

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Differentiated Thyroid Cancer

PHOLENVA is indicated for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC).

1.2 Renal Cell Carcinoma

PHOLENVA is indicated in combination with everolimus for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) following one prior anti-angiogenic therapy.

1.3 Hepatocellular Carcinoma

PHOLENVA is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage Information

Reduce the dose for certain patients with renal or hepatic impairment.

Take PHOLENVA once daily, with or without food, at the same time each day. If a dose is missed and cannot be taken within 12 hours, skip that dose and take the next dose at the usual time of administration.

2.2 Recommended Dosage for Differentiated Thyroid Cancer (DTC)

The recommended dosage of PHOLENVA is 24 mg orally once daily until disease progression or until unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Dosage for Renal Cell Carcinoma (RCC)

The recommended dosage of PHOLENVA is 18 mg in combination with 5 mg everolimus orally once daily until disease progression or until unacceptable toxicity.

Refer to everolimus prescribing information for recommended everolimus dosing information.

2.4 Recommended Dosage for Hepatocellular Carcinoma (HCC)

The recommended dosage of PHOLENVA is based on actual body weight:

12 mg for patients greater than or equal to 60 kg or 8 mg for patients less than 60 kg. Take PHOLENVA orally once daily until disease progression or until unacceptable toxicity.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

When administering PHOLENVA in combination with everolimus for the treatment of renal cell carcinoma, reduce the PHOLENVA dose first and then the everolimus dose for adverse reactions of both PHOLENVA and everolimus. Refer to the everolimus prescribing information for additional dose modification information.

2.6 Dosage Modifications for Severe Renal Impairment

The recommended dosage of PHOLENVA for patients with DTC and RCC and severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min calculated by Cockcroft-Gault equation using actual body weight), *Use in Specific Populations*:

Differentiated thyroid cancer: 14 mg orally once daily

Renal cell carcinoma: 10 mg orally once daily

2.7 Dosage Modifications for Severe Hepatic Impairment

The recommended dosage of PHOLENVA for patients with DTC or RCC and severe hepatic impairment (Child-Pugh C), *Use in Specific Populations*:

Differentiated thyroid cancer: 14 mg taken orally once daily

Renal cell carcinoma: 10 mg taken orally once daily

2.8 Preparation and Administration

PHOLENVA capsules can be swallowed whole or dissolved in a small glass of liquid. To dissolve in liquid, put capsules into 1 tablespoon of water or apple juice without breaking or crushing the capsules. Leave the capsules in the water or apple juice for at least 10 minutes. Stir for at least 3 minutes. After drinking the mixture, add 1 tablespoon of water or apple juice to the glass, swirl the contents a few times and swallow the water or apple juice.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

4 mg: white body and yellow cap, marked in black ink "PHOLENVA 4" on body.

10 mg: white body and red cap, marked in black ink "PHOLENVA 10" on body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypertension

Hypertension occurred in 73% of patients in SELECT (DTC) receiving PHOLENVA 24 mg orally once daily and in 45% of patients in REFLECT (HCC) receiving PHOLENVA 8 mg or 12 mg orally once daily. The median time to onset of new or worsening hypertension was 16 days in SELECT and 26 days in REFLECT. Grade 3 hypertension occurred in 44% of patients in SELECT and in 24% in REFLECT. Grade 4 hypertension occurred <1% in SELECT and Grade 4 hypertension was not reported in REFLECT.

In patients receiving PHOLENVA 18 mg orally once daily with everolimus in Study 205 (RCC), hypertension was reported in 42% of patients and the median time to onset of new or worsening hypertension was 35 days. Grade 3 hypertension occurred in 13% of patients.

Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg occurred in 29% of patients and diastolic blood pressure ≥ 100 mmHg occurred in 21%.

Serious complications of poorly controlled hypertension have been reported.

Control blood pressure prior to initiating PHOLENVA. Monitor blood pressure after 1 week, then every 2 weeks for the first 2 months, and then at least monthly thereafter during treatment.

Withhold and resume at a reduced dose when hypertension is controlled or permanently discontinue PHOLENVA based on severity.

5.2 Cardiac Dysfunction

Serious and fatal cardiac dysfunction can occur with PHOLENVA. Across clinical trials in 799 patients with DTC, RCC or HCC, Grade 3 or higher cardiac dysfunction (including cardiomyopathy, left or right ventricular dysfunction, congestive heart failure, cardiac failure, ventricular hypokinesia, or decrease in left or right ventricular ejection fraction of more than 20% from baseline) occurred in 3% of PHOLENVA-treated patients.

Monitor patients for clinical symptoms or signs of cardiac dysfunction. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA based on severity.

5.3 Arterial Thromboembolic Events

Among patients receiving PHOLENVA or PHOLENVA with everolimus, arterial thromboembolic events of any severity occurred in 2% of patients in Study 205 (RCC), 2% of patients in REFLECT (HCC) and 5% of patients in SELECT (DTC). Grade 3 to 5 arterial thromboembolic events ranged from 2% to 3% across all clinical trials.

Permanently discontinue PHOLENVA following an arterial thrombotic event. The safety of resuming PHOLENVA after an arterial thromboembolic event has not been established and PHOLENVA has not been studied in patients who have had an arterial thromboembolic event within the previous 6 months.

5.4 Hepatotoxicity

Across clinical studies enrolling 1327 PHOLENVA-treated patients with malignancies other than HCC, serious hepatic adverse reactions occurred in 1.4% of patients. Fatal events, including hepatic failure, acute hepatitis and hepatorenal syndrome, occurred in 0.5% of patients.

In REFLECT (HCC), hepatic encephalopathy (including hepatic encephalopathy, encephalopathy, metabolic encephalopathy, and hepatic coma) occurred in 8% of PHOLENVA-treated patients and 3% of sorafenib-treated patients. Grade 3 to 5 hepatic encephalopathy occurred in 5% of PHOLENVA-treated patients and 2% of sorafenib-treated patients. Grade 3 to 5 hepatic failure occurred in 3% of PHOLENVA-treated patients and 3% of sorafenib-treated patients. Two percent of patients discontinued PHOLENVA and 0.2% discontinued sorafenib due to hepatic encephalopathy and 1% of patients discontinued lenvatinib or sorafenib due to hepatic failure. Monitor liver function prior to initiating PHOLENVA, then every 2 weeks for the first 2 months, and at least monthly thereafter during treatment. Monitor patients with HCC closely for signs of hepatic failure, including hepatic encephalopathy. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA based on severity .

5.5 Renal Failure or Impairment

Serious including fatal renal failure or impairment can occur with PHOLENVA. Renal impairment occurred in 14% of patients receiving PHOLENVA in SELECT (DTC) and in 7% of patients receiving PHOLENVA in REFLECT (HCC). Grade 3 to 5 renal failure or impairment occurred in 3% (DTC) and 2% (HCC) of patients, including 1 fatality in each study.

In Study 205 (RCC), renal impairment or renal failure occurred in 18% of patients receiving PHOLENVA with everolimus, including Grade 3 in 10% of patients.

Initiate prompt management of diarrhea or dehydration/hypovolemia. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA for renal failure or impairment based on severity.

5.6 Proteinuria

Proteinuria occurred in 34% of PHOLENVA-treated patients in SELECT (DTC) and in 26% of PHOLENVA-treated patients in REFLECT (HCC). Grade 3 proteinuria occurred in 11% and 6% in

SELECT and REFLECT, respectively. In Study 205 (RCC), proteinuria occurred in 31% of patients receiving PHOLENVA with everolimus and 14% of patients receiving everolimus. Grade 3 proteinuria occurred in 8% of patients receiving PHOLENVA with everolimus compared to 2% of patients receiving everolimus.

Monitor for proteinuria prior to initiating PHOLENVA and periodically during treatment. If urine dipstick proteinuria greater than or equal to 2+ is detected, obtain a 24-hour urine protein. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA based on severity.

5.7 Diarrhea

Of the 737 patients treated with PHOLENVA in SELECT (DTC) and REFLECT (HCC), diarrhea occurred in 49% of patients, including Grade 3 in 6%.

