

瑞伏駭[®]膠囊 5、10 毫克

Leavdo[®] (lenalidomide) Capsules

5, 10 mg

本藥須由醫師處方使用

警語：畸胎、具血液學毒性、深部靜脈血栓與肺部血栓

導致畸胎

懷孕期間不可使用 lenalidomide。Lenalidomide 是沙利竇邁 (thalidomide) 類似物，在一個猴子發育試驗發現四肢生長異常，沙利竇邁為已知的人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷。若於懷孕期間服用 lenalidomide，可能導致胎兒生長缺陷，或胎死腹中。在正式開立 lenalidomide 處方前，可能懷孕的女性病人，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性（驗孕靈敏感度至少 25mIU/mL）。可能懷孕的女性病人，於開始接受 lenalidomide 治療的用藥期間和徹底停藥後的 4 星期內，必須同時採用 2 種可靠的避孕方式，或徹底執行禁絕所有異性的性接觸。【參見警語及注意事項】

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

具血液學毒性（嗜中性白血球低下症與血小板低下）

Lenalidomide 會造成顯著的嗜中性白血球低下症與血小板低下。在主試驗中 80% 的 5q 染色體缺乏 (del 5q) 之骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome, 簡稱 MDS) 病人需要延遲/降低劑量。34% 的病人需要做第二次延遲/降低劑量。第三及第四級的血液毒性也出現在 80% 的試驗納入病人中。針對合併 5q 缺乏骨髓增生不良症候群病人的治療，必須在治療的前 8 週每週監測全血球數，爾後也必須至少每月監測一次。病人可能需要暫停及/或降低劑量。病人可能需要使用血液支持性療法/或者生長因子【請參見劑量與給藥】。

深部靜脈血栓與肺部血栓

Lenalidomide 已經證實會顯著增加深部靜脈血栓 (DVT) 與肺部血栓 (PE) 的風險，及接受 lenalidomide 合併 dexamethasone 治療的多發性骨髓瘤病人發生心肌梗塞 (MI) 及中風的風險。病人與醫師，皆應密切觀察是否發生血栓症狀，即呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等情形時，應立即就醫。建議謹慎評估病人的自身風險因子後採用預防用藥 (Thromboprophylaxis)。

您可透過 www.totcare.com.tw 網站，取得 lenalidomide 的相關訊息，或致電藥廠 0800-707-080。

1 適應症與用法

1.1 多發性骨髓瘤

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

Lenalidomide 單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。

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

1.2 骨髓增生不良症候群

在其他治療方式不佳的情況下，Lenalidomide 可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度 (Intermediate -1) 風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群 (MDS) 所導致的輸血依賴型貧血之成人病人。

1.3 使用限制

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

2 用法用量

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

Lenalidomide 的治療應於具有抗腫瘤治療經驗的醫師監督下使用。

2.1 多發性骨髓瘤

新診斷多發性骨髓瘤

Lenalidomide 合併使用 dexamethasone 治療不適於移植病人直到疾病惡化

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

建議劑量

Lenalidomide 建議起始劑量為每日 25mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天每日服用。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。病人應持續 Lenalidomide 合併 dexamethasone 治療直到病情惡化或不耐受。依照臨床及實驗室發現決定繼續給藥或劑量調整【參見警語及注意事項】。對於年齡 75 歲以上，dexamethasone 的建議劑量為每日 20 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 天、第 8 天、第 15 及第 22 天每日服用。對於中度腎功能不全的病人，Lenalidomide 建議劑量為每日 10mg。

治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：

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

● 劑量調整步驟

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

^a 所有產品的劑量調整可分開獨立進行

● 血小板低下

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

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

● 嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序 ^a
降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暫停 Lenalidomide 治療
回升至 $\geq 1 \times 10^9/L$	以起始劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide

嗜中性白血球低下是唯一的毒性

回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	以第 1 級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
------------------------------	--------------------------------

嗜中性白血球低下除
外，與劑量相關血液
毒性

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

^a 視醫師的判斷而定，在任何劑量級別下，如果嗜中性白血球低下是唯一的
毒性反應，可加入顆粒性白血球群落刺激因子(G-CSF)，並維持相同的
Lenalidomide劑量級別。

若發生嗜中性白血球低下，應考慮使用生長因子加以照護病人。
若調降Lenalidomide的治療劑量是因為劑量相關的血液毒性，而
持續Lenalidomide/dexamethasone治療可改善骨髓功能（至少2
個連續用藥週期沒發生劑量相關毒性，於使用治療劑量的新用藥
週期開始時ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 且血小板數 $\geq 100 \times 10^9/L$ ），由醫師判定
可否以下一個較高劑量（直到起始劑量）恢復治療。

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

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

建議劑量

Lenalidomide建議起始劑量為口服每日10mg，在28天用藥週期的
第1至21天，每日服用直到9個用藥週期，在28天用藥週期的第1至
4天每日口服melphalan 0.18mg/kg，在28天用藥週期的第1至4天
每日口服prednisone 2mg/kg。完成9個用藥週期或因不耐受合併
治療無法完成用藥週期的病人，繼續以Lenalidomide口服每日
10mg，在28天用藥週期的第1至21天，每日服用直到病情惡化。
依照臨床及實驗室發現來決定繼續給藥或劑量調整【參見警語及
注意事項】。

治療期間及重新給予治療的建議劑量調整：

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

● 劑量調整步驟

	Lenalidomide	Melphalan	Prednisone
起始劑量	10mg ^a	0.18mg/kg	2mg/kg
第1級劑量	7.5mg	0.14mg/kg	1mg/kg
第2級劑量	5mg	0.10mg/kg	0.5mg/kg
第3級劑量	5mg隔天服用	NA	0.25mg/kg

^a 若嗜中性白血球低下是任何級別劑量唯一毒性，加入G-CSF並維持
Lenalidomide治療劑量。

● 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
第一次降至 $< 25 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 25 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以Lenalidomide第1級劑量與melphalan第 1級劑量，重新給予
後續每次下降至 $< 30 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以低一級劑量(第2級或第3級劑量)每日一 次，重新給予Lenalidomide

● 嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序 ^a
第一次降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以起始劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
嗜中性白血球低下是唯一的毒 性 回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	以第1級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide

嗜中性白血球低下除外，有其
它劑量相關血液毒性

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

^a 視醫師的判斷而定，在任何劑量級別下，如果嗜中性白血球低下是唯一的
毒性反應，可加入顆粒性白血球群落刺激因子(G-CSF)，並維持相同的
Lenalidomide劑量級別。

對已接受自體造血幹細胞移植(ASCT)的病人進行Lenalidomide 維持治療

接受ASCT且未出現惡化現象的病人，應達到適當的血液學恢復
程度後再開始進行Lenalidomide維持治療。如果絕對嗜中性白血
球計數(ANC) $< 1.0 \times 10^9/L$ 或血小板計數 $< 75 \times 10^9/L$ ，則不可開始
Lenalidomide維持治療。

建議劑量

建議的起始劑量為連續每日一次口服Lenalidomide 10毫克(在28
天重複用藥週期的第1至28天)，直到出現疾病惡化現象或無法耐
受為止。進行3個週期的Lenalidomide維持治療之後，如果能夠
耐受，可將劑量提高至每日一次口服15毫克。

● 劑量調整步驟

	起始劑量 (10毫克)	如果劑量已提高 (15毫克) ^a
第1級劑量	5毫克	10毫克
第2級劑量	5毫克(每28天的第1-21天)	5毫克
第3級劑量	不適用	5毫克(每28天的第1-21天)

^a進行3個週期的Lenalidomide維持治療之後，如果能夠耐受，可將劑量提
高至每日一次口服15毫克。

● 血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 30 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以第1級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
每次下降至低於 $30 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 30 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以低一級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide

● 嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序 ^a
降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ ^a 回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以第1級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide
每次下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 回升至 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	暫停Lenalidomide治療 以低一級劑量每日一次，重新給予 Lenalidomide

^a視醫師的判斷而定，在任何劑量級別下，如果嗜中性白血球低下是唯一的
毒性反應，可加入顆粒性白血球群落刺激因子(G-CSF)，並維持相同的
Lenalidomide劑量級別。

先前曾接受至少一種治療之多發性骨髓瘤

當絕對嗜中性白血球數(ANC) $< 1.0 \times 10^9/L$ 或血小板數
 $< 75 \times 10^9/L$ ，或依據骨髓中漿細胞浸潤程度、血小板數 $< 30 \times 10^9/L$
時，不可以Lenalidomide治療。

建議劑量

Lenalidomide建議起始劑量為每日25 mg，以水送服，在28天用藥
週期的第1至21天，每日服用1顆25毫克膠囊。病人不應打破、嚼
碎或打開膠囊。
而dexamethasone的建議劑量為每日40毫克，在最初的4個用藥週

期中，在28天用藥週期的第1至4天、第9至12天、第17至20天每日服用，接下來的用藥週期則只需在28天用藥週期的第1至4天每日服用40毫克。醫師應根據臨床症狀及檢驗數值，謹慎評估dexamethasone的使用劑量。

多發性骨髓瘤治療期間，因血液毒性的劑量調整

如下表所示，劑量調整指引為第3級或第4級嗜中性白血球低下或血小板低下或其他嗜中性白血球低下或其他判定與Lenalidomide相關的第3或第4級劑量毒性之劑量調整。

表：多發性骨髓瘤血液毒性之劑量調整

血小板計數

多發性骨髓瘤之血小板低下

血小板狀況	建議調整程序
降至 < 30x10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide治療，並每週追蹤CBC。
回升至 ≥ 30x10 ⁹ /L	繼續 Lenalidomide用藥，劑量改為每日15毫克。
接下來若再次降至 < 30x10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide治療。
回升至 ≥ 30x10 ⁹ /L	繼續 Lenalidomide用藥，比前次劑量再減少5毫克 用藥劑量下限為每日5毫克

絕對嗜中性白血球計數 (ANC)

多發性骨髓瘤之嗜中性白血球低下

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至 < 0.5 x10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide治療，加上G-CSF並每週追蹤CBC。
回升至 ≥ 0.5 x10 ⁹ /L，且嗜中性白血球低下為唯一的毒性症狀	繼續 Lenalidomide用藥，劑量為每日25毫克
回升至 ≥ 0.5 x10 ⁹ /L 且發生其他毒性	繼續 Lenalidomide用藥，劑量為每日15毫克
接下來若再次降至 < 0.5 x10 ⁹ /L	暫停 Lenalidomide治療。
回升至 ≥ 0.5 x10 ⁹ /L	繼續 Lenalidomide用藥，比前次劑量再減少5毫克 用藥劑量下限為每日5毫克

多發性骨髓瘤之其他毒性

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

2.2 骨髓增生不良症候群

Lenalidomide不得使用在 ANC<0.5 x 10⁹/L 且/或血小板< 25 x 10⁹/L。

建議劑量

Lenalidomide 建議起始劑量為每日一次 10 毫克，以 28 天為用藥週期的第 1 至 21 天服用。

● 劑量降低步驟

起始劑量	每28天中的第1至21天每日服用一次10毫克
第1級劑量	每28天中每日服用一次5毫克
第2級劑量	每28天中每日服用一次2.5毫克
第3級劑量	每28天中隔日服用2.5毫克

● 血小板減少症

血小板狀況	建議調整程序
降至<25x10 ⁹ /L	暫停Lenalidomide治療
在≥7天至少發生2次回升至≥25x10 ⁹ /L - < 50x10 ⁹ /L或在任何時間	以低一級的劑量，重新給予Lenalidomide治療(第1、2或3級劑量)

血小板回復到≥

50x10⁹/L

● 嗜中性白血球低下症

嗜中性白血球狀況	建議調整程序
降至<0.5x10 ⁹ /L	暫停Lenalidomide治療
回升至≥0.5x10 ⁹ /L	以低一級的劑量，重新給予Lenalidomide治療(第1、2或3級劑量)

停止Lenalidomide治療

若病人沒有在初始治療的 4 個月內出現至少一次輕微紅血球改善反應(呈現減少≥50%的輸血需求，或未輸血之下血紅素增加1g/dl)，則應停止 Lenalidomide 治療。

骨髓增生不良症候群之其他三/四級毒性

若病人被診斷出產生與 Lenalidomide 膠囊相關的其他第 3/4 級毒性，應暫停治療，待毒性緩解至≤第2級，再由醫師判定給予一個較低劑量恢復治療。

2.3 腎功能不全病人的起始劑量

由於 Lenalidomide 主要是經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此建議，中或重度腎功能不全與需要透析治療的病人，應調整 lenalidomide 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露量。

於針對惡性腫瘤導致腎功能不全病人的藥物動力學研究發現，CLcr < 60 mL/min病人，建議調整起始用藥劑量。多發性骨髓瘤(MM)病人，建議起始用藥劑量如下：

表：腎功能不全之MM病人起始劑量調整

類別	腎功能 (Cockcroft-Gault CLcr)	劑量
中度腎功能不足	CLcr 30-50mL/min	10毫克 [†] 每24小時
重度腎功能不足	CLcr < 30mL/min (無需透析)	15毫克 每48小時
末期腎臟病	CLcr < 30mL/min (需要透析)	5毫克 每日1次在接受透析治療的日子，應在透析後給藥

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

表：腎功能不全MDS病人劑量調整

腎功能(CLcr)	劑量調整	
中度腎功能不全 (30≤CLcr<50 mL/min)	起始劑量	5毫克 每日一次 (每28天中的第1至21天)
	第1級劑量*	2.5毫克 每日一次 (每28天中的第1至28天)
重度腎功能不全 (CLcr < 30mL/min, 無需透析)	第2級劑量*	2.5 毫克 隔日服用 (每28天中的第1至28天)
	起始劑量	2.5 毫克 每日一次 (每28天中的第1至28天)
	第1級劑量*	2.5 毫克 隔日服用 (每28天中的第1至28天)
末期腎臟病(ESRD) (CLcr < 30mL/min, 需要透析) 接受透析治療日，應在透析後給藥	第2級劑量*	2.5 毫克 一個禮拜兩次 (每28天中的第1至28天)
	起始劑量	2.5 毫克 每日一次 (每28天中的第1至21天)
	第1級劑量*	2.5 毫克 隔日服用 (每28天中的第1至28天)

*如上述，對於第3級或第4級血小板減少症、嗜中性白血球低下症或其他判定與 Lenalidomide 相關的3/4級劑量毒性，在治療期間及重新給藥的建議的劑量調整。

3 劑型與劑量

Lenalidomide 5毫克，10毫克膠囊是透過特約銷售方案提供。

Lenalidomide有下列膠囊劑量：

5 mg：白色不透明膠囊。

10 mg：淺綠色及白色不透明膠囊。

賦形劑：Lactose anhydrous、Microcrystalline cellulose、Croscarmellose sodium、Magnesium stearate。

