓 [%]	55 (10.3)	39 (7.2)	22 (4.1)	30 (5.6)	20 (3.7)	15 (2.8)
低血壓 ^{c%}	51 (9.6)	35 (6.5)	36 (6.7)	11 (2.1)	8 (1.5)	6 (1.1)
中毒與醫療傷害						
跌倒 ^f	43 (8.1)	25 (4.6)	25 (4.6)	< 1%	6 (1.1)	6 (1.1)
瘀傷 ^f	33 (6.2)	24 (4.4)	15 (2.8)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
眼睛疾病						
白內障	73 (13.7)	31 (5.7)	5 (0.9)	31 (5.8)	14 (2.6)	3 (0.6)
囊下白內 障 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
檢驗						
體重減輕	72 (13.5)	78 (14.4)	48 (8.9)	11 (2.1)	4 (0.7)	4 (0.7)
心臟疾病						
心室顫動 ^c	37 (7.0)	25 (4.6)	25 (4.6)	13 (2.4)	9 (1.7)	6 (1.1)
心肌梗塞 (包含急 性) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1.9)	3 (0.6)	5 (0.9)
腎臟及尿道疾病						
腎衰竭(包 括急 性) ^{c@f}	49 (9.2)	54 (10.0)	37 (6.8)	28 (5.3)	33 (6.1)	29 (5.4)
良性、惡性及未明新生腫瘤(包含囊與癌肉)						
鱗狀細胞 癌 ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	0 (0.0)
基底細胞 癌 ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0.0)

註：系統器官分類(SOC)與病名(PTs)是依照MedDRA對不良反應編碼。多發性骨髓瘤患者發生不良反應僅以適當的系統器官分類/病名標記乙次。

^a所有治療相關緊急不良反應至少有5%發生在Rd持續治療組或Rd18組患者，無論Rd持續治療組或Rd18組患者相對於MPT組發生頻率皆高出至少2%。

^b所有第3級與第4級治療相關緊急不良反應至少有1.0%發生在Rd持續治療組或Rd18組患者，無論Rd持續治療組或Rd18組患者相對於MPT組發生頻率皆高出至少1%。

^c治療相關緊急嚴重不良反應至少有1.0%發生在Rd持續治療組或Rd18組患者，無論Rd持續治療組或Rd18組患者相對於MPT組發生頻率皆高出至少1%。

^d因血液與淋巴系統疾病為Rd持續治療組/Rd組已知不良反應，且被通報為嚴重。因此系統器官分類病名是依照醫學判斷將其包含在內。

^e註腳“a”不適用。

「註腳 “b” 不適用。

@ - 至少有一例不良反應導致死亡結果。

% - 至少有一例不良反應被認為是危及生命（若不良反應的結果為死亡，則該例會被歸在死亡案例）。

*關於綜合不良反應術語的病名：

腹痛：腹痛，上腹痛，下腹痛，腸胃道痛。

肺炎：肺炎，大葉性肺炎，肺炎球菌性肺炎，支氣管肺炎，肺囊蟲肺炎，退伍軍人症，葡萄球菌肺炎，克雷白氏肺炎，非典型肺炎，細菌性肺炎，大腸桿菌性肺炎，肺炎鏈球菌，病毒性肺炎。

敗血症：敗血症，敗血性休克，尿膿毒病，大腸桿菌敗血症，嗜中性白血球減少的敗血症，肺炎球菌敗血症，葡萄球菌敗血症，細菌性敗血症，腦膜炎雙球菌性膿毒病，腸球菌敗血症，克雷伯氏肺炎菌，假單胞菌敗血症。

皮疹：皮疹，搔癢性皮疹，紅疹，班丘疹，泛發性皮疹，丘疹，剝脫性皮疹，濾泡性皮疹，斑疹，藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀，多型性紅斑，皮疹膿皰。

深部靜脈血栓：深部靜脈血栓，下肢靜脈血栓，靜脈血栓。

藥物不良反應列表

採用合併療法治療多發性骨髓瘤時的不良反應列表

下表的來源為在針對患者進行多發性骨髓瘤合併療法之研究期間所收集的資料。這些資料並未依據主軸多發性骨髓瘤研究之Lenalidomide治療組的疾病惡化前治療期間較對照組長的情形加以修正。

表：以Lenalidomide合併dexamethasone或melphalan及prenisone治療之多發性骨髓瘤患者的藥物不良反應

系統器官分類/病名	所有不良反應/ 頻率	第3- 4級不良反應/ 頻率
感染與侵襲	很常見 肺炎，上呼吸道感染，細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染)，鼻咽炎，急性咽喉炎，支氣管炎 常見 敗血症，鼻竇炎	常見 肺炎，細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染)，敗血症，支氣管炎
良性、惡性及未明新生腫瘤(含囊腫與瘻肉)	不常見 基底細胞癌 鱗狀細胞癌*	常見 急性骨髓性白血病，骨髓發育不良症候群，鱗狀細胞癌** 不常見 T細胞急性淋巴瘤，基底細胞癌，腫瘤溶解症候群
血液與淋巴系統疾病	很常見 嗜中性白血球減少，血小板低下，貧血，出血性疾病，白血球減少症 常見 嗜中性白血球減少合併發燒，全血球減少症 不常見 紅血球溶解，自體免疫溶血性貧血，溶血性貧血	很常見 嗜中性白血球減少，血小板低下，貧血，白血球減少症 常見 嗜中性白血球減少合併發燒，全血球減少症，溶血性貧血 不常見 高凝血症，凝血病變
免疫系統疾病	不常見 過敏反應	
內分泌疾病	常見 甲狀腺功能低下	
代謝及營養疾病	很常見 低血鉀症，高血糖症，低血鈣症，食慾降低，體重減輕 常見 低血鎂症，高尿酸血症，	常見 低血鉀症，高血糖症，低血鈣症，糖尿病，低磷酸鹽血症，低血鈉症，高尿酸血症，痛風，食慾減