In Study 205 (RCC), diarrhea occurred in 81% of patients receiving PHOLENVA with everolimus, including Grade 3 in 19%. Diarrhea was the most frequent cause of dose interruption/reduction and diarrhea recurred despite dose reduction.

Promptly initiate management of diarrhea. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA based on severity.

5.8 Fistula Formation and Gastrointestinal Perforation

Of 799 patients treated with PHOLENVA or PHOLENVA with everolimus in SELECT (DTC), Study 205 (RCC) and REFLECT (HCC), fistula or gastrointestinal perforation occurred in 2%. Permanently discontinue PHOLENVA in patients who develop gastrointestinal perforation of any severity or Grade 3 or 4 fistula.

5.9 QT Interval Prolongation

In SELECT (DTC), QT/QTc interval prolongation occurred in 9% of PHOLENVA-treated patients and QT interval prolongation of >500 ms occurred in 2%. In Study 205 (RCC), QTc interval increases of >60 ms occurred in 11% of patients receiving PHOLENVA with everolimus and QTc interval >500 ms occurred in 6%. In REFLECT (HCC), QTc interval increases of >60 ms occurred in 8% of PHOLENVA-treated patients and QTc interval >500 ms occurred in 2%.

Monitor and correct electrolyte abnormalities at baseline and periodically during treatment. Monitor electrocardiograms in patients with congenital long QT syndrome, congestive heart failure, bradyarrhythmias, or those who are taking drugs known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Withhold and resume at reduced dose of PHOLENVA upon recovery based on severity.

5.10 Hypocalcemia

In SELECT (DTC), Grade 3 to 4 hypocalcemia occurred in 9% of patients receiving PHOLENVA. In 65% of cases, hypocalcemia improved or resolved following calcium supplementation, with or without dose interruption or dose reduction.

In Study 205 (RCC), Grade 3 to 4 hypocalcemia occurred in 6% of patients treated with PHOLENVA with everolimus. In REFLECT (HCC), Grade 3 hypocalcemia occurred in 0.8% of PHOLENVA-treated patients.

Monitor blood calcium levels at least monthly and replace calcium as necessary during treatment. Withhold and resume at reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA depending on severity.

5.11 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Across clinical studies of 1823 patients who received PHOLENVA as a single agent, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) occurred in 0.3%.

Confirm the diagnosis of RPLS with magnetic resonance imaging. Withhold and resume at a reduced dose upon recovery or permanently discontinue PHOLENVA depending on severity and persistence of neurologic symptoms.

5.12 Hemorrhagic Events

Serious including fatal hemorrhagic events can occur with PHOLENVA. Across SELECT (DTC), Study 205 (RCC) and REFLECT (HCC), hemorrhagic events of any grade occurred in 29% of the 799 patients treated with PHOLENVA as a single agent or in combination with everolimus. The most frequently reported hemorrhagic events (all grades and occurring in at least 5% of patients) were epistaxis and hematuria.

5.13 Impairment of Thyroid Stimulating Hormone Suppression/Thyroid Dysfunction

PHOLENVA impairs exogenous thyroid suppression. In SELECT (DTC), 88% of all patients had a baseline thyroid stimulating hormone (TSH) level ≤ 0.5 mU/L. In those patients with a normal TSH at baseline, elevation of TSH level >0.5 mU/L was observed post baseline in 57% of PHOLENVA-treated patients.

Grade 1 or 2 hypothyroidism occurred in 24% of patients receiving PHOLENVA with everolimus in Study 205 (RCC) and in 21% of patients receiving PHOLENVA in REFLECT (HCC). In those patients with a normal or low TSH at baseline, an elevation of TSH was observed post baseline in 70% of patients receiving PHOLENVA in REFLECT and 60% of patients receiving PHOLENVA with everolimus in Study 205 [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Monitor thyroid function prior to initiating PHOLENVA and at least monthly during treatment. Treat hypothyroidism according to standard medical practice.

5.14 Wound Healing Complications

Wound healing complications, including fistula formation and wound dehiscence, can occur with PHOLENVA. Withhold PHOLENVA for at least 6 days prior to scheduled surgery. Resume PHOLENVA after surgery based on clinical judgment of adequate wound healing. Permanently discontinue PHOLENVA in patients with wound healing complications.

5.15 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and data from animal reproduction studies, PHOLENVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of lenvatinib during organogenesis at doses below the recommended clinical doses resulted in embryotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity in rats and rabbits.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PHOLENVA and for at least 30 days after the last dose.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

Hypertension

Cardiac Dysfunction

Arterial Thromboembolic Events

Hepatotoxicity

Renal Failure and Impairment

Proteinuria

Diarrhea

Fistula Formation and Gastrointestinal Perforation

QT Interval Prolongation

Hypocalcemia

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Hemorrhagic Events

Impairment of Thyroid Stimulating Hormone Suppression/Thyroid Dysfunction

Wound Healing Complications

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs That Prolong the QT Interval

PHOLENVA has been reported to prolong the QT/QTc interval. Avoid coadministration of PHOLENVA with medicinal products with a known potential to prolong the QT/QTc interval.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and data from animal reproduction studies, PHOLENVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of lenvatinib during organogenesis at doses below the recommended human doses resulted in embryotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity in rats and rabbits. There are no available human data informing the drug-associated risk. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary It is not known whether PHOLENVA is present in human milk; however, lenvatinib and its metabolites are excreted in rat milk at concentrations higher than those in maternal plasma. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women to discontinue breastfeeding during treatment with PHOLENVA and for at least 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating PHOLENVA.

Contraception

Based on its mechanism of action, PHOLENVA can cause fetal harm when administered to a

pregnant woman.

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PHOLENVA and for at least 30 days after the last dose.

Infertility

PHOLENVA may impair fertility in males and females of reproductive potential.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of PHOLENVA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 261 patients with differentiated thyroid cancer (DTC) who received PHOLENVA in SELECT, 45% were ≥ 65 years of age and 11% were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

Of the 62 patients with renal cell carcinoma (RCC) who received PHOLENVA with everolimus in Study 205, 36% were ≥ 65 years of age. Conclusions are limited due to the small sample size, but there appeared to be no overall differences in safety or effectiveness between these subjects and younger subjects.

Of the 476 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who received PHOLENVA in REFLECT, 44% were ≥ 65 years of age and 12% were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients ≥ 65 and younger subjects. Patients ≥ 75 years of age showed reduced tolerability to PHOLENVA.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild (CLcr 60-89 mL/min) or moderate (CLcr 30-59 mL/min) renal impairment. Lenvatinib concentrations may increase in patients with DTC or RCC and severe (CLcr 15-29 mL/min) renal impairment. Reduce the dose for patients with RCC or DTC and severe renal impairment. There is no recommended dose of PHOLENVA for patients with HCC and severe renal impairment. PHOLENVA has not been studied in patients with end stage renal disease.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with HCC and mild hepatic impairment (Child-Pugh A). There is no recommended dose for patients with HCC with moderate or severe hepatic impairment.

No dose adjustment is recommended for patients with DTC or RCC and mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). Lenvatinib concentrations may increase in patients with DTC or RCC and severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Reduce the dose for patients with DTC or RCC and severe hepatic impairment.

9 OVERDOSAGE

Due to the high plasma protein binding, lenvatinib is not expected to be dialyzable. Death due to multiorgan dysfunction occurred in a patient who received a single dose of PHOLENVA 120 mg orally.

10 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

PHOLENVA 4 mg capsules are supplied as hard hypromellose capsules with white body and yellow

cap, marked in black ink “PHOLENVA 4” on body.

PHOLENVA 10 mg capsules are supplied as hard hypromellose capsules with white body and red cap, marked in black ink “PHOLENVA 10” on body.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 – 30°C (59 – 86°F).

11 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hypertension

Advise patients to undergo regular blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated.

Cardiac Dysfunction

Advise patients that PHOLENVA can cause cardiac dysfunction and to immediately contact their healthcare provider if they experience any clinical symptoms of cardiac dysfunction.

Arterial Thrombotic Events

Advise patients to seek immediate medical attention for new onset chest pain or acute neurologic symptoms consistent with myocardial infarction or stroke .

