



樂衛瑪 膠囊 4毫克

Lenvima Capsules 4 mg

衛部藥輸字 第 026933 號

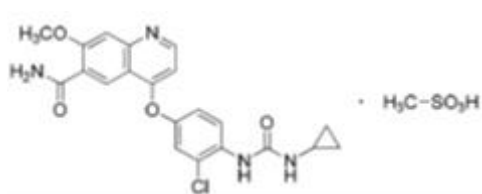
須由醫師處方使用

版本日期 2025-02-24

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Lenvima[®]是一種kinase抑制劑，成分為lenvatinib含有mesilate鹽基。化學名為4-[3-chloro-4-(N'-cyclopro-pylureido)phenoxy]-7-methoxyquinoline-6-carboxamide methanesulfonate。分子式為C₂₁H₁₉ClN₄O₄ • CH₄O₃S，含mesilate鹽基之分子量為522.96。Lenvatinib mesilate的化學結構式為：



Lenvatinib mesilate為白色至偏淡黃色的粉末。微溶於水且幾不溶於乙醇(無水)。Lenvatinib mesilate在25°C時的解離常數(pKa值)為5.05。分配係數(log P值)為3.3。

Lenvima[®]膠囊4毫克：

Hypromellose硬膠囊含有4毫克lenvatinib(相當於4.90毫克lenvatinib mesilate)。

Lenvima[®]膠囊10毫克：

Hypromellose硬膠囊含有10毫克lenvatinib(相當於12.25毫克lenvatinib mesilate)。

1.2 賦形劑

賦形劑如下：calcium carbonate、mannitol、microcrystalline cellulose、hydroxypropylcellulose、low-substituted hydroxypropyl cellulose及talc。此外，膠囊殼含有hypromellose、titanium dioxide、ferric oxide yellow及ferric oxide red。印刷油墨之成分為shellac、black iron oxide、potassium hydroxide及propylene glycol。

1.3 劑型

膠囊劑

1.4 藥品外觀

Lenvima[®]膠囊4毫克：

黃紅色膠囊體和黃紅色膠囊蓋，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 4 mg”之黑色標記。

Lenvima[®]膠囊10毫克：

黃色膠囊體和黃紅色膠囊蓋，膠囊蓋上有“C”和膠囊體上有“LENV 10 mg”之黑色標記。

2 適應症

2.1 分化型甲狀腺癌(Differentiated thyroid cancer, DTC)

適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。

2.2 腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)

2.2.1 與pembrolizumab併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。

2.2.2 與everolimus併用，做為曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌病人的治療藥物。

2.3 肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)

適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。

說明：本適應症之樞紐性試驗(REFLECT試驗)所納入的試驗族群中，在以Child-Pugh評分，主要為Child-Pugh class A病人，少數為Child-Pugh class B病人。

2.4 子宮內膜癌(Endometrial Carcinoma, EC)

與pembrolizumab併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。

說明：對於高微衛星不穩定性(microsatellite instability-high, MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(mismatch repair deficient, dMMR)之病人，lenvatinib併用pembrolizumab的療效是否優於pembrolizumab單一療法在臨床試驗中未評估。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 重要的用法用量資訊

- 腎臟或肝臟功能不全之病人應降低劑量[參閱3.3節]。
- Lenvima[®]每日服用一次，可隨餐或空腹使用，須於每日同一時間服用[參閱11節]。如果忘記服藥並且未能在12小時內服用，應略過該次劑量並且於原定服藥時間投予下一次劑量。

3.1.2 分化型甲狀腺癌(DTC)的建議劑量

Lenvima[®]建議劑量為24 mg，每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Lenvima[®]使用於東亞族群之建議起始劑量不變，但可能需要較頻繁之劑量調整。[說明：東亞族群受試者發生不良事件(包括QT間隔延長)之風險高於白人族群受試者；參閱8.2節]

3.1.3 腎細胞癌(RCC)的建議劑量

3.1.3.1 併用pembrolizumab，用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療

Lenvima[®]建議劑量為每日口服一次20 mg，併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg，每次輸注時間超過30分鐘，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

其他pembrolizumab之劑量資訊請參閱其仿單。

3.1.3.2 併用everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC)

Lenvima[®]建議劑量為18 mg，併用5 mg everolimus，每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

Everolimus之建議劑量請參閱其仿單。

3.1.4 肝細胞癌(HCC)的建議劑量

Lenvima[®]的建議劑量是根據病人的實際體重：

- 體重大於或等於60公斤(kg)的病人為12 mg，或
- 體重小於60公斤(kg)的病人為8 mg。

Lenvima[®]每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

3.1.5 子宮內膜癌(EC)的建議劑量

Lenvima[®]建議劑量為每日口服一次20 mg，併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg，每次輸注時間超過30分鐘，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。

其他pembrolizumab之劑量資訊請參閱其仿單。

3.1.6 發生不良反應時的劑量調整

表1列出發生不良反應時，中斷Lenvima[®]治療、降低劑量及停藥之建議，表2列出發生不良反應時，降低Lenvima[®]劑量之建議。

表1：發生不良反應時，Lenvima [®] 的劑量調整建議		
不良反應	嚴重程度 ^a	Lenvima [®] 的劑量調整方式
高血壓[參閱5.1.1節]	第3級	- 已用最佳降血壓藥治療仍無效之第3級高血壓須暫停治療 - 當高血壓控制在小於或等於第2級時，降低劑量繼續治療
	第4級	永久停藥
心臟功能異常[參閱5.1.2節]	第3級	- 暫停治療直到狀況改善至第0-1級或基期狀態 - 依不良反應的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
	第4級	永久停藥
動脈血管栓塞[參閱5.1.3節]	任何等級	永久停藥
肝毒性[參閱5.1.4節]	第3或第4級	- 暫停治療直到狀況改善至第0-1級或基期狀態 - 依肝毒性的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥 - 肝衰竭者須永久停藥
腎衰竭或腎功能不全[參閱5.1.5節]	第3或第4級	- 暫停治療直到狀況改善至第0-1級或基期狀態 - 依腎功能不全的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
蛋白尿[參閱5.1.6節]	24小時蛋白尿 ≥ 2 g	- 暫停治療直到24小時蛋白尿≤ 2 g - 降低劑量繼續治療 - 腎病症候群病人須永久停藥
胃腸道穿孔[參閱5.1.8節]	任何等級	永久停藥

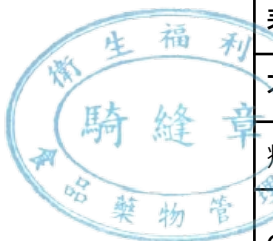


表1：發生不良反應時，Lenvima®的劑量調整建議

不良反應	嚴重程度 ^a	Lenvima®的劑量調整方式
癭管[參閱5.1.8節]	第3或第4級	永久停藥
QT間隔延長 [參閱5.1.9節]	> 500 ms或相較於基期狀態，增加超過60 ms	- 暫停治療直到狀況改善至小於或等於480 ms或基期狀態 - 降低劑量繼續治療
可逆性後腦白質病變症候群[參閱5.1.11節]	任何等級	- 暫停治療直到完全恢復 - 依神經症候群的嚴重程度及持續時間，降低劑量繼續治療或停藥
其它不良反應[參閱5.1.7, 5.1.10, 5.1.12節]	持續發生或無法耐受的 第2或第3級不良反應 第4級檢驗數值異常	- 暫停治療直到狀況改善至第0-1級或基期狀態 - 降低劑量繼續治療
	第4級不良反應	永久停藥

a. 美國國家癌症學會之一般不良事件評量標準第四版(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0)

表2：發生不良反應時劑量降低之建議

適應症	第一次劑量降低至	第二次劑量降低至	第三次劑量降低至
DTC	20 mg · 每日一次	14 mg · 每日一次	10 mg · 每日一次
RCC	14 mg · 每日一次	10 mg · 每日一次	8 mg · 每日一次
EC	14 mg · 每日一次	10 mg · 每日一次	8 mg · 每日一次
HCC			
實際體重≥60 kg	8 mg · 每日一次	4 mg · 每日一次	4 mg · 隔日一次
實際體重<60 kg	4 mg · 每日一次	4 mg · 隔日一次	停藥

當Lenvima®併用pembrolizumab發生不良反應時，應中斷其中一個或兩個藥物治療，或適當地降低Lenvima®劑量或停用(參閱表1)。Pembrolizumab無降低劑量之建議。

Pembrolizumab劑量調整資訊請參閱pembrolizumab仿單的指示予以暫停或停用pembrolizumab。

當Lenvima®併用everolimus發生與兩者相關的不良反應時，先中斷或降低Lenvima®的劑

量、再中斷或降低everolimus的劑量。Everolimus劑量調整資訊請參閱everolimus的仿單。

3.2 調製方式

調製及服藥指示

Lenvima[®]膠囊可整粒吞服，或將膠囊先溶解於小杯液體後服用。將膠囊放入一大湯匙的水或蘋果汁中(膠囊不需打開或壓碎)，以溶解於液體。將膠囊靜置於水或蘋果汁中至少10分鐘，再攪拌至少3分鐘。飲用混合液後，再加入一大湯匙的水或蘋果汁於玻璃杯中，攪勻後再飲用完水或蘋果汁。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 重度腎功能不全病人之劑量調整

重度腎功能不全(經由Cockcroft-Gault公式以實際體重計算之肌酸酐清除率[CLcr]少於30 mL/min)之DTC、RCC或子宮內膜癌病人之建議劑量為[參閱5.1.5節及6.7節]：

- 分化型甲狀腺癌：14 mg，每日口服一次
- 腎細胞癌：10 mg，每日口服一次
- 子宮內膜癌：10 mg，每日口服一次

3.3.2 重度肝功能不全病人之劑量調整

重度肝功能不全(Child-Pugh C)之DTC、RCC或子宮內膜癌病人之建議劑量為[參閱5.1.4節及6.6節]：

- 分化型甲狀腺癌：14 mg，每日口服一次
- 腎細胞癌：10 mg，每日口服一次
- 子宮內膜癌：10 mg，每日口服一次

4 禁忌

無相關禁忌。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 高血壓

在治療DTC的SELECT試驗中，接受每日口服一次Lenvima[®] 24 mg治療之病人有73%發生高血壓，而在治療HCC的REFLECT試驗中，接受每日口服一次Lenvima[®] 8 mg或12 mg治療之病人有45%發生高血壓。在SELECT及REFLECT試驗中，新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間分別為16天及26天，第3級高血壓在SELECT與REFLECT試驗的發生率分別為44%及24%。第4級高血壓在SELECT試驗中發生率為小於1%，而在REFLECT試驗中則未發生。

在治療RCC的Study 205中，接受每日口服一次Lenvima[®] 18 mg併用everolimus之病人有42%通報高血壓，新發生高血壓或高血壓惡化的中位時間為35天，第3級高血壓發生率為13%。29%病人的收縮壓 ≥ 160 mmHg，21%病人的舒張壓 ≥ 100 mmHg [參閱8.2節]。

已有高血壓控制不佳之嚴重併發症被通報。

開始Lenvima[®]治療前應先控制好血壓。以Lenvima[®]治療1週後應監測血壓，接著於治療期間頭2個月每2週監測一次，之後每個月至少監測一次。視嚴重程度，暫停使用Lenvima[®]，當高血壓受到控制時，再降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.2 心臟功能障礙

服用Lenvima®可能會發生嚴重且致命的心臟功能障礙。在治療DTC、RCC及HCC的臨床試驗中，Lenvima®治療組的799位病人有3%發生第3級或以上的心臟功能障礙(包括心肌症、左或右心室功能減退、充血性心衰竭、心臟衰竭、心室運動機能減退或左或右心室之射出分率較基期降低20%以上)。

應監測病人心臟功能障礙之臨床症狀和徵候。視嚴重程度，暫停使用Lenvima®，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima® [參閱3.1.6節]。

5.1.3 動脈血管栓塞

在治療RCC的Study 205、治療HCC的REFLECT試驗與治療DTC的SELECT試驗中，接受Lenvima®或Lenvima®併用everolimus治療之病人，分別有2%、2%及5%發生動脈血管栓塞，在所有臨床試驗中，第3-5級動脈血管栓塞事件的發生率約2%-3% [參閱8.2節]。

若發生動脈血管栓塞須永久停用Lenvima® [參閱3.1.6節]。發生動脈血管栓塞後繼續使用Lenvima®的安全性尚未確立，Lenvima®尚未以過去6個月內曾發生動脈血管栓塞之病人為對象進行試驗。

5.1.4 肝毒性

在治療HCC以外的所有惡性腫瘤臨床試驗中，Lenvima®治療的1327位病人有1.4%發生嚴重肝臟相關的不良反應，0.5%發生致命事件，包括肝衰竭、急性肝炎及肝腎症候群。

在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima®治療組之病人，有8%發生肝性腦病變(包括肝性腦病變、腦病變、代謝性腦病變及肝昏迷)，而sorafenib治療組病人則有3%。Lenvima®治療組病人和sorafenib治療組病人分別有5%和2%發生第3-5級的肝性腦病變。Lenvima®治療組病人和sorafenib治療組病人各有3%發生第3-5級的肝衰竭。2%的病人因肝性腦病變停用Lenvima®及0.2%的病人因此停用sorafenib，而有1%的病人因肝衰竭停用Lenvima®或sorafenib [參閱8.2節]。

開始Lenvima®治療前應監測肝功能，接著於治療期間頭2個月每2週監測一次，之後每個月至少監測一次。應密切監測HCC病人肝衰竭的相關徵兆，包括肝性腦病變。視嚴重程度，暫停使用Lenvima®，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima® [參閱3.1.6節]。

5.1.5 腎衰竭或腎功能不全

服用Lenvima®可能會發生嚴重包括致命的腎衰竭或腎功能不全。在治療DTC的SELECT試驗及治療HCC的REFLECT試驗中，接受Lenvima®治療之病人分別有14%及7%發生腎功能不全；而第3-5級腎衰竭或腎功能不全發生率分別為3% (DTC)及2% (HCC)，其中各有1個致死案例。

在治療RCC的Study 205中，接受Lenvima®併用everolimus治療之病人有18%發生腎功能不全或腎衰竭，其中第3級的發生率為10% [參閱8.2節]。

針對腹瀉或脫水/低血容量應給予及時之醫療處置。視腎衰竭或腎功能不全的嚴重程度，暫停使用Lenvima®，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima® [參閱3.1.6節]。

5.1.6 蛋白尿

在治療DTC的SELECT試驗及治療HCC的REFLECT試驗中，接受Lenvima®治療之病人分別有34%及26%發生蛋白尿，第3級蛋白尿發生率分別為11% (SELECT)及6% (REFLECT)。在治療RCC的Study 205中，接受Lenvima®併用everolimus治療之病人及接受everolimus治療之病人分別有31%及14%發生蛋白尿。Lenvima®併用everolimus治療組病人之第3級蛋

白尿發生率為8%，everolimus治療組則為2% [參閱8.2節]。

開始Lenvima[®]治療前應監測蛋白尿，並於治療期間定期監測。如果尿液檢測試紙(urine dipstick)檢測到蛋白尿 $\geq 2+$ ，須收集24小時尿液蛋白。視嚴重程度，暫停使用Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.7 腹瀉

在治療DTC的SELECT試驗及治療HCC的REFLECT試驗，以Lenvima[®]治療之737位病人中，有49%發生腹瀉，其中有6%發生第3級腹瀉。

在治療RCC的Study 205中，接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人有81%發生腹瀉，其中第3級腹瀉之發生率為19%。腹瀉為中斷治療/調降劑量最常見的原因，且調降劑量後仍會發生[參閱8.2節]。

應對腹瀉給予及時之醫療處置，視嚴重程度，暫停Lenvima[®]治療，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.8 瘻管形成和胃腸道穿孔