4 禁忌(依文獻記載)

4.1 懷孕

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

4.2 嚴重過敏反應

Lenalidomide禁用於曾出現對Lenalidomide嚴重過敏(即血管性水腫，史蒂文生氏強生症候群，毒性表皮溶解症)的病人【參見警語及注意事項】。

5 警語及注意事項(依文獻記載)

5.1 胚胎毒性

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

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

具生育能力女性

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

在正式開立lenalidomide處方前，可能懷孕的女性病人，應至少驗孕2次，且結果均為陰性(驗孕靈敏感度至少25 mIU/mL)。第一次驗孕時間為開立處方前10-14天內，而第二次驗孕應在開立lenalidomide處方前24小時內，在第一個月治療期間應每週驗孕一次，此後，月經週期規則的婦女應每月驗孕一次，月經週期不規則的婦女應每2週驗孕一次【參見特殊族群用藥】。處方醫師必須確認驗孕結果確為陰性並回傳LeAssure處方表至台灣東洋確認"無懷孕風險"，方能針對可能懷孕的女性開立lenalidomide處方箋。

男性

Lenalidomide會在接受治療之病人的精液出現。因此，男性病人即使已進行輸精管結紮，在使用Lenalidomide用藥期間、用藥暫停期間及徹底停藥後28天內，只要與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受Lenalidomide治療的男性不可捐精【參見特殊族群用藥(具生育能力的女性及男性)】。

捐血

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

5.2 LeAssure方案

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

- 合格的處方醫師，必須先於LeAssure方案完成註冊，並且瞭解孕產婦女用藥的致畸風險，每次處方時回傳LeAssure處方表至台灣東洋確認"無懷孕風險"才能開立lenalidomide處方。
- 病人必須參與電話普查並註冊建檔。未懷孕且具生育能力的婦女必須遵循驗孕及避孕條件【參見特殊族群用藥(具生育能力之女性與男性)】且男性必須遵循避孕條件【參見特殊族群用藥(具生育能力之女性與男性)】。
- 藥局必須先於LeAssure方案完成註冊，藥物僅能調劑予確認可使用lenalidomide的病人，並且遵循此方案。

您可透過www.totcare.com.tw網站，取得lenalidomide的相關訊息，或致電藥廠0800-707-080。

5.3 血液學毒性

本藥伴隨有顯著的嗜中性白血球低下症及血小板低下。監測嗜中性白血球低下症病人感染徵兆。建議病人觀察出血或瘀血狀況，特別是當併服增加出血風險的藥物時。如下所述，正在服用lenalidomide病人應定期評估全血球數(請參見用法用量)。接受併用lenalidomide與dexamethasone治療多發性骨髓瘤或接受Lenalidomide維持治療的病人，應在開始治療的前兩個用藥週期中每7天，第3週期的第1天及第15天，爾後的第28天(4週)進行全血球數評估。病人可能需要暫停及/或降低劑量【請參見用法用量】。

相較於安慰劑，使用Lenalidomide治療的骨髓增生不良症候群病人伴隨更高發生率的第3與第4級嗜中性白血球低下症及血小板減少症。針對接受Lenalidomide治療的骨髓增生不良症候群病人，在治療的前8週必須每週監測全血球數，爾後須至少每月監測一次。第3及第4級的血液毒性也出現在80%的MDS試驗納入的病人中。在48%發生3級或4級白血球低下的病人中，發生時間的中位數為42天(範圍14-411天)，有紀錄的恢復時間中位數為17天(2-170天)。在54%發生3級或4級血小板低下的病人中，發生時間的中位數為28天(範圍8-290天)，有紀錄的恢復時間中位數為22天(5-224天)【請參見用法用量】。

在多發性骨髓瘤維持治療試驗中，有高達59%使用Lenalidomide治療的病人通報發生第3或4級嗜中性白血球低下，並有高達38%使用Lenalidomide治療的病人通報發生第3或4級血小板低下【參見不良反應】。

5.4 靜脈與動脈栓塞

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

相較於Lenalidomide的合併使用，單獨使用Lenalidomide治療骨髓增生不良症候群的病人，靜脈血栓風險的發生率較低(主要是深層靜脈血栓及肺栓塞)

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

應為(3.8%、2.8%、3.7%)【參見加框警語，警語與不良反應】。對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人 (rrMM) 進行之研究，接受Lenalidomide / dexamethasone治療病人發生心肌梗塞(1.7%)和中風(CVA)(2.3%)，相較於安慰劑/dexamethasone一組病人發生心肌梗塞(0.6%)和中風(0.9%)的風險明顯增加。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，心肌梗塞(包括急性)於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報為嚴重不良反應發生率(2.3%、0.6%、1.1%)。中風在各組通報為嚴重不良反應的發生率相似(0.8%、0.6%、0.6%)【參見不良反應】。

病人若具有已知的風險因子，如先前曾發生栓塞，則可能有更高風險且應採取行動試圖降低所有可更改的因子(即高血脂、高血壓、抽菸)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤(rrMM)病人進行之對照研究，研究中未併用栓塞預防性投藥，21.5%栓塞事件(SMQ栓塞事件)發生在接受Lenalidomide / dexamethasone治療之病人，相較於接受安慰劑/dexamethasone治療之病人其栓塞事件為8.3%。發生第一次栓塞之時間中位數為2.8個月。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，幾乎所有病人接受抗栓塞預防性治療，Rd持續治療組及Rd18兩組栓塞事件的整體發生率為17.4%，MPT組為11.6%。Rd持續治療及Rd18兩組發生第一次栓塞之時間中位數為4.37個月。

建議給予栓塞預防性投藥。應依照病人的潛在風險給予栓塞預防性投藥。指示病人立即通報栓塞事件任何徵兆及症狀。ESAs和estrogens可能會更提高栓塞風險，接受Lenalidomide病人應基於效益風險決定是否使用【參見藥物交互作用】。

5.5 慢性淋巴細胞白血病病人死亡率上升

於第一線治療慢性淋巴細胞白血病病人進行之前瞻性隨機(1:1)的研究，相較於chlorambucil單一治療，lenalidomide單一治療組之死亡風險增加。期中分析顯示，以lenalidomide治療的210位病人中有34位死亡，而以chlorambucil治療的211位病人中有18位死亡，整體存活率之危險比為1.92 [95%信賴區間:1.08 - 3.41]，含增加92%死亡風險。此研究於2013年7月因安全疑慮已暫停。嚴重心血管不良反應包含心房顫動、心肌梗塞及心衰竭較常發生於lenalidomide治療組。Lenalidomide不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病。

5.6 第二原發惡性腫瘤(Second primary malignancies, SPM)

於先前接受治療的多發性骨髓瘤之臨床試驗發現，相較於對照組(1.38 /每100人-年)，接受Lenalidomide/dexamethasone治療(3.98/每100人-年)之第二原發惡性腫瘤的發生率增加。非侵犯性第二原發惡性腫瘤包含基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌。大部分的侵犯性第二原發惡性腫瘤為固態惡性腫瘤。

不適合移植的新診斷多發性骨髓瘤病人的臨床試驗發現，相較於melphalan併用prednisone治療的病人(0.36/每100人-年)，以Lenalidomide併用melphalan及prednisone治療直到疾病惡化(1.75/每100人-年)之第二原發血液惡性腫瘤的發生率增加4.9倍(AML及MDS案例)。

相較於接受melphalan及prednisone治療的病人(0.74/每100人-年)，以Lenalidomide(9個治療週期)併用melphalan及prednisone治療的病人(1.57/每100人-年)，第二原發固態惡性腫瘤的發生率增加2.12倍。

相較於接受thalidomide併用melphalan及prednisone治療的病人(0.79/每100人-年)，以Lenalidomide併用dexamethasone直到疾病惡化或已接受18個月治療的病人(0.16/每100人-年)，第二原發血液惡性腫瘤的發生率並無增加。

相較於接受thalidomide併用melphalan及prednisone(1.19/每100人-年)治療病人，以Lenalidomide併用dexamethasone直到疾病惡化或已接受18個月治療的病人(1.58/每100人-年)，第二原

發固態惡性腫瘤的發生率增加1.3倍。

5.7 從低或中度(Intermediate-1)風險之骨髓增生不良症候群(MDS)惡化成急性骨髓性白血病(AML)

染色體核型(karyotype)

Del(5q)且依賴血液輸注的 MDS 病人惡化成急性骨髓性白血病的風險，與病人的複雜細胞基因變化(complex cytogenetics)有關。在一項合併分析兩個以 Lenalidomide 使用在低或中度風險之MDS臨床試驗中，具有複雜細胞基因變化的受試者有最高的2年的估計累積風險惡化成AML(38.6%)。單獨Del(5q)病人在2年估計惡化成AML的機率為13.8%，而Del(5q)伴隨多一項細胞基因異常的病人則為17.3%。

因此，當MDS伴隨Del(5q)及複雜細胞基因變化，Lenalidomide的效果/風險比率是未知的。

TP53 的狀態

TP53 突變在低風險MDS且Del(5q)的病人中，佔20-25%，且有較高的風險惡化到急性骨髓性白血病 (AML)。在一項事後比較檢定，分析以 Lenalidomide 使用在IPSS分級為低或中度風險的骨髓增生不良症候群病人的臨床試驗 (MDS-004)，IHC-p53為陽性的病人2年內惡化成AML的機率為27.5%，而陰性病人則為3.6% (p=0.0038)。(強效細胞核染劑閾值為1%，使用TP53蛋白之免疫組織化學染色作為TP53突變的替代性指標。)【參見不良反應】

5.8 在Dexamethasone加Thalidomide 類似物的療程中加入 Pembrolizumab 時，多發性骨髓瘤病人的死亡率會升高

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

5.9 肝毒性

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

5.10 嚴重皮膚反應包括過敏反應

已有病人通報發生血管性水腫與嚴重的皮膚反應，包括史蒂文斯氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome)，毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)，與藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。DRESS 可能出現皮膚反應(如皮疹、或剝落性皮膚炎)、嗜伊紅性白血球增生、發燒、及/或淋巴腫大、至少一處系統性併發症，例如肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎及/或心包炎，此類症狀可能致命。病人若有第四級紅疹病史，且病史與沙利竇邁(thalidomide)相關，則禁止服用lenalidomide。若發生第二至三級皮膚紅疹，應考慮暫停或完全停用lenalidomide治療。若發生血管性水腫、第四級紅疹、剝落性或水泡性紅疹，或懷疑有史蒂文斯氏強生症候群，毒性表皮溶解症或藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀的可能，則應停止使用lenalidomide治療；且在症狀結束後，不應繼續使用lenalidomide治療。

Lenalidomide膠囊含乳糖。對有乳糖不耐症的病人應評估使用lenalidomide風險與效益。

5.11 腫瘤溶解症

由於Lenalidomide具抗腫瘤活性，因此可能併發腫瘤溶解症候群。治療前已有高腫瘤負荷(high tumor burden)的病人，即有腫瘤溶解症候群的風險，應特別密切監測，並採取適當的警戒措施。Lenalidomide使用在多發性骨髓瘤病人通報腫瘤溶解症的案例為罕見，而骨髓增生不良症候群則未曾有腫瘤溶解症的通報。

5.2 Tumor Flare Reaction

Tumor Flare Reaction是在lenalidomide用於慢性淋巴性白血病(CLL)和淋巴瘤的研究時發現，特徵為不成熟淋巴結腫大、輕度發燒、痛及紅疹。有高腫瘤負荷的病人，即有Tumor Flare Reaction的風險。

5.13 周邊神經炎

Lenalidomide的化學結構與已知會引起嚴重周邊神經炎的thalidomide有關連。Lenalidomide與dexamethasone或melphalan及prednisone合併使用、單獨使用Lenalidomide、或長期使用Lenalidomide治療新診斷多發性骨髓瘤時，並未發現周邊神經病變增加的現象。

5.14 白內障

已知Lenalidomide及dexamethasone併用治療，特別是延長使用，病人發生白內障的頻率較高。建議定期監測視力。

5.15 甲狀腺疾病

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

6 不良反應(依文獻記載)

下列不良反應會在此資料的其他小節詳述：

- 胚胎毒性【參見加框警語，警語及注意事項(胚胎毒性、LeAssure方案)】
- 血液學毒性【參見加框警語，警語及注意事項(血液毒性)】
- 靜脈及動脈栓塞【參見加框警語，警語及注意事項(靜脈與動脈栓塞)】
- 增加CLL病人的死亡率【參見警語及注意事項(CLL病人死亡率上升)】
- 第二原發惡性腫瘤【參見警語及注意事項(第二原發惡性腫瘤)】
- 在Thalidomide類似物加Dexamethasone的療程中加入Pembrolizumab時，MM病人的死亡率會升高【參見警語及注意事項】
- 肝毒性【參見警語及注意事項(肝毒性)】
- 嚴重皮膚反應包括過敏反應【參見警語及注意事項(嚴重皮膚反應包括過敏反應)】
- 腫瘤溶解症【參見警語及注意事項(腫瘤溶解症)】
- Tumor Flare Reaction【參見警語及注意事項(Tumor Flare Reaction)】
- 周邊神經炎【參見警語及注意事項(周邊神經炎)】
- 白內障【參見警語及注意事項(白內障)】
- 甲狀腺疾病【參見警語及注意事項(甲狀腺疾病)】

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛且不同的狀況下執行，試驗中觀察到的藥物不良反應比例無法直接與其他試驗中的藥物比較，且可能無法反映實際觀察到的比例。

特定族群

新診斷多發性骨髓瘤：

以Lenalidomide併用低劑量dexamethasone治療不適合移植之新診斷多發性骨髓瘤病人

評估資料來自1613名受試者，一個大型第三期試驗(MM-20)接受

至少一次Lenalidomide與低劑量dexamethasone(Rd)併用治療但治療時間不同(即：持續治療直到疾病惡化，Rd持續治療組共532名)或達18個以28天為一週期[72週，Rd18組共540名]或接受melphalan、prednisone和thalidomide合併治療[MPT組共541名]最多12次以42天為一週期(72週)。治療中位時間在Rd持續治療組為80.2週(範圍0.7至246.7)或18.4個月(範圍0.16至56.7)。

一般而言，比較Rd持續治療組與Rd18兩組，發生頻率最高的不良反應包括腹瀉、便秘、周邊水腫、嗜中性白血球低下、疲勞、背痛、噁心、虛弱及失眠。通報較頻繁的第3級或第4級反應包括嗜中性白血球低下、貧血、血小板低下、肺炎、虛弱、疲勞、背痛、低血鉀、紅疹、白內障、淋巴細胞減少、呼吸困難、深部靜脈血栓、高血糖及白細胞減少。感染最高發生頻率在Rd持續治療組(75%)相較於MPT組為56%。相較MPT及Rd18組，第3級與第4級感染和嚴重不良反應在Rd持續治療組比較高。