Hepatotoxicity

Advise patients that they will need to undergo laboratory tests to monitor liver function and to report any new symptoms indicating hepatic toxicity or failure.

Proteinuria and Renal Failure/Impairment

Advise patients that they will need to undergo regular laboratory tests to monitor kidney function and protein in the urine.

Diarrhea

Advise patients when to start standard anti-diarrheal therapy and to maintain adequate hydration.

Advise patients to contact their healthcare provider if they are unable to maintain adequate hydration.

Fistula Formation and Gastrointestinal Perforation

Advise patients that PHOLENVA can increase the risk of fistula formation or gastrointestinal perforation and to seek immediate medical attention for severe abdominal pain .

QTc Interval Prolongation

Advise patients who are at risk for QTc prolongation that they will need to undergo regular ECGs.

Advise all patients that they will need to undergo laboratory tests to monitor electrolytes.

Hypocalcemia

Advise patients of the risks of hypocalcemia, that they will need to undergo laboratory tests to monitor calcium levels, and the potential requirement for calcium supplementation .

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Advise patients of the signs and symptoms of RPLS and to contact their healthcare provider for new

onset or worsening neurological function

Hemorrhagic Events

Advise patients that LENVIMA can increase the risk for bleeding and to contact their healthcare provider for bleeding or symptoms of severe bleeding

Wound Healing Complications

Advise patients that LENVIMA can increase the risk of wound healing complications. Advise patients to inform their healthcare provider of any planned surgical procedure

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LENVIMA and for at least 30 days after the last dose

Lactation

Advise women to discontinue breastfeeding during treatment with LENVIMA and for at least 1 week after the last dose

PHOLENVA（甲磺酸仑伐替尼胶囊）说明书

【PHOLENVA 药品名称】

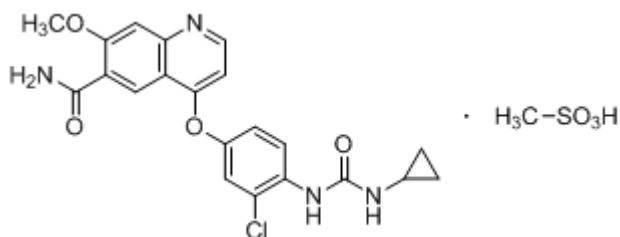
通用名称：甲磺酸仑伐替尼胶囊
商品名称：PHOLENVA
英文名称：Lenvatinib Mesilate Capsules
汉语拼音：Jiahuangsuan Lunfatini Jiaonang

【PHOLENVA 成份】

PHOLENVA 活性成份为甲磺酸仑伐替尼

化学名称：4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)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：C₂₁H₁₉ClN₄O₄·CH₄O₃S

分子量：522.96

【PHOLENVA 性状】

本品内容物为白色至类白色颗粒。

【PHOLENVA 适应症】

PHOLENVA 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。本品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。

【PHOLENVA 用法用量】

推荐剂量：对于体重<60 kg 的患者，本品推荐日剂量为 8 mg(2 粒 4 mg 胶囊)，每日一次；对于体重≥60 kg 的患者，本品推荐日剂量为 12 mg(3 粒 4 mg 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：口服。本品应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。本品应整粒吞服，也可以将本品(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。胶囊必须在液体中停留至少 10 分钟，搅拌至少 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，搅拌数次，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险(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，除非积极治疗后，患者仍不受。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。监测、剂量调整和停药的详细信息参见表 2。

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2 g/24小时。
肾病综合征	-----	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。
肝脏毒性	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
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
非胃肠瘘	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 级不良反应进行治疗。

表 2 监测、剂量调整和停药的信息

起始剂量		体重≥60 kg 12 mg (3粒4 mg 胶囊, 口服, 每日一次)	体重<60 kg 8 mg (2粒4 mg 胶囊, 口服, 每日一次)
持续性及不可耐受的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≥60 kg)	调整后的剂量 ^b (体重<60 kg)
首次发生 ^c	暂停给药, 直至缓解至0-1级或基线 ^d	8 mg (2粒4 mg 胶囊) 口服, 每日一次	4 mg (1粒4 mg 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 ^d	4 mg (1粒4 mg 胶囊) 口服, 每日一次	4 mg (1粒4 mg 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 ^d	4 mg (1粒4 mg 胶囊) 口服, 隔日一次	停药
危及生命的不良反应 (4级): 停药			
<p>^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。</p> <p>^b 基于先前的剂量水平, 按照12 mg、8 mg、4 mg 每日一次或4 mg 隔日一次的顺序逐渐减小剂量。</p> <p>^c 首次发生血液学不良反应或蛋白尿-无需剂量调整。</p> <p>^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。</p> <p>^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。</p>			

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: 75岁及以上的患者、高加索人患者、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以外, 所有肝细胞癌患者应以推荐起始剂量 8 mg(2粒4 mg 胶囊, 体重<60 kg)或 12 mg(3粒4 mg 胶囊, 体重≥60 kg)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

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, 轻中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。

肾功能不全患者

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。

儿童患者

目前尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据, 不建议服用本品。

老年患者

不需要根据年龄调整起始剂量, 在年龄≥75岁的患者的研究数据有限。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由甲磺酸仑伐替尼引起的不良反应及其近似的发生率。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。

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和安全性。共954例患者以1:1的比例随机分组接受仑伐替尼(12 mg [基线体重≥60kg]或8 mg [基线体重<60 kg]), 每天1次口服, 或索拉非尼400 mg 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抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的患者被排除。既往接受放射疗法或局部治疗的靶病变必须有显示疾病进展的放射学证据。肝脏占位 $\geq 50\%$ ，影像显示明显侵袭至胆管或门静脉主干分支(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 5(76%)且体重 ≥ 60 kg(69%)。受试者的中位年龄为 62 岁，84%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(见【临床试验】)，仑伐替尼组大部分患者(99%)都发生过至少一次不良反应。仑伐替尼治疗的患者($\geq 20\%$)中观察到的最常见不良反应如下，按频率降序排列：高血压(45%)、疲乏(44%)、腹泻(39%)、食欲下降(34%)、体重降低(31%)、关节痛/肌痛(31%)、腹痛(30%)、掌跖红肿综合征(27%)、蛋白尿(26%)、出血事件(25%)、发音困难(24%)、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($\geq 5\%$)中观察到的最常见的 3 级或以上不良反应是高血压(24%)，体重降低(8%)，疲劳(7%)，血胆红素升高(7%)，蛋白尿(6%)，血小板计数降低(5%)，肝性脑病(5%)， γ -谷氨酰转移酶升高(5%)，出血事件(5%)和天冬氨酸氨基转移酶升高(5%)。

仑伐替尼治疗的患者中最常见的严重不良反应($\geq 2\%$)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 62%接受仑伐替尼治疗的患者减量或中断用药。仑伐替尼治疗组中最常见的导致减量或中断用药的不良反应($\geq 5\%$)为疲乏(10%)、食欲下降(8%)、腹泻(8%)、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($\geq 1\%$)为疲乏(2%)、出血事件(2%)、肝性脑病(2%)、高胆红素血症(1%)和肝衰竭(1%)。表 3 总结了 REFLECT 研究中 $\geq 10\%$ 的接受仑伐替尼治疗的患者发生的不良反应。REFLECT 研究并非为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出现统计学显著性降低而设计。

不良反应	仑伐替尼 8 mg/12 mg N=476		索拉非尼 800 mg 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
胃肠系统				
腹泻	39	4	46	4
腹痛 ^b	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	0.2
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、胸及纵隔				
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

不良反应	仑伐替尼 8 mg/12 mg N=476		索拉非尼 800 mg N=475	
	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)	1-4 级 (%)	3-4 级 (%)
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
<p>a 包括甲状腺功能减退症、促甲状腺激素增加。</p> <p>b 包括腹部不适、腹痛、腹部触痛、上腹不适、胃痛、下腹痛和上腹痛。</p> <p>c 包括腹水和恶性腹水。</p> <p>d 包括复发性口腔溃疡、齿龈糜烂、齿龈溃疡、舌炎、口腔溃疡、口腔黏膜起疱和口腔炎。</p> <p>e 包括乏力、疲乏、困倦和不适。</p> <p>f 包括体温升高、发热。</p> <p>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。</p> <p>h 包括蛋白尿、尿蛋白增加、尿蛋白检出。</p> <p>i 包括红斑、红斑性发疹、剥脱性皮炎、生脓疱皮炎、斑疹、斑丘疹、丘疹、皮疹瘙痒、脓疱疹和皮炎。</p> <p>j 包括舒张压升高、血压升高、高血压和直立性高血压。</p> <p>k 包括所有出血术语。任何治疗组中在 5 个或更多受试者中发生的出血术语包括：鼻血、血尿、齿龈出血、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。</p>				