在治療DTC的SELECT試驗、治療RCC的Study 205及治療HCC的REFLECT試驗，以Lenvima[®]或併用Lenvima[®]及everolimus治療之799位病人中，有2%發生瘻管或胃腸道穿孔。

若發生胃腸道穿孔，無論任何嚴重程度或第3或4級的瘻管，須永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.9 QT間隔延長

在治療DTC的SELECT試驗中，接受Lenvima[®]治療之病人有9%發生QT/QTc間隔延長，QT間隔延長超過500 ms之發生率為2%。在治療RCC的Study 205中，接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人，有11%發生QTc間隔增加超過60 ms，而QTc間隔超過500 ms的發生率為6%。在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima[®]治療組病人有8%發生QTc間隔增加超過60 ms，而有2%發生QTc間隔超過500 ms。

在基期及治療期間須定期監測和矯正電解質異常。對於有先天性QT間隔延長症狀、鬱血性心衰竭、緩脈性心律不整和使用已知會延長QT間隔之藥物(包括Ia類和III類抗心律不整藥物)病人須監測心電圖。視嚴重程度，暫停使用Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續Lenvima[®]治療[參閱3.1.6節]。

5.1.10 低血鈣

在治療DTC的SELECT試驗中，接受Lenvima[®]治療之病人有9%發生第3-4級的低血鈣。在65%的案例中，不論有無中斷治療或降低劑量，補充鈣質可改善或有效處置低鈣血症。

在治療RCC的Study 205中，以Lenvima[®]併用everolimus治療之病人有6%發生第3-4級的低血鈣。在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima[®]治療組病人有0.8%發生第3級的低血鈣[參閱8.2節]。

治療期間每月至少監測血鈣一次，並於需要時補充鈣質。視嚴重程度，暫停使用Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.11 可逆性後腦白質病變症候群

在所有臨床試驗接受Lenvima[®]單一療法治療的1823位病人中[參閱8.2節]，有0.3%發生可逆性後腦白質病變症候群(RPLS)。

應藉由核磁共振造影(MRI)確認RPLS的診斷結果。依神經症狀的嚴重程度及持續時間，暫

停用Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節]。

5.1.12 出血

服用Lenvima[®]可能會發生嚴重包括致命的出血事件。在治療DTC的SELECT試驗、治療RCC的Study 205及治療HCC的REFLECT試驗，接受Lenvima[®]單一藥物治療或併用everolimus治療的799位病人中，有29%的病人發生出血事件，無論其等級。最常通報的出血事件(任何等級且至少有5%病人發生)為流鼻血及血尿。

在SELECT試驗中，接受Lenvima[®]治療之病人有2%發生第3至5級出血，16位接受Lenvima[®]治療且在基期有中樞神經系統(CNS)轉移的病人，有1件致命的顱內出血案例。在Study 205中，接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人有8%發生第3至5級出血，包含1件致命的腦出血。在REFLECT試驗中，接受Lenvima[®]治療之病人有5%發生第3至5級出血，其中有7位病人發生致命的出血事件[參閱8.2節]。

以Lenvima[®]治療的病人於臨床試驗及上市後的臨床使用皆發生過腫瘤相關之嚴重出血，其中包括致命的出血事件。於上市後監視中，可觀察到未分化甲狀腺癌(ATC)病人比其它腫瘤類型常發生嚴重且致命的頸動脈出血。Lenvima[®]對於ATC病人之安全性及療效尚未於臨床試驗中證實。

須考量與腫瘤侵犯或浸潤主要血管(例如頸動脈)相關之嚴重或致命的出血風險。視嚴重程度，暫停使用Lenvima[®]，恢復後，降低劑量繼續治療；或是永久停用Lenvima[®] [參閱3.1.6節。]

5.1.13 促甲狀腺激素(thyroid stimulating hormone)抑制作用失調/甲狀腺功能異常

Lenvima[®]會減少外源性甲狀腺激素的抑制作用。在治療DTC的SELECT試驗中，有88%病人其基期促甲狀腺激素(TSH) ≤ 0.5 mU/L。基期TSH正常的病人中，有57%接受Lenvima[®]治療之病人，其TSH上升至0.5 mU/L以上。

分別在治療RCC的Study 205有24%接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人及在治療HCC的REFLECT試驗有21%接受Lenvima[®]治療之病人發生第1或第2級的甲狀腺功能低下。基期TSH值正常或較低之病人中，分別在REFLECT試驗有70%接受Lenvima[®]治療之病人及在Study 205有60%接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人觀察到TSH值升高[參閱8.2節]。

在開始Lenvima[®]治療前及治療期間，每月至少監測一次甲狀腺功能。並依據標準醫療程序治療甲狀腺功能低下。

5.1.14 傷口癒合功能受損

接受Lenvima[®]治療的病人已有傷口癒合功能受損之不良反應被通報 [參閱8.3節]。

在常規手術(elective surgery)前需停用Lenvima[®]至少一週。大型手術後至少兩週不要服用Lenvima[®]，直到傷口充分癒合。在解決傷口癒合併發症後繼續使用Lenvima[®]的安全性尚未確立。

5.1.15 顎骨壞死

接受Lenvima[®]治療的病人已被通報有顎骨壞死[參閱8.2節]。同時暴露在其他風險因子，例如：雙磷酸鹽、denosumab、牙科疾病或侵入性牙科治療，可能增加顎骨壞死的風險。

在使用Lenvima[®]治療前與定期於Lenvima[®]治療期間，進行口腔檢查。可以的話，Lenvima[®]治療期間應避免侵入性牙科治療，尤其是風險較高的病人。可以的話，在預

定的牙科手術或侵入性牙科治療前需停用Lenvima[®]至少一週。對於需要侵入性牙科治療的病人，停用雙磷酸鹽治療可能可減少顎骨壞死的風險。若發生顎骨壞死，應暫停使用Lenvima[®]，並基於臨床判斷充分緩解再重新開始治療。

5.1.16 胚胎毒性

根據其作用機轉及動物生殖實驗數據，懷孕婦女使用Lenvima[®]會對胎兒造成傷害。動物生殖實驗中，於器官發展時期口服給予大鼠及兔子lenvatinib，其劑量低於臨床建議劑量時，會導致胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性。

應告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。應告知有生育能力的婦女於Lenvima[®]治療期間及服用最後一個劑量後30天應採取有效之避孕措施[參閱6.1, 6.3節]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據動物試驗之相關發現及作用機轉，懷孕婦女使用Lenvima[®]會對胎兒造成傷害[參閱10.1節]。動物生殖試驗中，於大鼠及兔子器官發展時期口服給予Lenvatinib，其劑量低於人體建議劑量時，會導致胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎性(參閱數據)。對於藥物相關的風險，目前無人體試驗數據。應告知懷孕婦女，其對胎兒之潛在風險。

於美國一般群體中，臨床上確認懷孕而發生嚴重新生兒缺陷或流產之預估背景風險分別為2-4%及15-20%。

數據

動物試驗數據

在胚胎發育試驗中，懷孕大鼠於器官發展時期口服給予lenvatinib mesilate，劑量 $\geq 0.3 \text{ mg/kg}$ 時[以體表面積(BSA)計算約相當於臨床建議劑量24 mg之0.14倍]，會導致與劑量相關的胎兒平均體重下降、胎兒骨化延遲，以及和劑量相關的胎兒外部(頂骨水腫和尾部異常)、內臟和骨骼異常增加。在1.0 mg/kg/day之劑量時(以BSA計算約相當於臨床建議劑量24 mg之0.5倍)，可觀察到著床後流產超過80%。

懷孕兔子於器官發展時期每日口服給予lenvatinib mesilate，劑量大於或等於0.03 mg/kg時(以體表面積計算約相當於臨床建議劑量24 mg之0.03倍)，會導致胎兒外部(短尾)、內臟(食道後鎖骨下動脈)和骨骼異常。在0.03 mg/kg的劑量下亦可觀察到著床後流產增加，其中含一例胎兒死亡。Lenvatinib會促使兔子流產，劑量0.5 mg/kg/day時(以BSA計算約相當於臨床建議劑量24 mg之0.5倍)，會導致約三分之一的兔子晚期流產。

6.2 哺乳

風險摘要

Lenvima[®]尚未知是否會分泌於人類乳汁中，然而，lenvatinib及其代謝物會分泌至大鼠乳汁中且其濃度高於母體血漿內的濃度(參閱數據)。因為Lenvima[®]可能對哺餵之兒童造成嚴重不良反應，須告知婦女使用Lenvima[®]治療期間及服用最後一個劑量後1周需停止哺乳。

數據

動物試驗數據

對哺乳中的Sprague Dawley大鼠投與放射性標記之lenvatinib後，乳汁內lenvatinib相關的放射性較母體血漿約高出2倍(依據AUC)。

6.3 有生育能力的女性與男性

依據動物試驗資料及其作用機轉，懷孕婦女使用Lenvima[®]會對胎兒造成傷害[參閱6.1節]。

驗孕

有生育能力的婦女在開始Lenvima[®]治療前須確認懷孕狀態[參閱6.1節]。

婦女

應告知有生育能力的婦女對胎兒的潛在風險，並於Lenvima[®]治療期間及服用最後一個劑量後30天應採取有效之避孕措施。

不孕

Lenvima[®]可能會損害具生育能力的男性及女性生育力[參閱10.3節]。

6.4 小兒

小兒病人使用Lenvima[®]之安全性及療效尚未確立。

幼年動物數據

幼年大鼠於出生後第21天起(約相當於人類2歲幼童)，每日口服給予lenvatinib mesilate持續8週，使用劑量為2 mg/kg或以上(約為臨床建議劑量24 mg下AUC人體暴露量的1.2至5倍)，會導致生長遲緩(體重增加量減少、進食減少以及股骨和脛骨的寬度和/或長度減少)，以及繼發性身體發育延遲和生殖器官未成熟。在4週的恢復期後，股骨和脛骨長度減少的情形仍持續。整體而言，lenvatinib於幼年和成年大鼠之毒性特性相似，即使所有劑量下的毒性(含斷牙)以及10 mg/kg/day劑量下的死亡率(歸因於原發性十二指腸病灶)於幼年大鼠的發生時間較早。

6.5 老年人

在SELECT試驗接受Lenvima[®]治療的261位分化型甲狀腺癌病人中，45%為65歲以上，11%為75歲以上。未觀察到這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面的整體差異。

在CLEAR試驗接受Lenvima[®]併用pembrolizumab治療的352位腎細胞癌病人中，45%為65歲以上，13%為75歲以上。未觀察到這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面的整體差異。65歲以上的病人因不良反應而停用Lenvima[®]的比例較高。

在Study 205接受Lenvima[®]併用everolimus治療的62位腎細胞癌病人中，36%為65歲以上。因樣本數少而難以確立結論，但這些老年受試者與年輕受試者，在安全性或療效方面，整體上並無差異。

在REFLECT試驗接受Lenvima[®]治療的476位肝細胞癌病人中，44%為65歲及以上，12%為75歲及以上。在65歲以上的病人和年輕受試者之間，未觀察到安全性或療效方面的整體差異。而75歲及以上的病人顯現對Lenvima[®]的耐受性減低。

在Study 309中接受Lenvima[®]併用pembrolizumab治療的406位子宮內膜癌(EC)成年病人中，201人(50%)為65歲及以上。與其他年齡相較，較多75歲以上的受試者發生與藥品相關的嚴重不良反應、死亡、及Lenvima[®]停止治療。

6.6 肝功能不全

輕度(Child-Pugh A)肝功能不全之HCC病人毋須調整劑量；中度及重度肝功能不全之HCC病人無使用Lenvima[®]之建議劑量。

輕度或中度肝功能不全之DTC、RCC或子宮內膜癌病人(Child-Pugh A or B)毋須調整劑量。

Lenvatinib的濃度在重度肝功能不全(Child-Pugh C)之DTC、RCC或子宮內膜癌病人中可能會增高。重度肝功能不全之RCC、DTC或子宮內膜癌病人應降低lenvatinib劑量[參閱3.3.2節及11節]。

6.7 腎功能不全

輕度(CLcr 60-89 mL/min)或中度(CLcr 30-59 mL/min)腎功能不全病人毋須調整劑量。

Lenvatinib的濃度在重度(CLcr 15-29 mL/min)腎功能不全之DTC、RCC或子宮內膜癌病人中可能會增高。重度腎功能不全之RCC、DTC或子宮內膜癌病人應降低lenvatinib劑量[參閱3.3.1節]。重度腎功能不全之HCC病人無使用Lenvima[®]之建議劑量。Lenvima[®]尚未對末期腎臟病病人進行研究[參閱5.1.5節及11節]。

7 交互作用

7.1 延長QT間隔之藥物

Lenvima[®]已被通報會延長QT/QTc間隔。應避免Lenvima[®]併用已知可能會延長QT/QTc間隔之藥物[參閱5.1.9節]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應於本仿單中其他章節另行討論：

- 高血壓[參閱5.1.1節]
- 心臟功能障礙[參閱5.1.2節]
- 動脈血管栓塞[參閱5.1.3節]
- 肝毒性[參閱5.1.4節]
- 腎衰竭及腎功能不全[參閱5.1.5節]
- 蛋白尿[參閱5.1.6節]
- 腹瀉[參閱5.1.7節]
- 瘻管形成和胃腸道穿孔[參閱5.1.8節]
- QT間隔延長[參閱5.1.9節]
- 低血鈣[參閱5.1.10節]
- 可逆性後腦白質病變症候群[參閱5.1.11節]
- 出血[參閱5.1.12節]
- 促甲狀腺激素抑制作用減損/甲狀腺功能異常[參閱5.1.13節]
- 傷口癒合功能受損[參閱5.1.14節]
- 顎骨壞死[參閱5.1.15節]

8.2 臨床試驗經驗

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，臨床試驗中所觀察的藥物不良反應發生率不能直接與其他藥物臨床試驗中的不良反應發生率相比，且不能代表實際服藥之不良反應發生率。

警語及注意事項之數據，是來自261位以Lenvima[®]單一藥物治療之DTC病人(SELECT)，476位以Lenvima[®]單一藥物治療之HCC病人(REFLECT)，406位以Lenvima[®]併用pembrolizumab治療之EC病人(Study 309)，62位以Lenvima[®]併用everolimus治療之RCC病人(Study 205)，及352位以Lenvima[®]併用pembrolizumab治療之RCC病人(CLEAR試驗)。而安全性資料則是以1823位晚期固態腫瘤病人為對象，於不同臨床試驗中接受Lenvima[®]單一藥物治療所得，用於進一步表示嚴重不良反應的風險特性。在接受Lenvima[®]單一藥物治療的1823位病人中，年齡中位數為61歲(20–89歲)，劑量範圍為0.2 mg至32 mg，暴露時間中位數為5.6個月。

以下數據是來自參與隨機分配、以有效藥物為對照(REFLECT試驗；Study 205；CLEAR試驗；Study 309)的試驗，及隨機分配、以安慰劑為對照(SELECT試驗)的試驗中，服用Lenvima[®]的1557位病人。在此五個試驗中，Lenvima[®]之暴露時間中位數為6至16個月，各個臨床試驗群體的人口學及暴露資料分別敘述於以下分段章節中。

分化型甲狀腺癌(DTC)

於SELECT試驗評估Lenvima®之安全性，放射性碘治療無效之分化型甲狀腺癌病人以2:1比例隨機分配至Lenvima®治療組(n = 261)或安慰劑(n = 131) [參閱12.1節]。Lenvima®組之治療時間中位數為16.1個月。在接受Lenvima®治療的261位病人中，年齡中位數為64歲，52%為女性，80%為白人、18%為亞洲人及2%為黑人；有4%為西班牙裔/拉丁裔。

以Lenvima®治療之病人中，最常見之不良反應($\geq 30\%$)依發生率遞減排序為高血壓、疲勞、腹瀉、關節痛/肌肉疼痛、食慾減退、體重減輕、噁心、口腔炎、頭痛、嘔吐、蛋白尿、肢端紅腫症(PPE)、腹部疼痛和發聲困難。最常見之嚴重不良反應(至少2%)為肺炎(4%)、高血壓(3%)和脫水(3%)。

