

批准日期：2013 年 01 月 22 日

修订日期：

来那度胺胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：

致畸风险、血液学毒性以及深静脉血栓和肺栓塞

致畸风险

妊娠期间请勿使用本品。来那度胺是沙利度胺的类似物，在猴发育研究中本品可引起四肢畸形。已知沙利度胺具有人体致畸性，会导致严重的威胁生命的人类出生缺陷。如果在妊娠期间使用来那度胺，可能会导致胎儿的出生缺陷或死亡。可能怀孕的女性在开始使用本品进行治疗前应进行 2 次妊娠检测，且 2 次检测结果都必须为阴性，并且在治疗期间和治疗结束后 4 周内，均须使用两种避孕方法进行避孕或始终不与异性发生性关系（见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

血液学毒性（中性粒细胞减少和血小板减少）

本品会导致显著的中性粒细胞减少和血小板减少。患者在使用本品治疗多发性骨髓瘤的前 12 周内，应每 2 周进行一次全血细胞计数监测，之后则每月一次。患者可能需要暂停用药和/或下调剂量。患者还可能接受血液制品和/或生长因子（见【用法用量】和【注意事项】）。

深静脉血栓和肺栓塞

对于接受本品与地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者而言，已经证明本品可出现深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。建议患者和医生密切注意血栓的症状和体征。告知患者如果出现症状（如气短、胸痛、手臂或大腿肿胀）应寻求医疗救治。暂不知使用本品时同时预防性地使用抗凝或抗血小板药物是否会降低发生静脉血栓的可能性。请在谨慎评价个体患者的潜在风险因素后再决定是否采用预防措施（见【不良反应】和【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：来那度胺胶囊

商品名称：瑞复美®（Revlimid®）

英文名称：Lenalidomide Capsules

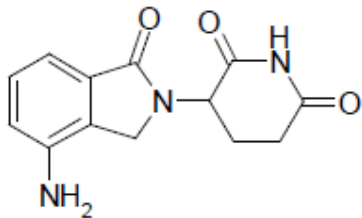
汉语拼音：Lainadu'an Jiaonang

【成份】

本品主要成份为：来那度胺。

化学名称：3-（4'-氨基-1-氧-1,3-二氢-2*H*-异吲哚-2-基）哌啶-2,6-二酮

化学结构式：



分子式： $C_{13}H_{13}N_3O_3$

分子量：259.3

【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色至类白色的粉末。

5mg： 白色胶囊，印有“REV 5 mg”字样。

10mg： 蓝绿色/浅黄色胶囊，印有“REV 10 mg”字样。

15mg： 浅蓝色/白色胶囊，印有“REV 15 mg”字样。

25mg： 白色胶囊，印有“REV 25 mg”字样。

【适应症】

本品与地塞米松合用，治疗曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤的成年患者。

【规格】

(1) 5mg (2) 10mg (3) 15mg (4) 25mg

【用法用量】

必须在有多发性骨髓瘤治疗经验的医生监督下开始并提供治疗用药。

若患者的中性粒细胞绝对计数(ANC) $<1.0 \times 10^9/L$ ，或患者的血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ ，且其骨髓中浆细胞占有核细胞的比例 $<50\%$ ，或患者的血小板计数 $<30 \times 10^9/L$ ，且其骨髓中浆细胞占有核细胞的比例 $>50\%$ ，则不得开始本品的治疗。

推荐剂量

本品的推荐起始剂量为 25mg。在每个重复 28 天周期里的第 1~21 天，每日口服本品 25 mg，直至疾病进展。地塞米松的推荐剂量为在每 28 天治疗周期的第 1、8、15 和 22 天口服 40 mg 地塞米松。处方医生应根据患者的肾功能状况谨慎选择本品的起始剂量和随后的剂量调整（见表 1），应根据患者的年龄选择地塞米松的起始剂量和随后的剂量调整（见表 2）。

表 1：按照肾功能状况确定来那度胺的起始剂量

| 肾功能 ^a | 来那度胺剂量 |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 肾功能正常至轻度肾功能不全 (肌酐清除率 \geq 60 mL/min) | 来那度胺：每 28 天周期第 1~21 天，口服 25 mg/日。 |
| 中度肾功能不全 (肌酐清除率 \geq 30 mL/min 但 $<$ 60 mL/min) | 来那度胺：每 28 天周期第 1~21 天，口服 10 mg/日 ^b 。 |
| 重度肾功能不全 (肌酐清除率 $<$ 30 mL/min，不需要透析) | 来那度胺：每 28 天周期，隔日（即 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19 和 21 天）口服 15 mg/日，治疗 3 周。 |
| 重度肾功能不全 (肌酐清除率 $<$ 30 mL/min，需要透析) 终末期肾病 (ESRD) | 来那度胺：每 28 天周期第 1~21 天，口服 5 mg/日。透析治疗当日，应透析结束后口服。 |

^a 根据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率

^b 如果患者可耐受 10mg 来那度胺剂量，且未发生药物毒性，则主治医生可决定在第 2 个周期后将 10mg 剂量增至 15mg。请参见表 3 中度肾功能不全患者的剂量下调步骤和表 4 重度肾功能不全患者的剂量下调步骤。

表 2：按照年龄确定地塞米松的起始剂量

| 年龄 ≤ 75 岁 | 年龄 > 75 岁 |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 地塞米松：每 28 天周期第 1、8、15 和 22 天， 口服 40 mg/日。 | 地塞米松：每 28 天周期第 1、8、15 和 22 天， 口服 20 mg/日。 |

本品应于每天大致相同的时间服用。不应打开、破坏和咀嚼胶囊，应将胶囊完整吞服，最好用水送服，可与食物同服也可空腹服用。若某次错过规定的服药时间小于 12 小时，患者可补服该次用药。若某次错过规定的服药时间大于 12 小时，则患者不应再补服该次用药，而应在第二天的正常服药时间服用下一剂量。不要因为漏服而同时服用 2 日的剂量。

对每日用药的患者在治疗期间和重新开始治疗时推荐的剂量调整

在发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少或血小板减少时，或发生经判定与来那度胺相关的其它 3 级或 4 级毒性时推荐的调整剂量总结如下。

表 3：来那度胺剂量下调步骤（每日给药方案）

| 剂量水平 ^c | 每 28 天周期中第 1~21 天的来那度胺剂量 |
|-------------------|--------------------------|
| 起始剂量 | 第 1~21 天，25 mg/天 |
| 剂量下调水平-1 | 第 1~21 天，20 mg/天 |
| 剂量下调水平-2 | 第 1~21 天，15 mg/天 |
| 剂量下调水平-3 | 第 1~21 天，10 mg/天 |
| 剂量下调水平-4 | 第 1~21 天，5 mg/天 |

^c应根据来那度胺的起始剂量水平，逐步实施剂量下调步骤。例如，如果起始剂量水平已为 15mg，如需降低剂量时应遵循剂量下调步骤至下一剂量水平（即，起始剂量水平为 15 mg [剂量下调水平-2]，则应降至 10 mg [剂量下调水平-3]）。

以下来那度胺的剂量调整方案曾在 MM-021 试验中采用 ,当患者出现下述某种 3 或 4 级的毒性时 ,则可据此调整来那度胺的剂量。如果本品剂量是因血液学毒性而下调 ,治疗医生则可根据其对骨髓功能恢复的判断将剂量回调至高一级的剂量水平 (最高可至起始剂量)。

- **血小板计数**

血小板减少时的推荐剂量调整

| 当血小板计数 | 推荐疗程 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 首次降至 $< 25 \times 10^9/L$ 时 | 暂停本品治疗 , 直至血小板计数恢复到 $\geq 25 \times 10^9/L$ 。 |
| 恢复到 $\geq 25 \times 10^9/L$ 时 | 在下一周期恢复治疗时 , 可按 剂量下调水平-1 重新开始本品治疗。 |
| 此后每当降至 $< 25 \times 10^9/L$ 时 | 暂停本品治疗 , 直至血小板计数恢复到 $\geq 25 \times 10^9/L$ 。 |
| 恢复到 $\geq 25 \times 10^9/L$ 时 | 可以按下一个更低的剂量水平 (剂量下调水平-2或-3) 重新开始本品每日一次治疗。每日一次的给药剂量不得低于 5mg。 |

- **中性粒细胞绝对计数 (ANC)**

中性粒细胞减少时的推荐剂量调整

| 当中性粒细胞 | 推荐疗程 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 首次降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时 | 暂停本品治疗 , 每周检查一次全血细胞计数。 |
| 恢复到 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 且中性粒细胞减少为唯一观察到的毒性时 | 如果该事件发生在某治疗周期前 15 天并已得到了改善 , 则在本品停用 7 天后 , 即可按起始剂量重新开始本品每日一次的治疗。如果该事件发生在某治疗周期中的第 15 天之后 , 则至少在该 28 天周期中余下的日期内暂停给药。 |

恢复到 $\geq 0.5 \times 10^9/L$,但除中性粒细胞减少外还观察到了其它剂量依赖性血液学毒性时

学毒性时

| | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 此后每当降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时 | 暂停本品治疗。 |
| 恢复到 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ | 可以按下一个更低剂量水平 (剂量下调水平-1、-2或-3) 重新开始本品每日一次的治疗。每日一次的给药剂量不得低于5mg。 |