在Rd持續治療一組，最常導致Lenalidomide暫停治療的不良反應為感染(28.8%)；整體而言，發生第一次中斷Lenalidomide治療的中位時間為7週。最常導致Rd持續治療組調降Lenalidomide治療劑量的不良反應為血液毒性(10.7%)；整體而言，發生第一次調降Lenalidomide治療劑量的中位時間為16週。在Rd持續治療一組，最常導致停止Lenalidomide治療的不良反應為感染(3.4%)。

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

Lenalidomide/dexamethasone低劑量治療一組第4級嗜中性白血球低下發生率較低於對照組(Rd [持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期]為8.5%，melphalan/prednisone/thalidomide組為15%)【參見警語及注意事項】。第4級嗜中性白血球低下合併發燒(febrile neutropenia episodes)在各組發生比例相當(Rd [持續治療]及Rd18[治療18個用藥週期]為0.6% melphalan/prednisone/thalidomide組為0.7%【參見警語及注意事項】。應建議病人立即通報嗜中性白血球低下合併發燒且減低劑量【參見用法用量】。

Rd及Rd18相較於對照組，發生第3或第4級血小板低下的比例較低(8.1%相對於11.1%)。

建議病人與醫師觀察流血的現象，包括小出血點及流鼻血，特別是當病人併用疑似會引發出血的藥物【參見警語及注意事項(血液毒性)】。

下表為Rd持續治療組，Rd18組，及MPT治療組不良反應通報的總結。

表：各組發生率5.0%以上且第3/4級發生率1.0%以上的所有不良反應

系統器官分類 病名	所有不良反應 ^a			第3/4級不良反應 ^b		
	Rd 持續治療 (N=532)	Rd18 (N=540)	MPT (N=541)	Rd 持續治療 (N=532)	Rd18 (N=540)	MPT (N=541)
一般疾病與施用部位病症						
虛弱 ^g	173 (32.5)	177 (32.8)	154 (28.5)	39 (7.3)	46 (8.5)	31 (5.7)
無力	150 (28.2)	123 (22.8)	124 (22.9)	41 (7.7)	33 (6.1)	32 (5.9)
發燒 ^c	114 (21.4)	102 (18.9)	76 (14.0)	13 (2.4)	7 (1.3)	7 (1.3)
非心源性胸痛 ^f	29 (5.5)	31 (5.7)	18 (3.3)	<1%	<1%	<1%
腸胃道疾病						
腹瀉	242	208	89	21	18	8

	(45.5)	(38.5)	(16.5)	(3.9)	(3.3)	(1.5)
肚子痛 ^f	109 (20.5)	78 (14.4)	60 (11.1)	7 (1.3)	9 (1.7)	< 1%
消化不良 ^f	57 (10.7)	28 (5.2)	36 (6.7)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
肌肉骨骼與結締組織疾病						
背痛 ^c	170 (32)	145 (26.9)	116 (21.4)	37 (7)	34 (6.3)	28 (5.2)
肌肉痙攣 ^f	109 (20.5)	102 (18.9)	61 (11.3)	< 1%	< 1%	< 1%
關節疼痛 ^f	101 (19.0)	71 (13.1)	66 (12.2)	9 (1.7)	8 (1.5)	8 (1.5)
骨頭痛 ^f	87 (16.4)	77 (14.3)	62 (11.5)	16 (3.0)	15 (2.8)	14 (2.6)
手足痛 ^f	79 (14.8)	66 (12.2)	61 (11.3)	8 (1.5)	8 (1.5)	7 (1.3)
肌肉骨骼疼痛 ^f	67 (12.6)	59 (10.9)	36 (6.7)	< 1%	< 1%	< 1%
肌肉骨骼胸痛 ^f	60 (11.3)	51 (9.4)	39 (7.2)	6 (1.1)	< 1%	< 1%
肌肉無力 ^f	43 (8.1)	35 (6.5)	29 (5.4)	< 1%	8 (1.5)	< 1%
頸部痛 ^f	40 (7.5)	19 (3.5)	10 (1.8)	< 1%	< 1%	< 1%
感染與寄生蟲感染						
支氣管炎 ^c	90 (16.9)	59 (10.9)	43 (7.9)	9 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.6)
急性鼻咽炎 ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道感染 ^f	76 (14.3)	63 (11.7)	41 (7.6)	8 (1.5)	8 (1.5)	< 1%
上呼吸道感染 ^{c,f}	69 (13.0)	53 (9.8)	31 (5.7)	< 1%	8 (1.5)	< 1%
肺炎 ^{c@}	93 (17.5)	87 (16.1)	56 (10.4)	60 (11.3)	57 (10.5)	41 (7.6)
呼吸道感染 ^c	35 (6.6)	25 (4.6)	21 (3.9)	7 (1.3)	4 (0.7)	1 (0.2)
流行性感 冒 ^f	33 (6.2)	23 (4.3)	15 (2.8)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
腸胃炎 ^f	32 (6.0)	17 (3.1)	13 (2.4)	0 (0.0)	< 1%	< 1%
下呼吸道 感染	29 (5.5)	14 (2.6)	16 (3.0)	10 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
鼻炎 ^f	29 (5.5)	24 (4.4)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂窩性組 織炎 ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	3 (0.6)	2 (0.4)
敗血病 ^{c@}	33 (6.2)	26 (4.8)	18 (3.3)	26 (4.9)	20 (3.7)	13 (2.4)
神經系統疾病						
頭痛 ^f	75 (14.1)	52 (9.6)	56 (10.4)	< 1%	< 1%	< 1%
味覺障礙 ^f	39 (7.3)	45 (8.3)	22 (4.1)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
血液淋巴系統疾病^d						
貧血	233 (43.8)	193 (35.7)	229 (42.3)	97 (18.2)	85 (15.7)	102 (18.9)
嗜中性白 血球低下	186 (35.0)	178 (33)	328 (60.6)	148 (27.8)	143 (26.5)	243 (44.9)
血小板低 下	104 (19.5)	100 (18.5)	135 (25.0)	44 (8.3)	43 (8.0)	60 (11.1)
嗜中性白 血球低下 合併發燒	7 (1.3)	17 (3.1)	15 (2.8)	6 (1.1)	16 (3.0)	14 (2.6)
全血球減 少症	5 (0.9)	6 (1.1)	7 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.9)
呼吸道、胸腔與縱隔疾病						
咳嗽 ^f	121 (22.7)	94 (17.4)	68 (12.6)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸困難 ^{c,e}	117 (22.0)	89 (16.5)	113 (20.9)	30 (5.6)	22 (4.1)	18 (3.3)

鼻出血 ^f	32 (6.0)	31 (5.7)	17 (3.1)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
口咽痛 ^f	30 (5.6)	22 (4.1)	14 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動性呼 吸困難 ^e	27 (5.1)	29 (5.4)	< 5%	6 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
代謝與營養疾病						
降低食慾	123 (23.1)	115 (21.3)	72 (13.3)	14 (2.6)	7 (1.3)	5 (0.9)
低血鉀症 ^c	91 (17.1)	62 (11.5)	38 (7)	35 (6.6)	20 (3.7)	11 (2.0)
高血糖	62 (11.7)	52 (9.6)	19 (3.5)	28 (5.3)	23 (4.3)	9 (1.7)
低血鈣症	57 (10.7)	56 (10.4)	31 (5.7)	23 (4.3)	19 (3.5)	8 (1.5)
脫水 ^c	25 (4.7)	29 (5.4)	17 (3.1)	8 (1.5)	13 (2.4)	9 (1.7)
痛風 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病 ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	2 (0.4)
低磷酸鹽 血症 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	3 (0.6)	1 (0.2)
低血鈉症 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	13 (2.4)	6 (1.1)
皮膚與皮下組織疾病						
紅疹	139 (26.1)	151 (28.0)	105 (19.4)	39 (7.3)	38 (7.0)	33 (6.1)
搔癢症 ^f	47 (8.8)	49 (9.1)	24 (4.4)	< 1%	< 1%	< 1%
精神疾病						
失眠	147 (27.6)	127 (23.5)	53 (9.8)	4 (0.8)	6 (1.1)	0 (0.0)
抑鬱	58 (10.9)	46 (8.5)	30 (5.5)	10 (1.9)	4 (0.7)	1 (0.2)
血管疾病						
深部靜脈 血栓 ^c	55 (10.3)	39 (7.2)	22 (4.1)	30 (5.6)	20 (3.7)	15 (2.8)
低血壓 ^c	51 (9.6)	35 (6.5)	36 (6.7)	11 (2.1)	8 (1.5)	6 (1.1)
中毒與醫療傷害						
跌倒 ^f	43 (8.1)	25 (4.6)	25 (4.6)	< 1%	6 (1.1)	6 (1.1)
瘀傷 ^f	33 (6.2)	24 (4.4)	15 (2.8)	< 1%	< 1%	0 (0.0)
眼睛疾病						
白內障	73 (13.7)	31 (5.7)	5 (0.9)	31 (5.8)	14 (2.6)	3 (0.6)
囊下白內 障 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
檢驗						
體重減輕	72 (13.5)	78 (14.4)	48 (8.9)	11 (2.1)	4 (0.7)	4 (0.7)
心臟疾病						
心室顫動 ^c	37 (7.0)	25 (4.6)	25 (4.6)	13 (2.4)	9 (1.7)	6 (1.1)
心肌梗塞 (包含急 性) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1.9)	3 (0.6)	5 (0.9)
腎臟及尿道疾病						
腎衰竭(包 括急性) ^{c,f}	49 (9.2)	54 (10.0)	37 (6.8)	28 (5.3)	33 (6.1)	29 (5.4)
良性、惡性及未明新生腫瘤(含包囊與癌肉)						
鱗狀細胞 癌 ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1.5)	4 (0.7)	0 (0.0)
基底細胞 癌 ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0.0)

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

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

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

^c治療相關緊急嚴重不良反應至少有1.0%發生在Rd持續治療組或Rd18組病

人，無論Rd持續治療組或Rd18組病人相對於MPT組發生頻率皆高出至少1%。
^d因血液與淋巴系統疾病為Rd持續治療組/Rd組已知不良反應，且被通報為嚴重。因此系統器官分類病名是依照醫學判斷將其包含在內。

^e註腳 "a" 不適用。

^f註腳 "b" 不適用。

@ - 至少有一例不良反應導致死亡結果。

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

*綜合不良反應術語所涵蓋的不良反應：

腹痛：腹痛，上腹痛，下腹痛，腸胃道痛。

肺炎：肺炎，大葉性肺炎，肺炎球菌性肺炎，支氣管肺炎，肺囊蟲肺炎，退伍軍人症，葡萄球菌肺炎，克雷白氏肺炎，非典型肺炎，細菌性肺炎，大腸桿菌性肺炎，肺炎鏈球菌，病毒性肺炎。
敗血症：敗血症，敗血性休克，尿膿毒病，大腸桿菌敗血症，嗜中性白血球低下的敗血症，肺炎球菌敗血症，葡萄球菌敗血症，細菌性敗血症，腦膜炎雙球菌性膿毒病，腸球菌敗血症，克雷伯氏肺炎菌，假單胞菌敗血症。

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

深部靜脈血栓：深部靜脈血栓，下肢靜脈血栓，靜脈血栓。

Lenalidomide合併使用melphalan及prednisone引導性治療

並接著單獨使用維持治療不適合移植病人

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

- 嗜中性白血球低下合併發燒(6.0%)
- 貧血(5.3%)

相較於MPp+p組，較常發生在MPR+R或MPR+p組的不良反應為嗜中性白血球低下(83.3%)，貧血(70.7%)，血小板低下(70.0%)，白血球減少(38.8%)，便秘(34.0%)，腹瀉(33.3%)，皮疹(28.9%)，搔癢症(27.0%)，周邊水腫(25.0%)，咳嗽(24.0%)，食慾減低(23.7%)，和乏力(22.0%)。

已接受ASCT並使用Lenalidomide進行維持治療之新診斷多發性骨髓瘤病人

曾針對1018位參與兩項隨機分組試驗之病人的資料進行評估，這些病人皆於接受自體造血幹細胞移植(auto-HSCT)後使用至少一劑Lenalidomide 10毫克/日進行維持治療，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。在CALGB 100104研究中，Lenalidomide治療組的平均治療期間為30.3個月，在IFM 2005-02研究中則為24.0個月(綜合兩項研究的整體範圍為0.1至108個月)。到結算日期2015年3月1日時，在CALGB 100104研究的Lenalidomide組中有48位病人(21%)仍在接受治療，在IFM 2005-02研究的Lenalidomide組中，到相同的結算日期時，並無任何病人仍在接受治療。

在Lenalidomide維持治療組中的發生頻率高於安慰劑組(≥5%)的嚴重不良反應為：

- 肺炎(10.6%；綜合術語)，源自IFM 2005-02
- 肺部感染(9.4% [維持治療開始之後為9.4%])，源自CALGB 100104

在IFM 2005-02研究中，在Lenalidomide維持治療組中的發生頻率高於安慰劑組的不良反應為嗜中性白血球低下(60.8%)、支氣管炎(47.4%)、腹瀉(38.9%)、鼻咽炎(34.8%)、肌肉痙攣(33.4%)、白血球減少(31.7%)、虛弱(29.7%)、咳嗽(27.3%)、血小板低下(23.5%)、腸胃炎(22.5%)及發燒(20.5%)。

在CALGB 100104研究中，在Lenalidomide維持治療組中的發生頻率高於安慰劑組的不良反應為嗜中性白血球低下(79.0% [維持

治療開始之後為71.9%])、血小板低下(72.3% [61.6%])、腹瀉(54.5% [46.4%])、皮疹(31.7% [25.0%])、上呼吸道感染(26.8% [26.8%])、疲倦(22.8% [17.9%])、白血球減少(22.8% [18.8%])及貧血(21.0% [13.8%])。