	脫水	退，體重減輕
精神疾病	很常見 憂鬱症，失眠症 不常見 性慾缺乏	常見 憂鬱症，失眠症
神經系統疾病	很常見 周邊神經病變(不包含運動神經病變)，頭昏，顫抖，味覺障礙，頭痛 常見 失調，平衡障礙	常見 腦中風，頭昏，昏厥 不常見 顱內出血，短暫性腦缺血發作，腦缺血
眼睛疾病	很常見 白內障，視力模糊 常見 視力敏銳度減退	常見 白內障 不常見 失明
耳朵與內耳疾病	常見 耳聾(包含聽力減退)，耳鳴	
心臟疾病	常見 心房顫動，心博徐緩 不常見 心律不整，QT延長，心房撲動，室性期前收縮	常見 心肌梗塞(包含急性)，心房顫動，鬱(缺)血性心衰竭，心悸，心臟衰竭，心肌梗塞
血管疾病	很常見 靜脈栓塞事件，深部靜脈血栓，肺部血栓 常見 低血壓，高血壓，皮下瘀血	很常見 靜脈栓塞事件，深部靜脈血栓，肺部血栓 常見 血管炎 不常見 局部缺血，周邊缺血，顱內靜脈竇血栓形成
呼吸道、胸部和縱膈發生疾病	很常見 呼吸困難，鼻出血	常見 呼吸窘迫，呼吸困難
胃腸消化系統疾病	很常見 腹瀉，便秘，腹痛，噁心，嘔吐，消化不良 常見 腸胃道出血(包含直腸出血，痔瘡出血，消化性潰瘍出血和牙齦出血)，口乾，口炎，吞嚥困難 不常見 結腸炎，盲腸炎	常見 腹瀉，便秘，噁心，嘔吐
肝膽系統疾病	常見 肝功能檢測異常 不常見 肝衰竭	常見 膽汁鬱積，肝功能檢測異常 不常見 肝衰竭
皮膚和皮下組織疾病	很常見 皮疹，搔癢症 常見 蕁麻疹，多汗症，皮膚乾燥，皮膚色素沉澱，濕疹，紅斑 不常見 皮膚變色，光敏反應	常見 皮疹
肌肉骨骼和結締組織疾病	很常見 肌肉痙攣，骨頭痛，肌肉骨骼和結締組織疼痛和不適，關節痛 常見 肌肉無力，關節腫大，肌痛	常見 肌肉無力，骨頭痛 不常見 關節腫大
腎臟和泌尿系統疾病	很常見 腎臟衰竭(包含急性) 常見 血尿，尿滯留，尿失禁 不常見	不常見 腎小管壞死

	後天范康尼氏症候群	
生殖系統和乳房疾病	常見 勃起功能障礙	
全身性的障礙和投藥部位狀況	很常見 疲勞，水腫(包含周邊水腫)，發熱，無力，類流感症候群(包含發熱，咳嗽，肌痛，肌肉骨骼痛，頭痛和僵硬) 常見 胸痛，昏睡	常見 疲勞，發熱，無力
調查研究	常見 C-反應蛋白上升	
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	常見 跌倒，挫傷	

頻率的定義：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100 to <1/10)；不常見(≥1/1,000 to <1/100)；少見(≥1/10,000 to <1/1,000)；很少見(<1/10,000)；未知(無法從現有的資料估計)

*鱗狀上皮細胞癌是在研究先前接受過治療之多發性骨髓瘤患者，以Lenalidomide/dexamethasone治療相對於控制組之臨床試驗中被通報。

**皮膚的鱗狀細胞癌是在研究新診斷多發性骨髓瘤患者，以Lenalidomide/dexamethasone治療相對於控制組之臨床試驗中被通報。

先前至少接受過一種治療的多發性骨髓瘤患者

評估資料來自於703位受試者，參與兩個且至少接受一次Lenalidomide/dexamethasone (353位受試者)或安慰劑/dexamethasone治療之研究。接受Lenalidomide/dexamethasone治療一組，曾有269位患者(76%)至少發生一次伴隨或未伴隨Lenalidomide調降劑量而中斷治療，相對於接受安慰劑/dexamethasone治療一組為199位患者(57%)。

在曾發生伴隨或未伴隨劑量調降而中斷治療的患者中，在Lenalidomide/dexamethasone治療組中有50%曾至少有一次伴隨或未伴隨調降劑量而再次中斷治療，相對於安慰劑/dexamethasone組為21%。相對於接受安慰劑/dexamethasone治療，大部分不良反應及第3/4級不良反應是以接受Lenalidomide/dexamethasone治療的患者發生較頻繁。下列三個表格(rrMM-1、rrMM-2、rrMM-3)為Lenalidomide/dexamethasone及安慰劑/dexamethasone兩組不良反應通報資料總結。

表(rrMM-1)：發生率為5%以上及兩組間發生率相差為2%以上之不良反應

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex* (N=353) n (%)	安慰劑/Dex* (N=350) n (%)
血液及淋巴系統疾病		
嗜中性白血球減少%	149 (42.2)	22 (6.3)
貧血 [®]	111 (31.4)	83 (23.7)
血小板低下 [®]	76 (21.5)	37 (10.6)
白血球減少	28 (7.9)	4 (1.1)
淋巴細胞減少	19 (5.4)	5 (1.4)
一般疾病及給藥部位		
疲勞	155 (43.9)	146 (41.7)
發熱	97 (27.5)	82 (23.4)
週邊水腫	93 (26.3)	74 (21.1)
胸痛	29 (8.2)	20 (5.7)
昏睡	24 (6.8)	8 (2.3)
腸胃疾病		
便秘	143 (40.5)	74 (21.1)
腹瀉 [®]	136 (38.5)	96 (27.4)