接受Lenvima®治療之病人有68%因為不良反應導致降低劑量，Lenvima®治療組有18%病人因為不良反應導致停藥。最常見導致Lenvima®降低劑量之不良反應(至少10%)為高血壓(13%)、蛋白尿(11%)、食慾減退(10%)和腹瀉(10%)；最常見導致Lenvima®停藥之不良反應(至少1%)為高血壓(1%)和乏力(1%)。

表3列出於試驗雙盲期接受Lenvima®治療的病人，相較於接受安慰劑之病人，發生率較高的不良反應。

表3：在治療DTC的SELECT試驗中，兩組間病人發生率差異 $\geq 5\%$ 的所有等級或是 $\geq 2\%$ 的3級和4級之不良反應

不良反應	Lenvima® 24 mg N=261		安慰劑 N=131	
	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
血管				
高血壓 ^a	73	44	16	4
低血壓	9	2	2	0
胃腸消化系統				
腹瀉	67	9	17	0
噁心	47	2	25	1
口腔炎 ^b	41	5	8	0
嘔吐	36	2	15	0
腹部疼痛 ^c	31	2	11	1
便秘	29	0.4	15	1
口腔疼痛 ^d	25	1	2	0
口乾	17	0.4	8	0
消化不良	13	0.4	4	0
全身性				

表3：在治療DTC的SELECT試驗中，兩組間病人發生率差異 $\geq 5\%$ 的所有等級或是 $\geq 2\%$ 的3級和4級之不良反應

不良反應	Lenvima® 24 mg N=261		安慰劑 N=131	
	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
疲倦 ^e	67	11	35	4
周邊水腫	21	0.4	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/肌肉疼痛 ^f	62	5	28	3
代謝及營養方面				
食慾減退	54	7	18	1
體重減輕	51	13	15	1
脫水	9	2	2	1
神經系統				
頭痛	38	3	11	1
味覺異常	18	0	3	0
頭暈	15	0.4	9	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿	34	11	3	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	32	3	1	0
皮疹 ^g	21	0.4	3	0
禿髮	12	0	5	0
角化過度	7	0	2	0
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	31	1	5	0
咳嗽	24	0	18	0
流鼻血	12	0	1	0
精神方面				

表3：在治療DTC的SELECT試驗中，兩組間病人發生率差異 $\geq 5\%$ 的所有等級或是 $\geq 2\%$ 的3級和4級之不良反應

不良反應	Lenvima [®] 24 mg N=261		安慰劑 N=131	
	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
失眠	12	0	3	0
感染				
尿道感染	11	1	5	0
牙齒和口腔感染 ^h	10	1	1	0
心臟方面				
心電圖QT間隔延長	9	2	2	0
a. 包括高血壓、高血壓危象、舒張壓升高及血壓升高 b. 包括口瘡、口腔炎、舌炎、口腔潰瘍及黏膜發炎 c. 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部壓痛、上腹不適及胃腸疼痛 d. 包括口腔疼痛、舌痛及口咽痛 e. 包括乏力、疲勞和不適 f. 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、四肢疼痛、關節痛及肌肉疼痛 g. 包括斑疹、斑丘疹、全身皮疹和皮疹 h. 包括牙齦炎、口腔感染、腮腺炎、冠周炎、牙周炎、唾液腺炎、牙齒膿腫及牙齒感染				

接受Lenvima[®]治療之病人較安慰劑組之病人更常發生且發生率 $< 5\%$ 之臨床重要不良反應有肺栓塞(分別為3%(含致死通報)和2%)和顎骨壞死(分別為0.4%和0%)。

表4列出Lenvima[®]治療組病人發生率較高的檢驗數值異常且差異至少 $\geq 2\%$ 的第3-4級事件。

表4：在SELECT (DTC)臨床試驗中，Lenvima[®]治療組病人發生率較高的檢驗數值異常且差異 $\geq 2\%$ 的第3-4級事件^{a,b}

檢驗數值異常	Lenvima [®] 24 mg	安慰劑
	3-4級(%)	3-4級(%)
化學性		
低血鈣	9	2
低血鉀	6	1
天門冬氨酸轉胺酶(AST)升高	5	0
丙氨酸轉胺酶(ALT)升高	4	0

脂肪酶增加	4	1
肌酸酐增加	3	0
血液學		
血小板低下	2	0
a. 較基期至少增加1級 b. 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有1次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima [®] 治療組(n = 253-258)，安慰劑組(n = 129-131)。		

此外，超過5%接受Lenvima[®]治療的病人，檢驗數值異常(所有等級)，且發生率為安慰劑組病人的兩倍以上如下：低白蛋白血症、鹼性磷酸酶增加、低血鎂、低血糖、高膽紅素血症、高血鈣、高膽固醇血症、血清澱粉酶增加及高血鉀。

亞洲族群

表5列出於DTC第3期隨機分配臨床試驗中，白人(高加索人)及亞洲人重要不良事件的發生數及頻率(依白人發生頻率由高至低排列)。

表5：重要不良事件於白人及亞洲人(所有等級)				
	隨機分配接受Lenvatinib 24 mg 治療組		安慰劑組	
	白人(N=208) n (%)	亞洲人(N=46) n (%)	白人(N=103) n (%)	亞洲人(N=24) n (%)
高血壓	150 (72.1)	37 (80.4)	13 (12.6)	4 (16.7)
出血	68 (32.7)	22 (47.8)	20 (19.4)	4 (16.7)
蛋白尿	61 (29.3)	26 (56.5)	4 (3.9)	0
肢端紅腫症	55 (26.4)	28 (60.9)	1 (1.0)	0
肝臟相關不良事件	45 (21.6)	19 (41.3)	5 (4.9)	0
腎臟相關不良事件	30 (14.4)	6 (13.0)	3 (2.9)	0
低血鈣	26 (12.5)	6 (13.0)	0	0
QT間隔延長	17 (8.2)	6 (13.0)	0	2 (8.3)
動脈血管栓塞	13 (6.3)	1 (2.2)	2 (1.9)	1 (4.2)
心臟射出分率下降	11 (5.3)	2 (4.3)	1 (1.0)	0

其中，亞洲人發生頻率高於白人之不良事件包括出血、蛋白尿、肢端紅腫症、肝臟相關不良事件及QT間隔延長。肝臟相關不良事件於白人及亞洲人之間主要差異來自2項臨床檢驗數據：低白蛋白血症(白蛋白)及肝功能異常。

併用pembrolizumab，用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療(CLEAR試驗)

於CLEAR評估Lenvima[®]之安全性，將晚期腎細胞癌病人以1:1:1比例隨機分配至每日口服一次Lenvima[®] 20 mg併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg組(n = 352)、每日口服一次

Lenvima® 18 mg併用每日口服一次everolimus 5 mg組(n = 355)或每日口服一次sunitinib 50 mg(治療4周然後停藥2周)組(n = 340) [參閱12.2節]。所有Lenvima®併用pembrolizumab組的病人均以Lenvima® 20 mg開始治療。Lenvima合併pembrolizumab治療時間中位數為17.0個月(範圍：0.07-39.13個月)。

以Lenvima®併用pembrolizumab治療的病人有4.3%發生致死的不良反應，包括心跳呼吸停止(0.9%)、敗血症(0.9%)，及各一例(0.3%)的心律不整、自體免疫肝炎、呼吸困難、高血壓危象、血中肌酸酐增加、多重器官功能失調症候群、肌無力症、心肌炎、腎炎、肺炎、動脈瘤破裂和蜘蛛膜下腔出血。

接受Lenvima®併用pembrolizumab的病人有51%發生嚴重不良反應。發生在≥2%病人中的嚴重不良反應為出血事件(5%)、腹瀉(4%)、高血壓(3%)、心肌梗塞(3%)、肺炎(pneumonitis)(3%)、嘔吐(3%)、急性腎損傷(2%)、腎上腺機能不全(2%)、呼吸困難(2%)和肺炎(pneumonia)(2%)。

有37%的病人因不良反應而導致停用Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物，其中26%為停用Lenvima®，29%為停用pembrolizumab，13%為停用兩者藥物。最常導致停用Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物之不良反應(≥2%)為肺炎(3%)、心肌梗塞(3%)、肝毒性(3%)、急性腎損傷(3%)、皮疹(3%)和腹瀉(2%)。關於pembrolizumab停藥之相關資訊請參閱其仿單。

有78%的病人因不良反應而導致中斷Lenvima®、pembrolizumab或兩者藥物之治療，其中73%中斷Lenvima®，39%中斷兩者藥物。有69%的病人降低Lenvima®劑量。最常導致降低Lenvima®劑量或中斷治療之不良反應(≥ 5%)為腹瀉(26%)、疲倦(18%)、高血壓(17%)、蛋白尿(13%)、食慾減退(12%)、PPE(11%)、噁心(9%)、口腔炎(9%)、肌肉骨骼疼痛(8%)、皮疹(8%)、脂肪酶增加(7%)、腹部疼痛(6%)、嘔吐(6%)、ALT增加(5%)和澱粉酶增加(5%)。關於pembrolizumab中斷治療之相關資訊請參閱其仿單。

在CLEAR試驗中所發生的不良反應與實驗室檢驗異常分別摘列於表6與7。

表6：在治療RCC的CLEAR試驗中，Lenvima®併用pembrolizumab治療組及Sunitinib治療組之病人，發生率≥ 20%的不良反應

	Lenvima® 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
不良反應	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
全身性				
疲倦 ^a	63	9	56	8
胃腸消化系統				
腹瀉 ^b	62	10	50	6
口腔炎 ^c	43	2	43	2
噁心	36	3	33	1
腹部疼痛 ^d	27	2	18	1
嘔吐	26	3	20	1

表6：在治療RCC的CLEAR試驗中，Lenvima®併用pembrolizumab治療組及Sunitinib治療組之病人，發生率≥ 20%的不良反應

	Lenvima® 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
不良反應	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
便秘	25	1	19	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^e	58	4	41	3
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^f	57	1	32	0
血管				
高血壓 ^g	56	29	43	20
出血事件 ^h	27	5	26	4
代謝				
食慾減退 ⁱ	41	4	31	1
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^j	37	5	17	1
肢端紅腫症 ^k	29	4	38	4
呼吸道、胸部及縱膈				
發聲困難	30	0	4	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿 ^l	30	8	13	3
急性腎損傷 ^m	21	5	16	2
檢查				
體重減輕	30	8	9	0
肝膽系統				
肝毒性 ⁿ	25	9	21	5
神經系統				
頭痛	23	1	16	1

表6：在治療RCC的CLEAR試驗中，Lenvima®併用pembrolizumab治療組及Sunitinib治療組之病人，發生率≥ 20%的不良反應

	Lenvima® 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg N=352		Sunitinib 50 mg N=340	
不良反應	所有等級(%)	3-4級(%)	所有等級(%)	3-4級(%)
a. 包括乏力、疲勞、昏睡及不適 b. 包括腹瀉及腸胃炎 c. 包括口瘡、牙齦痛、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔不適、口腔黏膜水泡、口腔疼痛、口咽疼痛、咽炎及口腔炎 d. 包括腹部不適、腹痛、腹部僵硬、腹部壓痛、上腹不適、下腹痛及上腹痛 e. 包括關節痛、關節炎、背痛、骨痛、乳房疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌肉疼痛、頸部疼痛、非心因性胸痛、四肢疼痛及顎部疼痛 f. 包括甲狀腺功能低下、血中促甲狀腺激素增高及次發性甲狀腺功能低下 g. 包括原發性高血壓、血壓升高、舒張壓升高、高血壓、高血壓危象、高血壓性視網膜病變及血壓不穩定 h. 包括各種出血部位。有1位或以上受試者發生的出血部位包括：肛門出血、動脈瘤破裂、血泡、失血性貧血、血尿、導管處血腫、腦部微出血、結膜出血、挫傷、出血性腹瀉、泛發性血管內凝血、瘀斑 (ecchymosis)、流鼻血、眼睛出血、胃出血、出血性胃炎、牙齦出血、泌尿道出血、血胸、吐血、血腫、血便、血尿、咳血、痔瘡出血、瘀傷可能性增加、注射部位血腫、注射部位出血、腹腔內出血、下消化道出血、Mallory-Weiss 症候群、黑便、瘀點 (petechiae)、直腸出血、腎出血、腹膜後出血、小腸出血、指(趾)甲下之線狀出血、皮下血腫、硬腦膜下血腫、蜘蛛膜下腔出血、栓塞性血小板減少性紫癜、腫瘤出血、創傷性血腫及上消化道出血。 i. 包括食慾減退及易有飽足感 j. 包括生殖器皮疹、輸注部位皮疹、陰莖皮疹、會陰皮疹、皮疹、紅疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹及膿皰型皮疹。 k. 包括手掌紅斑、肢端紅腫症及足蹠紅斑 l. 包括血紅素尿、腎病症候群及蛋白尿 m. 包括急性腎損傷、氮血症、血中肌酸酐增加、肌酸酐腎清除率降低、高肌酸酐血症、腎衰竭、腎功能不全、少尿症、腎絲球過濾率降低及中毒性腎病變。 n. 包括丙氨酸轉胺酶升高、天門冬氨酸轉胺酶升高、血中膽紅素升高、藥物引起的肝損傷、肝臟酵素升高、肝衰竭、肝功能異常、肝細胞損傷、肝毒性、高膽紅素血症、高轉胺酶血症、免疫媒介肝炎、肝功能檢測升高、肝損傷、轉胺酶升高及γ-GT升高。				

接受Lenvima®併用pembrolizumab的病人發生之臨床相關不良反應(<20%)為心肌梗塞(3%)和心絞痛(1%)。

表7：在治療RCC的CLEAR試驗中，Lenvima®併用pembrolizumab治療之病人，檢驗數值異常發生率 $\geq 20\%$ (所有等級)或發生率 $\geq 3\%$ (第3-4級)的事件

	Lenvima® 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg		Sunitinib 50 mg	
檢驗數值異常 ^a	所有等級(%) ^b	3-4級(%) ^b	所有等級(%) ^b	3-4級(%) ^b
化學性				
高三酸甘油酯血症	80	15	71	15
高膽固醇血症	64	5	43	1
脂肪酶增加	61	34	59	28
肌酸酐增加	61	5	61	2
澱粉酶增加	59	17	41	9
天門冬氨酸轉胺酶(AS T)升高	58	7	57	3
高血糖	55	7	48	3
丙氨酸轉胺酶(ALT)升高	52	7	49	4
高血鉀	44	9	28	6
低血糖	44	2	27	1
低血鈉	41	12	28	9
白蛋白降低	34	0.3	22	0
鹼性磷酸酶升高	32	4	32	1
低血鈣	30	2	22	1
低血磷	29	7	50	8
低血鎂	25	2	15	3
肌酸磷酸激酶升高	24	6	36	5
高血鎂	23	2	22	3
高血鈣	21	1	11	1
血液學				
淋巴球減少	54	9	66	15
血小板低下	39	2	73	13

表7：在治療RCC的CLEAR試驗中，Lenvima[®]併用pembrolizumab治療之病人，檢驗數值異常發生率 $\geq 20\%$ (所有等級)或發生率 $\geq 3\%$ (第3-4級)的事件

	Lenvima [®] 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg		Sunitinib 50 mg	
檢驗數值異常 ^a	所有等級(%) ^b	3-4級(%) ^b	所有等級(%) ^b	3-4級(%) ^b
貧血	38	3	66	8
白血球減少	34	1	77	8
嗜中性白血球低下	31	4	72	16

a. 較基期至少增加1級

b. 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有1次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima[®]/pembrolizumab治療組(n = 343-349)，sunitinib組(n = 329-335)。

併用everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC) (Study 205)