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		
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
脂肪酶升高	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	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)		

特定不良反应的描述

高血压

在肝细胞癌 III 期临床试验中，有 44.5% 的仑伐替尼治疗患者出现了高血压(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。

蛋白尿

在肝细胞癌 III 期试验中，有 26.3% 的仑伐替尼治疗患者出现蛋白尿，3 级反应发生率为 5.9%。从用药至蛋白尿出现的中位时间为 6.1 个星期。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。

肾衰竭和肾功能不全

在肝细胞癌 III 期临床试验中，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。

心脏功能障碍

在肝细胞癌 III 期临床试验中，0.6% 的仑伐替尼治疗患者发生了心脏功能障碍(包括充血性心力衰竭、心源性休克和心肺衰竭)(0.4%为≥3 级)。

可逆性后部脑病综合征(PRES)/可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)

在肝细胞癌 III 期临床试验中，仑伐替尼治疗组发生了 1 例 PRES 事件(2 级)。

肝脏毒性

在肝细胞癌 III 期试验中，最常报告的肝脏毒性不良反应为血胆红素升高(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%)和血碱性磷酸酶升高(6.7%)。从用药至出现肝脏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 级的肝脏毒性反应。3.6% 的患者发生肝衰竭(包括 12 例患者的致命性事件)(所有均≥3 级)。8.4% 的患者发生肝性脑病(包括 4 例患者中的致命性事件)(5.5% 的患者≥3 级)。仑伐替尼组肝脏毒性事件导致了 17 例死亡(3.6%)，索拉非尼组中有 4 例死亡(0.8%)。分别在 12.2% 和 7.4% 的仑伐替尼治疗患者中，发生导致暂停给药和减量的肝脏毒性不良反应；在 5.5% 的患者中，发生导致永久停药的肝脏毒性不良反应。

动脉血栓栓塞

在肝细胞癌 III 期试验中, 2.3%的仑伐替尼治疗患者出现了动脉血栓栓塞事件。有 10 例 (0.45%)动脉血栓栓塞患者(5 例心肌梗死, 5 例脑血管事件)产生致命性结局。

出血

在肝细胞癌 III 期临床试验中, 24.6%的患者报告了出血, 其中 5.0%为 ≥ 3 级。3 级反应的发生率为 3.4%, 4 级反应的发生率为 0.2%, 7 例患者(1.5%)发生 5 级反应, 包括脑出血、上消化道出血、肠出血和肿瘤出血。从用药至出血首次发生的中位时间为 11.9 周。由于出血事件, 3.2%的患者发生给药暂停, 0.8%的患者发生减量, 1.7%的患者发生停药。

胃肠穿孔和胃肠瘘形成

在肝细胞癌 III 期临床试验中, 1.9%的仑伐替尼治疗患者报告了胃肠穿孔或胃肠瘘事件。非胃肠瘘

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

QT 间期延长

在肝细胞癌 III 期试验中, 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%。

腹泻

在肝细胞癌 III 期试验中, 38.7%的仑伐替尼治疗患者报告了腹泻(4.2%为 ≥ 3 级)。

低钙血症

在肝细胞癌 III 期临床试验中, 1.1%的患者报告了低钙血症, 其中 0.4%为 3 级反应。1 例患者(0.2%)由于低钙血症暂停给药, 未发生减量或停药。

血促甲状腺激素升高(TSH)

在肝细胞癌 III 期临床试验中, 89.6%的患者具有小于正常基线上限的 TSH 水平。在 69.6%的仑伐替尼治疗患者中观察到 TSH 水平高于基线正常上限。

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 288 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 57 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($\geq 20\%$)中观察到的最常见不良反应按照降序排列, 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%)、出血事件(22%)、白细胞计数降低(21%)、丙氨酸氨基转移酶升高(20%)。

接受仑伐替尼的患者中有 63%发生 3 级或 3 级以上的不良反应。仑伐替尼治疗患者中($\geq 5\%$)最常见的 3 级或以上不良反应为高血压(23%), 血小板计数降低(10%), 天冬氨酸氨基转移酶升高(8%), 血胆红素升高(8%), 蛋白尿(6%), γ -谷氨酰转移酶升高(6%), 体重下降(6%), 白细胞计数降低(6%)。

在 CTH 人群中, 仑伐替尼治疗的患者中最常见的严重不良反应($\geq 2\%$)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出现导致剂量减少或中断的不良反应。导致仑伐替尼剂量减少或中断给药的最常见不良反应($\geq 5\%$)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 13%的患者因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($\geq 1\%$)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 $\geq 10\%$ 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

不良反应	中国大陆 + 台湾 + 香港			
	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
胃肠系统				
腹痛 ^b	32	3	27	5
腹泻	32	2	42	3
腹胀	19	1	9	0
全身				
疲乏 ^c	35	3	27	2
发热 ^d	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 ^e	22	0	15	2
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿 ^e	27	6	11	1
呼吸系统、胸及纵隔				
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 ^f	15	0	23	1
血管				
高血压 ^g	44	23	31	15
出血事件 ^h	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、腹部触痛、上腹不适、胃肠痛、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	包括蛋白尿和尿蛋白检出。
f	包括红斑、剥脱性皮炎、生殖器皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓疱疹和皮疹。
g	包括舒张压升高、血压升高、和高血压。
h	包含所有的出血项目。在CTH人群任何治疗组中，在2个或更多受试者中发生的出血术语包括鼻衄、血尿、齿龈出血、食管静脉曲张出血、呕血、口腔出血和上消化道出血。

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

表 6 中国大陆+台湾+香港人群中仑伐替尼组 ^a ≥2%的患者发生 3-4 级实验室检查异常		
实验室检查异常	中国大陆 + 台湾 + 香港	
	仑伐替尼 8mg/12mg (%)	索拉非尼 800mg (%)
化学		
GGT 升高	17	18
高胆红素血症	12	10
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高	11	15
低钠血症	11	11
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高	9	7
碱性磷酸酶升高	7	6
低钾血症	6	6
白蛋白降低	2	0
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: 实验室检查异常百分比基于每个参数具有基线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)		

【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，则应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对减少仑伐替尼给药暂停和减量很重要。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 周后应监测血压，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 7 中的建议管理高血压。

表 7 高血压管理推荐

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
在给予最佳降压疗法后，收缩压仍 ≥ 160 mmHg 或舒张压仍 ≥ 100 mmHg	1. 暂停服用仑伐替尼 2. 如果收缩压 ≤ 150 mmHg，舒张压 ≤ 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（参见【用法用量】）
危及生命的高血压（恶性高血压、神经功能障碍或高血压危象）	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。

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。如果采用尿试纸法检出蛋白尿 ≥ 2+，则可能需要暂停给药或调整剂量或停药(参见【用法用量】)。如果发生肾病综合征，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】)。确定的主要风险因素是胃肠毒性所致的脱水和/或血容量不足。应当积极治疗胃肠毒性，以降低肾功能不全或肾衰竭发生的风险。必要时暂停给药、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%)和左心室射血分数降低的报告(参见【不良反应】)。应监测患者的心脏失代偿相关临床症状或体征，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。可能存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】)。

肝脏毒性

在 REFLECT 试验中接受仑伐替尼治疗的 HCC 患者中，与索拉非尼治疗的患者相比，肝脏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(参见【不良反应】)。更严重的肝功能不全的患者和/或基线时更大肝脏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 HCC 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 HCC 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。HCC 患者应监测其肝功能是否恶化(包括肝性脑病)。若发生肝脏毒性，可能有必要中断给药、调整剂量或停药(参见【用法用量】)。

