

核准日期：2021年08月10日
修改日期：2021年09月10日
修改日期：2023年03月30日



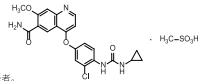
泽万欣®

14m 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：甲磺酸仑伐替尼胶囊
商品名：Lenvatinib Mesilate Capsules
汉语拼音：Jiahuangsuan Lunfanjin Jiaonang

【成份】
本品活性成分为：甲磺酸仑伐替尼
化学名称：4-[3-氯-4-(1H-四咪唑基)苯基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺甲磺酸盐
化学结构式：
分子式：C16H14ClN6O2.SiO2
分子量：522.96



【性状】
本品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。
【用法用量】
4mg (规格：C16H14ClN6O2.H2O)
用法用量：
本品用于治疗的患者，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。

本品可以空腹使用，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】)。
对于体重≥60kg的患者，本品推荐剂量为每次口服1粒(4mg胶囊)或2粒(8mg胶囊)，每日一次，形成迟释剂型。胶囊必须在液体中溶解至少10分钟，再静置至少30分钟(即溶解完全)后，然后吞服，服用后，必须将同剂量的水或果汁(1汤匙)加入玻璃杯中，搅拌均匀，然后迅速喝完杯中的所有液体。
在对本品进行首次给药前(即、进食)之前，应积极治疗所有不良反应，应积极治疗胃食管反流症，以减少胃动力不足或胃酸增多发生风险(参见【注意事项】)。
不良反应的预防或减轻
可能加重不良反应，调整剂量或停止本品治疗管理某些不良反应。轻度至中度不良反应(如3级或2级)一般无需停药停药，除非不良反应严重，否则仍不中断。中度(例如3级)或不能耐受的不良反应停用药物直至不良反应改善至0-1级或减轻。不良反应发生时调整剂量的详细信息参见表1。监测、预防调整和停药的相关信息参见表2。

表1 根据不良反应进行剂量调整

Table with 5 columns: 不良反应, 严重程度, 处理, 调整剂量并重新评估不良反应发生

*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。

表2 监测、剂量调整和停药的相关信息

Table with 4 columns: 起始剂量, 持续性不可耐受不良反应或3级不良反应, 调整的剂量(体重<60kg), 调整的剂量(体重≥60kg)

不良反应依美国(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(关于肝细胞癌的治疗说明, 请参见下文)。75岁及以上的患者、由人患者、女性患者或更重不良反应不耐受的患者, 似乎对本品的耐受性较低。
肾功能不全患者
在开始服用本品前, 应对评估肝功能。在开始服用本品之前, 应对评估肾功能。肝功能不全患者应使用本品8mg(2粒4mg胶囊, 体重<60kg)或12mg(3粒4mg胶囊, 体重≥60kg)开始治疗。之后应根据肝功能进一步调整剂量。
肝功能不全患者
在开始服用本品前, 应对评估肝功能。肝功能不全患者(Child-Pugh A), 无需根据肝功能调整剂量。目前在Child-Pugh B患者中的研究数据有限, 轻度至中度肝功能不全患者应使用本品8mg(2粒4mg胶囊)开始治疗。在Child-Pugh C患者中的研究数据有限, 重度肝功能不全患者不建议服用本品。
肾功能不全患者
对于轻至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应使用本品。
儿童患者
目前尚无儿童服用仑伐替尼用于18岁以下儿童或青少年患者的临床研究, 不建议服用本品。

【药理毒理】
本品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可能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率存在差异, 也可能反映临床实践中的实际情况。本说明书提及的所有不良反应均来自临床研究中得出的结论。
【药代动力学】
本品在健康成人中的人群安全性总结
在一天一次给药剂量下, 甲磺酸仑伐替尼(HCC)患者, 开放标签、随机3期研究(REFLECT)中评价了仑伐替尼的临床疗效和安全性。共有540名患者以12粒甲磺酸仑伐替尼片剂(12mg, 每片体重60kg)或3粒甲磺酸仑伐替尼片剂(36mg, 每片体重60kg), 每天1次, 两次给药, 肾功能不全患者以4粒甲磺酸仑伐替尼片剂(48mg, 每片体重60kg)或3粒甲磺酸仑伐替尼片剂(36mg, 每片体重60kg)每天1次给药。有某些患者服用本品, 但无法进行血液学或生化检测。
在REFLECT研究中, 仑伐替尼组大部分患者(99%)发生至少一次不良反应。仑伐替尼组的患者中(≥20%)观察到中度至重度不良反应(≥3级)。不良反应发生率增加: 高血压(45%), 疲劳(34%), 腹泻(34%), 食欲下降(33%), 体重减轻(31%), 甲状腺功能减退(31%), 腹痛(29%), 甲状腺功能亢进(27%), 皮疹(26%), 皮肤干燥(24%), 出血事件(23%), 甲状腺功能障碍(21%)和心动过速(20%)。
仑伐替尼组中有4%的患者发生3级或以上不良反应。仑伐替尼治疗组患者中(≥5%)中观察到最常见的不良反应(3级或以上不良反应)包括: 高血压(8%), 疲劳(8%), 甲状腺功能亢进(7%), 蛋白尿(6%), 血小板计数降低(5%), 肝肾功能不全(5%), 甲状腺功能减退(5%), 出血事件(5%)和皮疹(5%)。
仑伐替尼治疗组患者中观察到严重的不良反应发生率(≥3级)出血事件(5%), 肝肾功能不全(5%), 腹泻(3%)和食欲下降(2%)。
不良反应发生率增加: 仑伐替尼治疗组患者中度至重度患者。仑伐替尼治疗组中不良反应的严重程度或停药事件的患者中(≥5%)不良反应(8%), 疲劳(8%), 腹泻(7%), 甲状腺功能亢进和血小板计数降低(3%)。
在仑伐替尼治疗组中, 20%的患者因不良反应而停止治疗。导致仑伐替尼停药的常见不良反应(≥1级)为疲劳(26%), 高血压(26%), 甲状腺功能减退(20%), 甲状腺功能亢进(19%)和肝肾功能不全(1%)。
表3总结了REFLECT(HCC)中仑伐替尼组中观察到严重不良反应的不良反应。 REFLECT研究并非比较仑伐替尼与索拉非尼在客观反应率方面的不良反应发生率, 但出现具有统计学显著性降低的客观反应率。 REFLECT研究并非比较仑伐替尼与索拉非尼在客观反应率方面的不良反应发生率, 但出现具有统计学显著性降低的客观反应率。