噁心 [®]	92 (26.1)	75 (21.4)
嘔吐 [®]	43 (12.2)	33 (9.4)
腹痛 [®]	35 (9.9)	22 (6.3)
口乾	25 (7.1)	13 (3.7)
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉痙攣	118 (33.4)	74 (21.1)
背痛	91 (25.8)	65 (18.6)
骨頭痛	48 (13.6)	39 (11.1)
四肢痛	42 (11.9)	32 (9.1)
神經系統疾病		
頭昏	82 (23.2)	59 (16.9)
顫抖	75 (21.2)	26 (7.4)
味覺障礙	54 (15.3)	34 (9.7)
感覺遲鈍	36 (10.2)	25 (7.1)
神經病變 [®]	23 (6.5)	13 (3.7)
呼吸道，胸腔及縱隔疾病		
呼吸困難	83 (23.5)	60 (17.1)
鼻咽炎	62 (17.6)	31 (8.9)
咽喉炎	48 (13.6)	33 (9.4)
支氣管炎	40 (11.3)	30 (8.6)
感染^b與侵襲		
上呼吸道感染	87 (24.6)	55 (15.7)
肺炎 [®]	48 (13.6)	29 (8.3)
尿道感染	30 (8.5)	19 (5.4)
鼻竇炎	26 (7.4)	16 (4.6)
皮膚及皮下組織疾病		
皮疹 ^c	75 (21.2)	33 (9.4)
出汗增加	35 (9.9)	25 (7.1)
皮膚乾燥	33 (9.3)	14 (4.0)
搔癢症	27 (7.6)	18 (5.1)
代謝及營養疾病		
厭食	55 (15.6)	34 (9.7)
低血鉀症	48 (13.6)	21 (6.0)
低血鈣症	31 (8.8)	10 (2.9)
食慾減退	24 (6.8)	14 (4.0)
脫水	23 (6.5)	15 (4.3)
低血鎂症	24 (6.8)	10 (2.9)
檢查		
體重減輕	69 (19.5)	52 (14.9)
眼睛疾病		
視力模糊	61 (17.3)	40 (11.4)
血管疾病		
深部靜脈血栓 [%]	33 (9.3)	15 (4.3)
高血壓	28 (7.9)	20 (5.7)
低血壓	25 (7.1)	15 (4.3)

表(rrMM-2)：發生率為2%以上且兩組差異在1%以上之第3/4級不良反應

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex# (N=353) n (%)	安慰劑/Dex# (N=350) n (%)
血液及淋巴系統疾病		
嗜中性白血球減少%	118 (33.4)	12 (3.4)
血小板低下 [®]	43 (12.2)	22 (6.3)
貧血 [®]	35 (9.9)	20 (5.7)
白血球減少	14 (4.0)	1 (0.3)
淋巴細胞減少	10 (2.8)	4 (1.1)
嗜中性白血球減少合併發燒 [%]	8 (2.3)	0 (0.0)
一般疾病及給藥部位		

疲勞	23 (6.5)	17 (4.9)
血管疾病		
深部靜脈血栓 [®]	29 (8.2)	12 (3.4)
感染與侵襲		
肺炎 [®]	30 (8.5)	19 (5.4)
尿道感染	5 (1.4)	1 (0.3)
代謝及營養疾病		
低血鉀症	17 (4.8)	5 (1.4)
低血鈣症	13 (3.7)	6 (1.7)
低血磷症	9 (2.5)	0 (0.0)
呼吸道，胸腔及縱隔疾病		
肺部栓塞 [®]	14 (4.0)	3 (0.9)
呼吸窘迫 [®]	4 (1.1)	0 (0.0)
肌肉骨骼及結締組織疾病		
肌肉無力	20 (5.7)	10 (2.9)
腸胃道疾病		
腹瀉 [®]	11 (3.1)	4 (1.1)
便秘	7 (2.0)	1 (0.3)
噁心 [®]	6 (1.7)	2 (0.6)
心血管疾病		
心房顫動 [®]	13 (3.7)	4 (1.1)
心跳過速	6 (1.7)	1 (0.3)
鬱(充)血性心臟衰竭 [®]	5 (1.4)	1 (0.3)
神經系統疾病		
昏厥	10 (2.8)	3 (0.9)
頭昏	7 (2.0)	3 (0.9)
眼睛疾病		
白內障	6 (1.7)	1 (0.3)
單眼白內障	5 (1.4)	0 (0.0)
精神疾病		
憂鬱症	10 (2.8)	6 (1.7)

表(rrMM-3)：發生率1%以上且兩組差異在1%以上之嚴重不良反應。

系統器官分類 病名	Lenalidomide /Dex [®] (N=353) n (%)	安慰劑 /Dex [®] (N=350) n (%)
血液與淋巴系統疾病		
嗜中性白血球減少 合併發燒 [®]	6 (1.7)	0 (0.0)
血管疾病		
深層靜脈血栓 [®]	26 (7.4)	11 (3.1)
感染與侵襲		
肺炎 [®]	33 (9.3)	21 (6.0)
呼吸、胸腔及縱隔疾病		
肺部栓塞 [®]	13 (3.7)	3 (0.9)
心臟疾病		
心房顫動 [®]	11 (3.1)	2 (0.6)
鬱(充)血性心臟 衰竭 [®]	5 (1.4)	0 (0.0)
神經系統疾病		
腦中風 [®]	7 (2.0)	3 (0.9)
腸胃道功能障礙		
腹瀉 [®]	6 (1.7)	2 (0.6)
肌肉骨骼及結締組織疾病		
骨頭痛	4 (1.1)	0 (0.0)

關於上列三個表格(rrMM-1, rrMM-2, rrMM-3)：

® - 發生的不良反應中至少有一例死亡結果。

% - 至少有一例不良反應被認為是危及生命(若不良反應的結果

為死亡，則該例會被歸在死亡案例)。

接受Lenalidomide/dexamethasone治療的全部患者之藥物暴露平均時間為44週，接受安慰劑/dexamethasone治療的患者之藥物暴露平均時間為23週。比較兩組間不良反應發生頻率時，應將藥物暴露時間納入考量。