不良反應的發生頻率通常在最初6個月治療期間最高，在後續的治療期間，發生頻率會隨時間而降低或維持穩定。

下表摘列了Lenalidomide與安慰劑維持治療組中所通報的不良反應。

表：Lenalidomide組與安慰劑組中的發生率≥5.0%的所有不良反應及發生率≥1.0%的第3/4級不良反應*

身體系統不良反應	CALGB 100104				IFM 2005-02			
	所有不良反應 ^a		第3/4級不良反應 ^b		所有不良反應 ^a		第3/4級不良反應 ^b	
	Lenalidomide (N=224) n(%)	安慰劑 (N=221) n(%)	Lenalidomide (N=224) n(%)	安慰劑 (N=221) n(%)	Lenalidomide (N=293) n(%)	安慰劑 (N=280) n(%)	Lenalidomide (N=293) n(%)	安慰劑 (N=280) n(%)
血液與淋巴系統疾患								
嗜中性白血球低下 ^{c%}	177 (79.0)	94 (42.5)	133 (59.4)	73 (33.0)	178 (60.8)	33 (11.8)	158 (53.9)	21 (7.5)
血小板低下 ^{c%}	162 (72.3)	101 (45.7)	84 (37.5)	67 (30.3)	69 (23.5)	29 (10.4)	38 (13.0)	8 (2.9)
白血球減少 ^c	51 (22.8)	25 (11.3)	45 (20.1)	22 (10.0)	93 (31.7)	21 (7.5)	71 (24.2)	5 (1.8)
貧血	47 (21.0)	27 (12.2)	23 (10.3)	18 (8.1)	26 (8.9)	15 (5.4)	11 (3.8)	3 (1.1)
淋巴球減少	40 (17.9)	29 (13.1)	37 (16.5)	26 (11.8)	13 (4.4)	3 (1.1)	11 (3.8)	2 (0.7)
全血球減少症 ^{c,d%}	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.1)	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)
嗜中性白血球低下合併發燒 ^c	39 (17.4)	34 (15.4)	39 (17.4)	34 (15.4)	7 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)
感染與寄生蟲感染[#]								
上呼吸道感染 ^e	60 (26.8)	35 (15.8)	7 (3.1)	9 (4.1)	32 (10.9)	18 (6.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
嗜中性白血球低下性感染	40 (17.9)	19 (8.6)	27 (12.1)	14 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎 ^{a,c}	31 (13.8)	15 (6.8)	23 (10.3)	7 (3.2)	50 (17.1)	13 (4.6)	27 (9.2)	5 (1.8)
支氣管炎 ^c	10 (4.5)	9 (4.1)	1 (0.4)	5 (2.3)	139 (47.4)	104 (37.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
鼻咽炎 ^e	5 (2.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (34.8)	84 (30.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腸胃炎 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	66 (22.5)	55 (19.6)	6 (2.0)	0 (0.0)
鼻炎 ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (15.0)	19 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
竇炎 ^e	8 (3.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (14.0)	26 (9.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
流行性感官 ^c	8 (3.6)	5 (2.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	39 (13.3)	19 (6.8)	3 (1.0)	0 (0.0)
肺部感染 ^c	21 (9.4)	2 (0.9)	19 (8.5)	2 (0.9)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
下呼吸道感染 ^e	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
感染 ^c	12 (5.4)	6 (2.7)	9 (4.0)	5 (2.3)	17 (5.8)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿道感染 ^{c,d,e}	9 (4.0)	5 (2.3)	4 (1.8)	4 (1.8)	22 (7.5)	17 (6.1)	1 (0.3)	0 (0.0)

下呼吸 道細菌 感染 ^d	6 (2.7)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症 ^d	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帶狀皰 疹 ^{c,d}	11 (4.9)	10 (4.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	29 (9.9)	25 (8.9)	6 (2.0)	2 (0.7)
敗血症 ^{*c,d@}	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
胃腸道疾患								
腹瀉	122 (54.5)	83 (37.6)	22 (9.8)	17 (7.7)	114 (38.9)	34 (12.1)	7 (2.4)	0 (0.0)
噁心 ^e	33 (14.7)	22 (10.0)	16 (7.1)	10 (4.5)	31 (10.6)	28 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	17 (7.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	5 (2.3)	16 (5.5)	15 (5.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
便秘 ^e	12 (5.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (12.6)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
腹痛 ^e	8 (3.6)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	31 (10.6)	15 (5.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
上腹痛 ^e	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (6.8)	12 (4.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性疾患與投藥部位症狀								
虛弱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (29.7)	53 (18.9)	10 (3.4)	2 (0.7)
疲倦	51 (22.8)	30 (13.6)	21 (9.4)	9 (4.1)	31 (10.6)	15 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
發燒 ^e	17 (7.6)	10 (4.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	60 (20.5)	26 (9.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚與皮下組織疾患								
皮膚乾 燥 ^e	9 (4.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.6)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮疹	71 (31.7)	48 (21.7)	11 (4.9)	5 (2.3)	22 (7.5)	17 (6.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
搔癢	9 (4.0)	4 (1.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	21 (7.2)	25 (8.9)	2 (0.7)	0 (0.0)
神經系統疾患								
感覺異 常 ^e	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.3)	30 (10.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
周邊神 經病變 ^{*e}	34 (15.2)	30 (13.6)	8 (3.6)	8 (3.6)	29 (9.9)	15 (5.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
頭痛 ^d	11 (4.9)	8 (3.6)	5 (2.2)	1 (0.5)	25 (8.5)	21 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
檢驗								
丙胺酸 轉胺酶 升高	16 (7.1)	3 (1.4)	8 (3.6)	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
天冬胺 酸轉胺 酶升高 ^d	13 (5.8)	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝與營養疾患								
低血鈣	24 (10.7)	13 (5.9)	16 (7.1)	12 (5.4)	12 (4.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
脫水	9 (4.0)	5 (2.3)	7 (3.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低磷酸 鹽血症 ^d	16 (7.1)	15 (6.8)	13 (5.8)	14 (6.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肌肉骨骼與結締組織疾患								
肌肉痙 攣 ^e	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (33.4)	43 (15.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
肌痛 ^e	7 (3.1)	8 (3.6)	3 (1.3)	5 (2.3)	19 (6.5)	12 (4.3)	2 (0.7)	1 (0.4)
肌肉骨 骼疼痛 ^e	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.5)	11 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膽疾患								
高膽紅 素血症 ^e	34 (15.2)	19 (8.6)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
呼吸道、胸腔與縱膈疾患								
咳嗽 ^e	23 (10.3)	12 (5.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	80 (27.3)	56 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

呼吸困 難 ^{c,e}	15 (6.7)	9 (4.1)	8 (3.6)	4 (1.8)	17 (5.8)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
流鼻水 ^e	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.1)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺栓塞 ^{c,d,e}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
血管疾患								
深部靜 脈血栓 ^{*c,d%}	8 (3.6)	2 (0.9)	5 (2.2)	2 (0.9)	7 (2.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
良性、惡性及未分類的腫瘤(包括囊腫與息肉)								
骨髓增 生不良 症候群 ^{c,d,e}	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

註：不良事件(AEs)係依照MedDRA v15.1的編碼歸入各個身體系統/不良反應欄。一位多次發生同一種AE的受試者在各AE欄中僅計算一次。

^a 在Lenalidomide維持治療組中有至少5%病人發生且發生頻率(%)較安慰劑維持治療組高出至少2%的所有治療期間突發性AEs。

^b 在Lenalidomide維持治療組中有至少1%病人發生且發生頻率(%)較安慰劑維持治療組高出至少1%的所有治療期間突發性第3或4級AEs。

^c 在Lenalidomide維持治療組中有至少1%病人發生且發生頻率(%)較安慰劑維持治療組高出至少1%的所有治療期間突發性嚴重AEs。

^d 註腳“a”在兩項試驗中都不適用

^e 註腳“b”在兩項試驗中都不適用

@ 至少造成一例死亡的藥物不良反應(ADRs)

% 至少有一例被認為危及生命的ADRs (如果該事件的結果為死亡,則納入死亡病例)

除了極少數具公共衛生影響的感染之外,身體系統之感染與感染項目下的所有不良反應都會考慮列出

* 綜合ADR所涵蓋的不良反應:(以維持治療研究1和2中的相關TEAE PTs [治療期間突發性不良反應的選用術語]為基礎[依據MedDRA v15.1])

肺炎:支氣管肺炎、大葉性肺炎、肺囊蟲肺炎、肺炎、克雷白氏肺炎、退伍軍人菌肺炎、黴漿菌肺炎、肺炎鏈球菌肺炎、鏈球菌肺炎、病毒性肺炎、肺部疾患、肺部發炎

敗血症:細菌性敗血症、肺炎鏈球菌敗血症、敗血症、敗血性休克、葡萄球菌敗血症

周邊神經病變:周邊神經病變、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變、多發性神經病變

深部靜脈血栓:深部靜脈血栓、血栓、靜脈血栓

先前至少接受過一種治療的多發性骨髓瘤病人

評估資料來自於703位受試者,至少接受一次Lenalidomide/dexamethasone (353位受試者)或安慰劑/dexamethasone(350位受試者)治療之兩項研究(MM-009與MM-010)。

接受Lenalidomide/dexamethasone治療一組,曾有269位病人(76%)至少發生一次伴隨或未伴隨Lenalidomide調降劑量而中斷治療,相對於接受安慰劑/dexamethasone治療一組為199位病人(57%)。在曾發生伴隨或未伴隨劑量調降而中斷治療的病人中,在Lenalidomide/dexamethasone治療組中有50%曾至少有一次伴隨或未伴隨調降劑量而再次中斷治療,相對於安慰劑/dexamethasone組為21%。相對於接受安慰劑/dexamethasone治療,大部分不良反應及第3/4級不良反應是以接受Lenalidomide /dexamethasone治療的病人發生較頻繁。下列三個表格(rrMM-1、rrMM-2、rrMM-3)為Lenalidomide/dexamethasone及安慰劑/dexamethasone兩組不良反應通報資料總結。

表(rrMM-1)：發生率為5%以上及兩組間發生率相差為2%以上之不良反應

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex* (N=353) n (%)	安慰劑/Dex* (N=350) n (%)
血液及淋巴系統疾病		
嗜中性白血球低下 [®]	149 (42.2)	22 (6.3)
貧血 [®]	111 (31.4)	83 (23.7)
血小板低下 [®]	76 (21.5)	37 (10.6)
白血球減少	28 (7.9)	4 (1.1)
淋巴細胞減少	19 (5.4)	5 (1.4)
一般疾病及給藥部位		
疲勞	155 (43.9)	146 (41.7)
發熱	97 (27.5)	82 (23.4)
週邊水腫	93 (26.3)	74 (21.1)
胸痛	29 (8.2)	20 (5.7)
昏睡	24 (6.8)	8 (2.3)
腸胃疾病		
便秘	143 (40.5)	74 (21.1)
腹瀉 [®]	136 (38.5)	96 (27.4)
噁心 [®]	92 (26.1)	75 (21.4)
嘔吐 [®]	43 (12.2)	33 (9.4)
腹痛 [®]	35 (9.9)	22 (6.3)
口乾	25 (7.1)	13 (3.7)
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉痙攣	118 (33.4)	74 (21.1)
背痛	91 (25.8)	65 (18.6)
骨頭痛	48 (13.6)	39 (11.1)
四肢痛	42 (11.9)	32 (9.1)
神經系統疾病		
頭昏	82 (23.2)	59 (16.9)
顫抖	75 (21.2)	26 (7.4)
味覺障礙	54 (15.3)	34 (9.7)
感覺遲鈍	36 (10.2)	25 (7.1)
神經病變 ^a	23 (6.5)	13 (3.7)
呼吸道，胸腔及縱隔疾病		
呼吸困難	83 (23.5)	60 (17.1)
鼻咽炎	62 (17.6)	31 (8.9)
咽喉炎	48 (13.6)	33 (9.4)
支氣管炎	40 (11.3)	30 (8.6)
感染^b與寄生蟲感染		
上呼吸道感染	87 (24.6)	55 (15.7)
肺炎 [®]	48 (13.6)	29 (8.3)
尿道感染	30 (8.5)	19 (5.4)
鼻竇炎	26 (7.4)	16 (4.6)
皮膚及皮下組織疾病		
皮疹 ^c	75 (21.2)	33 (9.4)
出汗增加	35 (9.9)	25 (7.1)
皮膚乾燥	33 (9.3)	14 (4.0)
搔癢症	27 (7.6)	18 (5.1)
代謝及營養疾病		
厭食	55 (15.6)	34 (9.7)
低血鉀症	48 (13.6)	21 (6.0)
低血鈣症	31 (8.8)	10 (2.9)
食慾減退	24 (6.8)	14 (4.0)
脫水	23 (6.5)	15 (4.3)
低血鎂症	24 (6.8)	10 (2.9)
檢查		
體重減輕	69 (19.5)	52 (14.9)
眼睛疾病		
視力模糊	61 (17.3)	40 (11.4)
血管疾病		
深部靜脈血栓 [®]	33 (9.3)	15 (4.3)
高血壓	28 (7.9)	20 (5.7)
低血壓	25 (7.1)	15 (4.3)

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

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex [#] (N=353) n (%)	安慰劑 /Dex [#] (N=350) n (%)
血液及淋巴系統疾病		
嗜中性白血球低下 [®]	118 (33.4)	12 (3.4)
血小板低下 [®]	43 (12.2)	22 (6.3)
貧血 [®]	35 (9.9)	20 (5.7)
白血球減少	14 (4.0)	1 (0.3)
淋巴細胞減少	10 (2.8)	4 (1.1)
嗜中性白血球低下 合併發燒 [®]	8 (2.3)	0 (0.0)
一般疾病及給藥部位		
疲勞	23 (6.5)	17 (4.9)
血管疾病		
深部靜脈血栓 [®]	29 (8.2)	12 (3.4)
感染與寄生蟲感染		
肺炎 [®]	30 (8.5)	19 (5.4)
尿道感染	5 (1.4)	1 (0.3)
代謝及營養疾病		
低血鉀症	17 (4.8)	5 (1.4)
低血鈣症	13 (3.7)	6 (1.7)
低血磷症	9 (2.5)	0 (0.0)
呼吸道，胸腔及縱隔疾病		
肺部栓塞 [®]	14 (4.0)	3 (0.9)
呼吸窘迫 [®]	4 (1.1)	0 (0.0)
肌肉骨骼及結締組織疾病		
肌肉無力	20 (5.7)	10 (2.9)
腸胃道疾病		
腹瀉 [®]	11 (3.1)	4 (1.1)
便秘	7 (2.0)	1 (0.3)
噁心 [®]	6 (1.7)	2 (0.6)
心血管疾病		
心房顫動 [®]	13 (3.7)	4 (1.1)
心跳過速	6 (1.7)	1 (0.3)
鬱(充)血性心臟衰竭 [®]	5 (1.4)	1 (0.3)
神經系統疾病		
昏厥	10 (2.8)	3 (0.9)
頭昏	7 (2.0)	3 (0.9)
眼睛疾病		
白內障	6 (1.7)	1 (0.3)
單眼白內障	5 (1.4)	0 (0.0)
精神疾病		
憂鬱症	10 (2.8)	6 (1.7)

表(rrMM-3)：發生率1%以上且兩組差異在1%以上之嚴重不良反應。

系統器官分類 病名	Lenalidomide/Dex ^a (N=353) n (%)	安慰劑 /Dex ^a (N=350) n (%)
血液與淋巴系統疾病		
嗜中性白血球低下 合併發燒 [®]	6 (1.7)	0 (0.0)
血管疾病		
深層靜脈血栓 [®]	26 (7.4)	11 (3.1)
感染與寄生蟲感染		
肺炎 [®]	33 (9.3)	21 (6.0)
呼吸、胸腔及縱隔疾病		
肺部栓塞 [®]	13 (3.7)	3 (0.9)
心臟疾病		
心房顫動 [®]	11 (3.1)	2 (0.6)
鬱(充)血性心臟 衰竭 [®]	5 (1.4)	0 (0.0)