如果出现中性粒细胞减少，医生应考虑使用生长因子对患者进行治疗。

多发性骨髓瘤患者的其它3/4级毒性反应

如果发生了与本品相关的3/4级毒性反应，则需暂停治疗，待医生判断其毒性反应缓解至 ≤ 2 级时，再按低一级的剂量水平重新开始治疗。

重度肾功能不全患者 (肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ 且不需要透析)的剂量调整

对重度肾功能不全患者 (肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$) 的推荐起始剂量为每 28 天周期的第 1 ~ 21 天中隔日服用来那度胺 15mg。如果出现上述 3/4 级毒性反应，则根据以下步骤下调来那度胺的剂量：

表 4: 针对重度肾功能不全患者的来那度胺剂量下调步骤 (隔日给药方案) (肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ 且不需要透析)

| 剂量水平 | 每 28 天周期中第 1 ~ 21 天的来那度胺剂量 |
|----------|----------------------------|
| 起始剂量 | 第 1 ~ 21 天隔日服用 15 mg |
| 剂量下调水平-1 | 第 1 ~ 21 天隔日服用 10mg |
| 剂量下调水平-2 | 第 1 ~ 21 天隔日服用 5 mg |

在治疗 (首个周期第 1 天) 前即有中度或重度肾功能不全的患者，如果其肌酐清除率在治疗期间有改善，则可适当增加本品剂量，依据医生的判断，可将剂量上调至适当的水平 (见表 1)。

肝功能不全患者的用药

尚未在肝功能不全患者中对本品进行正式的研究，对这一人群暂无特殊的剂量建议。不认为来那度胺经由肝脏代谢；未经代谢的来那度胺主要是通过肾脏途径清除。

【不良反应】

1. MM-009 和 MM-010 研究中复发/难治性多发性骨髓瘤患者的安全性数据总结

在 2 项关键性、安慰剂对照的 III 期临床研究 (MM-009 和 MM-010) 中，来那度胺的剂量为：每 28 天周期中的第 1~21 天每日口服来那度胺 25mg。地塞米松剂量为：在前 4 个每 28 天的周期中，每个周期的第 1~4 天、第 9~12 天、第 17~20 天每日一次口服地塞米松 40mg；之后的每 28 天周期中，则仅在每个周期的第 1~4 天每日一次口服地塞米松 40mg。

所评估的数据来自于两个研究中至少接受过一次来那度胺/地塞米松 (353 例) 或安慰剂/地塞米松 (350 例) 给药的 703 例患者。来那度胺/地塞米松组的研究治疗中位暴露持续时间 (44.0 周) 显著长于安慰剂/地塞米松组 (23.1 周)，造成这一差异的原因是来那度胺/地塞米松组中因疾病进展而终止研究治疗的发生率 (39.7%) 低于安慰剂/地塞米松组 (70.4%)。

来那度胺/地塞米松组有325名 (92%) 患者出现了至少一起不良反应，安慰剂/地塞米松组为288名 (82%) 。

最严重的不良反应包括：

- 静脉血栓 (深静脉血栓、肺栓塞) (见【注意事项】) ；
- 4级中性粒细胞减少 (见【注意事项】) 。

最常见的不良反应为：疲乏(43.9%) ,中性粒细胞减少(42.2%) ,便秘(40.5%) , 腹泻 (38.5%) ，肌肉痉挛 (33.4%) ，贫血 (31.4%) ，血小板减少 (21.5%) ，和皮疹 (21.2%) 。

在来那度胺/地塞米松治疗组，有 269 例 (76%) 患者发生了至少一次暂停用药，其中有些曾有过剂量下调。与之相比，在安慰剂/地塞米松治疗组，发生这类情况的患者为 199 例(57%) 。在这些有过一次暂停用药(包括有过剂量下调) 的患者中，来那度胺/地塞米松治疗组有 50% 的患者至少有过一次额外的暂停用药，其中有些曾有过剂量下调。与之相比，安慰剂/地塞米松治疗组中有 21% 的患者发生过这类情况。与安慰剂/地塞米松治疗组相比，大多数不良事件以及 3/4 级不良事件在来那度胺/地塞米松组中都发生得更为频繁。

表5、6和7总结了来那度胺/地塞米松和安慰剂/地塞米松组中报告的不良反应。

表5 :发生率≥5%并且来那度胺/地塞米松组和安慰剂/地塞米松组之间的发生率差异≥2%的不良反应¹

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ² (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ² (n=350) n (%) |
|-------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 血液和淋巴系统疾病 | | |

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ² (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ² (n=350) n (%) |
|---------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 中性粒细胞减少 | 149 (42.2) | 22 (6.3) |
| 贫血 | 111 (31.4) | 83 (23.7) |
| 血小板减少 | 76 (21.5) | 37 (10.6) |
| 白细胞减少 | 28 (7.9) | 4 (1.1) |
| 淋巴细胞减少 | 19 (5.4) | 5 (1.4) |
| 全身性疾病和给药部位反应 | | |
| 疲乏 | 155 (43.9) | 146 (41.7) |
| 发热 | 97 (27.5) | 82 (23.4) |
| 外周水肿 | 93 (26.3) | 74 (21.1) |
| 胸痛 | 29 (8.2) | 20 (5.7) |
| 嗜睡 | 24 (6.8) | 8 (2.3) |
| 胃肠道疾病 | | |
| 便秘 | 143 (40.5) | 74 (21.1) |
| 腹泻 | 136 (38.5) | 96 (27.4) |
| 恶心 | 92 (26.1) | 75 (21.4) |
| 呕吐 | 43 (12.2) | 33 (9.4) |
| 腹痛 | 35 (9.9) | 22 (6.3) |
| 口干 | 25 (7.1) | 13 (3.7) |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | | |
| 肌肉痉挛 | 118 (33.4) | 74 (21.1) |
| 背痛 | 91 (25.8) | 65 (18.6) |

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ² (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ² (n=350) n (%) |
|--------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 骨痛 | 48 (13.6) | 39 (11.1) |
| 四肢疼痛 | 42 (11.9) | 32 (9.1) |
| 神经系统疾病 | | |
| 头晕 | 82 (23.2) | 59 (16.9) |
| 震颤 | 75 (21.2) | 26 (7.4) |
| 味觉障碍 | 54 (15.3) | 34 (9.7) |
| 感觉减退 | 36 (10.2) | 25 (7.1) |
| 神经病变 ⁷ | 23 (6.5) | 13 (3.7) |
| 呼吸系统、胸廓和纵膈疾病 | | |
| 呼吸困难 | 83 (23.5) | 60 (17.1) |
| 鼻咽炎 | 62 (17.6) | 31 (8.9) |
| 咽炎 | 48 (13.6) | 33 (9.4) |
| 支气管炎 | 40 (11.3) | 30 (8.6) |
| 感染⁸和传染 | | |
| 上呼吸道感染 | 87 (24.6) | 55 (15.7) |
| 肺炎 ⁵ | 48 (13.6) | 29 (8.3) |
| 尿路感染 | 30 (8.5) | 19 (5.4) |
| 鼻窦炎 | 26 (7.4) | 16 (4.6) |
| 皮肤和皮下组织疾病 | | |
| 皮疹 ⁹ | 75 (21.2) | 33 (9.4) |
| 多汗 | 35 (9.9) | 25 (7.1) |

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ² (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ² (n=350) n (%) |
|--------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 皮肤干燥 | 33 (9.3) | 14 (4.0) |
| 瘙痒 | 27 (7.6) | 18 (5.1) |
| 代谢和营养疾病 | | |
| 低钾血症 | 48 (13.6) | 21 (6.0) |
| 低钙血症 | 31 (8.8) | 10 (2.9) |
| 食欲减退 | 24 (6.8) | 14 (4.0) |
| 脱水 | 79 (22.4) | 34 (9.7) |
| 低镁血症 | 24 (6.8) | 10 (2.9) |
| 检查 | | |
| 体重下降 | 69 (19.5) | 52 (14.9) |
| 眼科疾病 | | |
| 视力模糊 | 61 (17.3) | 40 (11.4) |
| 血管疾病 | | |
| 深静脉血栓 ⁶ | 33 (9.3) | 15 (4.3) |
| 高血压 | 28 (7.9) | 20 (5.7) |
| 低血压 | 25 (7.1) | 15 (4.3) |

表6 :发生率≥2%并且来那度胺/地塞米松组和安慰剂/地塞米松组之间的发生率差异≥1%的3/4级不良反应¹

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ³ (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ³ (n=350) n (%) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 血液和淋巴系统疾病 | | |
| 中性粒细胞减少 | 118 (33.4) | 12 (3.4) |
| 血小板减少 | 43 (12.2) | 22 (6.3) |
| 贫血 | 35 (9.9) | 20 (5.7) |
| 白细胞减少 | 14 (4.0) | 1 (0.3) |
| 淋巴细胞减少 | 10 (2.8) | 4 (1.1) |
| 发热性中性粒细胞减少 ⁶ | 8 (2.3) | 0 (0.0) |
| 全身性疾病和给药部位反应 | | |
| 疲乏 | 23 (6.5) | 17 (4.9) |
| 血管疾病 | | |
| 深静脉血栓 ⁶ | 29 (8.2) | 12 (3.4) |
| 感染⁸ 和传染 | | |
| 肺炎 ⁵ | 30 (8.5) | 19 (5.4) |
| 尿路感染 | 5 (1.4) | 1 (0.3) |
| 代谢和营养疾病 | | |
| 低钾血症 | 17 (4.8) | 5 (1.4) |
| 低钙血症 | 13 (3.7) | 6 (1.7) |
| 低磷血症 | 9 (2.5) | 0 (0.0) |
| 呼吸系统、胸廓和纵膈疾病 | | |
| 肺栓塞 ⁵ | 14 (4.0) | 3 (0.9) |
| 呼吸窘迫 ⁶ | 4 (1.1) | 0 (0.0) |