於Study 205評估Lenvima[®]之安全性，將無法手術切除之晚期或轉移性腎細胞癌病人以1:1:1比例隨機分配至每日口服一次Lenvima[®] 18 mg併用每日口服一次everolimus 5 mg組(n = 51)、每日口服一次Lenvima[®] 24 mg組(n = 52)或每日口服一次everolimus 10 mg組(n = 50) [參閱12.2節]。資料亦包含試驗中接受Lenvima[®]併用everolimus治療劑量漸增部分的病人(n = 11)。

Lenvima[®]併用everolimus治療組之治療時間中位數為8.1個月，接受Lenvima[®]併用everolimus治療的62位病人中，年齡中位數為61歲，71%為男性，98%為白人。

Lenvima[®]併用everolimus治療組之病人中，最常見之不良反應($\geq 30\%$)發生率由高至低依序為腹瀉、疲倦、關節痛/肌肉疼痛、食慾減退、嘔吐、噁心、口腔炎、高血壓、週邊水腫、咳嗽、腹部疼痛、呼吸困難、皮疹、體重減輕、出血和蛋白尿。最常見之嚴重不良反應($\geq 5\%$)為腎衰竭(11%)、脫水(10%)、貧血(6%)、血小板低下(5%)、腹瀉(5%)、嘔吐(5%)和呼吸困難(5%)。

接受Lenvima[®]併用everolimus治療之病人有89%因為發生不良反應而導致降低劑量或中斷治療。最常見導致Lenvima[®]併用everolimus治療組降低劑量之不良反應($\geq 5\%$)為腹瀉(21%)、疲倦(8%)、血小板低下(6%)、嘔吐(6%)、噁心(5%)和蛋白尿(5%)。

Lenvima[®]併用everolimus治療組病人有29%因為發生不良反應而導致停藥。

表8列出Lenvima[®]併用everolimus治療組病人，發生率 $> 15\%$ 的不良反應。Study 205並非設計為證明和everolimus治療組相較，Lenvima[®]併用everolimus治療組的各項不良反應發生率之差異具顯著統計意義，與everolimus治療組相較之不良反應列於表8。

表8：在治療RCC的Study 205中，Lenvima[®]併用everolimus治療組病人，發生率> 15%的不良反應

不良反應	Lenvima [®] 18 mg併用everolimus 5 mg N=62		Everolimus 10 mg N=50	
	1-4級 (%)	3-4級 (%)	1-4級 (%)	3-4級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下	24	0	2	0
胃腸消化系統				
腹瀉	81	19	34	2
嘔吐	48	7	12	0
噁心	45	5	16	0
口腔炎 ^a	44	2	50	4
腹部疼痛 ^b	37	3	8	0
口腔疼痛 ^c	23	2	4	0
消化不良/胃食道逆流	21	0	12	0
便秘	16	0	18	0
全身性				
疲倦 ^d	73	18	40	2
周邊水腫	42	2	20	0
發熱/體溫升高	21	2	10	2
代謝及營養方面				
食慾減退	53	5	18	0
體重減輕	34	3	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/肌肉疼痛 ^e	55	5	32	0
骨骼肌性胸痛	18	2	4	0
神經系統				
頭痛	19	2	10	2

表8：在治療RCC的Study 205中，Lenvima®併用everolimus治療組病人，發生率> 15%的不良反應

不良反應	Lenvima® 18 mg併用everolimus 5 mg N=62		Everolimus 10 mg N=50	
	1-4級 (%)	3-4級 (%)	1-4級 (%)	3-4級 (%)
精神方面				
失眠	16	2	2	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿	31	8	14	2
腎衰竭 ^f	18	10	12	2
呼吸道、胸部及縱隔				
咳嗽	37	0	30	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	35	5	28	8
發聲困難	18	0	4	0
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^g	35	0	40	0
血管				
高血壓	42	13	10	2
出血事件 ^h	32	6	26	2
a. 包括口瘡性潰瘍、牙齦發炎、舌炎及口腔潰瘍 b. 包括腹部不適、胃腸疼痛、下腹痛及上腹痛 c. 包括牙齦痛、舌痛及口咽痛 d. 包括乏力、疲勞、昏睡和不適 e. 包括關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛及肌肉疼痛 f. 包括血中肌酸酐增加、血中尿素增加、腎肌酸酐清除率下降、毒性腎病、腎衰竭、急性腎衰竭及腎功能不全 g. 包括紅斑、紅疹、生殖器皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、膿疱型皮疹及敗血性皮疹 h. 包括出血性腹瀉、流鼻血、胃出血、關節積血、血腫、血尿、咳血、唇部出血、腎血腫及陰囊積血				

表9列出Lenvima®併用everolimus治療組病人，第3-4級檢驗數值異常發生率≥ 3%的事件。

表9：在治療RCC的Study 205中，Lenvima®併用everolimus治療組病人，第3-4級檢驗數值異常發生率≥3%的事件^{a,b}

檢驗數值異常	Lenvima® 18 mg 併用everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg
	3-4級(%)	3-4級(%)
化學性		
高三酸甘油酯血症	18	18
脂肪酶增加	13	12
高膽固醇血症	11	0
低血鈉	11	6
低磷酸鹽血症	11	6
高血鉀	6	2
低血鈣	6	2
低血鉀	6	2
天門冬氨酸轉胺酶(AST) 升高	3	0
丙氨酸轉胺酶(ALT) 升高	3	2
鹼性磷酸酶升高	3	0
高血糖	3	16
肌酸激酶增加	3	4
血液學		
淋巴球減少	10	20
貧血	8	16
血小板低下	5	0
a. 較基期至少增加1級 b. 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有1次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima®治療組(n = 62)，安慰劑組(n = 50)。		

肝細胞癌(HCC)

於治療HCC的REFLECT試驗中評估Lenvima®之安全性，將無法手術切除之肝細胞癌(HCC)病人以1:1比例隨機分配至Lenvima®組(n = 476)或sorafenib組(n = 475) [參閱12.3節]。

Lenvima®的劑量在基期體重≥ 60 kg的病人為每日口服一次12 mg，基期體重< 60 kg的病人為每

日口服一次8 mg。Sorafenib的劑量為每日服用二次400 mg。在Lenvima[®]治療組及sorafenib治療組分別有49%及32%病人之治療時間≥ 6個月。REFLECT試驗中接受Lenvima[®]治療的476位病人中，年齡中位數為63歲，85%為男性，28%為白人，70%為亞洲人。

Lenvima[®]治療組病人中，最常見之不良反應(≥ 20%)，由發生率高至低依序為高血壓、疲倦、腹瀉、食慾減退、關節痛/肌肉疼痛、體重減輕、腹部疼痛、肢端紅腫症、蛋白尿、發聲困難、出血事件、甲狀腺功能低下和嘔吐。

Lenvima[®]治療組病人中最常見之嚴重不良反應(≥ 2%)為肝性腦病變(5%)、肝衰竭(3%)、腹水(3%)和食慾減退(2%)。

接受Lenvima[®]治療之病人有62%因為發生不良反應而導致降低劑量或中斷治療。最常導致Lenvima[®]治療組降低劑量或中斷治療之不良反應(≥ 5%)為疲倦(9%)、食慾減退(8%)、腹瀉(8%)、蛋白尿(5%)、高血壓(6%)和肢端紅腫症(5%)。

Lenvima[®]治療組病人有20%因為發生不良反應而導致停藥。最常導致Lenvima[®]治療組停藥之不良反應(≥ 1%)為疲倦(1%)、肝性腦病變(2%)、高膽紅素血症(1%)和肝衰竭(1%)。

表10列出REFLECT試驗中，接受Lenvima[®]治療之病人，發生率≥ 10%的不良反應。REFLECT試驗並非設計為證明和sorafenib治療組相較，Lenvima[®]治療組的不良反應發生率之降低具顯著統計意義，與sorafenib治療組相較之不良反應列於表10。

表10：在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima[®]治療組之病人，發生率≥ 10%的不良反應

不良反應	Lenvima [®] 8 mg/12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	1-4級 (%)	3-4級 (%)	1-4級 (%)	3-4級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^a	21	0	3	0
胃腸消化系統				
腹瀉	39	4	46	4
腹部疼痛 ^b	30	3	28	4
噁心	20	1	14	1
嘔吐	16	1	8	1
便秘	16	1	11	0
腹水 ^c	15	4	11	3
口腔炎 ^d	11	0.4	14	1
全身性				
疲倦 ^e	44	7	36	6
發熱 ^f	15	0	14	0.2

表10：在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima®治療組之病人，發生率≥10%的不良反應

不良反應	Lenvima® 8 mg/12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	1-4級 (%)	3-4級 (%)	1-4級 (%)	3-4級 (%)
周邊水腫	14	1	7	0.2
代謝及營養方面				
食慾減退	34	5	27	1
體重減輕	31	8	22	3
肌肉骨骼及結締組織				
關節痛/ 肌肉疼痛 ^g	31	1	20	2
神經系統				
頭痛	10	1	8	0
腎臟及泌尿系統				
蛋白尿 ^h	26	6	12	2
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	24	0.2	12	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症	27	3	52	11
皮疹 ⁱ	14	0	24	2
血管				
高血壓 ^j	45	24	31	15
出血事件 ^k	23	4	15	4

a. 包括甲狀腺功能低下及血中促甲狀腺激素增高

b. 包括腹部不適、腹痛、腹部壓痛、上腹不適、胃腸疼痛、下腹痛及上腹痛

c. 包括腹水及惡性腹水

d. 包括口瘡性潰瘍、牙齦糜爛、牙齦潰瘍、舌炎、口腔潰瘍、口腔黏膜水泡及口腔炎

e. 包括乏力、疲勞、昏睡和不適

f. 包括體溫增高及發熱

g. 包括關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛及肌肉疼痛

表10：在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima®治療組之病人，發生率≥ 10%的不良反應

不良反應	Lenvima® 8 mg/12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	1-4級 (%)	3-4級 (%)	1-4級 (%)	3-4級 (%)
h. 包括蛋白尿、尿蛋白增加、出現尿蛋白 i. 包括紅斑、紅疹、剝脫性皮炎、生殖器皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、膿皰型皮疹及 皮疹 j. 包括舒張壓升高、血壓升高、高血壓及姿勢性高血壓 k. 包括各種出血術語。有5個或以上受試者發生的出血術語包括：流鼻血、血尿、牙齦出 血、咳血、食道靜脈曲張出血、痔瘡出血、口腔出血、直腸出血及上消化道出血				

表11列出在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima®治療組之病人，第3–4級檢驗數值異常發生率≥ 2%的事件。

表11：在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima®治療組之病人，第3–4級檢驗數值異常發生率≥ 2%的事件^{a,b}

檢驗數值異常	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
化學性		
r-麩胺醯轉移酶 (GGT) 升高	17	20
低血鈉	15	9
膽紅素升高	13	10
天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 升高	12	18
丙氨酸轉胺酶 (ALT) 升高	8	9
鹼性磷酸酶升高	7	5
脂肪酶增加	6	17
低血鉀	3	4
高血鉀	3	2
白蛋白降低	3	1
肌酸酐增加	2	2
血液學		
血小板低下	10	8

表11：在治療HCC的REFLECT試驗中，Lenvima[®]治療組之病人，第3–4級檢驗數值異常發生率≥2%的事件^{a,b}

檢驗數值異常	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
淋巴球減少	8	9
嗜中性白血球低下	7	3
貧血	4	5

a. 較基期至少增加1級

b. 檢驗數值異常百分比是根據各檢驗項目具有基期檢驗數值並至少有1次基期後檢驗數值的病人數。Lenvima[®]治療組(n = 278-470)，安慰劑組(n = 260-473)。

子宮內膜癌(EC)

於多中心、開放性、隨機分配(1：1)、活性對照試驗(Study 309)中，以827位晚期子宮內膜癌病人為對象，其先前曾經以任何形式(包括前導性(neoadjuvant)治療和輔助性(adjuvant)治療)接受過至少一種含鉑類化學藥物治療，評估Lenvima[®]併用pembrolizumab治療的安全性。排除有自體免疫疾病或有免疫抑制需要的病況之病人。病人接受每日口服一次Lenvima[®] 20 mg併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg (n= 406)、或接受試驗主持人所選擇的治療(n=388)，包括每3週給予一次doxorubicin 60 mg/m²、或每週給予一次paclitaxel 80 mg/m²，治療3週/休息1週[參閱12.4節]。

治療時間中位數為7.6個月(範圍：1天至26.8個月)。Lenvima[®]的暴露時間中位數為6.9個月(範圍：1天至26.8個月)。Pembrolizumab持續使用最長24個月，而Lenvima[®]可持續使用超過24個月。

接受Lenvima[®]治療之病人有66.5%因為發生不良反應而導致降低劑量。因任何原因首次降低劑量的中位時間為1.9個月(範圍：0.1至22.8個月)。Lenvima[®]的每日平均劑量中位數為13.8 mg(範圍：3至20 mg)。

以Lenvima[®]併用pembrolizumab治療的病人有5.7%發生致死的不良反應，包括肺炎、急性腎損傷、急性心肌梗塞、腦血管意外、結腸炎、食慾減退、腸穿孔、下胃腸道出血、惡性胃腸道阻塞、多重器官功能衰竭、骨髓增生不良症候群、肺栓塞、右心室功能障礙、尿毒症和陰道出血。接受Lenvima[®]併用pembrolizumab的病人有53%發生嚴重不良反應。發生在≥3%病人中的嚴重不良反應為高血壓(4.2%)和泌尿道感染(3.2%)。

有30%病人因不良反應(第1-4級)停用Lenvima[®]、pembrolizumab，其中27%為停用Lenvima[®]，11%為停用兩者藥物。最常導致停用Lenvima[®]之不良反應(≥2%)為高血壓(2%)、虛弱(1.7%)、食慾減退(1.5%)、體重減輕(1.5%)、腹瀉(1.2%)、蛋白尿(1.2%)、腸阻塞(1%)和嘔吐(1%)。關於pembrolizumab停藥之相關資訊請參閱其仿單。

有69%的病人因不良反應而導致中斷Lenvima[®]、pembrolizumab或兩者藥物之治療，其中59%中斷Lenvima[®]，31%中斷兩者藥物。最常導致Lenvima[®]中斷治療之不良反應(≥2%)為高血壓(11.1%)、腹瀉(10.6%)、蛋白尿(5.9%)、嘔吐(5.4%)、食慾減退(4.9%)、疲勞(4.2%)、噁心(3.4%)、丙氨酸轉胺酶增加(3.0%)、泌尿道感染(2.7%)、腹痛(2.5%)、體重減輕(2.5%)、虛弱(2.2%)、甲狀腺功能低下(2.0%)和天門冬氨酸轉胺酶增加(2.0%)。關於pembrolizumab中斷治療之相關資訊請參閱其仿單。

表12和表13分別列出Study 309中Lenvima[®]併用pembrolizumab的病人之不良反應和檢驗數值

異常。

表12：在治療EC的Study 309中，Lenvima®併用pembrolizumab治療之病人，發生率≥ 20%的不良反應

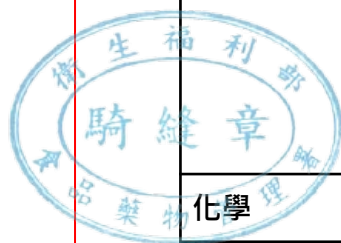
不良反應	Lenvima® 20 mg併用Pembrolizumab 20 0 mg N=406		Doxorubicin或 Paclitaxel N=388	
	所有級別 ^a (%)	3-4級 (%)	所有級別 ^a (%)	3-4級 (%)
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^b	69	1	1	0
血管				
高血壓 ^c	65	38	6	2
出血事件 ^d	24	2	13	1
一般				
疲倦 ^e	59	11	54	7
胃腸消化系統				
腹瀉 ^f	54	8	21	2
噁心	50	3	46	1
嘔吐	37	3	21	2
口腔炎 ^g	35	3	25	1
腹痛 ^h	33	3	21	2
便秘	26	1	25	1
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疾病 ⁱ	52	5	26	1
代謝				
食慾減退 ^j	45	8	21	1
檢查				
體重減輕	34	10	6	0
腎臟及泌尿系統				