靜脈及動脈血栓栓塞【參見加框警語，警語與注意事項】

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤患者(rrMM)進行之研究，於試驗中發生嚴重或危急之深部靜脈血栓(DVT)不良反應比率，在Lenalidomide/dexamethasone組為7.4%及8.2%高於安慰劑/dexamethasone組為3.1%及3.4%，兩組患者因深部靜脈血栓而停止用藥的比例相當。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，深部靜脈血栓於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報不良反應發生率(所有等級：10.3%、7.2%、4.1%)，嚴重不良反應(3.6%、2.0%、1.7%)，第3/4級不良反應(5.6%、3.7%、2.8%)。Rd持續治療與Rd18兩組因深部靜脈血栓停止治療或降低劑量的比例相當(皆少於1%)。Rd持續治療(2.3%)與Rd18(1.5%)兩組因深部靜脈血栓而中斷Lenalidomide治療的比例相當。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤患者(rrMM)進行之研究，接受Lenalidomide/dexamethasone治療一組於試驗中發生肺栓塞(PE)嚴重不良反應(3.7%)或第3/4級不良反應(4.0%)相對接受安慰劑組(嚴重不良反應或第3/4及不良反應：9%)高，兩組因肺栓塞而停止用藥的比例相當。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，肺栓塞於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)有類似的不良反應發生率(所有等級：3.9%、3.3%、4.3%)，嚴重不良反應(3.8%、2.8%、3.7%)，及第3/4級不良反應(3.8%、3.0%、3.7%)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤患者(rrMM)進行之研究，於試驗中發生嚴重或危急之心肌梗塞(MI)不良反應比率，在Lenalidomide/dexamethasone組為1.7%及1.7%高於安慰劑/dexamethasone組為0.6%及0.6%。因心肌梗塞而停止用藥的比例，在Lenalidomide/dexamethasone組為0.8%而安慰劑組則無。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，心肌梗塞於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報不良反應發生率(所有等級：2.4%、0.6%、1.1%)，嚴重不良反應(2.3%、0.6%、1.1%)或危急不良反應(1.9%、0.6%、0.9%)。

接受Lenalidomide/dexamethasone治療一組於試驗中，中風(CVA)嚴重或危急發生率不良反應分別為2.3%與2.0%，相對接受安慰劑/dexamethasone組分別為0.9%與0.9%。因中風而停止治療的比率，Lenalidomide/dexamethasone組為1.4%和安慰劑組為0.3%。在對新診斷多發性骨髓瘤患者(NDMM)進行之研究，中風於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報不良反應發生率(所有等級：0.8%、0.6%、0.6%)，嚴重不良反應(0.8%、0.6%、0.6%)，或危急不良反應(0.6%、0.6%、0.2%)。

其他不良反應：先前接受至少一種治療之多發性骨髓瘤患者

在兩研究中，下列為發生率為1%以上且在安慰劑組至少出現兩次，而未在前述資料的不良反應：

血液及淋巴疾病：全血球減少症、自體免疫性溶血性貧血

心臟疾病：心速過慢、心肌梗塞、心絞痛

內分泌疾病：多毛症

眼睛疾病：失明、眼壓高

腸胃道疾病：胃腸出血、舌痛

一般疾病與給藥部位狀況：不適

檢查：肝功能異常、血清谷氨酸丙酮酸(ALT)減少

神經系統疾病：大腦局部缺血

精神疾病：心情不穩定、幻覺、無性慾

生殖與乳房：勃起功能障礙

呼吸、胸腔及縱隔疾病：咳嗽、聲嘶

皮膚及皮下組織疾病：疹子、皮膚色素沉澱

6.2 上市後經驗

下列為Lenalidomide於全球上市後確認的藥物不良反應。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】。

皮膚及皮下組織疾病：史蒂文生氏強生症候群(SJS)、毒性表皮溶解症(TEN)、藥物疹合併嗜伊紅性白血球增加及全身症狀(DRESS)

免疫系統疾病：血管性水腫、急性移植物抗宿主疾病(aGVHD) (異體造血細胞移植後)、器官移植排斥

良性、惡性及未分類的腫瘤(包括囊腫與息肉)：腫瘤溶解症(TLS)、tumor flare reaction (TFR)

呼吸道、胸腔與縱膈疾患：肺炎

肝膽疾病：肝衰竭(包含死亡)、病毒性肝炎、細胞性肝炎、膽汁鬱積性肝炎、混合型細胞性/膽汁鬱積性肝炎、短暫異常肝臟實驗檢測

感染與侵染：病毒再活化(如B型肝炎病毒帶狀疱疹)

內分泌失調：甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進

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。Dexamethasone與warfarin併服的交互作用未知，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

孕婦服用Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸形，因此懷孕期間禁止使用。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)，海豹肢型體畸形(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的母猴會生出畸形後代。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，會觀察到畸形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毫克劑量的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到人類乳汁內，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 具生育能力的女性及男性

若於懷孕期間服用Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸形。具生育能力的女性，於開始用藥治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內，都必須避免懷孕。

女性患者

具生育能力的女性必須承諾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〔一種高度有效的避孕方法：輸卵管結紮、子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥(避孕藥、注射針劑、貼片、陰道避孕環、植入避孕器)、或性伴侶輸精管結紮，並同時搭配另一種有效的避孕方法：男性乳膠保險套、避孕隔膜、子宮頸帽〕。這些避孕措施必須在開始接受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。即使為無生育能力的女性患者，仍應依照囑咐採取可靠的避孕措施，除非曾進行子宮切除術。如有需要，應將具生育能力的女性患者轉介給可提供避孕措施的合格醫師。

在開始Lenalidomide治療前，具生育能力的女性患者應至少驗孕2次，且結果均為陰性。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Lenalidomide處方前24小時內。一旦開始用藥及用藥暫停期間，具生育能力的女性患者在用藥的前四週應每個星期驗孕一次。接下來在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。患者若有錯過經期或經期出血異常的情況，應進行驗孕，及諮詢其主治醫師。在此評估期間應停用Lenalidomide。

男性患者

Lenalidomide會出現於用藥男性患者的精液中。因此，男性患者在接受Lenalidomide用藥期間、用藥暫停期間、及徹底停藥後的28天內，即使男性患者的輸精管已結紮，一旦與具生育能力的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受Lenalidomide治療的男性不可捐精。

8.4 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。

8.5 老年人用藥

多發性骨髓瘤合併治療：

整體而言，試驗中接受治療的患者共有1613名，65歲以上的患者佔94%(1521/1613)，而75歲以上為35%(561/1613)。75歲以上患者在試驗組的比例相似(Rd持續治療：33%；Rd18：34%；MPT：33%)。整體上，各治療組大部分不良反應種類(即全部不良反應，第3/4級不良反應，嚴重不良反應)的發生頻率，是以年長(>75歲)高於較年輕(≤75歲)的患者。一般疾病與施用部位病症系統器官分類之第3級或第4級不良反應通報，各組皆是以年長高於(差異至少為5%)較年輕的患者。感染與侵襲、心臟疾病(包含心臟衰竭及鬱(缺)血性心臟衰竭)、皮膚與皮下組織疾病、腎臟與尿