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ³ (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ³ (n=350) n (%) |
|--------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | | |
| 肌无力 | 20 (5.7) | 10 (2.9) |
| 胃肠道疾病 | | |
| 腹泻 | 11 (3.1) | 4 (1.1) |
| 便秘 | 7 (2.0) | 1 (0.3) |
| 恶心 | 6 (1.7) | 2 (0.6) |
| 心脏疾病 | | |
| 房颤 | 13 (3.7) | 4 (1.1) |
| 心动过速 | 6 (1.7) | 1 (0.3) |
| 充血性心衰 ⁵ | 5 (1.4) | 1 (0.3) |
| 神经系统疾病 | | |
| 昏厥 | 10 (2.8) | 3 (0.9) |
| 头晕 | 7 (2.0) | 3 (0.9) |
| 眼科疾病 | | |
| 白内障 | 6 (1.7) | 1 (0.3) |
| 单侧白内障 | 5 (1.4) | 0 (0.0) |
| 精神疾病 | | |
| 抑郁 | 10 (2.8) | 6 (1.7) |

表7 :发生率≥1%并且来那度胺/地塞米松组和安慰剂/地塞米松组之间的发生率差异≥1%的严重不良反应¹

| 系统器官分类/首选术语 | 来那度胺/地塞米松 ⁴ (n=353) n (%) | 安慰剂/地塞米松 ⁴ (n=350) n (%) |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 血液和淋巴系统疾病 | | |
| 发热性中性粒细胞减少 ⁶ | 6 (1.7) | 0 (0.0) |
| 血管疾病 | | |
| 深静脉血栓 ⁶ | 26 (7.4) | 11 (3.1) |
| 感染⁸和传染 | | |
| 肺炎 ⁵ | 33 (9.3) | 21 (6.0) |
| 呼吸、胸廓和纵膈疾病 | | |
| 肺栓塞 ⁵ | 13 (3.7) | 3 (0.9) |
| 心脏疾病 | | |
| 房颤 | 11 (3.1) | 2 (0.6) |
| 充血性心衰 ⁵ | 5 (1.4) | 0 (0.0) |
| 神经系统疾病 | | |
| 脑血管意外 ⁵ | 7 (2.0) | 3 (0.9) |
| 胃肠道疾病 | | |
| 腹泻 | 6 (1.7) | 2 (0.6) |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | | |
| 骨痛 | 4 (1.1) | 0 (0.0) |

¹ 上述所有表格 :研究MM-009 和 MM-010 最终报告的截止日期分别为2008年7月23日和2008年3月2日。n = 患者数量。

² 来那度胺/地塞米松组发生率≥5%并且两个治疗组之间发生率的差异≥2%的所有治疗中发生的不良事件 (安全性人群)。

³ 来那度胺/地塞米松组发生率≥1%并且两个治疗组之间发生率的差异≥1%的所有治疗中发生的3/4级不良事

件 (安全性人群) 。

⁴来那度胺/地塞米松组发生率 $\geq 1\%$ 并且两个治疗组之间发生率的差异 $\geq 1\%$ 的所有治疗中发生的严重不良事件- (安全性人群) 。

⁵至少有一例导致致命性结果的药物不良反应。

⁶至少有一例被认为是可危及生命的药物不良反应 (如果事件的结果是死亡, 则归入死亡病例) 。

⁷标准化MedDRA检索中的属于周围感觉神经病变的所有患者都被列入。

⁸在系统器官分类-感染项下的所有患者都被列入, 公共卫生部门关注的罕见感染除外。

⁹在高一级术语-皮疹项下的所有患者都被列入其中。 Dex=地塞米松

患者的中位药物服用持续时间在来那度胺/地塞米松治疗组为44周, 而在安慰剂/地塞米松组则为23周, 在比较来那度胺/地塞米松治疗组与安慰剂/地塞米松治疗组之间的不良事件发生率时应应对这一点加以考虑。

2. MM-021 研究中复发/难治性多发性骨髓瘤中国患者的安全性数据总结

在中国多发性骨髓瘤患者中进行了一项多中心、单组、开放性 II 期临床研究 (MM-021), 来那度胺的剂量为: 每 28 天周期中的第 1 ~ 21 天每日口服来那度胺 25mg, 联合低剂量地塞米松: 每 28 天周期中的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天给药。

表 8、9 和 10 数据源自于在中国多发性骨髓瘤患者中正在进行的 II 期临床研究 MM-021, 这些患者至少完成了 6 个周期来那度胺治疗或由于任何原因停止治疗。

在本试验中, 199 例患者接受至少一剂研究药物。 67 (33.7%) 例患者由于不良事件导致来那度胺给药中断, 这 67 例患者中有 28 (14.1%) 例在中断给药后进行了剂量下调。

中期数据显示最常见 3/4 级不良事件是：

- 贫血
- 肺炎

最常见不良事件为贫血 (113/199 受试者 , 56.8%) 、中性粒细胞计数减少 (76/199 受试者 , 38.2%) 、中性粒细胞减少 (67/199 受试者 , 33.7%) 和白细胞计数减少 (62/199 受试者 , 31.2%) 。

表 8：发生率≥5%的不良事件

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 出现至少 1 种治疗引起的不良事件 (AE) | 186 (93.5) |
| 血液和淋巴系统疾病 | 141 (70.9) |
| 贫血 | 113 (56.8) |
| 中性粒细胞减少 | 67 (33.7) |
| 血小板减少 | 43 (21.6) |
| 白细胞减少 | 35 (17.6) |
| 实验室检查 | 117 (58.8) |
| 中性粒细胞计数减少 | 76 (38.2) |
| 白细胞计数减少 | 62 (31.2) |
| 血小板计数减少 | 41 (20.6) |
| 体重减轻 | 28 (14.1) |
| 体重增加 | 10 (5.0) |
| 感染和传染 | 81 (40.7) |
| 上呼吸道感染 | 37 (18.6) |

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 肺炎 | 35 (17.6) |
| 全身性疾病与用药部位的情况 | 64 (32.2) |
| 疲乏 | 39 (19.6) |
| 发热 | 20 (10.1) |
| 外周水肿 | 11 (5.5) |
| 代谢和营养性疾病 | 64 (32.2) |
| 低钾血症 | 25 (12.6) |
| 高血糖 | 12 (6.0) |
| 低白蛋白血症 | 12 (6.0) |
| 胃肠道疾病 | 55 (27.6) |
| 便秘 | 24 (12.1) |
| 腹泻 | 16 (8.0) |
| 骨骼肌肉和结缔组织疾病 | 49 (24.6) |
| 骨痛 | 13 (6.5) |
| 肌肉痉挛 | 11 (5.5) |
| 神经系统疾病 | 47 (23.6) |
| 感觉减退 | 13 (6.5) |
| 呼吸道、胸腔和纵隔疾病 | 22 (11.1) |
| 咳嗽 | 12 (6.0) |
| 血管疾病 | 14 (7.0) |
| 高血压 | 10 (5.0) |

AE=不良事件；MedDRA=药事管理标准医学词典

^a 按安全性人群发生不良事件频率降序排列。

^b 按系统器官分类发生不良事件频率降序排列。

最常见的 3 级/4 级不良事件为贫血 (49/199 , 24.6%) 和中性粒细胞减少 (47/199 , 23.6%) , 其次是血小板减少 (29/199 , 14.6%) 、肺炎 (25/199 , 12.6%) 、白细胞减少 (19/199 , 9.5%) 和中性粒细胞计数减少 (16/199 , 8.0%) 。

表 9 : 发生率≥2%的 3 级或 4 级不良事件

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选 术语 ^b | 安全性人群 (N=199) | | |
|---------------------------------------------------|--------------------|-------------|--------------|
| | 受试者数 (%) | | |
| | NCI CTCAE 级别 | | |
| | 3 级 | 4 级 | 3 级/4 级 |
| 出现至少 1 种 3 级/4 级治疗引起的不良事件 (TEAE) | 92 (46.2) | 43 (21.6) | 135 (67.8) |
| 血液和淋巴系统疾病 | 56 (28.1) | 24 (12.1) | 80 (40.2) |
| 贫血 | 38 (19.1) | 11 (5.5) | 49 (24.6) |
| 中性粒细胞减少 | 39 (19.6) | 8 (4.0) | 47 (23.6) |
| 血小板减少 | 15 (7.5) | 14 (7.0) | 29 (14.6) |
| 白细胞减少 | 16 (8.0) | 3 (1.5) | 19 (9.5) |
| 代谢和营养性疾病 | 29 (14.6) | 10 (5.0) | 39 (19.6) |
| 低钾血症 | 13 (6.5) | 1 (0.5) | 14 (7.0) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.5) | 6 (3.0) | 7 (3.5) |
| 高血糖 | 5 (2.5) | 0 (0.0) | 5 (2.5) |
| 高钙血症 | 1 (0.5) | 3 (1.5) | 4 (2.0) |
| 低钠血症 | 4 (2.0) | 0 (0.0) | 4 (2.0) |