表3 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组中观察到严重不良反应的不良反应

Table with 4 columns: 不良反应, 仑伐替尼8 mg/12 mg N=476, 索拉非尼800 mg N=475, 发生率(%)

Table with 4 columns: 不良反应, 发生率(%)

表4 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组中≥2%的患者发生的3至4级实验室异常

表4 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组中≥2%的患者发生的3至4级实验室异常**

Table with 4 columns: 实验室异常, 仑伐替尼组(%)

a: 较基线增加至少1个级别
b: 实验室异常百分比高于至少两个参数具有基线和至少一个基线后实验室测量的患者人数。
c: 仑伐替尼(n=278至470)和索拉非尼(n=262至473)

REFLECT研究中中国大陆+台湾+香港(CTH)人群安全性总结

在中国大陆+台湾+香港(CTH)人群中, 共有268名患者接受仑伐替尼片剂或索拉非尼片剂(144名受试者)或索拉非尼片剂(144名受试者)治疗, 其中女性约占13%。
在CTH人群中, 仑伐替尼组大部分患者(97%)都发生至少一次不良反应。仑伐替尼治疗的患者(≥20%)中观察到最常见的不良反应(3级或以上)包括: 高血压(44%), 疲劳(35%), 腹泻(32%), 体重减轻(32%), 甲状腺功能亢进(32%), 血小板计数降低(28%), 蛋白尿(27%), 甲状腺功能亢进(24%), 甲状腺功能减退(23%), 出血事件(22%), 皮肤干燥(22%), 甲状腺功能减退(21%), 出血事件(21%), 出血事件(21%), 出血事件(21%)。
在仑伐替尼组的患者中(63%)发生3级或以上不良反应。仑伐替尼治疗组患者中(≥5%)观察到最常见的3级或以上不良反应(≥3级)包括: 高血压(27%), 血小板计数降低(19%), 甲状腺功能亢进(18%), 甲状腺功能减退(18%), 出血事件(18%), 出血事件(18%), 出血事件(18%), 出血事件(18%)。
在CTH人群中, 仑伐替尼治疗组患者中观察到最常见的不良反应(≥2%)包括: 出血事件(9%), 肝汁淤积和黄疸(3%)和呼吸衰竭(2%)。
在CTH人群中, 46%接受仑伐替尼的患者出现中度至重度停药的事件。导致仑伐替尼剂量减少或停药的事件包括: 中度至重度不良反应(5%), 血小板计数降低(5%), 腹泻(7%)和出血事件(6%)。
在CTH人群中, 仑伐替尼治疗组中13%的患者因不良反应而停止治疗。导致仑伐替尼治疗组中不良反应(≥1级)出现的中断治疗的不良反应包括: 出血事件(13%)和出血事件(13%)。
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+香港人群中接受仑伐替尼治疗≥10%的患者的不良反应

Table with 4 columns: 不良反应, 仑伐替尼8mg/12mg N=144, 索拉非尼800mg N=144, 发生率(%)

【不良反应】
仑伐替尼治疗组患者中(99%)发生至少一次不良反应。仑伐替尼治疗组患者中(≥20%)观察到中度至重度不良反应(≥3级)。不良反应发生率增加: 高血压(45%), 疲劳(34%), 腹泻(34%), 食欲下降(33%), 体重减轻(31%), 甲状腺功能减退(31%), 腹痛(29%), 甲状腺功能亢进(27%), 皮疹(26%), 皮肤干燥(24%), 出血事件(23%), 甲状腺功能障碍(21%)和心动过速(20%)。

仑伐替尼组中有4%的患者发生3级或以上不良反应。仑伐替尼治疗组患者中(≥5%)中观察到最常见的不良反应(3级或以上不良反应)包括: 高血压(8%), 疲劳(8%), 甲状腺功能亢进(7%), 蛋白尿(6%), 血小板计数降低(5%), 肝肾功能不全(5%), 甲状腺功能减退(5%), 出血事件(5%)和皮疹(5%)。

在仑伐替尼治疗组患者中观察到严重的不良反应发生率(≥3级)出血事件(5%), 肝肾功能不全(5%), 腹泻(3%)和食欲下降(2%)。

不良反应发生率增加: 仑伐替尼治疗组患者中度至重度患者。仑伐替尼治疗组中不良反应的严重程度或停药事件的患者中(≥5%)不良反应(8%), 疲劳(8%), 腹泻(7%), 甲状腺功能亢进和血小板计数降低(3%)。

在仑伐替尼治疗组中, 20%的患者因不良反应而停止治疗。导致仑伐替尼停药的常见不良反应(≥1级)为疲劳(26%), 高血压(26%), 甲状腺功能减退(20%), 甲状腺功能亢进(19%)和肝肾功能不全(1%)。

表6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至4级实验室异常

Table with 4 columns: 实验室异常, 仑伐替尼8mg/12mg (%)