道疾病(包括腎衰竭)等系統器官分類之第3級或第4級治療相關緊急不良反應(TEAEs)各組皆是以年長高於(差異至少為5%)較年輕的患者。其他器官系統分類(即血液與淋巴系統疾病、感染與侵襲、心臟疾病、血管疾病)，第3/4級不良反應於各組在年長與較年輕的患者的發生頻率，趨勢則較不一致。相較於較年輕患者，嚴重不良反應在各組皆是以年長者具較高的發生頻率。相對於年輕族群，75歲以上之患者對於Lenalidomide合併療法的耐受性較低。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)。

先前至少接受1種治療

在試驗1與試驗2的703名多發性骨髓瘤患者中，65歲以上佔了45%，而75歲以上為12%。65歲以上的患者比例，在Lenalidomide / DEXAMETHASONE 以及安慰劑/DEXAMETHASONE兩組之間，並無顯著差異。在使用Lenalidomide/dexamethasone的353位患者中，65歲以上佔了46%。在兩個試驗都有相同的現象：65歲以上的患者，比不到65歲的患者，更容易在Lenalidomide用藥後，出現深部靜脈血栓(DVT)，肺部血栓(PE)，心房顫動及腎臟衰竭等現象。至於療效方面，65歲以上的患者，相較於年輕的患者，並無差異。

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。

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(肌酸酐清除率30-60 mL/min)或嚴重腎功能不全(肌酸酐清除率<30 mL/min)，以及需要透析治療的患者，調整其Lenalidomide的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露劑量。請參見劑量與給藥。

8.7 肝功能不全

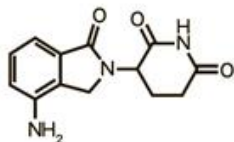
尚無特別對肝功能不全患者進行研究，亦無建議劑量。未改變的Lenalidomide主要是以腎臟途徑排除。

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200mg(給予100MG一天兩次)及單劑量試驗有些受試者曾使用高達400mg。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球減少及血小板低下。

10 說明

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。

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 coccin、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)。於多發性骨髓瘤細胞，合併使用 Lenalidomide 與 dexamethasone 會加強抑制細胞增生及誘發毒殺細胞等作用。

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 與安慰劑的平均差異低於 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($CL_{cr} \geq 60$ 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 毫克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 毫克，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

[¹⁴C]-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。Lenalidomide 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。

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 57-74mL/min)、6 位中度腎功能不足患者(肌酸酐清除率 33-46mL/min)、6 位重度腎功能不足患者(肌酸酐清除率 17-29mL/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 毫克的 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 83-145mL/min) 的健康受試者組成, 同樣口服單劑 25 毫克的 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 毫克 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<60mL/min), 與需要透析治療的患者, 建議調整 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 ≤1.5xULN or AST > ULN)且顯示輕度肝功能不全不會影響 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。

藥物交互作用

同時服用單劑或多劑 dexamethasone(40mg) 不會對 Lenalidomide (25 mg)多劑量藥動學造成任何臨床相關的影響。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), 有機陽離子傳輸器(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。

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 毫克劑量的 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 臨床試驗(依文獻記載)

13.1 多發性骨髓瘤

新診斷多發性骨髓瘤(NDMM)

以 Lenalidomide 並用 dexamethasone 治療新診斷多發性骨髓瘤患者

本試驗為隨機分配、多中心、非盲性、三組別臨床試驗, 收納之受試者總共有 1623 位, 比較新診斷多發性骨髓瘤且不適合接受幹細胞移植患者, 分別以 Lenalidomide 與低劑量 dexamesothasone 合併治療(Rd)於不同用藥週期, 與 mephalan、prednisone 與 thalidomide (MPT)療法之療效與安全性。試驗第一組中, 接受 Rd 治療直至病情惡化(Rd 持續治療)。在第二組中, 接受 Rd 治療 18 個 28 天用藥週期(共 72 週, 為 Rd18)。在第三組中, 接受 MPT 治療至最多 12 個 42 天用藥週期(72 週)。本試驗包含未達 65 歲且不适合接受幹細胞移植(因費用過高或其他原因無法進行幹細胞移植者拒絕接受幹細胞移植者)的受試者。依年紀(≤75 歲及>75 歲), 疾病狀況 (ISS 分期 I 期、II 期及 III 期)與國家進行患者之隨機分配。

Rd 持續治療與 Rd18 兩組的患者, 在 28 天用藥週期中的第 1 天至第 21 天, 每日服用一次 25mg Lenalidomide。

Dexamesothasone 是在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用 40mg。>75 歲的患者, dexamethasone 的起始劑量為每日口服一次 20mg, 在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用。依照年齡及腎臟功能調整 Rd 持續治療及 Rd18 兩組之起始劑量及療程。阿斯匹靈為最常給予患者的預防性抗凝血劑。

三組患者的基礎人口資料和疾病相關的基準點特性分布平均。一般而言, 受試者的病況均為晚期。所有受試者中, 三組中平均年齡為 73 歲, >75 歲的受試者占 35%。59%之受試者疾病分期為 ISS I/II, 41%為 ISS III 期, 9%受試者為嚴重腎功能不全(CLcr < 30mL/min), 23%受試者為中度腎功能不全(CLcr > 30 至 50mL/min), 44%受試者為輕度腎功能不全(CLcr > 50 至 80mL/min)。針對 ECOG 水準, 29%受試者為 0 級, 49%為 1 級, 21%為 2 級, 0.4%為 ≥3 級。

主要療效指標, 無惡化存活期(PFS), 定義是從隨機分配開始至疾病惡化的紀錄, 無論是依獨立評審委員會(IRAC)根據國際骨髓瘤工作團隊(IMWG)的準則所判定疾病惡化或任何原因造成之死亡, 期限為試驗期間至 PFS 追蹤階段終止為止, 視何者先發生。療效分析主要比較 Rd 持續治療與 MPT 組間之各項指標, 結果記載於下列表格中。Rd 持續治療組的無惡化存活期(PFS)明顯比 MPT 組長, 危險比(HR) 0.72% (95%信賴區間: 0.61-0.85 p<0.0001)。在 Rd 持續治療組患者中出現 PFS 狀況比 MPT 組少(分別為 52%與 61%)。在 Rd 持續治療組的無惡化存活中位時間