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选 术语 ^b | 安全性人群 (N=199) | | |
|-------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) | | |
| | NCI CTCAE 级别 | | |
| | 3 级 | 4 级 | 3 级/4 级 |
| 低钙血症 | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 4 (2.0) |
| 感染和传染 | 37 (18.6) | 1 (0.5) | 38 (19.1) |
| 肺炎 | 24 (12.1) | 1 (0.5) | 25 (12.6) |
| 上呼吸道感染 | 8 (4.0) | 0 (0.0) | 8 (4.0) |
| 实验室检查 | 23 (11.6) | 10 (5.0) | 33 (16.6) |
| 中性粒细胞计数减少 | 11 (5.5) | 5 (2.5) | 16 (8.0) |
| 白细胞计数减少 | 12 (6.0) | 2 (1.0) | 14 (7.0) |
| 血小板计数减少 | 8 (4.0) | 3 (1.5) | 11 (5.5) |
| 淋巴细胞计数减少 | 6 (3.0) | 0 (0.0) | 6 (3.0) |
| 全身性疾病与用药部位的情况 | 10 (5.0) | 0 (0.0) | 10 (5.0) |
| 疲乏 | 8 (4.0) | 0 (0.0) | 8 (4.0) |
| 骨骼肌肉和结缔组织疾病 | 7 (3.5) | 1 (0.5) | 8 (4.0) |
| 骨痛 | 3 (1.5) | 1 (0.5) | 4 (2.0) |
| 肾和泌尿系统疾病 | 3 (1.5) | 4 (2.0) | 7 (3.5) |
| 急性肾功能衰竭 | 0 (0.0) | 4 (2.0) | 4 (2.0) |

MedDRA=药事管理标准医学词典 ;CTCAE=不良事件常用术语标准 ;NCI=美国国家癌症研究所。

^a 至少服用 1 剂研究药物 (来那度胺或地塞米松) 的所有入选受试者。

^b 按安全性人群 3/4 级 AE 发生频率降序排列。

^c 按系统器官分类发生 3/4 级 AE 频率降序排列。

表 10 按系统器官分类和首选术语总结了治疗中发生严重不良事件的频率。

表 10：严重不良事件总结

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 出现至少 1 种治疗引起的严重不良事件 (SAE) | 57 (28.6) |
| 感染和传染 | 26 (13.1) |
| 肺炎 | 22 (11.1) |
| 支气管肺炎 | 1 (0.5) |
| 单纯疱疹 | 1 (0.5) |
| 带状疱疹 | 1 (0.5) |
| 大叶性肺炎 | 1 (0.5) |
| 肺部感染 | 1 (0.5) |
| 败血症性休克 | 1 (0.5) |
| 尿路感染 | 1 (0.5) |
| 心脏疾病 | 10 (5.0) |
| 心力衰竭 | 4 (2.0) |
| 心律失常 | 2 (1.0) |
| 心肺衰竭 | 2 (1.0) |
| 急性心肌梗死 | 1 (0.5) |
| 充血性心脏衰竭 | 1 (0.5) |
| 冠状动脉疾病 | 1 (0.5) |
| 血液和淋巴系统疾病 | 9 (4.5) |
| 血小板减少 | 7 (3.5) |

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 贫血 | 4 (2.0) |
| 中性粒细胞减少 | 2 (1.0) |
| 弥散性血管内凝血 | 1 (0.5) |
| 全身性疾病与用药部位的情况 | 8 (4.0) |
| 死亡 | 5 (2.5) |
| 发热 | 2 (1.0) |
| 多器官功能衰竭 | 1 (0.5) |
| 非心源性胸痛 | 1 (0.5) |
| 神经系统疾病 | 6 (3.0) |
| 颅内出血 | 2 (1.0) |
| 马尾综合征 | 1 (0.5) |
| 抽搐 | 1 (0.5) |
| 缺血性脑梗死 | 1 (0.5) |
| 脊髓压迫 | 1 (0.5) |
| 肾脏和泌尿系统疾病 | 6 (3.0) |
| 急性肾功能衰竭 | 3 (1.5) |
| 肾功能衰竭 | 2 (1.0) |
| 慢性肾功能衰竭 | 1 (0.5) |
| 胃肠道疾病 | 4 (2.0) |
| 消化道出血 | 1 (0.5) |
| 肠梗阻 | 1 (0.5) |

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 肠套叠 | 1 (0.5) |
| 下消化道出血 | 1 (0.5) |
| 代谢和营养性疾病 | 4 (2.0) |
| 高钙血症 | 1 (0.5) |
| 低钙血症 | 1 (0.5) |
| 低钾血症 | 1 (0.5) |
| 低钠血症 | 1 (0.5) |
| 肿瘤溶解综合征 | 1 (0.5) |
| 良性、恶性和不明新生物 (包括囊肿和息肉) | 4 (2.0) |
| 多发性骨髓瘤 | 4 (2.0) |
| 骨骼肌肉和结缔组织疾病 | 3 (1.5) |
| 背痛 | 1 (0.5) |
| 骨痛 | 1 (0.5) |
| 腰椎间盘突出症 | 1 (0.5) |
| 呼吸道、胸腔和纵隔疾病 | 2 (1.0) |
| 呼吸衰竭 | 2 (1.0) |
| 血管疾病 | 2 (1.0) |
| 深静脉血栓 | 1 (0.5) |
| 高血压 | 1 (0.5) |
| 肝胆疾病 | 1 (0.5) |
| 肝损伤 | 1 (0.5) |

| MedDRA 系统器官分类 ^a /首选术语 ^b | 安全性人群 (N=199) |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| | 受试者数 (%) |
| 创伤、中毒和操作并发症 | 1 (0.5) |
| 椎体压缩性骨折 | 1 (0.5) |

MedDRA=药事管理标准医学词典；SAE=严重不良事件。

^a 至少服用 1 剂研究药物（来那度胺或地塞米松）的所有入选受试者。

^b 按安全性人群各系统器官分类发生严重不良事件频率降序排列。

3. 其它不良反应的描述

静脉血栓栓塞*

深静脉血栓和肺栓塞（见【注意事项】）

来那度胺/地塞米松组中，深静脉血栓（DVT）被报告为严重药物不良反应（7.4%）或3/4级不良反应（8.2%）的几率均高于安慰剂/地塞米松组（分别为3.1%和3.4%）。两组之间由于深静脉血栓而停药的几率相近。

[*注：根据在中国骨髓瘤患者中进行的MM-021研究的中期数据，199例患者中，观察到1例深静脉血栓（DVT）。所有受试者依据方案均进行了血栓预防治疗。应在对个体患者潜在的危险因素进行评估后再谨慎作出是否应采取预防措施的决定。]

来那度胺/地塞米松组中，肺栓塞报告为严重药物不良反应，包括3/4级不良反应（3.7%），该不良反应的几率高于安慰剂/地塞米松组（0.9%）。两组之间由于肺栓塞而停药的几率相近。

其它不良反应

在本品用于多发性骨髓瘤的临床研究中，还报告了上文未列出但发生率≥1%

且发生率比安慰组高出至少两倍的药物不良反应，包括：

血液和淋巴系统疾病：全血细胞减少、自身免疫性溶血性贫血

心脏疾病：心动过缓、心肌梗塞、心绞痛

内分泌疾病：多毛症

眼科疾病：失明、高眼压

胃肠道疾病：胃肠道出血、舌痛

全身性疾病和给药部位反应：不适

检查：肝功能检查异常、谷丙转氨酶升高

神经系统疾病：脑缺血

精神疾病：情绪波动、幻觉、性欲缺乏

生殖系统和乳腺疾病：勃起功能障碍

呼吸系统、胸廓和纵膈疾病：咳嗽、声音嘶哑

皮肤和皮下组织疾病：皮疹、皮肤色素过度沉着

4. 上市后经验

本品全球上市后报告了以下药物不良反应。过敏反应（血管性水肿、Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解症）、肿瘤溶解综合征（TLS）和燃瘤反应、肺炎、一过性肝功能实验室检测结果异常、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退。由于这些报告来自于一个未知人群规模的自发报告，所以较难可靠地评估其发生率或确立与药物暴露之间的因果关系。

肝功能不全

接受本品治疗的患者中报告了一过性肝功能实验室检测结果异常（主要是转

氨酶) 的案例。此时应中断本品治疗, 待异常值返回至基线水平时再恢复治疗。

一些患者恢复治疗后, 未报告肝脏实验室检测值再度升高的案例。以下肝脏疾病也有报道(发生频率未知): 急性肝衰竭和胆汁淤积(两者具有潜在的致命性)、中毒性肝炎、细胞毒性肝炎、混合细胞毒性/淤胆型肝炎。

甲状腺功能

已有甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的报告。开始本品治疗前, 建议对伴随疾病状态进行最佳控制。建议在基线时和治疗过程中对甲状腺功能进行监测。

【禁忌】

- 孕妇。
- 未达到所有避孕要求的可能怀孕的女性。(见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】)
- 对本品活性成分或其中任何辅料过敏者。

【注意事项】

妊娠警告

来那度胺是沙利度胺的化学类似物, 结构与沙利度胺相似。沙利度胺是一种已知的对人类有致畸作用的活性物质, 会导致严重的威胁生命的出生缺陷。在猴中来那度胺所诱发的畸形与沙利度胺的作用相似。如果在妊娠期间服用来那度胺, 可能会发生致畸作用。

为最大程度地降低与服用本品相关的风险，特别是胎儿暴露，必须在一项针对有怀孕可能的女性的妊娠预防项目的风险管理计划 (RMP) 的指导下方能对本品开具处方。

该风险管理计划 (RMP) 有以下强制要求：

- 针对处方医生与患者的培训信息
- 有控制的药物发放系统
- Celgene 公司对RMP有效性的随访评估

该风险管理计划将服用本品的患者分为不同风险人群：

- 有怀孕可能的女性 (WCBP)
- 无怀孕可能的女性
- 男性

为最大程度地减少本品治疗时发生怀孕的风险，对每个风险类型的人群有不同的要求。

要求所有的患者都必须履行Celgene公司的风险管理计划 (RMP) 以预防怀孕的发生，除非有可靠的证据证明患者没有怀孕的可能。

无怀孕可能的女性判定标准

下述女性被认为是没有怀孕可能且不需要进行妊娠检测或接受避孕的咨询。

- 已接受子宫切除术或双侧卵巢切除术的女性。
- 女性已自然绝经 (但癌症治疗后闭经者不能排除怀孕可能) 至少连续

24 个月 (即在此之前连续 24 个月中的任何时候都未再有月经)。

如果主治医生不确定某女性患者是否符合无怀孕可能的女性的判定标准 , 则建议咨询妇科医生的意见。

咨询

有怀孕可能的女性禁用本品 , 除非符合以下所有条件 :