神經系統疾病		
腦中風 [®]	7 (2.0)	3 (0.9)
腸胃道功能障礙		
腹瀉 [®]	6 (1.7)	2 (0.6)
肌肉骨骼及結締組織疾病		
骨頭痛	4 (1.1)	0 (0.0)

關於上列三個表格(rrMM-1, rrMM-2, rrMM-3)：

® - 發生的不良反應中至少有一例死亡結果。

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

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

藥物不良反應列表

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

採用單一療法治療多發性骨髓瘤時的不良反應列表

下表的來源為在針對已接受自體骨髓移植(ASCT)之病人進行Lenalidomide維持治療的新診斷多發性骨髓瘤(NDMM)研究期間所收集的資料。這些資料並未依據主軸多發性骨髓瘤研究之Lenalidomide治療組的疾病惡化前治療期間較安慰劑組長的情形加以修正。

表：針對接受Lenalidomide維持治療之多發性骨髓瘤病人所進行之臨床試驗中所通報的ADRs

系統器官分類/ 選用術語	所有ADRs/發生頻率	第3-4級ADRs/發生頻率
感染與傳染	極常見 肺炎 ^{®,a} 、上呼吸道感染、嗜中性白血球減少性感染、支氣管炎 ^{®,b} 、流行性感冒 ^{®,c} 、腸胃炎 ^{®,d} 、竇炎、鼻咽炎、鼻炎 常見 感染 ^{®,e} 、尿道感染 ^{®,f} 、下呼吸道感染、肺部感染	極常見 肺炎 ^{®,a} 、嗜中性白血球減少性感染 常見 敗血症 ^{®,b} 、菌血症、肺部感染 ^{®,c} 、下呼吸道細菌感染、支氣管炎 ^{®,d} 、流行性感冒 ^{®,e} 、腸胃炎 ^{®,f} 、帶狀皰疹 ^{®,g} 、感染 ^{®,h}
良性、惡性及未明新生腫瘤(包括囊腫與息肉)	常見 骨髓增生不良症候群 ^{®,i}	
血液與淋巴系統疾患	極常見 嗜中性白血球減少 ^{®,j} 、嗜中性白血球低下合併發燒 ^{®,k} 、血小板低下 ^{®,l} 、貧血、白血球減少 ^{®,m} 、淋巴球減少	極常見 嗜中性白血球減少 ^{®,j} 、嗜中性白血球低下合併發燒 ^{®,k} 、血小板低下 ^{®,l} 、貧血、白血球減少 ^{®,m} 、淋巴球減少 常見 全血球減少症 ^{®,n}
代謝及營養疾患	極常見 低血鉀	常見 低血鉀、脫水
神經系統疾患	極常見 感覺異常 常見 周邊神經病變 ^{®,o}	常見 頭痛
血管疾患	常見 肺栓塞 ^{®,p}	常見 深部靜脈血栓 ^{®,q}
呼吸道、胸部與縱膈疾患	極常見 咳嗽 常見 呼吸困難 ^{®,r} 、流鼻水	常見 呼吸困難 ^{®,r}
胃腸道疾患	極常見	常見

	腹瀉、便秘、腹痛、噁心 常見 嘔吐、上腹痛	腹瀉、嘔吐、噁心
肝膽疾患	極常見 肝功能檢驗結果異常	常見 肝功能檢驗結果異常
皮膚和皮下組織疾患	極常見 皮疹、皮膚乾燥	常見 皮疹、搔癢
肌肉骨骼與結締組織疾患	極常見 肌肉痠痛 常見 肌痛、肌肉骨骼疼痛	
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見 疲倦、虛弱、發燒	常見 疲倦、虛弱

[®] 在針對已接受 ASCT 之 NDMM 病人所進行的臨床試驗中被通報為嚴重的不良反應

* 僅適用於嚴重不良反應

- a 「肺炎」綜合不良事件(AE)包括下列：支氣管氣喘、大葉性肺炎、肺囊蟲肺炎、肺炎、克雷白氏肺炎、退伍軍人菌肺炎、黴菌肺炎、肺炎鏈球菌肺炎、鏈球菌肺炎、病毒性肺炎、肺部疾患、肺部發炎
- b 「敗血症」綜合 AE 包括下列：細菌性敗血症、肺炎鏈球菌敗血症、敗血性休克、葡萄球菌敗血症
- c 「周邊神經病變」綜合 AE 包括下列：周邊神經病變、周邊感覺神經病變、多發性神經病變
- d 「深部靜脈血栓」綜合 AE 包括下列：深部靜脈血栓、血栓、靜脈血栓

採用合併療法治療多發性骨髓瘤時的不良反應列表

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

表：以Lenalidomide合併dexamethasone或melphalan及prednisone治療之多發性骨髓瘤病人的藥物不良反應

系統器官分類/ 病名	所有不良反應/ 頻率	第3-4級不良反應/ 頻率
感染與寄生蟲感染	很常見 肺炎 ^{®,a} 、上呼吸道感染 ^{®,b} 、細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染) ^{®,c} 、鼻咽炎、咽喉炎、支氣管炎、鼻炎 ^{®,d} 常見 敗血症 ^{®,e} 、肺臟感染 ^{®,f} 、尿道感染 ^{®,g} 、鼻竇炎 ^{®,h}	常見 肺炎 ^{®,a} 、細菌、病毒和黴菌感染(包含伺機性感染) ^{®,c} 、蜂蟻性組織炎 ^{®,i} 、敗血症 ^{®,j} 、支氣管炎 ^{®,k} 、感染性腸炎
良性、惡性及未明新生腫瘤(含囊腫與息肉)	不常見 基底細胞癌 ^{®,l} 、皮膚鱗狀細胞癌 ^{®,m}	常見 急性骨髓性白血病 ^{®,n} 、骨髓發育不良症候群 ^{®,o} 、皮膚鱗狀細胞癌 ^{®,p} 不常見 T細胞急性白血病 ^{®,q} 、基底細胞癌 ^{®,r} 、腫瘤溶解症候群 ^{®,s}
血液與淋巴系統疾患	很常見 嗜中性白血球低下 ^{®,t} 、血小板低下 ^{®,u} 、貧血 ^{®,v} 、出血性疾病、白血球減少症、淋巴球減少症 常見 嗜中性白血球低下合併發燒 ^{®,w} 、全血球減少症 不常見 紅血球溶解、自體免疫溶血性貧血、溶血性貧血	很常見 嗜中性白血球低下 ^{®,t} 、血小板低下 ^{®,u} 、貧血 ^{®,v} 、白血球減少症、淋巴球減少症 常見 嗜中性白血球低下合併發燒 ^{®,w} 、全血球減少症 ^{®,x} 、溶血性貧血 不常見 高凝血症、凝血病變
免疫系統疾患	不常見 過敏反應	

內分泌疾病	常見 甲狀腺功能低下	
代謝及營養疾病	很常見 低血鉀症 [°] ，高血糖症， 低血糖，低血鈣症 [°] ，低血 鈉，體重減輕 常見 低血鎂症 [°] ，高尿酸血症， 高血鈣 [†]	常見 低血鉀症 [°] ，高血糖 症，低血鈣症，糖尿 病 [°] ，低磷酸鹽血症， 低血鈉症 [°] ，高尿酸血 症，痛風，脫水，體 重減輕
精神疾病	很常見 憂鬱症，失眠症 不常見 性慾缺乏	常見 憂鬱症，失眠症
神經系統疾病	很常見 感覺異常，顫抖，味覺障 礙，頭痛 常見 失調，平衡障礙，神經 痛，感覺遲鈍	常見 腦中風 [°] ，神經痛 不常見 顱內出血，短暫性腦 缺血發作，腦缺血
眼睛疾病	很常見 白內障，視力模糊 常見 視力敏銳度減退	常見 白內障 不常見 失明
耳朵與內耳疾病	常見 耳聾(包含聽力減退)，耳 鳴	
心臟疾病	常見 心房顫動 [°] ，心搏徐緩 不常見 心律不整，QT 延長，心房 撲動，室性期前收縮	常見 心肌梗塞(包含急性) [°] ，心房顫動 [°] ，鬱 (充)血性心衰竭 [°] ，心 悸，心臟衰竭 [°] ，心肌 缺血 [°]
血管疾病	很常見 靜脈栓塞事件，深部靜脈 血栓，肺部血栓 [°] 常見 高血壓，皮下瘀血	很常見 靜脈栓塞事件，深部 靜脈血栓，肺部血栓 [°] 常見 血管炎，高血壓 不常見 局部缺血，周邊缺 血，顱內靜脈竇血栓 形成
呼吸道、胸部和 縱膈發生疾病	很常見 呼吸困難 [°] ，鼻出血，咳嗽 常見 發音困難	常見 呼吸窘迫 [°] ，呼吸困難 [°]
胃腸消化系統疾 病	很常見 腹瀉 [°] ，便秘 [°] ，噁心，消 化不良，口乾、口炎 常見 吞嚥困難 不常見 結腸炎，盲腸炎	常見 胃腸道出血 [°] ，便秘 [°] ， 噁心
肝膽系統疾病	很常見 丙胺酸轉胺酶升高，天冬 胺酸轉胺酶升高 常見 肝功能檢測異常 [°] ，高膽紅 素血症 不常見 肝衰竭	常見 膽汁鬱積 [°] ，肝毒性， 丙胺酸轉胺酶升高， 肝功能檢測異常 [°] 不常見 肝衰竭
皮膚和皮下組織 疾病	很常見 搔癢症 常見 蕁麻疹，多汗症，皮膚乾 燥，皮膚色素沉澱，濕 疹，紅斑 不常見	

	皮膚變色，光敏反應	
肌肉骨骼和結締 組織疾病	很常見 肌肉痙攣，骨頭痛 [°] ，肌肉 骨骼和結締組織疼痛和不 適(包括背痛) [°] ，四肢疼 痛，肌痛，關節痛 [°] 常見 關節腫大，肌痛	常見 骨頭痛 [°] ， 肌肉骨骼和結締組 織疼痛和不適(包括背 痛 [°]) 不常見 關節腫大
腎臟和泌尿系統 疾病	很常見 腎臟衰竭(包含急性) [°] 常見 血尿，尿滯留，尿失禁 不常見 後天范康尼氏症候群	不常見 腎小管壞死
生殖系統和乳房 疾病	常見 勃起功能障礙	
全身性的障礙和 投藥部位狀況	很常見 疲勞 [°] ，水腫(包含周邊水 腫)，發熱 [°] ，無力，類流 感症候群(包含發熱，咳 嗽，肌痛，肌肉骨骼痛， 頭痛和僵硬) 常見 胸痛 [°] ，昏睡	很常見 疲勞 [°] 常見 周邊水腫，發熱 [°] ，無 力
調查研究	很常見 血中鹼性磷酸酶升高 常見 C-反應蛋白上升	
損傷、中毒和因 醫療處置造成的 併發症	常見 跌倒，挫傷	

[°] 在接受 Lenalidomide 合併 dexamethasone 或合併 melphalan 及 prednisone 治療之多發性骨髓瘤病人所進行的臨床試驗中被通報為嚴重的不良反應

[†] 僅適用於嚴重藥物不良反應

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

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

靜脈及動脈血栓栓塞【參見加框警語，警語與注意事項(5.4)】

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

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，接受 Lenalidomide/dexamethasone 治療一組於試驗中發生肺栓塞(PE)嚴重不良反應(3.7%)或第 3/4 級不良反應(4.0%)相對接受安慰劑組(嚴重不良反應或第 3/4 級不良反應：0.9%)高，兩組因肺栓塞而停止用藥的比例相當。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，肺栓塞於各組(Rd 持續治療組、Rd18、MPT 組)有類似的不良反應發生率(所有等級：3.9%、3.3%、4.3%)，嚴重不良反應(3.8%、2.8%、3.7%)，及第 3/4 級不良反應(3.8%、3.0%、3.7%)。

對先前接受至少一種治療的多發性骨髓瘤病人(rrMM)進行之研究，於試驗中發生嚴重或危急之心肌梗塞(MI)不良反應比率，在 Lenalidomide/dexamethasone 組為 1.7% 及 1.7% 高於安慰劑

/dexamethasone組為0.6%及0.6%。因心肌梗塞(包括急性)而停止用藥的比例，在Lenalidomide/dexamethasone組為0.8%而安慰劑/dexamethasone組則無。在對新診斷多發性骨髓瘤病人(NDMM)進行之研究，心肌梗塞(包括急性)於各組(Rd持續治療組、Rd18、MPT組)通報不良反應發生率(所有等級：2.4%、0.6%、1.1%)，嚴重不良反應(2.3%、0.6%、1.1%)或危急不良反應(1.9%、0.6%、0.9%)。

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

合併使用Lenalidomide與dexamethasone治療多發性骨髓瘤病人會引起較高的DVT和PE風險，單獨使用Lenalidomide骨髓增生不良症候群的病人發生率則較低。

與紅血球生成劑合併使用或曾有DVT病史的病人一樣可能會增加血栓形成的風險。

其他不良反應：先前接受至少一種治療之多發性骨髓瘤病人

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

血液及淋巴疾病：全血球減少症、自體免疫性溶血性貧血

心臟疾病：心速過慢、心肌梗塞、心絞痛

內分泌疾病：多毛症

眼睛疾病：失明、眼壓高

腸胃道疾病：胃腸出血、舌痛

一般疾病與給藥部位狀況：不適

檢查：肝功能異常、丙胺酸轉胺酶(ALT)升高

神經系統疾病：大腦局部缺血

精神疾病：心情不穩定、幻覺、無性慾

生殖與乳房：勃起功能障礙

呼吸、胸腔及縱隔疾病：咳嗽、聲嘶

皮膚及皮下組織疾病：疹子、皮膚色素沉澱

骨髓增生不良症候群

Lenalidomide 使用在骨髓增生不良症候群病人的整體安全性資訊，是源自於一項二期與三期，共286名病人的臨床試驗。在二期臨床試驗，共有148位病人使用 Lenalidomide 治療；三期臨床試驗中的雙盲階段，69位使用5毫克 Lenalidomide，69名使用10毫克 Lenalidomide，67名使用安慰劑。

在使用 lenalidomide 治療時，大部分的不良反應發生在前 16 週內。

嚴重不良反應

靜脈栓塞（深層靜脈栓塞與肺栓塞）

第3級或4級嗜中性白血球細胞低下，嗜中性白血球低下合併發燒和第3級或4級血小板減少症。

在三期臨床試驗中，相較於對照組，使用 lenalidomide 最常見的不良反應為，嗜中性白血球細胞低下（76.8%），血小板減少症（46.4%），腹瀉（34.8%），便秘（19.6%），噁心（19.6%），癢癢（25.4%），皮疹（18.1%），疲勞（18.1%）和肌肉痙攣（16.7%）。