較 MPT 組多 4.3 個月。骨髓瘤反應率 Rd 持續治療組較 MPT 組高(分別為 75.1%與 62.3%)，Rd 持續治療組患者之完全反應(CR) 比例為 15.5%，在 MPT 組中則為 9.3%。在 Rd 持續治療組中首次出現療效反應的平均時間為 1.8 個月，在 MPT 組中則為 2.8 個月。

以 2014 年 3 月 3 日為結算日期之整體存活期(OS)期中分析，所有存活患者之平均追蹤時間為 45.5 個月，死亡人數為 697 人，估最後計畫之整體存活(OS)分析中預設事件之 78%(697/最終存活案例 896)。依觀察，Rd 持續治療組相對於 MPT 組之整體存活危險比(OS HR)為 0.75(95%信賴區間=0.62, 0.90)。

表：療效結果總覽—試驗 MM-020 (意圖治療族群)

	Rd 持續治療 (N=535)	Rd18 (N=541)	MPT (N=547)
無惡化存活率-IRAC(月)^g			
無惡化存活期案例數	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
無惡化存活期中位 ^a 時間,月(95% 信賴區間) ^b	25.5 (20.7, 29.4)	20.7 (19.4, 22.0)	21.2 (19.3, 23.2)
危險比[95%信賴區間] ^c ; p-值 ^d			
Rd 持續治療相對於 MPT	0.72 (0.61, 0.85); <0.0001		
Rd 持續治療相對於 Rd18	0.70 (0.60, 0.82)		
Rd18 比較 MPT	1.03 (0.89, 1.20)		
整體存活期(月)^h			
死亡案例數	208 (38.9)	228 (42.1)	261 (47.7)
存活中位 ^a 時間,月(95% 信賴區間) ^b	58.9 (56.0, NE) ^f	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
危險比 [95% 信賴區間] ^c			
Rd 持續治療相對於 MPT	0.75 (0.62, 0.90)		
Rd 持續治療相對於 Rd18	0.91 (0.75, 1.09)		
Rd18 相對於 MPT	0.83 (0.69, 0.99)		
反應率^e-IRAC, n (%)^g			
完全反應(CR)	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
非常好之部分反應 (VGPR)	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
部分反應(PR)	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
整體反應：CR, VGPR, 或 PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)

CR=完全反應； D=低劑量 DEXAMETHASONE； HR=危險比； IRAC=獨立評審委員會； M=MELPHALAN； NE=無法估算； OS=整體存活期； P=PREDNISONE； PFS=無惡化存活期； PR=部分反應； R=LENALIDOMIDE； RD 持續治療=以 RD 治療直到正式記錄疾病惡化； RD18=以 RD 治療≤18 週期； T=THALIDOMIDE； VGPR=非常好之部分反應； VS=相對於

^a 以 KAPLAN-MEIER 計算平均值。

^b 中位時間 95%信賴區間。

^c 以 COX 比例危險模組比較兩治療組間危險功能。

^d p-值是依 Kaplan-Meier 曲線未分層對數分級測試兩治療組差異。

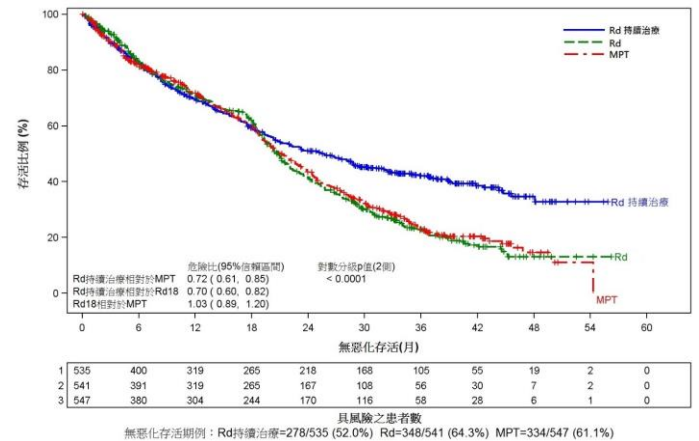
^e 試驗治療期間的最佳反應評估。

^f 包含無反應評估資料或評估為「反應無法評估」的患者。

^g 資料結算日期=24 May 2013.

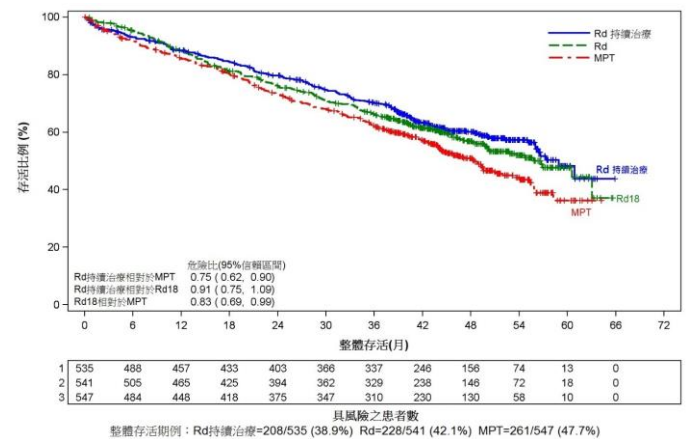
^h 資料結算日期=3 March 2014.