- 患者须知晓该药对胎儿的预期致畸风险。
- 患者须知晓在开始治疗前 4 周直至整个治疗期间以及治疗结束后 4 周内 , 都需要不间断的实施有效的避孕措施。
- 即使有可能怀孕的女性出现闭经 , 也必须遵循有效避孕的所有建议。
- 患者应有能力遵循有效的避孕措施。
- 患者已被告知并知晓妊娠的可能后果 , 且如发现有妊娠风险需立即咨询医师。
- 患者须知晓在因妊娠检测结果阴性而获得来那度胺后 , 需立即开始治疗。
- 患者须知晓每 4 周一次的妊娠检测的必要性 , 并按时接受检测 , 已确认接受过输卵管结扎者除外。
- 患者声明其已知晓使用来那度胺可能出现的风险和必须注意的事项。

对于服用本品的男性患者 , 药代动力学数据显示 : 来那度胺在于精液中 , 含量极低。为了慎重起见 , 所有服用来那度胺的男性患者都必须符合以下条件 :

- 知晓如果与妊娠女性或有可能怀孕的女性发生性行为，对胎儿可能有致畸风险。
- 知晓如果与妊娠女性或有可能怀孕的女性发生性行为时需要使用安全套。

针对有可能怀孕的女性，处方医生必须确保：

- 患者遵循 Celgene 公司的风险管理计划中预防怀孕的要求，包括确认患者对这些要求已有充分的理解。
- 患者声明同意前述的所有条件。

避孕

在治疗前 4 周、整个治疗期间以及治疗结束后 4 周内(即使有暂停用药)，有可能怀孕的女性患者都必须使用两种可靠的避孕方法，包括一种高效的避孕方法与另一种额外的有效避孕方法，除非该患者承诺实行绝对且持续的禁欲并且要对此进行每月一次的确认。如果未实施有效的避孕措施，则患者必须向经过培训的相关医疗专业人员进行有关避孕措施的咨询，以便开始有效的避孕。

以下是适当的避孕方法示例：

高效避孕方法

- 宫内节育器 (IUD)
- 激素 (激素埋植剂，左炔诺孕酮宫内释放系统 (IUS)，长效醋酸甲羟孕酮，排卵抑制黄体素-仅片剂，如去氧孕烯)
- 输卵管结扎
- 配偶输精管结扎

有效避孕方法

- 男用安全套
- 女用避孕隔膜
- 宫颈帽

采用激素方法避孕，应在本品治疗前4周开始使用。

由于使用来那度胺和地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者发生静脉血栓栓塞的风险会有所升高，因此不建议合用口服复方避孕药（见【药物相互作用】）。如果患者目前正在合用口服复方避孕药，应改用以上任何一种有效的避孕方法。静脉血栓栓塞的风险在停止服用口服复方避孕药后的4~6周内仍持续存在。如与地塞米松合用，类固醇避孕药的疗效可能会降低（见【药物相互作用】）。

埋植剂和左炔诺孕酮宫内释放系统在植入时可增高感染和阴道不规则出血的风险。特别是对有中性粒细胞减少的患者应考虑预防性使用抗生素。

一般不建议使用含铜宫内节育器，因为在置入节育器时有发生感染及造成月经失血的潜在风险，这可能会加重有中性粒细胞减少和血小板减少的患者的病情。

妊娠检测

根据当地医疗实际，必须在医生监督下对有可能怀孕的女性进行妊娠检测，要求检测的灵敏度至少为 25 mIU/mL。对实行绝对且持续禁欲的可能怀孕的女性，这一要求仍然适用。妊娠检测、开具处方和分发药品最好都能在同一天进行。应在开出处方后的 7 天以内向有可能怀孕的女性患者发放本品。

开始治疗之前

应进行两次有医学监督的妊娠检测；在患者已实行有效避孕至少 4 周后，第一次检测须在开始治疗前 10～14 天进行；第二次检测须在开始治疗前的 24 小时内进行。这些检测是为了确保患者在开始本品治疗时没有怀孕。

随访和治疗结束时

应每 4 周（包括治疗结束后 4 周）重复进行一次有医学监督的妊娠检测，除非是已确认患者进行了输卵管结扎。这些妊娠检测皆应在患者在来医院领取处方的访视前 24 小时之内完成。

男性

在健康受试者中，在用药期间来那度胺在精液中的含量极低；且在停药 3 天后从精液中已检测不出本品。为慎重起见，并考虑到特殊人群（如肾功能受损者）的药物消除时间会有所延长，所有服用来那度胺的男性患者，如果其配偶已经怀孕或有怀孕可能但未采取避孕措施，则其在整个治疗期间、暂停用药期间以及停止治疗的 4 周之内都应使用安全套避孕。男性患者服用本品期间不应捐献精液。

教育材料

为了帮助患者避免胎儿的来那度胺暴露，上市许可证持有者将向医疗专业人员提供教育材料，目的是强调来那度胺有预期致畸性的警告，在治疗开始之前提供避孕建议，并为是否需要进行妊娠检测提供指南。处方医生应将所有患者须知的关于来那度胺预期致畸风险以及严格避孕措施（见“避孕”）的信息提供给有怀孕可能的女性患者以及男性患者。

其它特殊警告和用药注意事项

血液学毒性

本品会导致显著的中性粒细胞减少和血小板减少。患者在使用本品治疗多发

性骨髓瘤的前12周内，应每2周进行一次全血细胞计数监测，之后则每月一次。

患者可能需要暂停用药和/或下调剂量（见【用法用量】）。

多发性骨髓瘤患者合并使用来那度胺和地塞米松时可导致4级中性粒细胞减少的发生率升高（来那度胺/地塞米松治疗组为5.1%，而安慰剂/地塞米松组为0.6%）。4级发热性中性粒细胞减少的情况偶见（来那度胺/地塞米松治疗组为0.6%，而安慰剂/地塞米松组为0.0%）（见【不良反应】）。建议患者如有发热应立即报告。可能需要下调剂量（见【用法用量】）。如果发生中性粒细胞减少，医生应考虑使用生长因子对患者进行治疗。

多发性骨髓瘤患者合并使用来那度胺和地塞米松时可导致3级和4级血小板减少的发生率升高（来那度胺/地塞米松治疗组为9.9%和1.4%，而安慰剂/地塞米松组为2.3%和0.0%）（见【不良反应】）。建议患者和医生观察出血体征和症状（包括瘀斑和鼻出血），特别是在合用易导致出血的药物时。必要时可能需要下调来那度胺的剂量（见【用法用量】）。

来那度胺主要的剂量限制性毒性包括中性粒细胞减少和血小板减少，因此来那度胺与其它骨髓抑制性药物合用时应谨慎。

深静脉血栓栓塞和肺栓塞

使用来那度胺联合治疗的多发性骨髓瘤患者曾发生静脉血栓栓塞事件（主要是深静脉血栓和肺栓塞）。在一项临床试验中，在采用本品与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者中观察到发生深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。（见【不良反应】）

合并使用促红细胞生成素或曾有血栓病史的患者发生血栓的风险可能更高。因此，接受来那度胺和地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者应谨慎使用促红细胞生

成素或可能会使血栓风险升高的其它药物（如激素替代治疗）。血红蛋白浓度高于 12g/dl 时应停用促红细胞生成素。

建议患者和医生观察血栓的症状和体征。应告知患者如果出现症状（如气短、胸痛、手臂或大腿肿胀）应寻求医疗救治。建议使用预防性的抗凝血药物，特别是对于存在其它血栓风险因素的患者。请在谨慎评价个体患者的潜在风险因素后再决定是否采取抗凝血的预防措施。

如果患者发生了任何血栓事件，必须停止治疗并开始标准的抗凝治疗。一旦患者经抗凝治疗后病情得以稳定并且血栓事件的并发症已得到控制，可按原来的剂量（根据获益-风险评估）重新开始来那度胺治疗。在来那度胺治疗期间，患者应持续进行抗凝治疗。

心肌梗死

接受来那度胺的患者中曾有心肌梗死的报告，特别是那些已知存在风险因素的患者。对存在已知风险因素（包括曾发生血栓）的患者应进行密切监测，并采取最大程度地降低所有可控性风险因素（如抽烟、高血压和高脂血症）。

过敏反应

曾有过发生血管性水肿和严重皮肤反应，包括Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死溶解症（TEN）的报道，这些事件可以产生致命后果。既往使用沙利度胺时曾发生过4级皮疹的患者应避免使用本品。如发生2～3级皮疹，应考虑暂停或停止用药。如发生血管性水肿、4级皮疹、剥脱性大疱性皮疹或可疑的Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解症，必须停止用药，并且在这些反应缓解后不得重新开始用药。

肿瘤溶解综合征

曾有在来那度胺治疗期间出现致命性肿瘤溶解综合征的病例报道。在治疗前具有高肿瘤负荷的患者有发生肿瘤溶解综合征的风险，应对这些患者进行密切监测并采取适当的预防措施。

燃瘤反应 (Tumor Flare Reaction)