蛋白尿 ^k	30	5	3	0
感染				
泌尿道感染 ^l	29	5	12	1
神經系統				
頭痛	25	<1	9	0
呼吸道、胸部及縱隔				
發聲困難	23	0	1	0
皮膚及皮下組織				
肢端紅腫症 ^m	22	3	1	0
皮疹 ⁿ	20	2	4	0

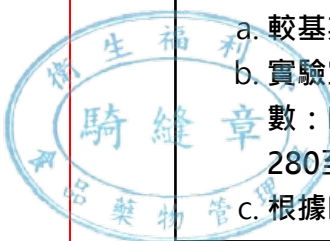
- a. 依據NCI CTCAE v4.03分級
- b. 包括甲狀腺功能低下、血中促甲狀腺激素增加、甲狀腺炎、原發性甲狀腺功能低下和次發性甲狀腺功能低下
- c. 包括高血壓、血壓升高、高血壓危象、次發性高血壓、血壓異常、高血壓性腦病變和血壓波動
- d. 包括鼻出血、陰道出血、血尿、牙齦出血、子宮不定期出血、直腸出血、挫傷、便血、腦出血、結膜出血、胃腸道出血、咳血、泌尿道出血、下消化道出血、口腔出血、瘀點 (petechiae)、子宮出血、肛門出血、血泡、眼部出血、血腫、顱內出血、出血性中風、注射部位出血、黑便、紫癍、造口部位出血、上消化道出血、傷口出血、血尿陽性、性交出血、瘀斑 (ecchymosis)、吐血、皮下出血、肝血腫、注射部位瘀傷、腸出血、喉出血、肺出血、硬膜下血腫、臍帶出血和血管針刺部位瘀傷
- e. 包括疲勞、虛弱、不適和嗜睡
- f. 包括腹瀉和腸胃炎
- g. 包括口腔炎、黏膜發炎、口咽痛、口瘡、口腔潰瘍、唇炎、口腔黏膜紅斑和舌頭潰瘍
- h. 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、胃腸道疼痛、腹部壓痛和上腹部不適
- i. 包括關節痛、肌痛、背痛、四肢疼痛、骨痛、頸部疼痛、肌肉骨骼疼痛、關節炎、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、下顎疼痛
- j. 包括食慾減退及易有飽足感
- k. 包括蛋白尿、尿蛋白陽性、血紅素尿
- l. 包括泌尿道感染、膀胱炎和腎盂腎炎
- m. 包括肢端紅腫症、手掌紅斑、足底紅斑和皮膚反應
- n. 包括皮疹、斑丘疹、癢疹、紅疹、斑疹、膿疱型皮疹、丘疹、水泡疹和用藥部位皮疹

表13：在治療EC的Study 309中，Lenvima[®]併用pembrolizumab治療之病人，較基期惡化^a之檢驗數值異常，其發生率≥ 20%(所有等級)或發生率≥ 3%(第3–4級)

臨床實驗室檢驗 ^b	Lenvima [®] 20 mg併用Pembrolizumab 200 mg	Doxorubicin或Paclitaxel
----------------------	--	------------------------



	N=406		N=388	
	所有級別 ^c %	3-4級 %	所有級別 %	3-4級 %
化學				
高三酸甘油酯血症	69	7	43	2
低白蛋白血症	61	3	42	2
天門冬氨酸轉胺酶(AST)增加	58	9	22	1
高血糖	57	8	45	4
低血鎂	54	7	33	4
丙氨酸轉胺酶(ALT)增加	53	8	21	1
高膽固醇血症	53	3	22	1
低血鈉	47	14	27	7
鹼性磷酸酶升高	43	4	19	1
低血鈣	40	4	20	2
脂肪酶增加	35	14	12	4
肌酸酐增加	35	4	17	2
低血鉀	34	11	23	5
低血磷	25	8	18	4
澱粉酶增加	25	7	7	1
高血鉀	24	2	13	2
肌酸激酶增加	20	3	6	0
膽紅素增加	19	3	6	2
血液學				
淋巴球減少	51	17	65	22
血小板低下	51	7	30	5
貧血	50	8	84	16
白血球減少	44	3	83	42
嗜中性白血球低下	33	6	75	57

- 
- a. 較基期至少增加1級
 - b. 實驗室異常的百分比是根據具有每個參數的基線值和至少一個基線後實驗室測量值的病人數：LENVIMA/pembrolizumab (範圍：312至404位病人)和doxorubicin或paclitaxel (280至380位病人)。
 - c. 根據NCI CTCAE v4.03分級

8.3 上市後經驗

下列不良反應是在Lenvima[®]上市後發現的。因為這些自願性通報的不良反應是來自未知人數的群體，無法確切評估其發生率或與藥物的因果關係。

胃腸消化系統：胰臟炎、澱粉酶增加

全身性：傷口癒合功能受損

肝膽系統：膽囊炎

腎臟及泌尿系統：腎病症候群

血管：動脈(包括主動脈)瘤、剝離及破裂

- 曾有病人(無論是否具有高血壓病史)使用全身性投予之血管內皮生長因子(VEGF)路徑抑制劑類藥品後發生動脈瘤(含破裂)和/或動脈剝離的案例報告。於開始使用此類藥品前應審慎考量病人是否具相關風險因子如高血壓或動脈瘤病史等。

9 過量

由於lenvatinib對於血漿蛋白有高度結合力，因此可預期無法以透析排除[參閱11節]。曾發生病人口服Lenvima[®]單一劑量120 mg因而多重器官衰竭導致死亡。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lenvatinib是一種激酶抑制劑，會抑制血管內皮生長因子(VEGF)受體VEGFR1 (FLT1)、VEGFR2 (KDR)和VEGFR3 (FLT4)之激酶活性。除了抑制一般細胞功能外，lenvatinib還會抑制促病理性血管增生、腫瘤生長和癌症惡化相關之激酶活性，包括纖維母細胞生長因子(FGF)受體FGFR1、2、3、4；血小板衍生生長因子受體(PDGFR α)、KIT和RET。Lenvatinib在依賴FGFR訊息活化的肝細胞株中具有抗增生的活性，同時抑制FGF受體2 α 受質(FRS2 α)之磷酸化。

在同源小鼠腫瘤模式中，lenvatinib會減少腫瘤關聯性巨噬細胞，增加活化的毒殺性T細胞，並顯示lenvatinib併用抗PD-1單株抗體比單獨使用其中任一治療的抗腫瘤活性更強。

Lenvatinib與everolimus的併用能增強抗血管新生及抗腫瘤的效果，其效果在體外試驗中能減少人類內皮細胞的增生、血管生成及VEGF的訊息傳遞，以及在小鼠異種移植研究模型中，合併使用比單獨使用更縮小人類腎細胞癌的腫瘤體積而得以證實。

10.2 藥效藥理特性

暴露量與反應關係

在一項多中心、隨機分配(1:1)、雙盲試驗中，以152位放射性碘治療無效之分化型甲狀腺癌病人為對象，在18 mg (建議劑量24 mg的0.75倍)和24 mg劑量範圍間觀察到客觀反應率的劑量與反應關係。在lenvatinib建議劑量下觀察到較高的客觀反應率。

在相同劑量範圍間則未觀察到不良反應、嚴重不良反應、導致停用試驗藥物的不良反應和導致

中斷試驗藥物治療的不良反應的劑量與反應關係。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力受損

Lenvatinib未進行致癌性試驗。Lenvatinib mesilate於體外細菌回復突變(Ames)試驗中未發現致突變性。Lenvatinib於小鼠體外之淋巴瘤胸腺核苷激酶(lymphoma thymidine kinase assay)試驗及大鼠體內之骨髓微核試驗(micronucleus assay)中不會造成染色體斷裂。

未於動物進行特定試驗評估lenvatinib對生育力的影響。然而，以大鼠、猴子及犬為對象進行的一般毒理試驗顯示lenvatinib可能會損害生育力。雄犬於lenvatinib暴露量約相當於0.02至0.09倍(依每日一次24 mg臨床建議劑量之AUC計算)時，會造成睪丸生精上皮(seminiferous epithelium)細胞減少及副睪丸生精上皮細胞剝離。猴子及大鼠於暴露量分別為0.2至0.8倍和10至44倍(依每日一次24 mg臨床建議劑量之AUC計算)時，會造成卵巢濾泡閉鎖。此外，猴子在lenvatinib暴露量低於每日一次24 mg人體臨床建議劑量時，發生月經週期下降。

11 藥物動力學特性

對有固態腫瘤之病人投予單一劑量和多劑量之Lenvima® 每日一次，於3.2 mg(臨床建議劑量24 mg之0.1倍)至32 mg (臨床建議劑量24 mg之1.33倍)的劑量範圍內，lenvatinib最大血中濃度(C_{max})和濃度-時間曲線下面積(AUC)隨投予劑量成比例增加，蓄積指數(accumulation index)中位數為0.96 (20 mg)至1.54 (6.4 mg)。

吸收

通常在給藥後1至4小時到達血漿最高濃度 (T_{max})。

食物影響

高脂肪飲食(約900卡路里，其中55%來自脂肪，15%來自蛋白質及30%來自碳水化合物)不影響吸收程度，但會減慢吸收速率並延後T_{max}中位數 2至4小時。

分佈

Lenvatinib在濃度0.3至30 µg/mL於體外與人類血漿蛋白之結合率為98%至99%。Lenvatinib在濃度0.1至10 µg/mL於體外之全血與血漿之濃度比為0.59至0.61。在肝功能不全、腎功能不全和相匹配的健康受試者血漿中觀察到與lenvatinib濃度(0.2至1.2 µg/mL)無關之相似的血漿蛋白結合率(97%至99%)。

排除

Lenvatinib之末相排除半衰期約28小時。

代謝

Lenvatinib在人體內的主要代謝途徑可分為酵素(CYP3A和乙醛氧化酶)和非酵素方式。

排泄

單次投予放射性標記之lenvatinib，10天後約分別有64%和25%的放射性標記排除於糞便和尿液中。

特殊族群

年齡、性別和種族對擬似口服清除率(CL/F)無顯著影響。

腎功能不全之病人

對輕度(CL_{cr} 60-89 mL/min)、中度(CL_{cr} 30-59 mL/min)和重度(CL_{cr} < 30 mL/min)腎功能不全受試者給予24 mg單一劑量後，與健康受試者比較以評估lenvatinib的藥動學。未對末期腎臟病病人進行研究。腎功能不全受試者之AUC_{0-inf}與健康受試者相似。

肝功能不全之病人

對輕度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝功能不全受試者投予Lenvima® 10 mg單一劑量後

· 評估lenvatinib之藥動學。對重度肝功能不全(Child-Pugh C)受試者投予5 mg單一劑量後評估其藥動學。與肝功能正常之病人比較，輕度、中度和重度肝功能不全受試者依劑量校正的lenvatinib AUC_{0-inf}分別為119%、107%和180%。

輕度肝功能不全之HCC病人的lenvatinib擬似口服清除率(apparent oral clearance)與中度肝功能不全之HCC病人相似。

體重

在REFLECT試驗中，體重< 60 kg使用起始劑量8 mg和體重≥ 60 kg使用起始劑量12 mg的HCC病人，兩組lenvatinib暴露量相當。

藥物交互作用試驗

其他藥物對lenvatinib之影響

CYP3A、P-gp和BCRP抑制劑：Ketoconazole (每日400 mg持續給予18天)會增加lenvatinib (於第5天給予5 mg單一劑量)之AUC 15%及C_{max} 19%。

P-gp抑制劑：Rifampicin (600 mg單一劑量)會增加lenvatinib (24 mg單一劑量)之AUC 31%及C_{max} 33%。

CYP3A和P-gp誘導劑：Rifampicin (每日600 mg持續給予21天)會減少lenvatinib (於第15天給予單一劑量24 mg)之AUC 18%，而C_{max}則無變化。

群體藥物動力學分析顯示，everolimus和pembrolizumab均不會顯著的影響lenvatinib之藥物動力學。

運輸蛋白之體外試驗：Lenvatinib是P-gp和BCRP之受質，但不是有機陰離子運輸蛋白(OAT)1、OAT3、有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1、OATP1B3、有機陽離子運輸蛋白(OCT) 1、OCT2、多重藥物及毒素排除蛋白1 (MATE)1、MATE2-K或膽鹽輸出幫浦(BSEP)之受質。

Lenvatinib對其他藥物之影響：

CYP2C8受質：Lenvatinib和repaglinide之間無預計顯著的藥物交互作用風險。

CYP3A4受質：Lenvatinib與midazolam併用對於midazolam之藥物動力學無臨床相關影響。

群體藥物動力學分析顯示，lenvatinib不會顯著影響everolimus抑或是pembrolizumab之藥物動力學。

CYP或UDP-葡萄糖醛酸轉移酶(UDP-glucuronosyl-transferase, UGT)受質之體外試驗

：Lenvatinib會抑制CYP2C8、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A。

Lenvatinib不會抑制CYP2A6和CYP2E1。Lenvatinib會誘導CYP3A，但不會誘導CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6和CYP2C9。

Lenvatinib於體外會抑制UGT1A1、UGT1A4和UGT1A9，但根據酶在胃腸道組織中的表現

，lenvatinib於體內可能只會抑制UGT1A1。Lenvatinib不會抑制UGT1A6、UGT2B7或乙醛氧化酶

。Lenvatinib不會誘導UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9或UGT2B7。

藥物運輸蛋白系統受質之體外試驗：

Lenvatinib於體內並無抑制MATE1、MATE2-K、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、BSEP、OATP1B1或OATP1B3之能力。

12 臨床試驗資料

12.1 分化型甲狀腺癌 (DTC)

一項多中心、隨機分配(2:1)、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(SELECT NCT01321554)，以392位局部復發或轉移性放射性碘治療無效之分化型甲狀腺癌病人為對象，且經由獨立放射審查其放射



影像，確認隨機分配前12個月內疾病已惡化。放射性碘(RAI)治療無效之定義為一個或多個可測量病灶以RAI掃描未攝入碘，亦或雖然攝入碘並使用放射碘(RAI)治療12個月內仍惡化，或累積RAI活性 > 600 mCi或22 GBq，並且最後一次劑量於進入試驗至少6個月前投予。病人隨機分配至接受Lenvima® 24 mg每日一次(n = 261)或安慰劑(n = 131)直到疾病惡化。隨機分配是依據地理區域，先前的VEGF/VEGFR標靶治療和年齡分層。主要療效指標是藉由盲性且獨立放射影像檢查依固態腫瘤評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1版判定之無惡化存活期(PFS)。病人退出試驗的隨機分配期之前，須經由獨立審查確認其疾病惡化。其他療效指標包括客觀反應率(ORR)和整體存活期(OS)。安慰劑組的病人經由獨立審查確認疾病惡化時，可使用lenvatinib治療。