Rd 持續治療、Rd18 及 MPT 以獨立反應評估委員會評估無惡化存活之(意圖治療族群)之 Kaplan-Meier 曲線 (資料截止日：2014 年 05 月 24 日)



CI=信賴區間； D=低劑量 dexamethasone； HR=危險比； IRAC=獨立反應評估委員會； M=melphalan； P=prednisone； R=lenalidomide； RD 持續治療=以 RD 治療直到疾病惡化； RD18=以 RD 治療≤18 週期； T=thalidomide。

Rd 持續治療、Rd18 及 MPT 整體存活(意圖治療族群)之 Kaplan-Meier 曲線 (資料截止日：2014 年 03 月 03 日)



CI=信賴區間； D=低劑量 dexamethasone； HR=危險比； IRAC=獨立反應評估委員會； M=melphalan； P=prednisone； R=lenalidomide； RD 持續治療=以 RD 治療直到疾病惡化； RD18=以 RD 治療≤18 週期； T=thalidomide。

Lenalidomide 合併使用 melphalan 及 prednisone 引導性治療，以單一維持治療不適移植患者之研究

本試驗(MM-015)為第三期、多中心、隨機、盲性、三組別研究 65 歲以上且肌酸酐小於 2.5mg/dL 的患者使用 Lenalidomide 之安全性及療效。本試驗比較 melphalan-prednisone-lenalidomide 引導性治療接著 Lenalidomide 維持性治療 (MPR+R)，與 melphalan-prednisone-lenalidomide (MPR+p) 直到疾病惡化，及 melphalan-prednisone 接著安慰劑 (MPp+p) 治療 9 個月用藥週期。患者以 1:1:1 的比例隨機分配至任一組。患者的隨機分組是以年齡 (75 歲以下相對於高於 75 歲) 及疾病分期 (ISS；第 I 期、第 II 期、第 III 期)。

本試驗觀察 melphalan-prednisone-lenalidomide(重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 4 天口服 melphalan 0.18 毫克/公斤；重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 4 天口服 prednisone 2 毫克/公斤；及重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 21 天口服 Lenalidomide 10 毫克/天) 引導性治療 9 個週期。已完成或因不耐受而無法完成 9 個週期治療的患者，以單劑 Lenalidomide 維

持性治療的起始劑量為重覆 28 天用藥週期，每一個週期開始的第 1 至第 21 天口服 10 毫克，直到疾病惡化。

主要療效指標為無惡化存活期(PFS)。本試驗總共納入 459 位患者，152 位患者隨機分配到 MPR+R，153 位患者隨機分配到 MPR+p，154 位患者隨機分配到 MPp+p。三組患者的基礎人口資料和疾病相關的基準點特性分布平均；值得注意的是，50%受試者有下列特性：疾病分期為 ISS III，腎功能 creatinine clearance < 60mL/min。各組患者平均年齡：MPR+R 組及 MPR+p 組為 71 歲，MPp+p 組為 72 歲。

以 2013 年 4 月結算資料進行 PFS、PFS2、OS 進行分析之結果如下表，所有存活者平均追蹤時間為 62.4 個月。

下表：整體療效資料總結

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp+p (N=154)
主持人評估無惡化存活期(月)			
無惡化存活期中位時間,月(95%信賴區間)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
危險比[95%信賴區間]; p-值			
MPR+R 相對於 MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); <0.001		
MPR+R 相對於 MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); <0.001		
MPR+p 相對於 MPp+p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
PFS2 - (月)			
無惡化存活期中位時間,月(95%信賴區間)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
危險比[95%信賴區間]; p-值			
MPR+R 相對於 MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R 相對於 MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p 相對於 MPp+p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		
整體存活(月)			
整體存活中位時間,月(95%信賴區間)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
危險比[95% CI]; p-值			
MPR+R 相對於 MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R 相對於 MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p 相對於 MPp+p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
追蹤(月)			
中位數(最小,最大): 所有患者	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
主持人評估骨髓瘤反應 n(%)			
完全反應(CR)	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
部分反應(PR)	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
病情穩定(SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
無法估算(NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
主持人評估反應期(CR+PR) - (月)			
中位數(95%信賴區間)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI=信賴區間; CR=完全反應; HR=危險比; M=melphalan; NE=無法估算;

OS=整體存活率; p=安慰劑; P=prednisone; PD=疾病惡化; PR=部分反應; R=lenalidomide; SD=病情穩定; VGPR=非常好之部分反應。

^a 以 Kaplan-Meier 計算平均值。

^b PFS2(外推的療效指標)定義為從隨機分配至開始以第三線抗骨髓瘤治療所有患者(意向治療)或所有隨機分配患者死亡。

新診斷多發性骨髓瘤支持性研究

一項開放、隨機、多中心、第三期試驗(ECOG E4A03)，總共納入 445 位新診斷多發性骨髓瘤患者，222 位患者隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組，223 位隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組。在治療的前 4 個用藥週期，每一週期為 28 天，隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組患者，每一週期的第 1 至第 21 天服用 Lenalidomide 25 毫克/天，以及第 1 至第 4 天、第 9 至第 12 天、第 17 至第 20 天加上 dexamethasone 40 毫克/天。隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組患者，每一週期的第 1 至第 21 天服用 Lenalidomide 25 毫克/天，以及第 1、第 8 天、第 15 及第 22 天加上 dexamethasone 40 毫克/天。在 Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組，有 20 位患者(9.1%)曾發生至少一次治療中斷，Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組則有 65 位患者(29.3%)。新診斷多發性骨髓瘤患者事後檢定分析(post-hoc analysis)，追蹤中位時間為 72.3 週，相較於 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組 19.3% (43/223)，Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組的死亡率為 6.8% (15/220)較低。Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組呈現較佳的整體存活率，然而，差異會隨著追蹤時間拉長而下降。

先前接受過治療之多發性骨髓瘤患者

已進行 2 個隨機分組試驗(試驗一、試驗二)，評估 Lenalidomide 的療效與安全性。這兩個由多家醫學中心參與的安慰劑對照雙盲設計跨國試驗，用於曾接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤患者，比較 Lenalidomide 併用口服高劑量 dexamethasone 治療，相較於單用 dexamethasone 治療的效果。試驗納入的患者，其嗜中性白血球絕對計數(ANC) ≥ 1,000/mm³、血小板計數 ≥ 75,000/mm³、血清肌酸酐 ≤ 2.5mg/dL、血清麩草酸轉胺酶/天冬胺酸轉胺酶或麩草丙酮酸轉胺酶/丙胺酸轉胺酶 ≤ 3.0 倍正常值上限(ULN)、血清直接膽紅素 ≤ 2.0mg/dL。