本品在用于慢性淋巴细胞性白血病和淋巴瘤的试验中曾发生燃瘤反应，表现为淋巴结肿大触痛、低热、疼痛和皮疹。因此不建议使用本品治疗慢性淋巴细胞性白血病和淋巴瘤，除非是在具备良好监测条件的临床试验中。

第二原发肿瘤

在对既往接受过治疗的多发性骨髓瘤患者进行的临床试验中，与对照组 (1.38/100 患者-年) 相比，来那度胺/地塞米松组 (3.98/100 患者-年) 第二原发肿瘤的发生率有所升高。非侵袭性第二原发肿瘤包括基底细胞或鳞状细胞皮肤癌。大部分侵袭性第二原发肿瘤为恶性实体肿瘤。

在新诊断的多发性骨髓瘤临床试验中，与对照组 (2.5%) 相比，来那度胺组 (7.5%) 第二原发肿瘤的发生率增高。对于侵袭性第二原发肿瘤，在接受来那度胺与美法仑联合给药或在大剂量美法仑和自体干细胞移植 (ASCT) 立即接受来那度胺治疗的患者中发现了数例急性髓系白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 和实体肿瘤；在一些临床试验中，进行自体干细胞移植 (ASCT) 后再接受来那度胺维持治疗的患者中发现了数例 B 细胞恶性肿瘤 (包括霍奇金淋巴瘤)。

在开始来那度胺治疗前需考虑第二原发肿瘤的发生风险。在治疗前及治疗期间应使用规范癌症筛查手段以评估患者发生第二原发肿瘤的可能性并酌情予以相应治疗。

甲状腺功能

曾有甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的病例报告，应考虑对甲状腺功能进行监测。

周围神经病变

来那度胺的结构与沙利度胺相似，已知后者会诱导严重的周围神经病变。因此，不能排除长期使用来那度胺者发生神经毒性的可能性。

乳糖耐受不良

来那度胺胶囊中含有乳糖。对乳糖不能耐受患者，应评估使用本品治疗的风险-效益比。

未使用的胶囊

应告诫患者切勿将本品给予其它人，并且在治疗结束时应将未使用的胶囊返还给药剂师。

其它注意

在本品治疗期间和停药后1周内，患者不应献血。

对驾驶或操作机器能力的影响

未研究本品对驾驶或操作机器能力的影响。本品可能对驾驶或操作机器能力有轻到中度的影响。在本品使用者中曾有疲劳、头晕、嗜睡和视力模糊的报告。因此，建议在驾驶和操作机器时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠（见【禁忌】【注意事项】）

来那度胺的结构与沙利度胺相似。沙利度胺是一种已知的有人类致畸作用的活性物质，会导致严重的威胁生命的出生缺陷。

在猴中来那度胺所诱发的畸形与沙利度胺的致畸结果相似(见【药理毒理】)。因此，预期来那度胺可能会有致畸作用，故妊娠期间禁用本品(见【禁忌】)。

有可能怀孕的女性应使用有效的避孕措施。如果女性患者在使用来那度胺期间发生妊娠，必须停止治疗，并且要求其向在畸胎学方面有专长或经验的医生寻求评估和建议。如果男性患者在使用来那度胺期间其配偶发生了妊娠，则建议该怀孕女性向在畸胎学方面有专长或经验的医生寻求评估和建议。

在给健康受试者用药期间，来那度胺在人类的精液中含量极低；且停药3天后，在精液中未能检出本品(见【药代动力学】)。为慎重起见并考虑到特殊人群(如肾功能受损者)的药物消除时间会有所延长，对于使用来那度胺的所有男性患者，如果其配偶已怀孕或有怀孕可能但未采取避孕措施，则在整个治疗期间、暂停给药期间以及停止治疗后的4周内都应使用安全套避孕。

哺乳期妇女

尚不确定来那度胺是否通过人的乳汁分泌，因此建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间停止哺乳。

【儿童用药】

尚无儿童和青少年患者的用药经验。因此，本品不应在0~17岁患者中使用。

【老年用药】

在用本品治疗多发性骨髓瘤的临床试验中，患者的年龄最高为86岁。

在MM-009和MM-010研究中接受本品治疗的703名多发性骨髓瘤患者中，45%的患者年龄 ≥ 65 岁，12%的患者年龄 ≥ 75 岁。来那度胺/地塞米松组和安慰剂/

地塞米松组之间的 ≥ 65 岁患者比例无显著差异。在接受来那度胺/地塞米松的 353 名患者中，46%的患者年龄 ≥ 65 岁。在这两项研究中发现，其中接受来那度胺/地塞米松的患者，65岁以上患者比 ≤ 65 岁患者更有可能发生深静脉血栓、肺栓塞、房颤和肾衰，但未见两者之间的疗效差异。由于老年患者更有可能存在肾功能下降，所以在选择剂量时应谨慎并对肾功能进行监测。

【药物相互作用】

体外研究表明，本品既不经细胞色素P450途径代谢，也不会抑制或诱导细胞色素P450同功酶。表明来那度胺在人体中不太可能引起基于P450代谢的药物相互作用或受其影响。

体外研究表明，来那度胺不是人乳腺癌耐药蛋白（BCRP）；多药耐药蛋白（MRT）转运体MRP1，MRP2，或MRP3；有机阴离子转运体（OAT）OAT1和OAT3；有机阴离子转运多肽1B1（OATP1B1或OATP2）；有机阳离子转运体（OCT）OCT1和OCT2；多药和毒素挤出蛋白（MATE）MATE1和新型有机阳离子转运体（OCTN）OCTN1和OCTN2的底物。来那度胺是P-糖蛋白（P-gp）的底物，但并不是其抑制剂。

口服避孕药

尚未研究来那度胺与口服避孕药之间的相互作用。基于体外研究的结果，预期激素类避孕药与来那度胺单药之间不会发生有临床影响的药物相互作用。但是，已知地塞米松对CYP3A4有弱至中度的诱导作用，可能对其它酶以及转运体也会有影响。因此无法排除联合地塞米松治疗会造成口服避孕药药效降低的可能性。必须采取有效措施来避免怀孕（见【注意事项】）。

华法林

合用多次剂量来那度胺(10mg)对R-或S-华法林的单剂量药代动力学没有影响。合用华法林单次剂量25mg对来那度胺的药代动力学没有影响。但是, 尚不清楚在具体临床使用(与地塞米松合并用药时)中是否会存在相互作用。地塞米松有较弱至中度的酶诱导作用, 此诱导作用对华法林的作用暂不清楚。建议密切监控华法林伴随用药的多发性骨髓瘤患者的凝血酶原时间(PT)和国际标准化比率(INR)。

地高辛

和安慰剂相比, 在与来那度胺10mg/日合用时, 地高辛的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 可升高14%。合用单剂量地高辛0.5mg时, 对本品的药代动力学没有影响。尚不知这一作用是否会因治疗方案变化(如更高的来那度胺剂量或合用地塞米松)而有所差异。因此, 建议在本品治疗期间对地高辛浓度进行监测。

地塞米松

在中国多发性骨髓瘤患者中, 同时应用 40 mg 地塞米松对来那度胺(25mg)的药代动力学没有影响。

可能引起血栓风险升高的合并治疗

对正接受来那度胺联合地塞米松治疗的多发性骨髓瘤患者, 促红细胞生成类药物或其它药物(如激素替代治疗)可能会使血栓风险升高, 故应谨慎使用(见【注意事项】和【不良反应】)。

【药物过量】

尽管在剂量范围探索研究中部分患者的服药剂量高达 150mg , 同时在单剂量研究中部分患者的服药剂量高达 400mg ;但在多发性骨髓瘤患者中尚无处理来那

度胺药物过量方面的经验。这些研究中的剂量限制性毒性基本都是血液学方面的毒性。如果发生药物过量，建议采用支持治疗。

【临床试验】

1.MM-009 和 MM-010 研究中复发/难治性多发性骨髓瘤患者的有效性数据总结

分别在北美和欧洲各开展了一项随机研究(研究MM-009和MM-010)来评估本品的疗效和安全性。这两项国际多中心、双盲、安慰剂对照研究以既往接受过至少一种抗骨髓瘤治疗的多发性骨髓瘤患者为研究对象，对来那度胺+口服脉冲高剂量地塞米松治疗与地塞米松单一治疗进行比较。在这两项研究中，要求入组患者的中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ，血小板计数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ ，血清肌酐 $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$ ，血清SGOT/AST或SGPT/ALT $\leq 3.0 \times$ 倍正常值上限，血清直接胆红素 $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 。

在这两项研究中，来那度胺/地塞米松组患者在每28天周期中第1~21天每日口服25mg来那度胺，而在第22~28天则每天一次口服匹配安慰剂胶囊。安慰剂/地塞米松组患者在每28天周期的第1~28天口服安慰剂胶囊，每天一粒。两组患者均在最初的4个28天周期中的第1~4天、9~12天和17~20天每天一次口服地塞米松40mg。