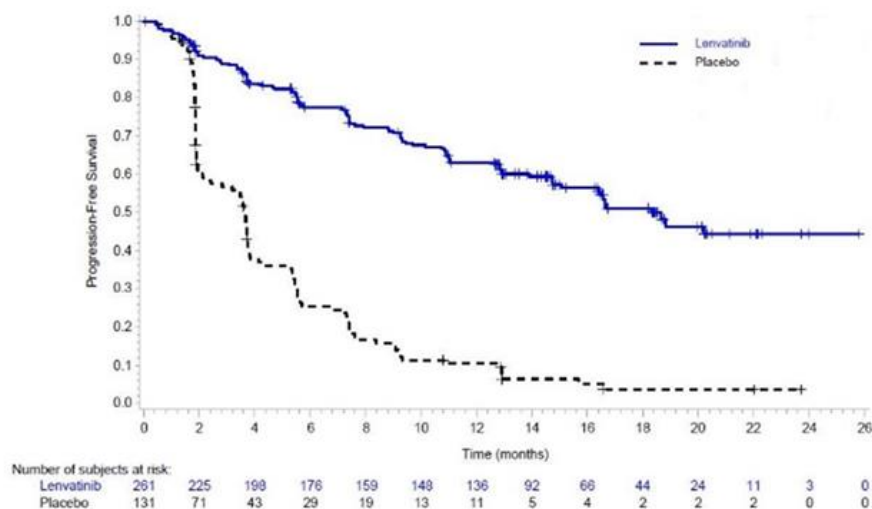
392位隨機分組之病人中，51%為男性，年齡中位數為63歲，40%年齡為65歲或以上，79%為白人，54%病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)表現狀態(PS)評分為0，24%先前接受過1次VEGF/VEGFR標靶治療。99%的病人出現轉移現象：肺89%，淋巴結52%，骨骼39%，肝臟18%，及腦4%。依組織學診斷分為乳突性甲狀腺癌(66%)及濾泡性甲狀腺癌(34%)，而濾泡性甲狀腺癌中包括44% Hürthle細胞和11%透明細胞等亞型。Lenvima®組病人中，有67%以任一種RAI掃描顯示未攝入碘，而安慰劑組則是77%。此外，59%的Lenvima®組病人和61%的安慰劑組病人，依據RECIST 1.1於先前¹³¹I治療的12個月內惡化；19.2%的Lenvima®組病人和17.6%的安慰劑組病人，先前接受¹³¹I累積活性 > 600 mCi或22 GBq，並且最後一次劑量於進入試驗至少6個月前投予。進入試驗前之累積RAI活性中位數為350mCi (12.95 GBq)。

與安慰劑組病人比較，Lenvima®治療組病人無惡化存活期(PFS)之延長有顯著統計意義(表14及圖1)。確認疾病惡化後，隨機分配至安慰劑組的病人中有83%交叉分配至接受Lenvima®開放性治療。

表14：在SELECT試驗中，分化型甲狀腺癌之療效結果		
	Lenvima® N = 261	安慰劑 N = 131
無惡化存活期(PFS) ^a		
事件數(%)	107 (41)	113 (86)
疾病惡化	93 (36)	109 (83)
死亡	14 (5)	4 (3)
PFS月數中位數 (95% CI)	18.3 (15.1, NE)	3.6 (2.2, 3.7)
風險比 (95% CI) ^b	0.21 (0.16, 0.28)	
P值 ^c	<0.001	
客觀反應率 ^a		
客觀反應率	65%	2%
(95% CI)	(59%, 71%)	(0%, 4%)
完全反應	2%	0%

部分反應	63%	2%
P值 ^d	<0.001	
整體存活期(OS) ^e		
死亡數(%)	71 (27)	47 (36)
OS月數中位數 (95% CI)	NE (22.1, NE)	NE (20.3, NE)
風險比 (95% CI) ^b	0.73 (0.50, 1.07)	
P值 ^b	0.10	
a. 獨立放射影像檢查 b. Cox比例風險模型評估是依地區(歐洲vs北美vs其他)・年齡組(≤ 65歲vs > 65歲)和先前的VEGF/VEGFR標靶治療(0次vs 1次)分層 c. 對數等級檢定是依地區(歐洲vs北美vs其他)・年齡組(≤ 65歲vs > 65歲)和先前的VEGF/VEGFR標靶治療(0次vs 1次)分層 d. Cochran-Mantel-Haenszel卡方檢定 e. NE = 未評估		

圖1：SELECT試驗中無惡化存活期Kaplan-Meier曲線



12.2 腎細胞癌(RCC)

併用pembrolizumab・用於晚期腎細胞癌(RCC)的第一線治療(CLEAR試驗)

在一項多中心、開放性、隨機分配試驗(CLEAR; NCT02811861)中，針對1069位具亮細胞部分(Clear cell component)的晚期腎細胞癌病人之第一線治療，評估Lenvima[®]併用pembrolizumab之療效。病人的收錄不受PD-L1腫瘤表現狀態限制。排除有自體免疫疾病或有免疫抑制需要的病況之病人。隨機分配依地理區域(北美和西歐vs.其他地區)及史隆凱特林紀念癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center・MSKCC)預後分組(有利的(favorable)、中等的(intermediate)及劣等的(poor)風險)分層。

病人隨機分配至每日口服一次Lenvima[®] 20 mg併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg組(n=355)、或每日口服一次Lenvima[®] 18 mg併用每日口服一次everolimus 5 mg組

(n=357)、或每日口服一次sunitinib 50 mg (治療4周後停藥2周)組(n=357)。持續治療直到發生無法接受之毒性或試驗主持人認定並經由獨立影像審查委員會(IRC)依RECIST 1.1確認之疾病惡化。

在依RECIST定義之疾病惡化後，若病人臨床表現穩定並經試驗主持人考量具臨床效益，則可允許使用Lenvima®併用pembrolizumab。Pembrolizumab可持續使用最長24個月

；Lenvima®可持續使用超過24個月。在基期時進行腫瘤狀態評估，然後每8週評估一次。

整體臨床試驗的族群特性為：年齡中位數為62歲(範圍：29-88歲)，其中42%為65歲或以上

；75%為男性；74%為白人、21%為亞洲人、1%為黑人、2%為其他種族；18%和82%的病人

於基期的KPS分別為70-80和90-100；依國際轉移性腎細胞癌聯合資料庫(International Metastatic RCC Database Consortium; IMDC)風險等級分類之病人分布33%為有利的

(favorable)、56%為中等的(intermediate)及10%為劣等的(poor)；依MSKCC風險等級分類

27%為有利的(favorable)、64%為中等的(intermediate)及9%為劣等的(poor)；病人常見的轉移

部位為肺臟(68%)、淋巴結(45%)和骨頭(25%)。

主要療效指標為獨立影像審查委員會(IRC)依RECIST 1.1評估之PFS。次要評估指標包括OS和

ORR。在預先訂定的期中分析結果顯示，相較於sunitinib，Lenvima®併用pembrolizumab在

PFS、OS、ORR具有統計上顯著的改善(中位整體存活追蹤時間為26.6個月)。在觀察到預定執行

最終分析的預計死亡人數304例死亡時，進行了更新的OS分析(中位整體存活追蹤時間為

49.4個月)。CLEAR試驗的療效結果總結請參閱表15及圖2、圖3。

表15：以獨立影像審查委員會評估腎細胞癌的療效結果 (CLEAR試驗)		
評估指標	LENVIMA 20 mg 併用Pembrolizu mab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357
無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	160 (45%)	205 (57%)
疾病惡化	145 (41%)	196 (55%)
死亡	15 (4%)	9 (3%)
PFS月數中位數 (95% CI) ^a	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.39 (0.32, 0.49)	
P值 ^c	<0.0001	
整體存活期 (OS)		
死亡數 (%)	80 (23%)	101 (28%)
OS月數中位數 (95% CI)	NR (33.6, NE)	NR (NE, NE)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.66 (0.49, 0.88)	
P值 ^c	0.0049	

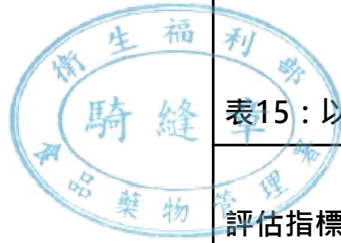
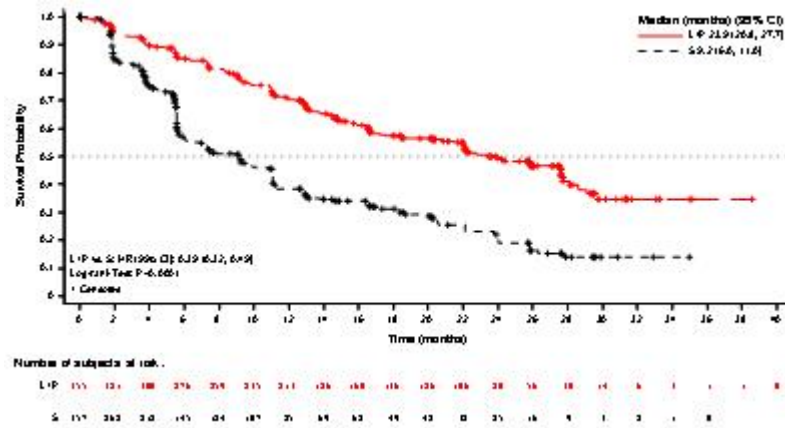


表15：以獨立影像審查委員會評估腎細胞癌的療效結果 (CLEAR試驗)

評估指標	LENVIMA 20 mg 併用Pembrolizu mab 200 mg N=355	Sunitinib 50 mg N=357
更新的整體存活期 (OS)		
死亡數 (%)	149 (42%)	159 (45%)
OS月數中位數 (95% CI)	53.7 (48.7, NE)	54.3 (40.9, NE)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.79 (0.63, 0.99)	
客觀反應率(已確認)		
客觀反應率 (%)	252 (71%)	129 (36%)
(95% CI)	(66, 76)	(31, 41)
完全反應 (%)	16%	4%
部分反應 (%)	55%	32%
P值 ^d	<0.0001	
腫瘤評估依據RECIST 1.1。客觀反應率只納入已確認之反應。 數據截止日：2020年8月28日，更新的OS數據截止日：2022年7月31日 CI = 信賴區間; NE= 無法估算; NR= 未達到 a. 四分位數是依據Kaplan-Meier method b. 風險比是依據Cox Proportional Hazards Model，以治療組別為因子。Ties是使用Efron method。 c. 在IxRS依地理區域(區域1：西歐和北美，區域2：其他地區)及MSKCC預後分組(有利的、中等的及劣等的風險)分層。雙邊分析的p值依照stratified log-rank test. d. Nominal p-value。在先前預定的ORR最終分析中(中位追蹤時間17.3個月)，相較於sunitinib，Lenvima[®]併用pembrolizumab具有統計上顯著的優勢 (勝算比: 3.84 (95% CI: 2.81, 5.26)，p值 <0.0001)。		

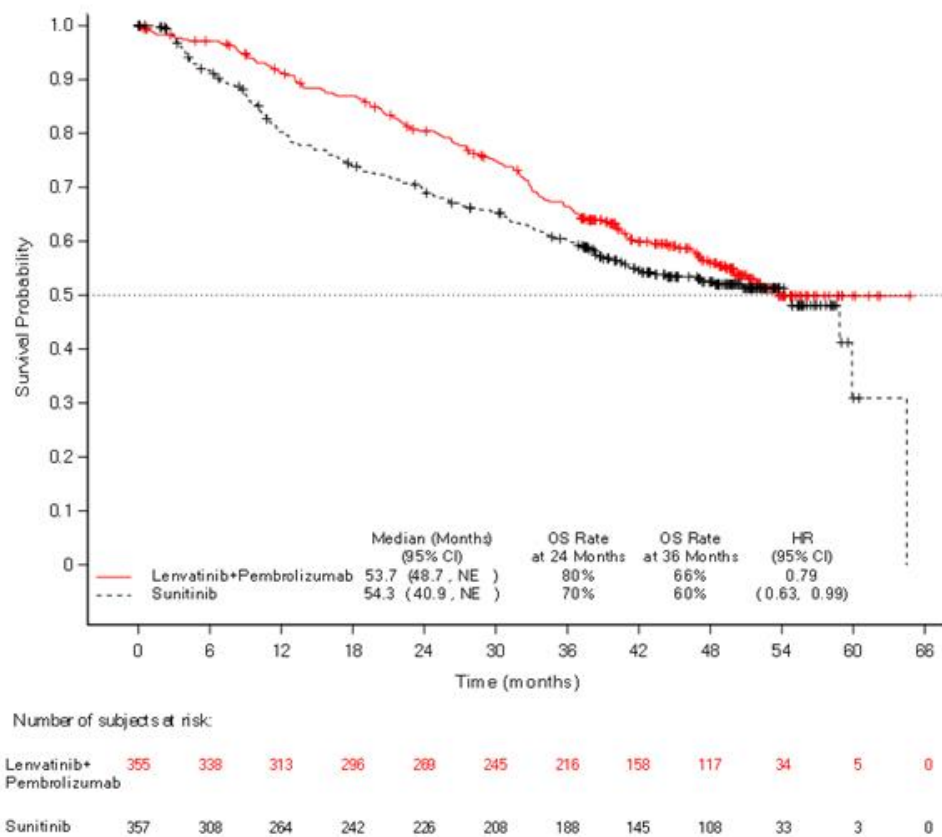
圖2：CLEAR試驗中無惡化存活期Kaplan-Meier 曲線



L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib.

數據截止日：2020年8月28日

圖3：CLEAR試驗中更新的整體存活期Kaplan-Meier曲線*



L+P = Lenvatinib + Pembrolizumab; S = Sunitinib. NE = Not estimable.

數據截止日：2022年7月31日

*依據計畫書訂定的最終分析。

KEYNOTE-B61

KEYNOTE-B61 (NCT04704219) 是一項多中心、單臂試驗，納入了160名晚期/轉移性非亮細胞腎細胞癌病人，研究以Lenvima[®]與pembrolizumab併用作為第一線治療的療效。這項試驗排除患有活動性自體免疫疾病或需要免疫抑制劑治療的病人。

病人接受每天口服一次Lenvima[®] 20 毫克，且合併每6週一次的pembrolizumab 400 毫克，pembrolizumab最多持續 24 個月或直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化。

Lenvima®可在滿24個月後繼續作為單一療法，直到出現無法接受的毒性反應或疾病惡化。在出現符合 RECIST 定義的疾病惡化後，如果試驗主持人認為病人仍可獲得臨床效益，則允許繼續以Lenvima®併用pembrolizumab治療。

在接受治療的158名病人中，其基期特徵為：年齡中位數為60歲（範圍：24至87歲）；男性佔71%；白人佔86%，亞洲人佔8%，黑人佔3%；病人基期KPS為70至80佔22%，為90至100佔78%；組織學亞型為59%乳頭狀、18%嫌色型、4%易位型、<1%髓質型、13%未分類和6%其他類型；根據IMDC風險等級分類的病人分佈情形為35%低風險(favorable)、54%中度(intermediate)和10%高風險(poor)。病人常見的轉移部位包括淋巴結（65%）、肺臟（35%）、骨頭（30%）和肝臟（21%）。

主要的療效評估指標是由獨立中央影像評估委員會（BICR）依 RECIST 1.1 評估的 ORR。其他療效評估指標包含由BICR依RECIST 1.1 評估之DOR療效結果總結請參閱表16。

表 16: 試驗KEYNOTE-B61的療效結果

療效指標	Lenvima® 20 mg 併用 每六週一次的 pembrolizumab 400 mg n=158
客觀反應率 (已確認)	
ORR (95% CI)	51% (43, 59)
完全反應	8%
部分反應	42%
療效反應持續時間*	
中位數(月) (範圍)	19.5 (1.5+, 23.5+)

CI = 信賴區間

* 依據Kaplan-Meier估算法

+ 表示療效反應仍在持續中

併用everolimus，用於先前曾經接受過治療的晚期腎細胞癌(RCC) (Study 205)

在一項多中心、隨機分配(1:1:1)之臨床試驗中(Study 205; NCT01136733)，以153位先前接受過抗血管新生治療之晚期或轉移性腎細胞癌病人為對象。病人以1:1:1隨機分配至接受

Lenvima® 18 mg 每日口服一次併用everolimus 5 mg每日口服一次、Lenvima® 24 mg每日口服一次或everolimus 10 mg每日口服一次之治療。病人須經組織學明確認為亮細胞腎細胞癌且ECOG PS 0或1。病人依據血色素值 (男性：≤或> 13 g/dL；女性：≤或> 11.5 g/dL)及校正血清鈣(≥ 10 mg/dL vs. < 10 mg/dL)分層。主要療效指標是試驗主持人依RECIST 1.1版判定之無惡化存活期。