兩試驗當中，Lenalidomide/dexamethasone 組的患者，在 28 日的用藥週期中，前 21 天每日口服 1 次 25mg Lenalidomide，第 22-28 天則服用外觀完全相同的安慰劑膠囊。安慰劑/dexamethasone 組的患者，則在 28 日的用藥週期中，全程每日服用 1 顆安慰劑膠囊。兩治療組的患者，以 28 日為用藥週期，在前 4 個用藥週期的第 1 至 4 天、9 至 12 天、17 至 20 天時，每日口服 1 劑 40 毫克的 dexamethasone。

在完成前 4 個用藥週期後，只需在每個用藥週期的第 1 至 4 天，每日口服 1 劑 40 毫克的 dexamethasone。不論哪一項試驗，均一直持續用藥，直到病情惡化為止。

2 個試驗中，均可依臨床和檢驗結果，調整用藥劑量。若發生藥毒性，可依序將劑量調整至每日 15 毫克、每日 10 毫克、每日 5 毫克。【請參見劑量與給藥】

下表摘錄了兩試驗的患者基準點特質疾病相關特質。這兩項試驗裡，Lenalidomide/dexamethasone 與安慰劑/dexamethasone 兩組患者的基準點人口學特質及疾病相關特質，均為相當。

表:基準點人口學特質與疾病相關特質_試驗 1 與試驗 2

	試驗 1		試驗 2	
	Lenalidomide/Dex N=177	安慰劑/Dex N=176	Lenalidomide/Dex N=176	安慰劑/Dex N=175
患者特質				

年齡(歲)				
中位數	64	62	63	64
最小值,最大值	36,86	37,85	33,84	40,82
性別				
男性	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
女性	71(40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
種族				
白種人	141(80%)	148 (84%)	172 (98%)	175(100%)
其他	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0(0%)
美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 量表, 體能狀態得分				
狀態得分 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
疾病相關特質				
基準點的多發性骨髓瘤分期 (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
B2-microglobulin (mg/L)				
≤2.5mg/L	52 (29%)	51(29%)	51(29%)	48 (27%)
>2.5mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
先前接受過治療次數				
1	38%	38%	32%	33%
≥2	62%	62%	68%	67%
曾接受治療的類型				
幹細胞移植	62%	61%	55%	54%
Thalidomide	42%	46%	30%	38%
Dexamethasone	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melphalan	33%	31%	56%	52%
Doxorubicin	55%	51%	56%	57%

表:試驗 1 及試驗 2 之療效(腫瘤惡化時間, TTP)結果

	試驗 1		試驗 2	
	Lenalidomide/Dex N=177	安慰劑/Dex N=176	Lenalidomide/Dex N=176	安慰劑/Dex N=175
腫瘤惡化時間(TTP)				
案例 n(%)	73(41)	120(68)	68(39)	130(74)
腫瘤惡化時間中位數, 以月計算[95%信賴區間]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
危險比[95%信賴區間]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
對數等級檢測 p 值 ³	<0.001		<0.001	
療效反應				
完全反應(CR) n (%)	23 (13)	1(1)	27 (15)	7 (4)
部分反應 (RR/PR) n(%)	84 (48)	33 (19)	77(44)	34 (19)
整體反應 n(%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41(23)
p 值	<0.001		<0.001	
勝算比(Odds Ratio) [95%信賴區間]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

圖 1: 腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-試驗 1

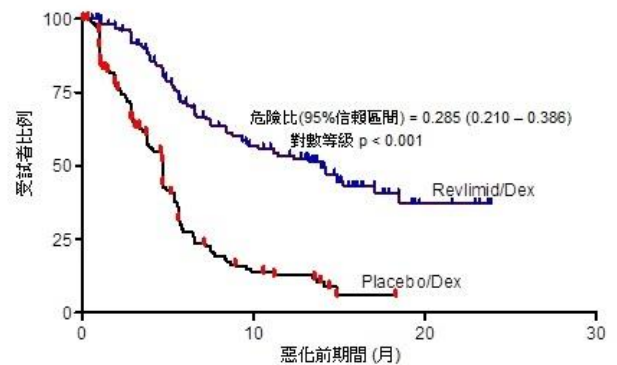
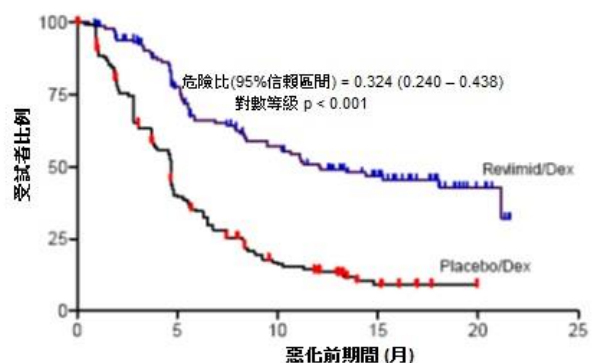


圖 2: 腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-試驗 2



兩試驗的主要療效評估指標, 腫瘤惡化時間 (time to progression, TTP)。TTP 的定義為, 自隨機分組起算, 至第一次病情惡化, 或因病情惡化而死亡的時間。

兩試驗當中, 預先規劃好的期間分析結果均指出, Lenalidomide/dexamethasone 併用, 在 TTP 方面的效果, 顯著優於單用 dexamethasone。兩試驗均已揭盲, 使安慰劑/dexamethasone 組的患者, 得以接受 Lenalidomide/dexamethasone 合併用藥治療。兩試驗後續追蹤含跨組治療之存活資料分析, 試驗 1, 接受 Lenalidomide/dexamethasone 組的存活中位時間為 39.4 個月(95%信賴區間: 32.9, 47.4)及接受安慰劑/dexamethasone 組的為 31.6 個月(95%信賴區間: 24.1, 40.9)。試驗 2, 接受 Lenalidomide/dexamethasone 組的存活中位時間為 37.5 個月(95%信賴區間: 29.9, 46.6)及接受安慰劑/dexamethasone 組的為 30.8 個月(95%信賴區間: 23.5, 40.3)危險比為 0.86(95%信賴區間:0.65-1.14)。

14 儲存與調配

儲存於 25°C。

15 包裝

PTP 鋁箔盒裝。

16 有效期限

請見藥品外包裝及瓶身標示。

17 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

18 製造廠



製 造 廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠 址：桃園市中壢區中華路一段 838 號