在完成前4个周期之后，将地塞米松的剂量减为在每28天周期的第1~4天每日一次服用40mg。在这两个研究中，治疗均持续进行直至出现疾病进展。

在这两个研究中，允许根据临床和实验室检查结果进行调整剂量。允许因毒性反应而将剂量逐级下调到15mg/日、10mg/日和5mg/日。

表11总结了两个研究中患者的基线特征和疾病特征。在这两项研究中，来那

度胺/地塞米松组和安慰剂/地塞米松组之间的基线人口学特征和疾病相关特征均相当。

表11：基线人口学特征与疾病相关特征— 研究MM-009和MM-010

| | 研究MM-009 | | 研究MM-010 | |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | 来那度胺/地 塞米松 N=177 | 安慰剂/地塞 米松 N=176 | 来那度胺/地 塞米松 N=176 | 安慰剂/地塞 米松 N=175 |
| 患者特征 | | | | |
| 年龄 (岁) | | | | |
| 中位值 | 64 | 62 | 63 | 64 |
| 最小值，最大值 | 36, 86 | 37, 85 | 33, 84 | 40, 82 |
| 性别 | | | | |
| 男 | 106 (60%) | 104 (59%) | 104 (59%) | 103 (59%) |
| 女 | 71 (40%) | 72 (41%) | 72 (41%) | 72 (41%) |
| 种族/民族 | | | | |
| 白种人 | 141 (80%) | 148 (84%) | 172 (98%) | 175 (100%) |
| 其它 | 36 (20%) | 28 (16%) | 4 (2%) | 0 (0%) |
| ECOG体能状态 | | | | |
| 0-1 | 157 (89%) | 168 (95%) | 150 (85%) | 144 (82%) |
| 疾病特征 | | | | |
| 多发性骨髓瘤分期 (Durie-Salmon) | | | | |
| I | 3% | 3% | 6% | 5% |
| II | 32% | 31% | 28% | 33% |
| III | 64% | 66% | 65% | 63% |
| β_2 -微球蛋白 (mg/L) | 52 (29%) | 51 (29%) | 51 (29%) | 48 (27%) |

| | | | | |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ≤ 2.5 mg/L > 2.5 mg/L | 125 (71%) | 125 (71%) | 125 (71%) | 127 (73%) |
| 既往治疗数量 | | | | |
| 1 | 38% | 38% | 32% | 33% |
| ≥ 2 | 62% | 62% | 68% | 67% |
| 既往治疗类型 | | | | |
| 干细胞移植 | 62% | 61% | 55% | 54% |
| 沙利度胺 | 42% | 46% | 30% | 38% |
| 地塞米松 | 81% | 71% | 66% | 69% |
| 硼替佐米 | 11% | 11% | 5% | 4% |
| 美法仑 | 33% | 31% | 56% | 52% |
| 阿霉素 | 55% | 51% | 56% | 57% |

这两项研究的主要疗效终点是至疾病进展时间 (TTP)。TTP定义为从随机化入组至首次发生疾病进展的时间。

这两项研究的预定中期分析结果表明：与安慰剂/地塞米松治疗组相比，接受来那度胺/地塞米松治疗的患者的至疾病进展时间 (TTP) 显著延长。因而两项研究揭盲后，允许安慰剂/地塞米松组的患者改用来那度胺/地塞米松联合治疗。对这两项研究延长随访期的生存期数据 (包括原安慰剂/地塞米松组交叉至接受来那度胺/地塞米松组患者) 进行了分析。在研究 MM-009 中，来那度胺/地塞米松组的中位总体生存期是 39.4 个月 (95%CI : 32.9, 47.4)，而安慰剂/地塞米松组的中位总体生存期是 31.6 个月 (95%CI : 24.1, 40.9)，风险比为 0.79 (95% CI : 0.61 ~ 1.03)。在研究 MM-010 中，来那度胺/地塞米松组的中位总体生存期是 37.5 个月 (95%CI : 29.9, 46.6)，而安慰剂/地塞米松组的中位总体生存期是 30.8 个月 (95%CI : 23.5, 40.3)，风险比为 0.86 (95% CI : 0.65 ~ 1.14)。

表12. 研究MM-009和MM-010中的至疾病进展时间 (TTP) 结果

| | 研究MM-009 | | 研究MM-010 | |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | 来那度胺/地塞 | 安慰剂/地塞 | 来那度胺/地塞 | 安慰剂/地塞 |
| | 米松 N=177 | 米松 N=176 | 米松 N=176 | 米松 N=175 |
| TTP | | | | |
| 事件数量 (%) | 73 (41) | 120 (68) | 68 (39) | 130 (74) |
| 中位TTP (月) [95% CI] | 13.9 [9.5, 18.5] | 4.7 [3.7, 4.9] | 12.1 [9.5, NE] | 4.7 [3.8, 4.8] |
| 风险比 [95% CI] | 0.285 [0.210, 0.386] | | 0.324 [0.240, 0.438] | |
| Log-rank检验的p值 | <0.001 | | <0.001 | |
| 疗效 | | | | |
| 完全缓解 (CR) n (%) | 23 (13) | 1 (1) | 27 (15) | 7 (4) |
| 部分缓解 (RR/PR) n (%) | 84 (48) | 33 (19) | 77 (44) | 34 (19) |
| 总缓解率 n (%) | 107 (61) | 34 (19) | 104 (59) | 41 (23) |
| p值 | <0.001 | | <0.001 | |
| 优势比 [95% CI] | 6.38 [3.95, 10.32] | | 4.72 [2.98, 7.49] | |

图 1 : Kaplan-Meier 分析估计的至疾病进展时间— 研究 MM-009

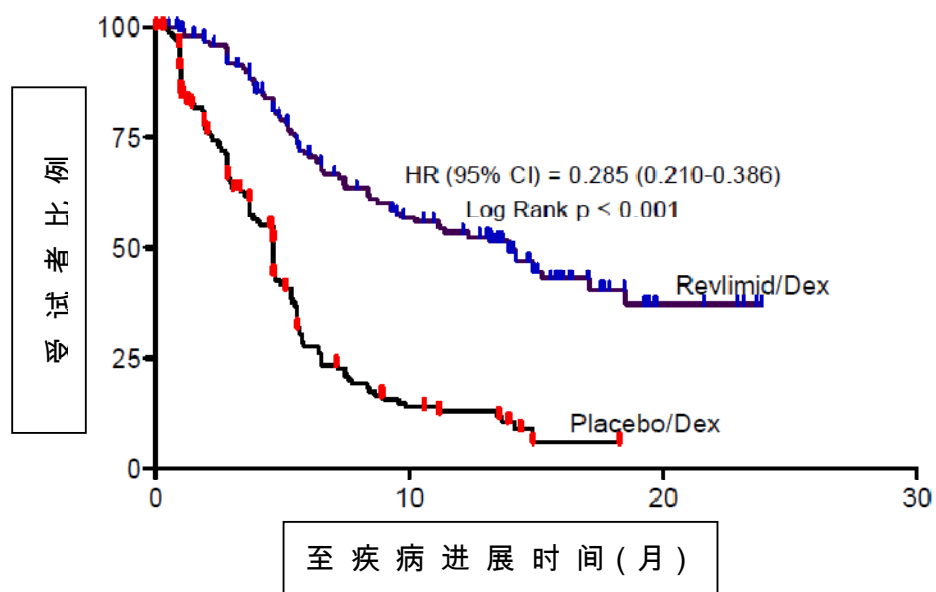
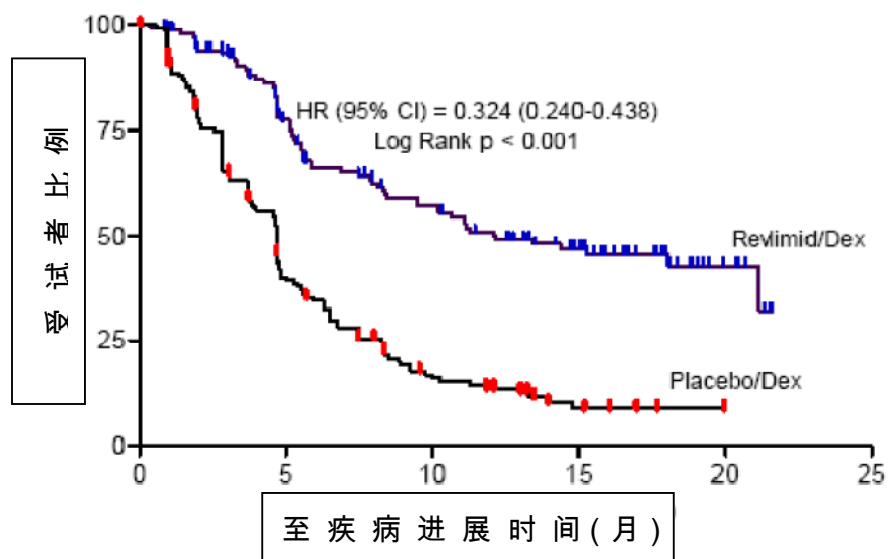


图2：Kaplan-Meier分析估计的至疾病进展时间— 研究MM-010



2. MM-021 研究中复发/难治性多发性骨髓瘤中国患者的有效性数据总结

一项在中国开展的多中心、单组、开放性 II 期临床试验 (MM-021) , 旨在评价来那度胺联合低剂量地塞米松方案 (Rd) 对中国复发或难治性多发性骨髓瘤患者的有效性和安全性。研究入组了 199 例患者, 其中前 11 例患者还入组了药代动力学 (PK) 试验。

本研究入选患者的中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, 血小板计数 $\geq 30,000/\text{mm}^3$, 且其骨髓中浆细胞占有核细胞的比例 $> 50\%$, 或血小板计数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$, 且其骨髓中浆细胞占有核细胞的比例 $< 50\%$, 血清 SGOT/AST 或 SGPT/ALT $\leq 3.0 \times$ 正常范围上限 (ULN) , 血清直接胆红素 $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 。

所有患者采用 Rd 方案 (第 1 至 21 天每日给予来那度胺, 在第 1、8、15 和 22 天给予地塞米松) 治疗, 28 天为一个周期, 直至疾病进展或因任何原因停止治疗。根据患者的年龄 (≤ 75 岁或 > 75 岁) 和肾功能状况来确定研究治疗的初始剂量。