不良反應列表

下表所列為病人使用Lenalidomide治療後的相關不良反應。在各發生頻率分欄中，不良反應皆依嚴重程度由高至低列出。不良反應發生頻率的定義如下：非常常見(≥1/10)、常見(≥1/100 to <1/10)、不常見(≥1/1,000 to <1/100)、罕見 (≥1/10,000 to <1/1,000)。

表：Lenalidomide使用在骨髓增生不良症候群病人的臨床試驗所通報的不良反應#

系統器官分類/選用術語	所有不良反應/發生頻率	第3-4級不良反應/發生頻率
感染與寄生蟲感染	非常常見 細菌、病毒和真菌感染 (包括伺機性感染)°	非常常見 肺炎 常見 細菌、病毒和真菌感染(包括伺機性感染)°、支氣管炎
血液與淋巴系統的異常	非常常見 血小板低下°、嗜中性白血球低下°、白血球減少症	非常常見 血小板低下°、嗜中性白血球低下°、白血球減少症 常見 嗜中性白血球低下發燒°
內分泌異常	非常常見 甲狀腺機能低下症	
代謝和營養方面的異常	非常常見 食慾降低 常見 鐵質過度負擔、體重減輕	常見 高血糖症°，食慾降低
精神方面異常		常見 情緒改變
神經系統的異常	非常常見 頭暈、頭痛 常見 感覺異常	
心臟方面的異常		常見 急性心肌梗塞°、心房顫動°、心衰竭°
血管的異常	常見 高血壓、血腫	常見 靜脈栓塞主要是深層靜脈栓塞、肺栓塞°
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	非常常見 鼻出血	
胃腸消化系統的異常	非常常見 腹瀉°、腹痛(包括上腹)、噁心、嘔吐、便秘 常見 口乾、消化不良	常見 腹瀉°、噁心、牙痛
肝膽系統的異常	常見 肝功能檢測異常	常見 肝功能檢測異常
皮膚和皮下組織產生異常	非常常見 皮疹、皮膚乾燥、搔癢症	常見 皮疹、搔癢症
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	非常常見 肌肉痙攣，肌肉骨骼疼痛(包括背部疼痛°和四肢疼痛)，關節痛、肌痛	常見 背部疼痛°
腎臟和泌尿系統的異常		常見 腎衰竭°
全身性的障礙和投藥部位狀況	非常常見 疲勞、周邊水腫，類流感症候群(包含發熱、咳嗽、肌痛、肌肉骨骼痛、頭痛)	常見 發熱
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症		常見 跌倒

°針對骨髓增生不良症候群病人進行的臨床試驗所通報的嚴重不良反應。
~情緒改變是針對骨髓增生不良症候群病人進行的三期臨床試驗中常見
的嚴重不良事件；此不良反應不曾被通報為第3級或4級不良反應。

#適用於不良反應的決策演析圖

● 骨髓增生不良症候群的三期臨床試驗（雙盲、安全性族

群，比較 Lenalidomide 5/10 毫克與安慰劑之間，在初始治療中至少發生在 2 名以上的受試者。）

- 所有跟治療有關的不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 5\%$ 且與安慰劑組別至少有 2%比例上的差異。
- 所有跟治療有關的 3 級或 4 級不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 1\%$ 且與安慰劑組別至少有 1%比例上的差異。
- 所有跟治療有關的嚴重不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 1\%$ 且與安慰劑組別至少有 1%比例上的差異。
- 骨髓增生不良症候群的二期臨床試驗
 - 所有跟治療有關的不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 5\%$ 。
 - 所有跟治療有關的 3 級或 4 級不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 1\%$ 。
 - 所有跟治療有關的嚴重不良事件，在使用 Lenalidomide 的組別發生率 $\geq 1\%$ 。

骨髓增生不良症候群

嗜中性白血球低下症及血小板低下

在骨髓增生不良症候群病人，比起使用安慰劑的組別，使用 Lenalidomide 伴隨著較高3級或4級的嗜中性白血球低下症發生率(三期臨床試驗中，在Lenalidomide治療的病人發生率為74.6%，安慰劑組為14.9%)。第3級或4級嗜中性白血球低下合併發燒在 Lenalidomide 治療的病人發生率為2.2%，安慰劑組為0.0%。使用 Lenalidomide 伴隨著較高3級或4級的血小板低下的發生率(三期臨床試驗中，在Lenalidomide治療組的發生率為37%，安慰劑組為1.5%)。

急性骨髓性白血病(AML)

骨髓增生不良症候群

Del(5q)且依賴血液輸注的MDS病人惡化成AML的風險，與病人的複雜細胞遺傳變化和TP53有關(參見5.7節)。單獨Del(5q)的受試者惡化成AML的2年估計累積風險機率為13.8%，而在具有Del(5q)且伴隨一項細胞遺傳複合體則為17.3%、複雜細胞karyotype 複合體為38.6%。

在一項事後比較檢定，分析以Lenalidomide使用在骨髓增生不良症候群病人的臨床試驗。IHC-p53為陽性的病人2年內惡化成AML的機率為27.5%，而陰性病則為3.6% (p=0.0036)。IHC-p53為陽性的病人，觀察到其中反應為不須依賴血液輸注者(11.1%)比無此反應者(34.8%)有更低的惡化成AML的機率。

6.2 上市後經驗

下列為Lenalidomide於全球上市後確認的藥物不良反應。由於這些反應來自於不確定族群大小的自主性通報，因此無法預估可信賴的發生頻率或建立與藥物暴露的因果關係【參見警語與注意事項】。

內分泌失調：甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進

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

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

感染與侵染：病毒再活化(如B型肝炎病毒帶狀皰疹)、進行性多灶性腦白質病變 (PML)

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

呼吸道、胸腔與縱膈疾患：肺炎

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

神經系統失調：發聲困難

7 藥物交互作用(依文獻記載)

7.1 Digoxin

併用 digoxin 及多劑 lenalidomide (10 mg/day)，digoxin 的 AUC 與 C_{max} 增加 14%。建議在服用 lenalidomide 期間，定期監測 digoxin 的血漿濃度；此一措施符合標準臨床實務與判斷。

7.2 合併治療可能增加栓塞風險

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

7.3 Warfarin

多劑 Lenalidomide (10 mg) 與單劑 warfarin (25 mg) 併服，並不影響 lenalidomide 或單劑 R-與 S-warfarin 藥物動力學。warfarin 用藥後，可觀察到 PT 與 INR 檢驗值的預期變化，變化幅度並未因為同時服用 Lenalidomide 而異。Dexamethasone 與 warfarin 併服的交互作用未知，當多發性骨髓瘤病人需併用 warfarin 時，建議密切觀察 PT 與 INR。

8 特殊族群用藥(依文獻記載)

8.1 懷孕

懷孕分級 X：【參見加框警語與禁忌】

風險摘要

根據作用機制【參見臨床藥理學】與動物研究的發現[參見試驗資料]，孕婦服用 Lenalidomide，可能導致胎兒先天畸形，因此懷孕期間禁止使用。【參見加框警語、禁忌及特殊族群用藥】。

由於配方結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁 (THALIDOMIDE)。沙利竇邁是人類致畸胎藥物，會導致嚴重且危及生命的人類生長缺陷如胎兒殘肢(無四肢)，海豹肢型體畸胎(四肢短)，骨發育不全或是骨缺乏，耳外觀變形(包含無耳、小耳、或外耳道缺乏)，臉部麻痺，眼部缺陷(無眼、小眼畸形)，心臟缺陷。消化道、泌尿道、生殖器官等情形，胎兒死亡率可達 40%。Lenalidomide 會導致猴子的子代發生沙利竇邁類型的四肢缺陷。Lenalidomide 會通過懷孕的兔子及大鼠的胎盤。如果懷孕期間使用本藥、或病人於使用本藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。若用藥期間發現懷孕，應立即停藥。這種情況下，應將病人轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮詢。若胎兒疑似已暴露於 lenalidomide 用藥，應通報食藥署藥物不良反應通報中心，同時也請向台灣東洋通報，聯絡電話為 02-2652-5999 #2420。

目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。在美國的一般人口中，經臨床確認之孕婦發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2%-4% 與 15%-20%。

試驗資料

動物資料

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

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

對懷孕後的兔子從懷孕第7天至懷孕第20天每天口服投予Lenalidomide，胎兒血漿中的Lenalidomide濃度約為母體C_{max}的20-40%。對懷孕的大鼠口服投予單劑藥物之後，曾在胎兒的血漿及組織中檢出Lenalidomide；胎兒組織中的放射活性濃度通常要低於母體組織中的濃度。這些資料顯示，Lenalidomide會通過胎盤。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於Lenalidomide是否會出現於人類的乳汁中、Lenalidomide對餵哺母乳之嬰兒的影響、或Lenalidomide對乳汁生成作用之影響等方面的資訊。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因Lenalidomide而發生不良反應，因此應囑咐女性病人在使用Lenalidomide治療期間不要餵哺母乳。

8.3 具生育能力的女性及男性

驗孕

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

在開始Lenalidomide治療前，具生育能力的女性病人應至少驗孕2次，且結果均為陰性。第一次驗孕時間為開立處方前10-14天內，而第二次驗孕應在開立Lenalidomide處方前24小時內。一旦開始用藥及用藥暫停期間，具生育能力的女性病人在用藥的前四週應每個星期驗孕一次。接下來在Lenalidomide用藥期間，經期規律的婦女應每4週驗孕1次，而經期不規律的婦女則應每2週驗孕1次。病人若有錯過經期或經期出血異常的情況，應進行驗孕，及諮詢其主治醫師。在此評估期間應停用Lenalidomide。

避孕

女性病人

具生育能力的女性必須承諾徹底執行禁絕所有異性的性接觸，或同時採用2種可靠的避孕方式〔一種高度有效的避孕方法：輸卵管結紮、子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥(避孕藥、注射針劑、貼片、陰道避孕環、植入避孕器)、或性伴侶輸精管結紮，並同時搭配另一種有效的避孕方法：男性乳膠保險套、避孕隔膜、子宮頸帽〕。這些避孕措施必須在開始接受Lenalidomide用藥治療的4週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後4星期內嚴格執行。即使為無生育能力的女性病人，仍應依照囑咐採取可靠的避孕措施，除非曾進行子宮切除術。如有需要，應將具生育能力的女性病人轉介給可提供避孕措施的合格醫師。

男性病人

Lenalidomide會出現於用藥男性病人的精液中。因此，男性病人在接受Lenalidomide用藥期間、用藥暫停期間、及徹底停藥後的4週內，即使男性病人的輸精管已結紮，一旦與具生育能力的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。接受Lenalidomide治療的男性不可捐精。

8.4 兒童用藥

目前尚未針對小於18歲的兒科病人，建立安全性與療效。

8.5 老年人用藥

多發性骨髓瘤合併治療：

整體而言，試驗MM-020中接受治療的病人共有1613名，65歲以上的病人佔94%(1521/1613)，而75歲以上為35%(561/1613)。75歲以上病人在試驗組的比例相似(Rd持續治療：33%；Rd18：34%；MPT：33%)。整體上，各治療組大部分不良反應種類(即全部不良反應，第3/4級不良反應，嚴重不良反應)的發生頻率，

是以年長(>75歲)高於較年輕(≤75歲)的病人。一般疾病與施用部位病症系統器官分類之第3級或第4級不良反應通報，各組皆是以年長高於(差異至少為5%)較年輕的病人。感染與侵襲、心臟疾病(包含心衰竭及鬱(充)血性心臟衰竭)、皮膚與皮下組織疾病、腎臟與尿道疾病(包括腎衰竭)等系統器官分類之第3級或第4級治療相關緊急不良反應(TEAEs)各組皆是以年長高於(差異至少為5%)較年輕的病人。其他器官系統分類(即血液與淋巴系統疾病、感染與侵襲、心臟疾病、血管疾病)，第3/4級不良反應於各組在年長與較年輕的病人的發生頻率，趨勢則較不一致。相較於較年輕病人，嚴重不良反應在各組皆是以年長者具較高的發生頻率。

多發性骨髓瘤維持治療

整體而言，試驗 GALGB 100104與IFM 2005-02中接受治療的病人共有 1018名，65歲以上的病人佔10%(106/1018)，而75歲以上的病人人數為零。Lenalidomide組的第3級或第4級不良反應通報，65歲以上病人高於(超過5%)較年輕的病人。Lenalidomide組的血液與淋巴系統疾病系統分類之第3級或第4級不良反應通報，65歲以上病人高於(超過5%)較年輕的病人。在Lenalidomide維持治療中，曾經歷嚴重不良反應或因嚴重不良反應而停止治療的65歲以上病人人數不足以確認年長病人對安全性的反應是否不同於較年輕的病人。

先前至少接受1種治療

在兩項試驗與(MM-009與MM-010)的703名多發性骨髓瘤病人中，65歲以上佔了45%，而75歲以上為12%。65歲以上的病人比例，在Lenalidomide / DEXAMETHASONE 以及安慰劑/DEXAMETHASONE 兩組之間，並無顯著差異。在使用Lenalidomide/dexamethasone的353位病人中，65歲以上佔了46%。在兩個試驗都有相同的現象：65歲以上的病人，比不到65歲的病人，更容易在Lenalidomide用藥後，出現深部靜脈血栓(DVT)，肺部血栓(PE)，心房顫動及腎臟衰竭等現象。至於療效方面，65歲以上的病人，相較於年輕的病人，並無差異。

骨髓增生不良症候群

一項納入148名del 5q MDS 病人的主要試驗顯示，38%是65歲及以上，而33%是75歲及以上。儘管65歲以上病人的不良事件總發生率(100%)與年輕病人相同，但65歲以上病人的嚴重不良事件發生率高於年輕病人(54%vs.33%)。65歲以上的病人因不良事件而退出臨床研究的比例高於年輕病人的比例(27%vs.16%)。在65歲以上的病人和年輕病人之間沒有觀察到療效差異。由於年長病人比較可能發生腎功能降低，應謹慎選擇使用劑量。監測腎功能。

8.6 腎功能不全

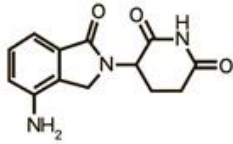
應依據肌酸酐清除率及針對需要透析治療的病人調整Lenalidomide的起始劑量【參見用法用量】。

9 過量(依文獻記載)

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

10 說明

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



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

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

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

11 臨床藥理學(依文獻記載)