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】)。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瘘形成,例如气管食管瘘。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名HCC患者发生1例肝脏肿瘤出血致命病例。

肝硬化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风险因素的患者中,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验中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)。既往手术和放疗可能是促成风险因素。瘘患者中不应开始仑伐替尼治疗,以免恶化。食管瘘或气管支气管瘘及任何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,仑伐替尼治疗患者中报告的QT/QTc间期延长发生率更高(参见【不良反应】)。应当监测所有患者的心电图,并特别关注有先天性长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Ia和III类抗心律失常药的患者。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≤480ms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。治疗期间应考虑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钙剂。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需进行仑伐替尼的给药暂停或剂量调整。

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】)。应立即进行腹泻的医学管理,以防止脱水。如果在进行了治疗的情况下4级腹泻仍持续存在,则应停用仑伐替尼。

促甲状腺激素抑制受损/甲状腺功能障碍

仑伐替尼治疗患者中已有甲状腺功能减退症的报告(参见【不良反应】)。应在仑伐替尼治疗开始前及治疗期间定期监测甲状腺功能。甲状腺功能减退症应根据标准医学实践进行治疗,以维持甲状腺功能正常。

仑伐替尼会损害外源性甲状腺抑制(参见【不良反应】)。应定期监测促甲状腺激素(TSH)水平,并根据患者的治疗目标调整甲状腺激素给药以达到适当的TSH水平。

伤口愈合并发症

尚未实施仑伐替尼对伤口愈合影响的正式研究。接受仑伐替尼治疗的患者中已有伤口愈合延迟的报告。接受大型外科手术的患者应考虑暂停仑伐替尼治疗。关于大型手术后仑

伐替尼再次用药的时机，临床经验有限。因此，应基于对伤口愈合良好的临床判断，以决定是否在大型外科手术后重新使用仑伐替尼。

胚胎-胎儿毒性

根据其作用机制和动物生殖研究毒性数据，妊娠女性服用仑伐替尼时可能会对胎儿造成伤害。在动物生殖研究中，于大鼠及兔器官形成时期经口给予剂量低于推荐临床剂量的仑伐替尼可导致胚胎毒性、胎仔毒性和致畸性。

应告知妊娠女性其对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在仑伐替尼治疗期间和末次剂量后至少 30 天内采取有效的避孕措施。(参见【药理毒理】)

特殊人群

对除高加索人或亚洲人以外种族的患者以及≥75 岁患者的研究有限。考虑到老年患者、女性患者、肝肾功能受损患者对仑伐替尼的耐受性降低，这些患者中应谨慎使用仑伐替尼(参见【不良反应】)。

没有关于索拉非尼或其他抗癌治疗后立即使用仑伐替尼的数据，除非治疗之间有足够的洗脱期，否则可能存在累加毒性的潜在风险。临床试验中的最短洗脱期为 4 周。

对驾驶和操作机器能力的影响

由于有副作用(例如疲乏和头晕)，仑伐替尼对驾驶和操作机器能力有轻微影响。出现上述症状的患者在驾驶或操作机器时应谨慎。

【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】)

【孕妇及哺乳期用药】 避孕

在仑伐替尼治疗期间以及治疗结束后至少一个月内，有生育能力的女性应避免妊娠并采取高效避孕措施。目前尚不清楚仑伐替尼是否会降低激素类避孕药的有效性，因此使用口服激素类避孕药的女性应增加屏障避孕法。

妊娠

目前没有妊娠期妇女使用仑伐替尼的数据。仑伐替尼在大鼠和兔中给药时有胚胎毒性和致畸性(参见【药理毒理】)。妊娠期间不应使用仑伐替尼，除非明确必要并且认真考虑了母亲的需求和对胎儿的风险。

哺乳

仑伐替尼是否分泌至人乳中尚未知。仑伐替尼及其代谢产物可分泌至大鼠乳汁中(参见【药理毒理】)。由于无法排除对新生儿或婴儿的风险，因此，哺乳期间禁用仑伐替尼，并且在停药一周以后再开始哺乳。(参见【禁忌】)。

生育力

在人体中的作用尚未知。然而，在大鼠、犬和猴中观察到睾丸和卵巢毒性(参见【药理毒理】)。在有生育能力的男性和女性中可能会损害生育力。

【儿童用药】目前尚无本品用于 18 岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。

【老年用药】无需根据年龄调整起始剂量。关于年龄≥75 岁患者的研究数据有限。

【药物相互作用】 其他药品对仑伐替尼的影响

化疗药物仑伐替尼、卡铂和紫杉醇合并用药对这 3 种药物中任何一种的药代动力学均无显著影响。

仑伐替尼对其他药品的影响

没有数据显示可以排除本品可能成为胃肠道 CYP3A4 或 P-gp 诱导剂的风险。这可能导致以 CYP3A4/P-gp 为作用底物的口服药物的暴露量下降，因此如果同时服用以 CYP3A4/P-gp 为作用底物的药物时，应充分考虑到这一点，以确保疗效。因此，在接受仑伐替尼的患者中，应谨慎使用已知具有较窄治疗指数的 CYP3A4 底物(例如阿司咪唑、特非那定、西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、苻普地尔或麦角生物碱(麦角胺、二氢麦角胺))。

口服避孕药

目前尚不清楚仑伐替尼是否会降低激素类避孕药的有效性，因此使用口服激素类避孕药的女性应增加屏障避孕法(参见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

【药物过量】在肝细胞癌 III 期临床试验中，一例患者在误服 120mg 仑伐替尼后，发生了呕吐和急性肾损伤伴肾小管坏死。

两例患者一次服用了双倍剂量的仑伐替尼，没发生任何不良事件。其它还有仑伐替尼用药过量的报告，涉及单次给予 6 至 10 倍日推荐剂量。这些病例发生的不良反应符合仑伐替尼已知的安全性特征，或未发生不良反应。

症状和管理

对于仑伐替尼用药过量，无特效解毒剂。在怀疑用药过量的情况下，应停用仑伐替尼，并按需给予适当的支持疗法。

【临床试验】 在一项随机、开放、国际多中心临床研究（REFLECT；NCT0761266）中评价了仑伐替尼的疗效，该研究在既往未接受治疗的不可切除肝细胞癌（HCC）患者中进行。该研究入组了 Child-Pugh A 和 Barcelona Clinic 肝癌（BCLC）C 期或 B 期 HCC 的成人患者，这些患者不能接受肝癌局部根治性治疗；ECOG PS 为 0 分或 1 分；未接受过 HCC 的全身治疗；根据 mRECIST 标准，至少有一个可测量的靶病灶。患者被按照 1:1 随机分组，研究组接受仑伐替尼（基线体重 $\geq 60\text{kg}$ 的患者为 12mg，或基线体重 $< 60\text{kg}$ 的患者为 8mg）每日 1 次口服；对照组患者接受索拉非尼 400mg 每日 2 次口服，直至发生疾病影像学进展或不可耐受的不良反应。随机化按地区（西方 vs 亚太地区）、肉眼可见门静脉浸润或肝外转移的存在（是 vs 否）、ECOG PS（0vs1）和体重（ $< 60\text{kg}$ vs $\geq 60\text{kg}$ ）进行分层。主要研究终点是总生存期（OS）。REFLECT 研究目的为显示仑伐替尼与索拉非尼相比在 OS 方面的非劣效性。根据 HCC 的 mRECIST 标准，其次要研究终点是无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）。共 954 例患者被随机分组，其中 478 例分配至仑伐替尼组，476 例分配至索拉非尼组。研究人群的人口统计学特征是：中位年龄为 62 岁（范围：20 至 88 岁）；男性占 84%；亚洲人占 69%，高加索人占 29%；63% 患者中 ECOG PS 为 0 分；69% 患者的体重 $\geq 60\text{kg}$ 。在具有至少一个远处转移病灶的 590 例（62%）患者中，52% 有肺转移，45% 有淋巴结转移，16% 有骨转移。70% 的患者中存在肉眼可见的门静脉浸润、肝外转移或两者都有。79% 的患者被分类为 Child-Pugh A 和 BCLC C 期，21% 的患者为 Child-Pugh A 和 BCLC B 期。75% 的患者在入组时有肝硬化的影像学证据。研究者记录的 HCC 发生的主要相关因素是乙型肝炎（50%）、丙型肝炎（23%）、饮酒（6%）、其他（7%）和未知病因（14%）。