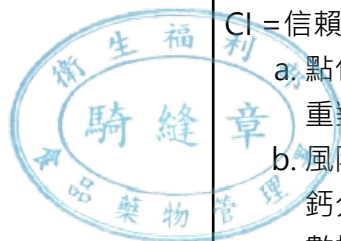
101位隨機分配至Lenvima®併用everolimus治療組或everolimus治療組之病人中，72%為男性，年齡中位數為60歲，31%年齡大於65歲，96%為白人，95%的病人出現轉移現象，5%病

人為手術無法切除之晚期疾病。所有病人的基期ECOG表現狀態評分皆為0 (54%)或1 (46%)，且兩組之分布情形相似。依MSKCC之有利的(favorable)、中等的(intermediate)及劣等的(poor)風險分類可觀察到，Lenvima®併用everolimus治療組病人分別為24%、37%和39%，而everolimus治療組病人分別為24%、38%和38%。

Study 205的療效結果總結請參閱表17及圖4、圖5。回溯性獨立放射審查證實合併治療對無惡化存活期(PFS)的效果，Lenvima®併用everolimus治療組相對於everolimus治療組之風險比(HR)為0.43 (95% CI: 0.24, 0.75)。

表17：在Study 205中，試驗主持人評估之腎細胞癌療效結果

	Lenvima® 18 mg併用 Everolimus 5 mg N=51	Everolimus 10 mg N=50
無惡化存活期(PFS)^a		
事件數(%)	26 (51)	37 (74)
疾病惡化	21 (41)	35 (70)
死亡	5 (10)	2 (4)
PFS月數中位數 (95% CI)	14.6 (5.9, 20.1)	5.5 (3.5, 7.1)
風險比 (95% CI) ^b Lenvima®併用Everolimus vs Everolimus	0.37 (0.22, 0.62)	-
整體存活期(OS)^c		
死亡數(%)	32 (63)	37 (74)
OS月數中位數 (95% CI)	25.5 (16.4, 32.1)	15.4 (11.8, 20.6)
風險比(95% CI) ^b Lenvima®併用Everolimus vs Everolimus	0.67 (0.42, 1.08)	-
客觀反應率(已確認)		
客觀反應率(%)	19 (37)	3 (6)
(95% CI)	(24, 52)	(1, 17)
完全反應(%)	1 (2)	0
部分反應(%)	18 (35)	3 (6)
依據RECIST v1.1版評估腫瘤之惡化，但客觀反應率只納入已確認之反應。數據截止日：2014年6月13日。		



CI = 信賴區間

- 點估計值是依據Kaplan-Meier method，95% CI是依據Greenwood formula，並使用重對數變換。
- 風險比是依據分層之Cox回歸模型，以治療方式為共變數因子，依血色素值及校正血清鈣分層。
- 數據截止日：2015年7月31日。

圖4：Study 205中無惡化存活期Kaplan-Meier曲線

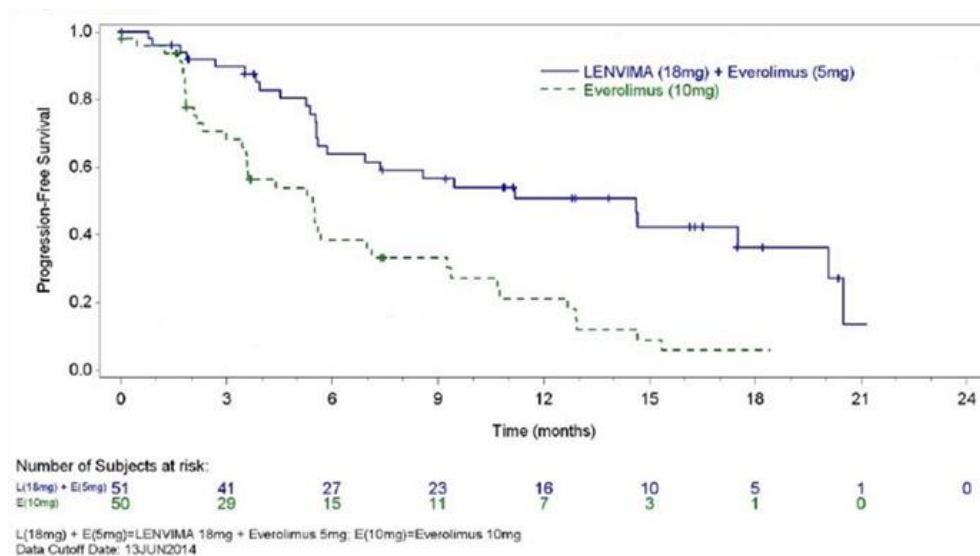
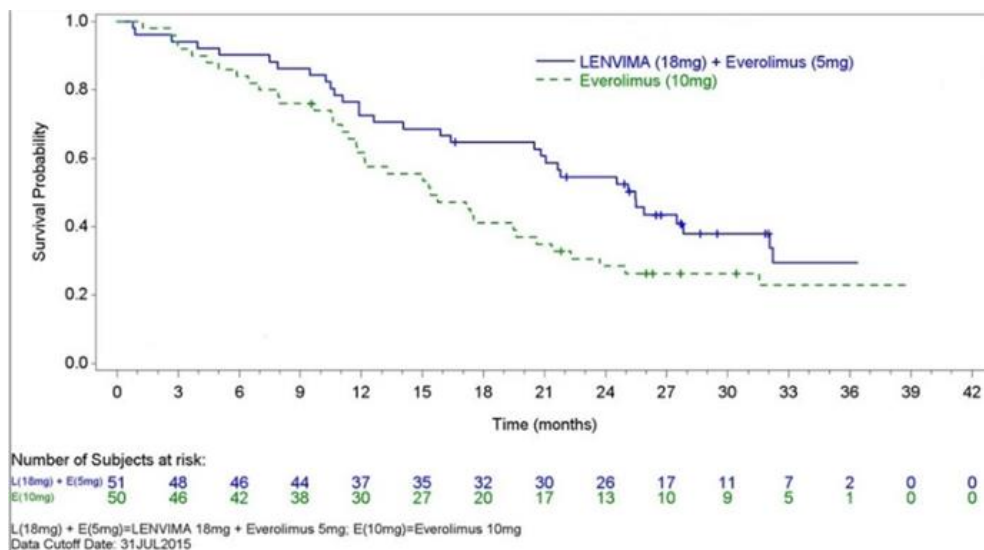


圖5：Study 205中整體存活期Kaplan-Meier曲線



12.3 肝細胞癌

在一項隨機分配、開放性多中心之臨床試驗(REFLECT; NCT01761266)中，以罹患無法手術切除之肝細胞癌且先前未接受過治療的病人為對象，評估Lenvima®治療肝細胞癌之療效。該試驗受試者之納入條件為：罹患肝細胞癌分級為Child-Pugh A及巴塞隆納臨床肝癌(BCLC)分期C或B之成人、病人無法以局部肝臟為導向進行治療(local liver-directed therapy)、ECOG PS為0或1、病人未曾接受過肝細胞癌之全身性治療，且根據mRECIST，病人至少有1個可測量的標靶病灶。

病人被隨機分配至接受Lenvima®每日口服一次(基期體重≥ 60 kg者服用12 mg，基期體重< 60 kg者服用8 mg)，或sorafenib 400 mg每日口服二次之治療，直到放射診斷結果顯示疾病惡化或發生無法接受之毒性則停藥。病人是依據地理區域(西方或亞太地區)、肉眼可見的門靜脈侵犯(MPVI)或肝外擴散(EHS)之存在(是或否)、ECOG PS (0或1)和體重(< 60 kg或≥ 60 kg)等條件分層。主要療效指標為整體存活期(OS)。REFLECT試驗設計為呈現Lenvima®治療組之整體存活期(OS)不劣於sorafenib治療組。其它療效指標是依mRECIST判定之無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

總計954位病人中，其中478位被隨機分配至Lenvima®治療組，而476位被隨機分配至sorafenib治療組。受試者群體的人口學資料為：年齡中位數為62歲(範圍：20–88歲)；84%為男性；69%為亞洲人而29%為白人；63%之ECOG PS為0；69%之體重≥ 60 kg。在590位(62%)至少有一處遠端轉移的病人中，52%發生肺臟轉移、45%發生淋巴結轉移及16%發生骨轉移。

70%病人有肉眼可見的門靜脈侵犯、肝外擴散或兩者皆有。79%病人的肝細胞癌分級為Child-Pugh A及BCLC分期C，21%病人的肝細胞癌分級則為Child-Pugh A及BCLC分期B。75%病人在基期有經放射診斷證明之肝硬化。試驗主持人所紀錄的肝細胞癌主要風險因子為B型肝炎(50%)、C型肝炎(23%)、飲酒(6%)、其他(7%)及未知(14%)。

REFLECT試驗證明，在整體存活期(OS)方面，Lenvima®不劣於sorafenib。REFLECT試驗並未證明隨機分配至Lenvima®治療組病人的整體存活期(OS)，與sorafenib治療組相比，具顯著統計意義之改善。在無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)方面，Lenvima®治療組相較於sorafenib治療組具有顯著統計意義之優勢。

療效結果總結請參閱表18和圖6。

表18：在REFLECT試驗中，肝細胞癌之療效結果		
	Lenvima® N = 478	Sorafenib N = 476
整體存活期		
死亡數(%)	351 (73)	350 (74)
OS月數中位數 (95% CI)	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
風險比 (95% CI) ^{b,c}	0.92 (0.79, 1.06)	
無惡化存活期(PFS) ^b (mRECIST)		
事件數(%)	311 (65)	323 (68)
PFS月數中位數 (95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.7)
風險比 (95% CI)	0.64 (0.55, 0.75)	
P值	<0.001	
客觀反應率 ^b (mRECIST)		
客觀反應率	41%	12%
完全反應 · n (%)	10 (2.1)	4 (0.8)

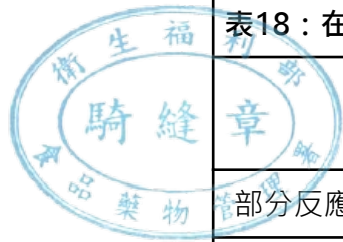


表18：在REFLECT試驗中，肝細胞癌之療效結果

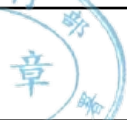
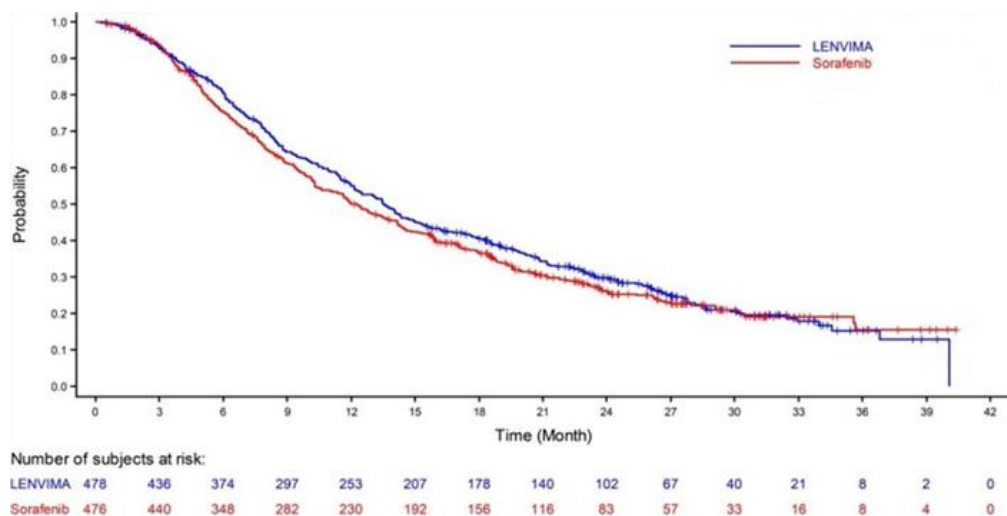
	Lenvima® N = 478	Sorafenib N = 476
部分反應 · n (%)	184 (38.5)	55 (11.6)
95% CI	36%, 45%	10%, 16%
P值	<0.001	
無惡化存活期(PFS)^b (RECIST 1.1)		
事件數(%)	307 (64)	320 (67)
PFS月數中位數 (95% CI)	7.3 (5.6, 7.5)	3.6 (3.6, 3.9)
風險比 (95% CI)	0.65 (0.56, 0.77)	
客觀反應率^b (RECIST 1.1)		
客觀反應率	19%	7%
完全反應 · n (%)	2 (0.4)	1 (0.2)
部分反應 · n (%)	88 (18.4)	30 (6.3)
95% CI	15%, 22%	4%, 9%
CI = 信賴區間；ECOG PS = 美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態評分；HR = 風險比；OS = 整體存活期。 a. 依據Cox回歸模型。Lenvatinib相對於sorafenib的HR不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 為1.08。 b. 依據獨立放射學審查。		

圖6：REFLECT試驗中整體存活期Kaplan-Meier曲線



12.4 子宮內膜癌



在一項多中心、開放性、隨機分配、活性對照試驗(Study 309; NCT03517449)中，以827位晚期子宮內膜癌病人為對象，其先前曾經以任何形式接受過至少一種含鉑類化學藥物治療，包括前導性治療和輔助性治療，評估Lenvima[®]併用pembrolizumab之療效。排除有子宮內膜肉瘤(endometrial sarcoma)(包括癌肉瘤(carcinosarcoma))的病人、或有自體免疫疾病或免疫抑制需要的病況之病人。使用免疫組織化學(IHC)檢測法根據MMR狀態(dMMR或pMMR [非dMMR])對隨機分組進行分層。對pMMR分層進一步根據ECOG表現狀態、地理區域和骨盆放射治療史進行分層。將病人隨機分配(1：1)至以下其中一治療組：

- 每日口服一次Lenvima[®] 20 mg併用每3週靜脈輸注一次pembrolizumab 200 mg
- 試驗主持人所選擇的治療，包括每3週給予一次doxorubicin 60 mg/m²、或每週給予一次paclitaxel 80 mg/m²，治療3週/休息1週。

持續使用Lenvima[®]與pembrolizumab治療，直至RECIST v1.1定義的疾病惡化(已由BICR驗證)、無法耐受的毒性、或pembrolizumab最多持續24個月。在依RECIST v1.1定義之疾病惡化後，若病人經試驗主持人考量具臨床效益且耐受治療，則可允許治療。每8週評估一次腫瘤狀態。主要療效指標為OS和PFS，由BICR依RECIST v1.1評估，修改後最多可追蹤10個目標病灶和每個器官最多5個目標病灶。其他療效指標包括ORR和DOR，由BICR評估。