11.1 作用機制

Lenalidomide 為 thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生的特質。於體外試驗，Lenalidomide 抑制某些造血腫瘤細胞(包括多發性骨髓瘤漿細胞、被套細胞淋巴瘤及 del(5q)骨髓增生不良症候群)的增生並誘發細胞凋亡(apoptosis)。

於某些包含多發性骨髓瘤的造血腫瘤模型臨床前體內試驗，Lenalidomide 延遲癌細胞生長。Lenalidomide 免疫調節特性包含活化 T 細胞及自然殺手細胞，增加自然毒殺 T 細胞的數量，及抑制單核球的促發炎因子(即 TNF 與 IL-6)。於多發性骨髓瘤細胞，合併使用 Lenalidomide 與 dexamethasone 會加強抑制細胞增生及誘發毒殺細胞等作用。

11.2 藥效學

心臟電氣生理學

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

11.3 藥物動力學

吸收

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

Lenalidomide 於腎功能正常或輕度衰竭($CLCr \geq 60$ mL/min)之多發性骨髓瘤病人的全身暴露量相較於年輕健康受試者約高出 60%。同時給予健康受試者 Lenalidomide 25 毫克單次劑量及高油脂膳食，會降低吸收的程度，即全身暴露量(AUC)約減少 20%及血中最高濃度(C_{max})減少 50%。在建立 Lenalidomide 療效與安全性的試驗裡，藥物的給予無需考慮進食。Lenalidomide 可與食物併服或單獨使用。

分布

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

排除

Lenalidomide 的平均半衰期，健康受試者為 3 小時，多發性骨髓瘤或骨髓增生不良症候群病人為 3~5 小時。

代謝

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

排泄

主要是經由腎臟排除。以口服方式投與健康受試者 [^{14}C]-lenalidomide(25 mg)，10 天內在尿液及糞便觀察到的活性放射劑量分別約為 90%及 4%。在 24 小時內，約有 82%活性放射劑量分泌呈 Lenalidomide。其中 Hydroxy-lenalidomide 及 N-acetyl-lenalidomide 分別佔分泌量的 4.59%及 1.83%。

Lenalidomide 之腎臟清除率超過腎絲球過濾率。

特殊族群

腎功能不全：共有 8 位輕度腎功能不全的受試者(利用 Cockcroft-Gault 公式計算而得的肌酸酐清除率($CLCr$) 50 至 79mL/min)、9 位中度腎功能不全的受試者($CLCr$ 30 至 49 mL/min)、4 位重度腎功能不全的受試者($CLCr < 30$ mL/min)，以及 6 位需進行透析治療的末期腎臟病(ESRD)病人口服單劑 25 毫克的 Lenalidomide。有 3 名年齡相當、腎功能正常($CLCr > 80$ mL/min)的健康受試者同樣口服單劑 25 毫克的 Lenalidomide。 $CLCr$ 下降時，藥物清除率也會隨之呈比例地下降。中重度腎功能不全病人，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 3 倍，藥物清除率降低 66%至 75%。進行血液透析治療的病人($n=6$)，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 4.5 倍，藥物清除率降低 80%。進行一次四小時透析療程，約可移除體內 30%的服用藥物劑量。在多發性骨髓瘤病人，全身暴露量(AUC)在輕度腎功能不足病人相較於腎功能正常病人高出 56%。

對腎功能不全的病人，應調整 Lenalidomide 的起始用藥劑量。【請參見用法用量】。

肝臟疾病：輕度肝功能不全(定義為總膽紅素 > 1 至 1.5 倍正常值上限(ULN)或任何天冬胺酸轉胺酶檢測值高於 ULN)並不會影響 Lenalidomide 的分佈。尚無中度至嚴重肝功能不全病人的相關資料。

其他內因性因子:在成人病人中，年齡(39 至 85 歲)、體重(33-135 公斤)、性別、種族及血液學惡性腫瘤(MM)的類型都不會對 Lenalidomide 的清除率造成任何臨床相關的影響。

藥物交互作用

同時服用單劑或多劑 dexamethasone(40mg) 不會對 Lenalidomide (25 mg)多劑量藥動學造成任何臨床相關的影響。服用多劑量 P-gp 抑制劑(如 quinidine 600 mg，一日兩次)後，給予 Lenalidomide 25 (mg)，並不會造成 Lenalidomide 血中最高濃度(C_{max})及全身暴露量(AUC)顯著增加。合併給予 P-gp 抑制劑/受質(temsirolimus 25 mg)及 Lenalidomide(25 mg)，並不會顯著改變 Lenalidomide、temsirolimus 或 sirolimus(temsirolimus 的代謝物)的藥物動力學。

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

OCTN2 等的受質。

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

12 非臨床試驗/毒理(依文獻記載)

12.1 致癌性、致突變性與生殖力損害

尚未進行 lenalidomide 的致癌性研究。

細菌回復突變分析(Ames 測試)發現，lenalidomide 並不會誘發突變，不會導致培養的人類周邊血淋巴球細胞染色體變異，也不會導致小鼠淋巴瘤 L5178Y 細胞胸腺嘧啶激酶(tk)基因座的突變。倉鼠胚胎分析結果指出，lenalidomide 並不會導致形態變異，也不會誘發雄性大鼠骨髓多染性紅血球產生微核。

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

13 臨床試驗(依文獻記載)

13.1 多發性骨髓瘤

13.1.1 新診斷多發性骨髓瘤(NDMM)的初始治療

有 2 項第 3 期之多中心臨床試驗用以評估合併使用 lenalidomide 與 dexamethasone (Rd；MM-020)及合併使用 lenalidomide 與 melphalan 及 prednisone (MPR；MM-015)之療效及安全性。

以 Lenalidomide 併用 dexamethasone 治療不適合移植的病人

本試驗 MM-20 為隨機分配、多中心、非盲性、三組別臨床試驗，收納之受試者總共有 1623 位，比較新診斷多發性骨髓瘤且不接受接受幹細胞移植病人，分別以 Lenalidomide 與低劑量 dexamethasone 合併治療(Rd)於不同用藥週期，與 melphalan、prednisone 與 thalidomide (MPT)療法之療效與安全性。試驗第一組中，接受 Rd 治療直至病情惡化(Rd 持續治療)。在第二組中，接受 Rd 治療 18 個 28 天用藥週期(共 72 週，為 Rd18)。在第三組中，接受 MPT 治療至最多 12 個 42 天用藥週期(72 週)。本試驗包含未達 65 歲且不適接受幹細胞移植(因費用過高或其他原因無法進行幹細胞移植者、拒絕接受幹細胞移植者)的受試者。依年紀(≤75 歲及>75 歲)，疾病狀況 (ISS 分期 I 期、II 期及 III 期)與國家進行病人之隨機分配。

Rd 持續治療與 Rd18 兩組的病人，在 28 天用藥週期中的第 1 天至第 21 天，每日服用一次 25mg Lenalidomide。Dexamethasone 是在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用 40mg。>75 歲的病人，dexamethasone 的起始劑量為每日口服一次 20mg，在 28 天用藥週期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天、與第 22 天服用。依照年齡及腎臟功能調整 Rd 持續治療及 Rd18 兩組之起始劑量及療程。阿斯匹靈為最常給予病人的預防性抗凝血劑。

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

主要療效指標，無惡化存活期(PFS)，定義是從隨機分配開始至疾病惡化的紀錄，無論是依獨立評審委員會(IRAC)根據國際骨髓瘤工作團隊(IMWG)的準則所判定疾病惡化或任何原因造成之死亡，期限為試驗期間至 PFS 追蹤階段終止為止，視何者先發生。療效

分析主要比較 Rd 持續治療與 MPT 組間之各項指標，結果記載於下列表格中。Rd 持續治療組的無惡化存活期(PFS)明顯比 MPT 組長，危險比(HR) 0.72 (95%信賴區間：0.61-0.85 p<0.0001)。在 Rd 持續治療組病人中出現 PFS 狀況比 MPT 組少(分別為 52%與 61%)。在 Rd 持續治療組的無惡化存活中位時間較 MPT 組多 4.3 個月。骨髓瘤反應率 Rd 持續治療組較 MPT 組高(分別為 75.1%與 62.3%)，Rd 持續治療組病人之完全反應(CR)比例為 15.5%，在 MPT 組中則為 9.3%。在 Rd 持續治療組中首次出現療效反應的平均時間為 1.8 個月，在 MPT 組中則為 2.8 個月。

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

表：療效結果總覽—試驗 MM-020 (意圖治療族群)

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

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

^a 以 KAPLAN-MEIER 計算平均值。

^b 中位時間 95%信賴區間。

^c 以 COX 比例危險模型比較兩治療組間危險功能。

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

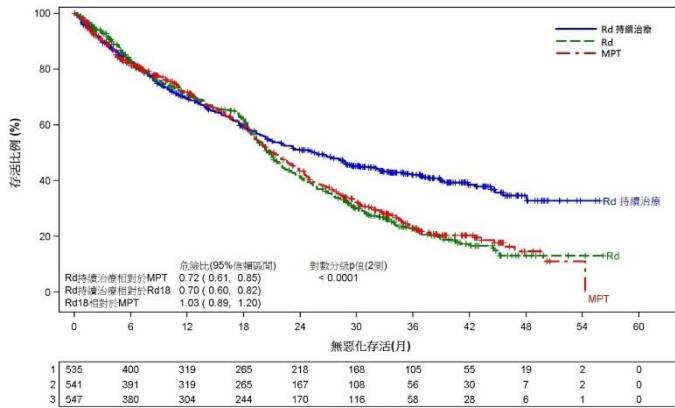
^e 試驗治療期間的最佳反應評估。

^f 包含無反應評估資料或評估為「反應無法評估」的病人。

^g 資料結算日期=24 May 2013。

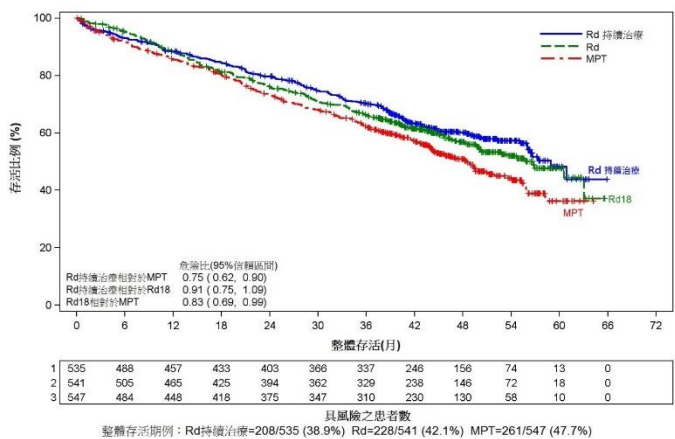
^h 資料結算日期=3 March 2014。

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



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

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



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

Lenalidomide 合併使用 melphalan 及 prednisone 引導性治療，以單一維持治療不適移植病人之研究

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

本試驗觀察 melphalan-prednisone-lenalidomide(重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 4 天口服 melphalan 0.18 毫克/公斤; 重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 4 天口服 prednisone 2 毫克/公斤; 及重覆 28 天用藥週期，週期開始的第 1 至第 21 天

口服 Lenalidomide 10 毫克/天)引導性治療 9 個週期。已完成或因不耐受而無法完成 9 個週期治療的病人，以單劑 Lenalidomide 維持性治療的起始劑量為重覆 28 天用藥週期，每一個週期開始的第 1 至第 21 天口服 10 毫克，直到疾病惡化。

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

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

下表: 整體療效資料總結

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

CI=信賴區間; CR=完全反應; HR=危險比; M=melphalan; NE=無法估算; OS=整體存活率; p=安慰劑; P=prednisone; PD=疾病惡化; PR=部分反應; R=lenalidomide; SD=病情穩定; VGPR=非常好之部分反應。

^a 以 Kaplan-Meier 計算平均值。

[□] PFS2(外推的療效指標)定義為從隨機分配至開始以第三線抗骨髓瘤治療所有病人(意向治療)或所有隨機分配病人死亡。

新診斷多發性骨髓瘤支持性研究

一項開放、隨機、多中心、第三期試驗(ECOG E4A03)，總共納入 445 位新診斷多發性骨髓瘤病人，222 位病人隨機分配至

Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組，223 位隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組。在治療的前 4 個用藥週期，每一週期為 28 天，隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組病人，每一週期的第 1 至第 21 天服用 Lenalidomide 25 毫克/天，以及第 1 至第 4 天、第 9 至第 12 天、第 17 至第 20 天加上 dexamethasone 40 毫克/天。隨機分配至 Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組病人，每一週期的第 1 至第 21 天服用 Lenalidomide 25 毫克/天，以及第 1、第 8 天、第 15 及第 22 天加上 dexamethasone 40 毫克/天。在 Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組，有 20 位病人(9.1%)曾發生至少一次治療中斷，Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組則有 65 位病人(29.3%)。

新診斷多發性骨髓瘤病人事後檢定分析(post-hoc analysis)，追蹤中位時間為 72.3 週，相較於 Lenalidomide/dexamethasone 標準劑量一組 19.3% (43/223)，Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組的死亡率為 6.8% (15/220)較低。

Lenalidomide/dexamethasone 低劑量一組呈現較佳的整體存活率，然而，差異會隨著追蹤時間拉長而下降。

13.1.2 新診斷多發性骨髓瘤在接受移植後的維持治療

• Lenalidomide 維持治療用於接受自體骨髓移植(ASCT)後的病人

有兩項 III 期、多中心、隨機、雙盲、2 臂設計、平行分組的安慰劑對照研究曾針對接受 ASCT 後的新診斷多發性骨髓瘤 (NDMM)病人評估使用 Lenalidomide 進行維持治療的療效與安全性：研究 CALGB 100104 與 IFM 2005-02。

CALGB 100104

研究 CALGB 100104 係收錄 18-70 歲，患有需治療之活動性 NDMM，且先前在開始治療後未出現惡化現象的病人。

在接受 ASCT 後的 90-100 天內，病人依 1:1 的比例隨機分組後分別使用 Lenalidomide 或安慰劑進行維持治療。維持治療劑量為於 28 天治療週期的第 1-28 天投予 10 毫克/日(3 個月後若未出現劑量限制性毒性反應，則提高至 15 毫克/日)，並持續治療至出現疾病惡化(PD)。

這項研究的主要終點指標為無惡化存活期(PFS) (定義為自隨機分組當天算起至疾病惡化或死亡[視何者先發生而定]的日期)。這項研究的統計效力皆不足以評估整體存活期終點指標。共有 460 位病人接受隨機分組：有 231 位病人進入 Lenalidomide 治療組，有 229 位病人進入安慰劑組。兩組的人口統計學特性與疾病相關特性都大致相當。

這項研究係於超過預先排定之 PFS 期中分析的閾值之後解盲(根據數據監視委員會的建議)。解盲之後，安慰劑組的病人即允許在出現疾病惡化現象之前交叉接受 Lenalidomide 的治療。