全球数据分析

仑伐替尼在 OS 方面非劣效于索拉非尼（400mg 每日两次）。仑伐替尼组的中位 OS 为 13.6 个月，索拉非尼组的中位 OS 为 12.3 个月，HR = 0.92[95% CI 为 (0.79, 1.06)]。

基于根据 mRECIST 评价的独立影像学评估，在次要终点无进展生存期（PFS），疾病进展时间（TTP）和客观缓解率（ORR）方面，与索拉非尼比，仑伐替尼治疗组获得显著临床改善，且有统计学意义（ $P < 0.0001$ ）。仑伐替尼治疗与索拉非尼治疗相比能显著延长 PFS 和 TTP，中位 PFS 和 TTP 是索拉非尼治疗的两倍。这些疗效结果总结于表 8（详见说明书）和图 1（详见说明书）中。

表 8：肝细胞癌的疗效结果（全球）

	仑伐替尼 (N= 478)	索拉非尼 (N=476)
总生存期		
死亡人数, n (%)	351 (73.4)	350 (73.5)
中位 OS, 月 (95% CI) ^a	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
风险比 (95% CI) ^{b, c}	0.92 (0.79, 1.06)	
独立影像学评估 (mRECIST) 确定的无进展生存期 (PFS)		

表 8：肝细胞癌的疗效结果（全球）

	仑伐替尼 (N=478)	索拉非尼 (N=476)
中位 PFS, 月 (95% CI) ^a	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
风险比 (95% CI) ^{b,c}	0.64 (0.55, 0.75)	
P 值 ^{c,d}	<0.00001	
独立影像学评估 (mRECIST) 确定的疾病进展时间^a		
中位 TTP, 月 (95% CI) ^a	7.4 (7.2, 9.1)	3.7 (3.6, 3.9)
风险比 (95% CI) ^{b,c}	0.60 (0.51, 0.71)	
P 值 ^{c,d}	<0.00001	
独立影像学评估 (mRECIST) 确定的客观缓解率		
客观缓解率, n (%)	194 (40.6)	59 (12.4)
(95% CI) ^e	(36.2, 45.0)	(9.4, 15.4)
比值比 (95% CI) ^f	5.01 (3.59, 7.01)	
P 值 ^f	<0.00001	

数据截止日期：2016 年 11 月 13 日。

仑伐替尼与索拉非尼的 HR 的非劣效性界值为 1.08。百分率基于全分析集中相关治疗组内的受试者总数。

CI=置信区间；ECOG PS=东部肿瘤协作组体能状态；HR=风险比；OS=总生存期。

a 采用 Kaplan-Meier 法估计中位数，采用广义 Brookmeyer 和 Crowley 法估计 95% CI。

b 将治疗组作为一个因素，基于 Cox 模型计算仑伐替尼相比于索拉非尼的风险比。

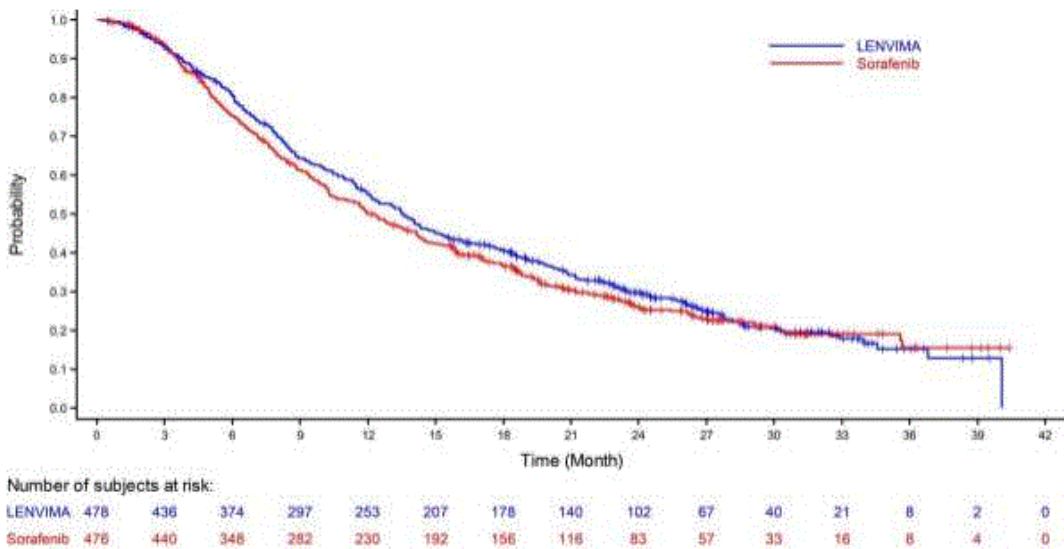
c 按区域（区域 1：亚太地区；区域 2：西部地区）、肉眼可见的门静脉浸润或肝外扩散或两者皆有（是、否）、ECOG PS（0、1）和体重（<60 kg、≥60 kg）分层。

d P 值用于仑伐替尼与索拉非尼的优效性检验。

e 采用渐进正态近似计算 95% CI。

f 采用 Cochran-Mantel-Haenszel 法计算比值比和 P 值（用于优效性检验），按 IxRS 分层因素分层。

图 1 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线：全球人群



中国亚组分析：在中国大陆 +台湾+香港（CTH）人群中，共 288 名受试者被随机分配接受仑伐替尼 20（144 名受试者）或索拉非尼（144 名受试者）治疗。在中国大陆人群中，共 213 名受试者被随机分配接受仑伐替尼（112 名受试者）或索拉非尼（101 名受试者）治疗。CTH 人群仑伐替尼和索拉非尼组的中位 OS 分别为 15.0 和 10.2 个月(HR = 0.73, 95%CI 0.55-0.96)。在 CTH 人群中，与索拉非尼组相比，仑伐替尼组能显著延长 OS (P=0.02620)。中国大陆人群仑伐替尼和索拉非尼组的中位 OS 分别为 14.7 和 10.5 个月 (HR = 0.82, 95% CI 0.59-1.14)。根据 mRECIST 评价的独立影像学评估，与 CTH 人群中的索拉非尼相比，仑伐替尼治疗显著延长了 PFS（中位数为 8.4 vs 3.6 个月，HR=0.47, 95%CI 为 0.35-0.64, P<0.00001），中国大陆人群(中位数为 9.2vs3.6 个月，HR=0.52,95%CI 0.37-0.73, P=0.00012)。与 CTH 人群中的索拉非尼相比，仑伐替尼治疗显著延长了 TTP(中位数为 9.2 vs3.6 个月，HR=0.45,95%CI 0.33-0.62, P<0.00001)和中国大陆人群(中位数为 9.2vs3.7 个月，HR=0.51,95%

CI0.35-0.73, P= 0.00016)。在 CTH 人群中, 仑伐替尼的 ORR (CR+PR) 明显高于索拉非尼组 (43.8%vs13.2%, P<0.00001, 包括 7 名仑伐替尼受试者[4.9%]达到 CR 和 2 名索拉非尼受试者[1.4%]达到 CR); 和中国大陆人群 (44.6%vs15.8%, P=0.00001, 包括 7 名仑伐替尼受试者[6.3%]达到 CR 和 2 名索拉非尼受试者[2.0%]达到 CR)。CTH 人群和中国大陆人群的疗效终点结果总结于表 9 (详见说明书) 和图 2 (详见说明书)。