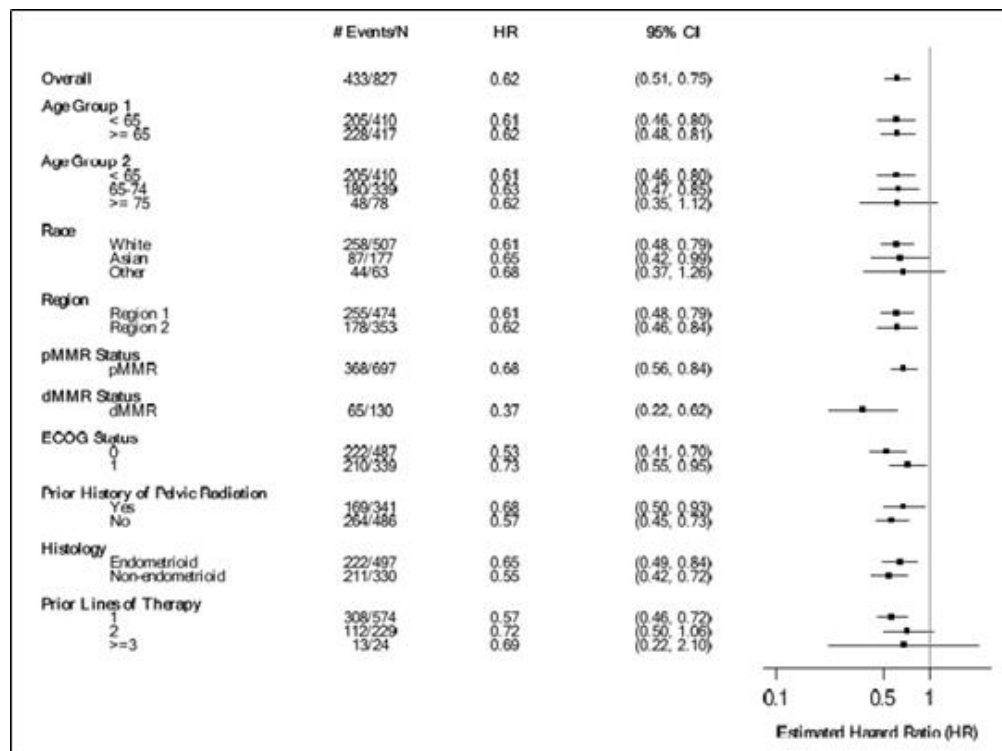
總計827位病人納入並隨機分配至Lenvima[®]併用pembrolizumab治療組(n=411)或試驗主持人選擇的doxorubicin (n=306)或paclitaxel (n=110)治療組。臨床試驗的族群特性為：年齡中位數為65歲(範圍：30到86歲)，其中50%為65歲或以上；61%為白人、21%為亞洲人和4%為黑人；59%的ECOG PS為0，41%的ECOG PS為1；84%具有pMMR腫瘤狀態。組織學亞型為子宮內膜樣癌(endometrioid carcinoma) (60%)、漿液性癌(serous) (26%)、亮細胞癌(clear cell carcinoma) (6%)、混合型(5%)和其他(3%)。所有827位病人先前均曾經接受過子宮內膜癌的全身性治療：69%接受過1種、28%接受過2種、3%接受過3種或更多種全身性治療。37%病人先前僅接受過前導性治療和輔助性治療。

這項試驗的中位追蹤時間為11.4個月(範圍：0.3到26.9個月)。該試驗顯示相較於試驗主持人選擇的doxorubicin或paclitaxel治療，隨機分配至Lenvima[®]併用pembrolizumab治療的病人在OS和PFS具有統計上顯著的優勢。該試驗也顯示在ORR具有統計上顯著的優勢。Study 309中，事先擬定的期中分析療效結果總結請參閱表19、圖7和圖8。

表19：在Study 309中，子宮內膜癌之療效結果		
療效指標	Lenvima®併用 pembrolizumab N=411	Doxorubicin或 Paclitaxel N=416
整體存活期 (OS)		
發生事件的病人數(%)	188 (46%)	245 (59%)
月數中位數(95% CI)	18.3 (15.2, 20.5)	11.4 (10.5, 12.9)
風險比 ^a (95% CI)	0.62 (0.51, 0.75)	
p值 ^b	<0.0001	
無惡化存活期 (PFS)		
發生事件的病人數(%)	281 (68%)	286 (69%)
月數中位數(95% CI)	7.2 (5.7, 7.6)	3.8 (3.6, 4.2)

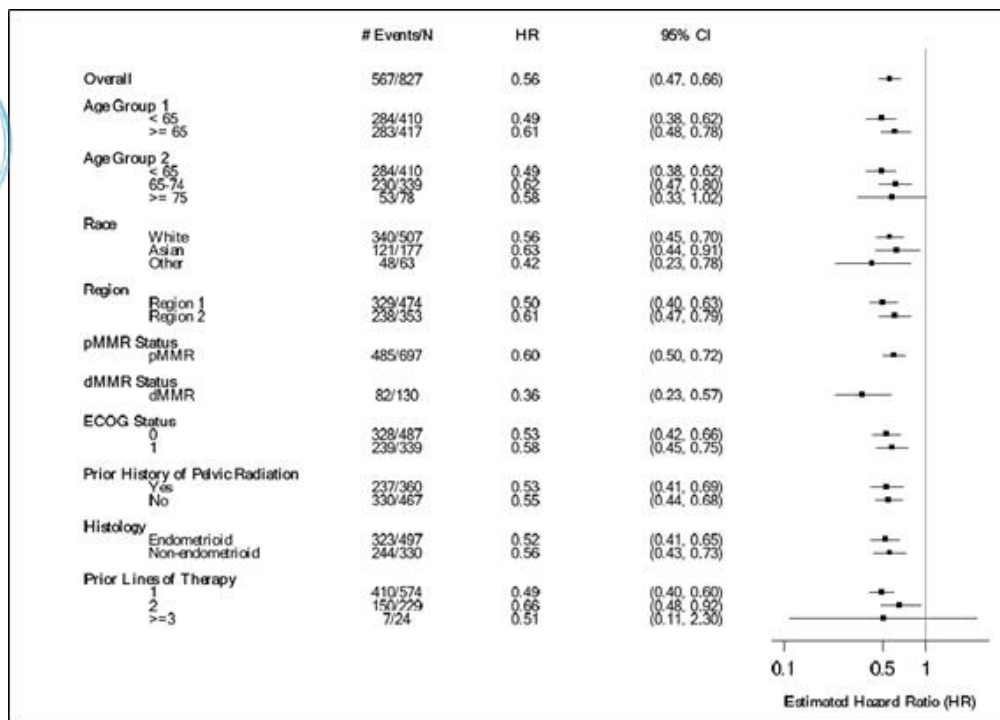
風險比 ^a (95% CI)	0.56 (0.47, 0.66)	
p值 ^b	<0.0001	
客觀反應率		
ORR ^c (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
完全反應	7%	3%
部分反應	25%	12%
p值 ^d	<0.0001	
反應持續時間	N=131	N=61
月數中位數(範圍)	14.4 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)
a. 根據stratified Cox regression model b. 根據stratified log-rank test c. 反應：最佳客觀反應為已確認的完全反應或部分反應 d. 根據Miettinen和Nurminen方法按照ECOG表現狀態、地理區域和骨盆放射治療史分層		

圖7：Study 309中的整體存活期森林圖(Forest Plot)



Source: P775V01MK3475: adam-adsl; adtte
 Database Cutoff Date: 26OCT2020

圖8：Study 309中的無惡化存活期森林圖(Forest Plot)



Source: P775V01MK3475: adam-adsl; adtte

Data cutoff date: 26 Oct 2020

在依據計畫書擬定的最終整體存活期(OS)分析，自期中分析後額外增加16個月的後續追蹤期間(整體中位追蹤時間為14.7個月[範圍：0.3-43個月]，lenvatinib併用pembrolizumab組共有276事件數，doxorubicin或paclitaxel組共有329事件數。lenvatinib併用pembrolizumab組的中位整體存活期為18.7個月(95% CI: 15.6, 21.3)，而doxorubicin或paclitaxel組則為11.9個月(95% CI: 10.7, 13.3)。整體存活期的風險比為0.65 (95% CI: 0.55, 0.77; nominal $p < 0.0001$)。在依據計畫書擬定的最終整體存活期(OS)分析時，更新的無惡化存活期(PFS)分析顯示lenvatinib併用pembrolizumab組共有320事件數，doxorubicin或paclitaxel組共有298事件數。lenvatinib併用pembrolizumab組的無惡化存活期為7.3個月(95% CI: 5.7, 7.6)，而doxorubicin或paclitaxel組則為3.8個月(95% CI: 3.6, 4.2)。整體存活期的風險比為0.56 (95% CI: 0.48, 0.66, nominal $p < 0.0001$)。請參見圖9和圖10。在依據計畫書擬定的最終整體存活期(OS)分析時，更新的客觀反應率(ORR)分析顯示lenvatinib併用pembrolizumab組客觀反應率為34%，doxorubicin或paclitaxel組為15%。lenvatinib併用pembrolizumab組的反應持續時間中位數為12.9個月(範圍：1.6+, 39.5+)，doxorubicin或paclitaxel組為5.7個月(範圍：0.0+, 37.1+)。依據Kaplan-Meier 估計，接受lenvatinib併用pembrolizumab治療的病人在12個月持續緩解的病人百分比為52%，而接受doxorubicin或paclitaxel治療的病人為29%。

圖9：Study 309中的整體存活期Kaplan-Meier曲線

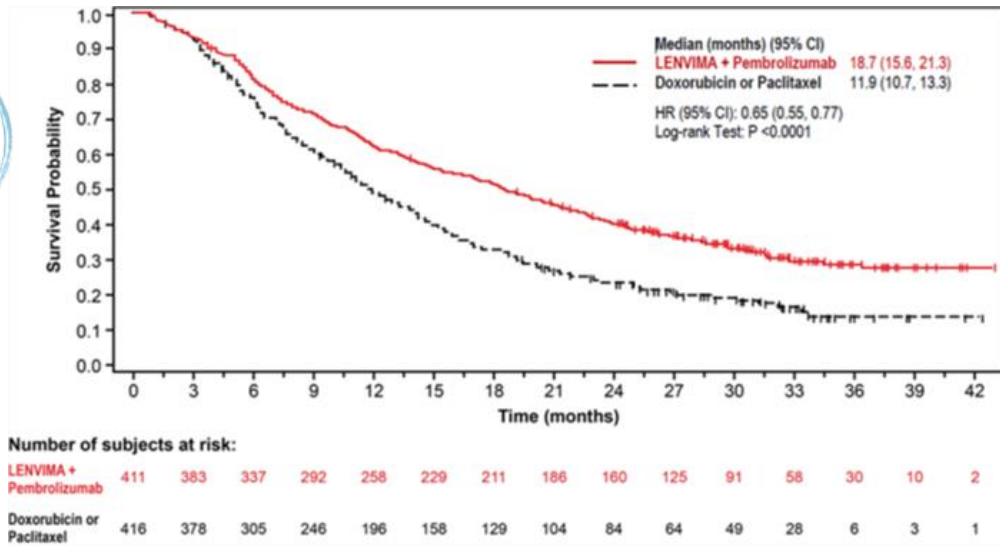
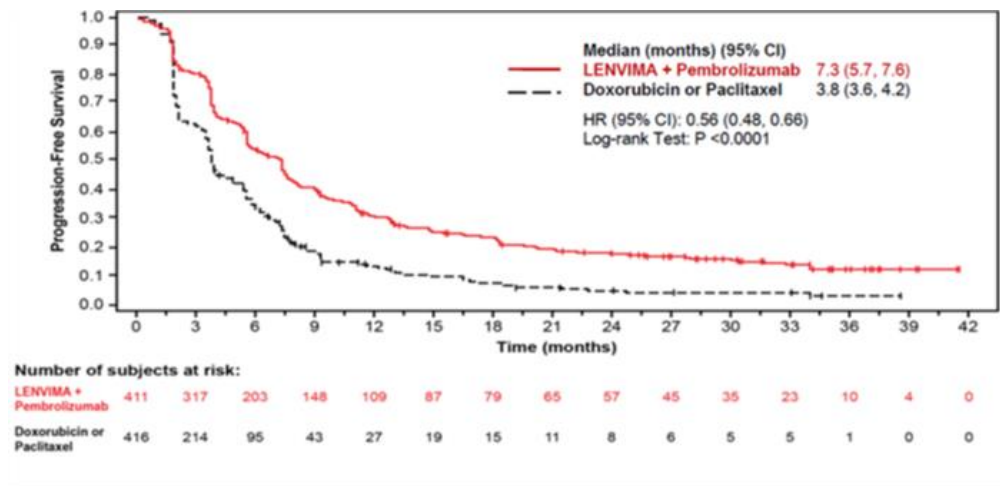


圖10：Study 309中無惡化存活期Kaplan-Meier曲線



13 包裝及儲存

13.1 包裝

Lenvima[®]膠囊4毫克之包裝為2~1,000粒鋁箔盒裝。

Lenvima[®]膠囊10毫克之包裝為4~1,000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

參見外盒包裝。

13.3 儲存條件

30°C以下儲存。

14 病人使用須知

高血壓

應告知病人接受常規血壓監測，若血壓升高時須聯繫其醫療照護提供者[參閱5.1.1節]。

心臟功能障礙

應告知病人Lenvima[®]可能造成心臟功能障礙，若發生任何心臟功能障礙之臨床症狀時，須立即聯繫其醫療照護提供者[參閱5.1.2節]。

動脈血管栓塞

應告知病人若新發生胸痛或急性神經症狀(包括心肌梗塞或中風)時，應立即尋求醫療協助[參閱

5.1.3節]。

肝毒性

應告知病人需要接受實驗室檢驗以監測其肝功能，並通報出現任何意味著肝毒性或肝衰竭相關的新症狀[參閱5.1.4節]。

蛋白尿及腎衰竭/腎功能不全

應告知病人需要接受定期實驗室檢驗以監測其腎功能和尿中蛋白[參閱5.1.5, 5.1.6節]。

腹瀉

應告知病人何時開始標準的止瀉治療並維持足夠的水分，若無法維持足夠的水分，應通知醫療照護者[參閱5.1.7節]。

瘻管形成和胃腸道穿孔

應告知病人Lenvima®可能增加瘻管形成或胃腸道穿孔的風險，若發生嚴重腹痛時應立即尋求醫療協助[參閱5.1.8節]。

QTc間隔延長

應告知有QTc間隔延長風險之病人須定期檢測ECGs。應告知所有病人須接受實驗室檢驗以監測電解質[參閱5.1.9節]。

低血鈣

應告知病人低血鈣的風險，需要接受實驗室檢驗以監測鈣濃度，並可能需要補充鈣質[參閱5.1.10節]。

可逆性後腦白質病變症候群(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)

應告知病人RPLS的徵候及症狀，若新發生RPLS或神經功能惡化時，須聯繫其醫療照護者[參閱5.1.11節]。

出血

應告知病人Lenvima®可能增加出血的風險，若發生出血或有重度出血症狀時，須聯繫其醫療照護提供者[參閱5.1.12節]。

促甲狀腺激素抑制作用失調/甲狀腺功能異常

應告知病人Lenvima®可能造成甲狀腺功能低下且於治療期間應規律監測其甲狀腺功能[參閱5.1.13節]。

傷口癒合功能受損

應告知病人Lenvima®可能導致傷口癒合功能受損，若有任何預定的手術應通知其醫療照護者[參閱5.1.14節]。

顎骨壞死

應告知病人維持良好口腔衛生習慣並於Lenvima®治療前及治療期間進行預防性的牙科治療。告知接受Lenvima®治療的病人，尤其是顎骨壞死的高風險病人，可以的話，應避免進行侵入性牙科治療且若有任何預定的牙科治療應告知其醫療照護提供者[參閱5.1.15節]。應告知病人若有顎骨壞死相關的癥候或症狀需立即聯繫其醫療照護提供者。

胚胎毒性

應告知有生育能力之婦女對於胎兒的潛在風險，若發現或疑似懷孕時，須聯繫其醫療照護提供者[參閱5.1.16節及6.1節]。

應告知有生育能力的婦女於Lenvima®治療期間及服用最後一個劑量後30天應採取有效之避孕措施[參閱6.3節]。

哺乳

應告知婦女使用Lenvima®治療期間及服用完最後一個劑量後1週應停止哺乳[參閱6.2節]。

15 其他

114.02.24

版本：LEN-PI-C16U202406T1-v01

依據 US PI (06/2024); CCDS v.13-16; 110年5月21日衛授食字第1101404925號函

共用仿單許可證資訊

樂衛瑪膠囊4毫克 衛部藥輸字第026933號

樂衛瑪膠囊10毫克 衛部藥輸字第026934號

製造廠

Kawashima Plant of Eisai Co., Ltd. 1, Kawashimatakehaya-machi, Kakamigahara-shi, Gifu-ken,
Japan

藥商

衛采製藥股份有限公司 台北市中山區松江路106號8樓