以 2009 年 12 月 17 日為結算日的解盲時的 PFS 結果(於預設期中分析之後)，以及以 2016 年 2 月 1 日為結算日(中位追蹤時間為 81.6 個月)的 PFS 與 OS 的最新分析結果，如下表所示：

表：研究 CALGB 100104 的療效相關資料摘要

終點指標	Lenalidomide (N=231)	安慰劑 (N=229)
解盲時的資料(2009 年 12 月 17 日)		
由研究主持人進行評估的 PFS (月)		
中位數[95% CI]	33.9 [NE, NE]	19.0 [16.2, 25.6]
HR [95% CI] ; p 值	0.38 [0.27, 0.54] ; p<0.001	
最新分析的資料(2016 年 2 月 01 日)		
由研究主持人進行評估的 PFS (月)		
中位數[95% CI]	56.9 [41.9, 71.7]	29.4 [20.7, 35.5]
HR [95% CI] ; p 值	0.61 [0.48, 0.76] ; p<0.001	
整體存活率(月)		
中位數[95% CI]	111.0 [101.8, NE]	84.2 [80.0, 102.7]
HR [95% CI] ; p 值	0.61 [0.46, 0.81] ; p<0.001	

CI=信賴區間；HR=危險比；NE=無法估算；PFS=無惡化存活期。

IFM 2005-02

研究 IFM 2005-02 係收錄診斷時之年齡<65 歲，已接受高劑量化學療法配合 ASCT 治療，且在血液學表現恢復時已達到至少維持穩定狀態之疾病療效反應的病人。

在接受 ASCT 後的 6 個月內，病人依 1:1 的比例隨機分組後分別使用 Lenalidomide 或安慰劑進行維持治療。經過 2 個療程的鞏固治療(25 毫克/日，於 28 天治療週期的第 1-21 天給藥)之後，維持治療劑量為於 28 天治療週期的第 1-21 天投予 10 毫克/日(3 個月後若未出現劑量限制性毒性反應，則提高至 15 毫克/日)，並持續治療至出現疾病惡化(PD)現象。

這項研究的主要終點指標為無惡化存活期(PFS) (定義為自隨機分組當天算起至疾病惡化或死亡[視何者先發生而定]的日期)。這項研究的統計效力皆不足以評估整體存活期終點指標。共有 614 位病人接受隨機分組：有 307 位病人進入 Lenalidomide 治療組，有 307 位病人進入安慰劑組。兩組的人口統計學特性與疾病相關特性都大致相當。

這項研究係於超過預先排定之 PFS 期中分析的個別閾值之後解盲(根據數據監視委員會的建議)。

以 2010 年 7 月 7 日為結算日的解盲 PFS 結果(於預先排定的期中分析之後)，以及以 2016 年 2 月 1 日為結算日(中位追蹤時間為 96.7 個月)的 PFS 與 OS 的最新分析結果，如下表所示：

表：研究 IFM 2005-02 的療效相關資料摘要

終點指標	Lenalidomide (N=231)	安慰劑 (N=229)
解盲時的資料(2010 年 7 月 7 日)		
由研究主持人進行評估的 PFS (月)		
中位數[95% CI]	40.1 [35.7, 42.4]	22.8 [20.7, 27.4]
HR [95% CI] ; p 值	0.52 [0.41, 0.66] ; p<0.001	
最新分析的資料(2016 年 2 月 01 日)		
由研究主持人進行評估的 PFS (月)		
中位數[95% CI]	44.4 [39.6, 52.0]	23.8 [21.2, 27.3]
HR [95% CI] ; p 值	0.57 [0.47, 0.68] ; p<0.001	
整體存活率(月)		
中位數[95% CI]	105.9 [88.8, NE]	88.1 [80.7, 108.4]
HR [95% CI] ; p 值	0.90 [0.72, 1.13] ; ns	

CI=信賴區間；HR=危險比；NE=無法估算；ns=不具意義；PFS=無惡化存活期。

先前接受過治療之多發性骨髓瘤病人

已進行 2 個隨機分組試驗(MM-009、MM-010)，評估 Lenalidomide 的療效與安全性。這兩個由多家醫學中心參與的安慰劑對照雙盲設計跨國試驗，用於曾接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人，比較 Lenalidomide 併用口服高劑量 dexamethasone 治療，相較於單用 dexamethasone 治療的效果。試驗納入的病人，其嗜中性白血球絕對計數(ANC)≥1,000/mm³、血小板計數≥75,000/mm³、血清肌酐≤2.5mg/dL、血清麩草酸轉胺酶/天冬胺酸轉胺酶或麩草丙酮酸轉胺酶/丙胺酸轉胺酶≤3.0 倍正常值上限(ULN)、血清直接膽紅素≤2.0mg/dL。

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

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

在這 2 個試驗中，均可依臨床和檢驗結果，調整用藥劑量。若發

生藥毒性，可依序將劑量調整至每日 15 毫克、每日 10 毫克、每日 5 毫克。【請參見用法用量】

下表摘錄了兩試驗的病人基準點人口學特質與疾病相關特質。這兩項試驗裡，Lenalidomide/dexamethasone 與安慰劑/dexamethasone 兩組病人的基準點人口學特質及疾病相關特質，均為相當。

表:基準點人口學特質與疾病相關特質-MM009 與 MM-010

	MM009		MM010	
	Lenalidomide /Dex N=177	安慰劑 /Dex N=176	Lenalidomide /Dex N=176	安慰劑 /Dex N=175
病人特質				
年齡(歲)				
中位數	64	62	63	64
最小值,最大值	36,86	37,85	33,84	40,82
性別				
男性	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
女性	71(40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
種族				
白種人	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
其他	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0(0%)
美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 量表, 體能狀態得分				
狀態得分 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
疾病相關特質				
基準點的多發性骨髓瘤分期 (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
B2-microglobulin(mg/L)				
≤2.5mg/L	52 (29%)	51(29%)	51(29%)	48 (27%)
>2.5mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
先前接受過治療次數				
1	38%	38%	32%	33%
≥2	62%	62%	68%	67%
曾接受治療的類型				
幹細胞移植	62%	61%	55%	54%
Thalidomide	42%	46%	30%	38%
Dexamethasone	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melphalan	33%	31%	56%	52%
Doxorubicin	55%	51%	56%	57%

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

兩試驗當中，預先規劃好的期間分析結果均指出，Lenalidomide/dexamethasone 併用，在 TTP 方面的效果，顯著優於單用 dexamethasone。兩試驗均已揭盲，使安慰劑/dexamethasone 組的病人，得以接受 Lenalidomide/dexamethasone 合併用藥治療。兩試驗後續追蹤含跨組治療之存活資料分析，試驗 MM-009，接受 Lenalidomide/dexamethasone 組的存活中位時間為 39.4 個月 (95%信賴區間: 32.9, 47.4)及接受安慰劑/dexamethasone 組的

為 31.6 個月(95%信賴區間: 24.1, 40.9)，危險比為 0.79(95%信賴區間 :0.61-1.03)。試驗 MM-010，接受 Lenalidomide/dexamethasone 組的存活中位時間為 37.5 個月 (95%信賴區間: 29.9, 46.6)及接受安慰劑/dexamethasone 組的為 30.8 個月(95%信賴區間: 23.5, 40.3)危險比為 0.86 (95%信賴區間:0.65-1.14)。

表:試驗 MM-009 及試驗 MM-010 之療效(腫瘤惡化時間, TTP)結果

	MM-009		MM-010	
	Lenalidomide /Dex N=177	安慰劑 /Dex N=176	Lenalidomide /Dex N=176	安慰劑 /Dex N=175
腫瘤惡化時間(TTP)				
案例 n(%)	73(41)	120(68)	68(39)	130(74)
腫瘤惡化時間中位數, 以月計算 [95%信賴區間]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
危險比[95%信賴區間]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
對數等級檢測 p 值 ³	<0.001		<0.001	
療效反應				
完全反應(CR) n (%)	23 (13)	1(1)	27 (15)	7 (4)
部分反應 (RR/PR) n(%)	84 (48)	33 (19)	77(44)	34 (19)
整體反應 n(%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41(23)
p 值	<0.001		<0.001	
勝算比(Odds Ratio) [95%信賴區間]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

圖 1: 腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-MM-009

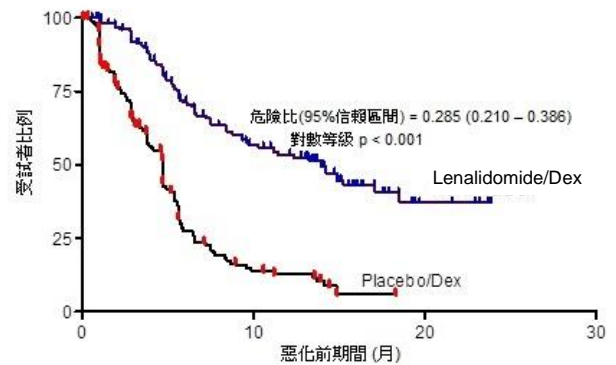
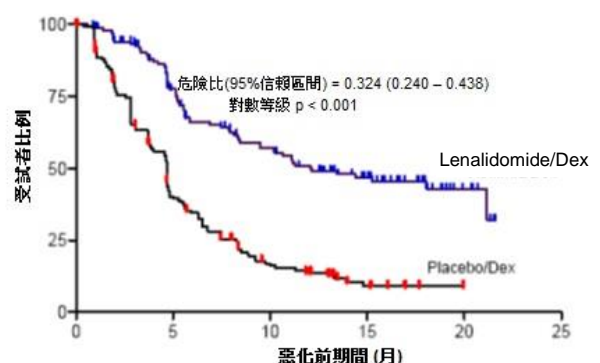


圖 2: 腫瘤惡化時間(Time to Progression, TTP)的 Kaplan-Meier 估計值-MM-010



13.2 骨髓增生不良症候群

一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、三臂的三期臨床試驗，以雙劑量口服 Lenalidomide(5 毫克及 10 毫克)與安慰劑做比較(MDS-004)；一項多中心、單臂、開放，Lenalidomide 的二期臨床試驗(MDS-003)。以上兩項主試驗針對 IPSS 分級為低或中度(Intermediate -1)風險之骨髓增生不良症候群(MDS)合併染色體 5q 缺失且伴隨或非伴隨其他細胞基因異常導致之輸血性貧血之成年病人，探討 Lenalidomide 的療效與安全性。

以下乃是 MDS-003 與 MDS-004 試驗中之意圖治療族群(intent-to-treat)的結果；另外也呈現單獨分析 Del(5q)次要族群的分析結果。

在 MDS-004 試驗中，205 名病人平均平等隨機分派，接受 Lenalidomide 10 毫克、5 毫克或安慰劑。主要療效指標分析包括比較安慰劑組與 10 毫克和 5 毫克 Lenalidomide 組，對依賴血液輸注的反應率(雙盲期為 16 至 52 週，與解盲共 156 週)。病人若在 16 週後沒有出現至少一次次要紅血球改善反應的跡象，將停止治療。若出現至少一次次要紅血球改善反應可持續治療到紅血球復原、惡化或者無法接受的毒性。一開始接受安慰劑或 5 毫克 Lenalidomide 的病人，在 16 週後沒有出現至少一次次要紅血球改善反應的跡象，允許從安慰劑轉換到 5 毫克 Lenalidomide 的治療或以高劑量繼續 Lenalidomide 治療(5 毫克到 10 毫克)。

在 MDS-003 試驗中，148 名病人接受劑量為 10 毫克的 Lenalidomide，主要療效指標分析包括對低或中度(Intermediate-1)風險之骨髓增生不良症候群(MDS)病人達到造血細胞的改善。

表. 療效結果的摘要-試驗 MDS-004(雙盲階段)與 MDS-003，意圖治療族群的療效指標。

	MDS-004 N=205			MDS-003 N=148
	10 mg [†] N=69	5 mg ^{††} N=69	安慰劑 [*] N=67	10 mg N=148
不須依賴血液輸注 (≥182 天) [#]	38 (55.1%)	24 (34.8%)	4 (6.0%)	86 (58.1%)
不須依賴血液輸注 (≥56 天) [#]	42 (60.9%)	33 (47.8%)	5 (7.5%)	97 (65.5%)
至不須依賴血液輸注的中位數時間(週)	4.6	4.1	0.3	4.1
持續不須依賴血液輸注的中位數時間(週)	NR [∞]	NR	NR	114.4
Hgb 增加的中位數(g/dL)	6.4	5.3	2.6	5.6

[†]28 天療程中的 21 天，接受 10 毫克 Lenalidomide 的受試者

^{††}28 天療程中的 28 天，接受 5 毫克 Lenalidomide 的受試者

^{*}多數使用安慰劑的病人，在進入開放階段前，因為缺乏療效而在使用雙盲階段的治療 16 週後停藥

[#]伴隨 Hgb ≥ 1g/dL 的增加

[∞]未達到標準 (i.e. 中位數未達標準)

在 MDS-004 試驗中，主要療效指標結果，Lenalidomide 10 毫克組比起安慰劑組有高比例達到不須依賴血液輸注超過 182 天(55.1%vs6.0%)。在 47 位單獨染色體 5q 缺失的病人，在使用 10 毫克 Lenalidomide 後，有 27 位病人(57.4%)達到不須依賴紅血球輸注。

Lenalidomide 10 毫克組達到不須依賴血液輸注的中位數時間是 4.6 週。任何治療組均未達到持續不須依賴血液輸注的中位數時間，但使用 Lenalidomide 治療的受試者其效果應持續超過 2 年。血紅素(Hgb)從基礎值增加幅度的中位數為 6.4 g/dL。

該研究的基因其他療效指標，包含細胞基因學反應(使用 10 毫克組分別觀察到 30.0%和 24.0%的主要和次要的細胞學反應)、與惡化到急性骨髓性白血病時間。相較於安慰劑，細胞基因學反應的結果跟主要療效指標的結果一致並且支持 Lenalidomide 的治療。在 MDS-003 試驗中，使用 10 毫克 Lenalidomide 組的 MDS 病人有很高比例達到不須依賴血液輸注超過 182 天(58.1%)。達到不須依賴血液輸注的中位數時間是 4.1 週。持續不須依賴血液輸注的中位數時間為 114.4 週。血紅素值(Hgb)從基礎值增加幅度的中位數為 5.6 g/dL。分別在 40.9%和 30.7%的受試者中觀察到主要和次要的細胞基因學反應。

大部分在 MDS-003 (72.9%)及 MDS-004 (52.7%)招募的受試者先前都曾接受過紅血球生成素。

14 儲存與調配

調配一次勿超過 28 天份

儲存於 25°C。

15 包裝

2-1000 粒 PTP 鋁箔盒裝。

16 有效期限

請見藥品外包裝及盒身標示。

17 藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

服務電話：0800-086288

18 製造廠



製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠址：桃園市中壢區中華路一段 838 號