表9 中国大陆+台湾+香港 (CTH人群) 和中国大陆人群的疗效终点结果总结

	中国大陆 + 台湾 + 香港		中国大陆	
	仑伐替尼 (N = 144)	索拉非尼 (N = 144)	仑伐替尼 (N = 112)	索拉非尼 (N = 101)
总生存期				
中位数 (95% CI) ^a , 月	15.0 (13.4, 19.5)	10.2 (8.4, 12.4)	14.7 (11.4, 19.1)	10.5 (8.3, 14.4)
风险比 (95% CI) ^{b,c}	0.73 (0.55, 0.96)		0.82 (0.59, 1.14)	
分层对数秩检验 P 值 ^{c,e}	0.02620		-	
独立影像学评估 (mRECIST) 的 PFS				
中位数 (95% CI) ^a , 月	8.4 (7.2, 10.9)	3.6 (2.2, 3.7)	9.2 (6.4, 11.0)	3.6 (2.2, 5.5)
风险比 (95% CI) ^{b,c}	0.47 (0.35, 0.64)		0.52 (0.37, 0.73)	
分层对数秩检验 P 值 ^{c,e}	<0.00001		0.00012	
独立影像学评估 (mRECIST) 的 TTP				
中位数 (95% CI) ^a , 月	9.2 (7.4, 11.1)	3.6 (3.5, 3.7)	9.2 (7.4, 11.2)	3.7 (3.6, 5.5)
风险比 (95% CI) ^{b,c}	0.45 (0.33, 0.62)		0.51 (0.35, 0.73)	
分层对数秩检验 P 值 ^{c,e}	<0.00001		0.00016	

独立影像学评估 (mRECIST) 的客观缓解率 (CR + PR), n (%)	63 (43.8)	19 (13.2)	50 (44.6)	16 (15.8)
比值比 (95% CI) ^d , 按 IxRS 中的分层因素分层	5.14 (2.84, 9.31)		4.23 (2.16, 8.26)	
P 值 ^{d,e}	<0.00001		0.00001	

数据截止日期: 2016 年 11 月 13 日。

百分率基于全分析集中相关治疗组内的受试者总数。

CI = 置信区间; HR = 风险比。

a: 采用 Kaplan-Meier 法估计中位数, 采用广义 Brookmeyer 和 Crowley 法估计 95% CI。

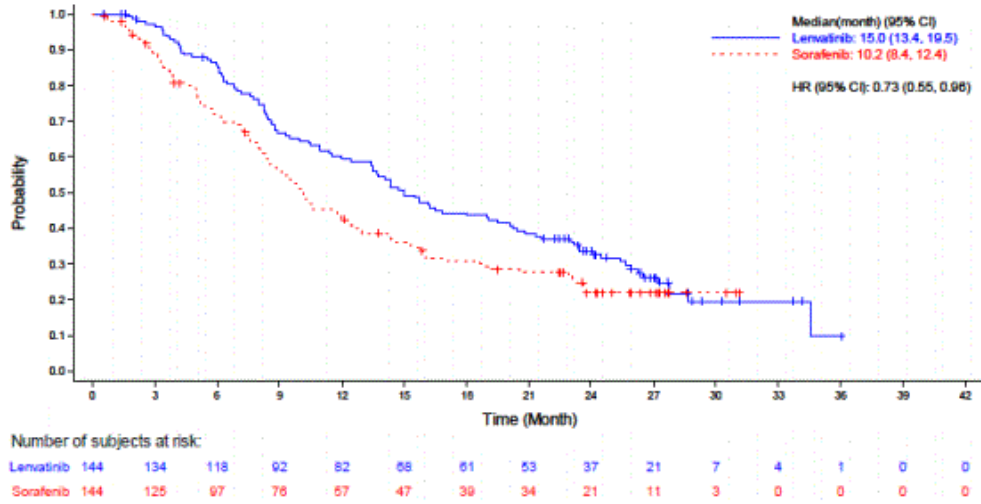
b: 将治疗组作为一个因素, 基于 Cox 模型, 计算仑伐替尼相比于索拉非尼的风险比。Efron 方法用于处理结点。

c: 按肉眼可见的门静脉浸润或肝外扩散或两者皆有 (是、否)、ECOG PS (0、1) 和体重 (<60 kg、≥60 kg) 分层。

d: 采用 Cochran-Mantel-Haenszel 法计算比值比和 P 值 (用于优效性检验), 按 IxRS 分层。

e: 为没有预先规定的统计检验。

图 2 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线：中国大陆 + 台湾 + 香港（CTH 人群）



CTH 人群中，乙型肝炎病毒为病因的仑伐替尼和索拉非尼组患者的中位 OS 分别为 14.9 和 9.9 个月（HR = 0.72，95%CI 0.53-0.97）；中国大陆人群中，乙型肝炎病毒为病因的仑伐替尼和索拉非尼组患者的中位 OS 分别为 14.4 和 10.2 个月（HR = 0.77，95%CI 0.54-1.09）（见表 10（详见说明书））。

表 10 中国大陆 + 台湾 + 香港和中国大陆人群中乙型肝炎病毒为病因的患者的总生存期

	中国大陆 + 台湾 + 香港		中国大陆	
	仑伐替尼 (N = 123)	索拉非尼 (N = 119)	仑伐替尼 (N = 101)	索拉非尼 (N = 87)
总生存期				
中位数 (95% CI) ^a , 月	14.9 (12.0, 19.5)	9.9 (8.2, 12.4)	14.4 (10.9, 18.0)	10.2 (7.5, 12.5)
HR (95% CI) ^{b, c}	0.72 (0.53, 0.97)		0.77 (0.54, 1.09)	

数据截止日期：2016 年 11 月 13 日。

CI = 置信区间；HR = 风险比。

a: 采用 Kaplan-Meier 法估计中位数，采用广义 Brookmeyer 和 Crowley 法估计 95% CI。

b: 仑伐替尼相比于索拉非尼的风险比，基于 Cox 模型，将治疗组作为一个因素。Efron 方法用于处理结点。

c: 按肉眼可见的门静脉浸润或肝外扩散或两者皆有（是、否）、ECOG PS (0、1) 和体重 (<60 kg、≥60 kg) 分层。

【药理毒理】

药理作用

仑伐替尼是一种酪氨酸激酶(RTK)受体抑制剂，可抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体 VEGFR1(FLT1)、VEGFR2(KDR)和 VEGFR3(FLT4)的激酶活性，另外还可抑制其它促血管生成和肿瘤发生通路相关的 RTK，包括成纤维细胞生长因子(FGF)，受体 FGFR1、2、3 和 4，血小板衍生生长因子(PDGF)受体 PDGFR α 、KIT 和 RET。仑伐替尼与依维莫司联合用药体外可抑制人内皮细胞增殖、血管形成、VEGF 信号通路，体内可降低人肾细胞癌荷瘤小鼠的肿瘤体积，联合用药的抗血管生成与抗肿瘤活性大于单药使用。

毒理研究

遗传毒性

甲磺酸仑伐替尼 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验与体内大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

仑伐替尼未进行生育力研究，但大鼠、猴、犬重复给药毒性研究显示，仑伐替尼对生育力有潜在影响，当仑伐替尼暴露量约为人体推荐剂量暴露量的 0.02~0.09 倍时，雄犬可见睾丸生精上皮细胞数过少、附睾中可见脱落的生精上皮细胞。当仑伐替尼在猴与大鼠体内的暴露量(AUC)分别为临床使用剂量(24mg)暴露量的 0.2~0.8 倍、10~44 倍时，猴与大鼠中可见

卵巢卵泡闭锁。当仑伐替尼在猴体内暴露量低于临床使用剂量(24mg)暴露量时,可见月经次数减少。

胚胎/胎仔发育毒性研究:大鼠和兔子器官形成期经口给予低于人推荐剂量的仑伐替尼可引起胚胎毒性、胎仔毒性与致畸作用。妊娠大鼠于器官形成期每日经口给予甲磺酸仑伐替尼 $\geq 0.3\text{mg/kg}$ (按体表面积计算约为人推荐剂量的0.14倍),可见剂量相关性的胎仔体重降低、骨化延迟,胎仔外观(颅顶部水肿及尾部畸形)、骨骼与内脏异常。甲磺酸仑伐替尼 1.0mg/kg/天 (按体表面积计算约为人推荐剂量的0.5倍)可见着床后丢失率 $\geq 80\%$ 。妊娠兔子器官形成期每日经口给予甲磺酸仑伐替尼 $\geq 0.03\text{mg/kg}$ (按体表面积计算约为人剂量24mg的0.03倍),可见胎仔外观(短尾)、内脏(食管后锁骨下动脉)与骨骼异常。甲磺酸仑伐替尼 0.03mg/kg/天 可引起着床后丢失率增加,包括1只胎仔死亡。仑伐替尼 0.5mg/kg/天 (按体表面积计算约为人剂量24mg的0.5倍)可使兔流产,引起约1/3妊娠兔晚期流产。

仑伐替尼及其代谢产物可分泌至大鼠乳汁中。哺乳期SD大鼠经口给予放射性标记的仑伐替尼,乳汁中与仑伐替尼相关的放射性约为母体血浆中的放射性的2倍。

幼年动物毒性

出生后21天(约为人2岁)的幼年大鼠连续8周每日经口给予甲磺酸仑伐替尼,剂量 $\geq 2\text{mg/kg}$ (约为人推荐剂量AUC的1.2~5倍)可引起生长延迟(体重增长、摄食量、股骨与胫骨的宽度与/或长度降低)、身体发育的二次延迟及生殖器官发育不成熟。经4周恢复期后,股骨与胫骨长度持续降低。虽然幼年大鼠的毒性出现于较早期的给药时间点(包括所有剂量下均可见牙齿损坏、 10mg/kg/天 剂量下因原发性十二指肠损伤导致死亡),但幼年大鼠与成年大鼠具有相似的毒性特征。

致癌性

仑伐替尼未进行致癌性研究。

【药代动力学】

已经在健康成年受试者以及肝功能不全、肾功能不全和实体瘤成年受试者中研究了仑伐替尼的药动学参数。

吸收:口服给药后,仑伐替尼被快速吸收,通常在给药后1至4小时观察到 t_{max} 。食物不影响吸收程度,但可减缓吸收速度。当与食物同服时,健康受试者的血浆浓度达峰时间延迟2小时。尚未确定人体中的绝对生物利用度;然而,物料平衡研究数据表明其大约为85%。PHOLENVA(甲磺酸仑伐替尼胶囊)在犬(70.4%)和猴(78.4%)中表现出良好的经口给药生物利用度。

分布:仑伐替尼与人血浆蛋白的体外结合率较高,范围为98% - 99% ($0.3\text{-}30\ \mu\text{g/mL}$,甲磺酸盐)。主要与白蛋白结合,与 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白和 γ -球蛋白轻度结合。在体外,仑伐替尼血液-血浆浓度比的范围0.589-0.608 ($0.1\text{-}10\ \mu\text{g/mL}$,甲磺酸盐)。仑伐替尼是P-gp和BCRP的一种底物。仑伐替尼并非OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K或胆盐输出泵(BSEP)的底物。在患者中,首剂量的中位表观分布容积(V_z/F)范围为50.5 L至92 L,在3.2mg至32mg剂量组中基本一致。类似的中位稳态表观分布容积(V_z/F_{ss})也基本一致,范围为43.2 L至121 L。

生物转化:在体外研究中证实细胞色素P450 3A4是参与P450-介导的仑伐替尼代谢的主要(>80%)亚型。然而,体内数据表明,非P450介导的通路贡献了仑伐替尼总体代谢的很大一部分。因此,在体内,CYP 3A4的诱导剂和抑制剂对仑伐替尼暴露量有轻微影响(参见【药物相互作用】)。

在人肝微粒体中,脱甲基化形式的仑伐替尼(M2)为主要的代谢产物。人粪便中的主要代谢产物是M2'和M3',分别为M2和仑伐替尼在醛氧化酶的作用下形成。

在给药24小时内采集的血浆样本中,仑伐替尼占血浆放射色谱图中放射性的97%,而M2代谢产物占另外的2.5%。根据AUC(0-inf),仑伐替尼分别占血浆和血液中总放射性的60%和64%。

来自人体物料平衡/排泄研究的数据表明仑伐替尼在人体中广泛代谢。经鉴别,人体中的主要代谢途径为经醛氧化酶氧化、经CYP3A4脱甲基化、谷胱甘肽与O-芳基(氯苯基基

团)消除部分结合以及这三种途径并存,之后进行进一步生物转化(例如葡萄糖醛酸化、谷胱甘肽部分水解、半胱氨酸部分降解、半胱氨酰甘氨酸分子内重排以及半胱氨酸与随后二聚物结合)。这些体内代谢途径与采用人体生物材料进行的体外研究中提供的数据一致。

体外转运蛋白研究:

对于以下转运蛋白, OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OCT2 和 BSEP, 基于截止值 $IC_{50} > 50 C_{max}$ 非结合, 未发现临床抑制作用。仑伐替尼对 P-gp 介导的以及乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 介导的转运有轻微抑制或无抑制作用。相似地, 没有观察到对 P-gp mRNA 表达的诱导。PHOLENVA(甲磺酸仑伐替尼胶囊)对 OATP1B3 和 MATE2-K 表现出轻微抑制或无抑制作用。仑伐替尼对 MATE1 有微弱抑制作用。人肝细胞液中, 仑伐替尼不抑制醛氧化酶活性。

消除:

本品血浆浓度达峰后, 血浆浓度呈双指数下降。仑伐替尼的平均终末指数半衰期约为 28 小时。给予 6 例实体瘤患者放射性标记的仑伐替尼后, 约 2/3 和 1/4 的放射性标记物分别经粪便和尿液消除。M3 代谢产物是排泄物中的主要形式 (~17%的剂量), 其次是 M2' (~11%的剂量) 和 M2 (~4.4%的剂量)。

线性/非线性

剂量比例和蓄积

在接受单剂和多剂每日一次仑伐替尼给药的实体瘤患者中, 仑伐替尼暴露量 (C_{max} 和 AUC) 随着给药剂量的增加 (3.2 至 32 mg 每日一次) 呈正比例升高。

本品在稳态下, 在体内蓄积极轻微, 超出这个范围, 中位蓄积指数 (Rac) 范围为 0.96 (20mg) 至 1.54 (6.4 mg)。

特殊人群:

肝功能不全:

在 6 例轻度和中度肝功能不全 (分别为 Child-Pugh A 和 Child-Pugh B) 受试者中, 评价了单剂 10mg 给药后仑伐替尼的药动学。在 6 例重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 受试者中, 评价了 5mg 剂量的药动学。8 例健康、人口学特征匹配的受试者作为对照组, 接受了 10mg 剂量。

在轻度、中度和重度肝功能不全受试者中, 仑伐替尼暴露量 (根据剂量校正的 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 数据) 分别为正常受试者的 119%、107%和 180%。尚未对肝功能不全受试者的血浆蛋白结合是否有变化进行研究。关于给药建议, 参见【用法用量】。

没有关于中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 的足够数据 (仅 3 例患者), 而重度肝功能不全 (Child Pugh C) HCC 患者中无可用数据。PHOLENVA(甲磺酸仑伐替尼胶囊)主要通过肝脏消除, 并且该类患者人群中的暴露可能会增加。在轻度、中度和重度肝功能不全以及肝功能正常受试者中, 中位半衰期相近, 范围为 26 小时至 31 小时。所有治疗组中, 排泄至尿液中的仑伐替尼剂量百分比均偏低 (所有治疗组中均 <2.16%)

肾功能不全:

在 6 例轻度、中度和重度肾功能不全受试者中评价了单剂 24mg 给药后仑伐替尼的药代动力学, 8 例健康、人口学特征匹配的受试者作为对照。未对终末期肾病受试者进行研究。

在轻度、中度和重度肾功能不全受试者中, 仑伐替尼暴露量 (根据 AUC_{0-inf} 数据) 分别为正常受试者的 101%、90%和 122%。尚未对肾功能不全受试者的血浆蛋白结合是否有变化进行研究。关于给药建议, 参见【用法用量】。

年龄、性别、体重和人种

根据接受至 24mg 仑伐替尼每日一次治疗的患者的群体药动学分析, 年龄、性别、体重和人种 (日本人 vs.其他, 高加索人 vs.其他) 对清除率均无显著影响 (参见【用法用量】)。

儿童患者:

尚未对儿童患者进行研究。

【包装规格】4mg*30 粒; 10mg*30 粒

【贮藏】不超过 30°C 保存。

【有效期】48 个月