来那度胺：在第 1~21 天，口服来那度胺，每日一次，28 天为一个周期。

在筛选时肌酐清除率 (Cockcroft-Gault 法) 估值 ≥ 60 mL/min 的患者，来那度胺起始剂量为 25mg/日；筛选时肌酐清除率 (Cockcroft-Gault 法) 估值 < 60 mL/min，但 ≥ 30 mL/min 的患者，来那度胺起始剂量为 10mg/日，可耐受 10mg/日来那度胺 2 个周期，且未出现相关剂量限制性毒性的患者可将剂量增加至 15mg/日。在筛选时肌酐清除率 (Cockcroft-Gault 法) 估值 < 30 mL/min 的患者，来那度胺起始剂量为 15 mg，第 1~21 天隔日一次，28 天为一个周期。

地塞米松：在第 1、8、15 和 22 天，每日一次口服地塞米松，28 天为一个周期。入组当日年龄 ≤ 75 岁的患者，地塞米松的起始剂量为 40 mg。入组当日年龄 > 75 岁的患者，地塞米松的起始剂量为 20 mg。

数据分析时，所有入组患者已完成了至少 6 个周期的研究治疗或因任何原因停止治疗——骨髓瘤疾病疗效评估的重要标准。根据研究者对疾病缓解情况的评估对以下疗效终点进行分析：总缓解率 (ORR)，无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。缓解类型评定采用欧洲血液和骨髓移植协作组 (EBMT) 标准，疾病进展评定则采用国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 标准和 EBMT 标准。

表 13：基线人口学特征与疾病相关特征– 研究 MM-021

| 患者特征 | ITT 人群 (N = 199) |
|----------------|---------------------|
| 年龄 (岁) | |
| 均值 (SDev) | 59.3 (9.6) |
| 中位数 (min, max) | 59.0 (35.0, 81.0) |
| 年龄分布，n (%) | |
| ≤ 65 岁 | 142 (71.4) |

| 患者特征 | ITT 人群 (N = 199) |
|------------------------------------------|---------------------|
| >65 岁 | 57 (28.6) |
| 性别 , n (%) | |
| 女性 | 74 (37.2) |
| 男性 | 125 (62.8) |
| 人种/种族, n (%) | |
| 亚洲人 | 100 (100.0) |
| 汉族 | 197 (99.0) |
| 非汉族 | 2 (1.0) |
| 多发性骨髓瘤分期 , n (%) (Durie-Salmon) | |
| I | 9 (4.5) |
| II | 19 (9.6) |
| III | 171 (85.9) |
| ECOG 体能状态 , n (%) | |
| 0 | 73 (36.7) |
| 1 | 99 (49.8) |
| 2 | 27 (13.6) |
| 肾功能 (CLcr) , n (%) | |
| 正常/轻度受损 (≥ 60 mL/min) | 131 (65.8) |
| 中度受损 (≥ 30 mL/min 且 < 60 mL/min) | 54 (27.1) |
| 严重受损 (< 30 mL/min) | 14 (7.0) |
| 既往抗骨髓瘤治疗的数量 , n (%) | |
| 1 ~ 3 | 86 (43.2) |
| 4 ~ 6 | 68 (34.2) |
| 7 ~ 9 | 32 (16.1) |
| 10 ~ 15 | 13 (6.5) |

| 患者特征 | ITT 人群 (N = 199) |
|--------------------|---------------------|
| 沙利度胺或硼替佐米用药史，n (%) | |
| 既往使用过沙利度胺 | 137 (68.8) |
| 既往使用过硼替佐米 | 127 (63.8) |
| 既往无沙利度胺和硼替佐米用药史 | 25 (12.6) |
| 既往使用过沙利度胺和硼替佐米 | 90 (45.2) |

CLcr=肌酐清除率；ECOG=东部肿瘤协作组；IgA=免疫球蛋白 A；IgD=免疫球蛋白 D；IgG=免疫球蛋白 G；IgM=免疫球蛋白 M；ITT=意向治疗；Max=最大值；Min=最小值；SDev=标准差

该研究的主要终点是总最佳缓解率（ORR），其定义为部分缓解（PR）或 PR 以上的缓解。在意向性治疗（ITT）人群 199 例患者中，12 例患者未进行基线后评价，因此，有效性评价人群（EE）包括 187 例患者，其中 14 例（7.5%）患者达到完全缓解（CR），86 例（46.0%）患者达到部分缓解（PR）。总之，EE 中一半以上的患者（53.5%）均有缓解。

表 14：基于研究者评估的缓解率总结，基于最佳疗效评估（有效性评价人群）

| | 有效性评价人群 ^a (N = 187) |
|------|-----------------------------------|
| | n (%) |
| 最佳缓解 | |
| 完全缓解 | 14 (7.5) |
| 部分缓解 | 86 (46.0) |
| 疾病稳定 | 78 (41.7) |

| | 有效性评价人群 ^a |
|------------------|----------------------|
| | (N = 187) |
| | n (%) |
| 疾病进展 | 9 (4.8) |
| 总最佳缓解 (CR or PR) | 100 (53.5) |

CR=完全缓解；EBMT=欧洲血液和骨髓移植协作组；IMWG=国际骨髓瘤工作组；ITT=意向治疗；NE=未评估；PD=疾病进展；PR=部分缓解，SD=疾病稳定。

^a ITT 人群的受试者接受过至少一次研究药物给药并且进行了至少一次基线后骨髓瘤疗效评估。

自研究入组时起至由研究者确定的首次疾病进展日期或死亡日期(两种情况以先发者计)止,计算无进展生存期(PFS)。表 15 汇总分析了 EE 人群的 PFS。至第 26 周大部分受试者(59.1%)未发生事件,有 31.3%的受试者至少至第 52 周无事件发生。

表 15: 基于研究者评估的疾病无进展生存期总结 (有效性评价人群)

| | 统计量 | 有效性评价人群 (N = 187) |
|-----------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 无进展生存期 | N | 187 |
| 疾病进展 ^a /死亡 | n (%) | 119 (63.6) |
| 截尾 | n (%) | 68 (36.4) |
| 总 PFS 时间 (周) | 中位数 ^b (95% CI) ^c | 32.7 (28.14, 40.29) |
| | 26 周无事件, % (SE) | 59.1 (3.69) |
| | 39 周无事件, % (SE) | 44.3 (3.83) |
| | 52 周无事件, % (SE) | 31.3 (3.85) |
| | 78 周无事件, % (SE) | NE (NE) |

CI=置信区间；EBMT=欧洲血液和骨髓移植协作组；IMWG=国际骨髓瘤工作组；NE=未评估；PFS=疾病无进展生存期；SE=标准误。

^a 根据研究者的评估结果，综合所有的骨髓瘤评估数据做出疗效评估。

^b 采用 Kaplan-Meier 法计算中位数。

^c 中位总生存时间的 95%置信区间。

本研究的另一个次要疗效终点是 OS，其定义为自入组至死亡的时间。有超过三分之二的受试者（72.7%）生存至第 52 周，有超过一半的受试者（51.0%）的生存时间达 78 周。

表 16：总生存期总结（意向性治疗人群）

| | 统计量 | ITT 人群 (N = 199) |
|-----------|----------------------------------------|---------------------|
| 总生存期 | N | 199 |
| 死亡 | n (%) | 61 (30.7) |
| 截尾 | n (%) | 138 (69.3) |
| 总生存时间 (周) | 中位数 ^a (95% CI) ^b | NE (68.43, NE) |
| | 26 周无事件, % (SE) | 86.1 (2.48) |
| | 39 周无事件, % (SE) | 77.5 (3.08) |
| | 52 周无事件, % (SE) | 72.7 (3.46) |
| | 78 周无事件, % (SE) | 51.0 (6.15) |

CI=置信区间；ITT=意向治疗；NE=未评估；SE=标准误。

^a 采用 Kaplan-Meier 法计算中位数。

^b 中位总生存时间的 95%置信区间。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：来那度胺是沙利度胺的类似物，作用机制尚未完全阐明，已知包括抗肿瘤、抗血管生成、促红细胞生成和免疫调节等特性。来那度胺可抑制某些造血系统肿瘤细胞(包括多发性骨髓瘤浆细胞和存在 5 号染色体缺失的肿瘤细胞)的增殖，提高 T 细胞和自然杀伤细胞介导的免疫功能，提高自然杀伤 T 细胞的数量，通过阻止内皮细胞的迁移和粘附以及阻止微血管形成来抑制血管生成，通过 CD34+造血干细胞增加胎儿血红蛋白的生成，抑制由单核细胞产生的促炎性细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)的生成。

心脏电生理：在一项随机，安慰剂和阳性对照的全面 QTc 研究中，在 60 名健康男性受试者中进行了来那度胺对 QT 间期影响的评估。在最大推荐剂量 2 倍(50 mg)条件下，来那度胺对 QTc 间期的影响不具有临床意义。来那度胺组和安慰剂组之间的平均差异的双侧 90%CI 的最大上限低于 10 ms。

毒理研究

一般毒理：来那度胺有潜在的急性毒性，啮齿动物经口给药的最低致死剂量为 >2000mg/kg/日。在大鼠 26 周重复给药试验中，以 75、150、300mg/kg/日剂量经口给药后，所有 3 个剂量组动物均产生了可逆的、与药物相关的肾盂矿化，且雌猴更为明显。未见不良反应剂量 (NOAEL) 为 300mg/kg/日，该剂量超过人体日暴露量的 50 倍。猴经口给予来那度胺 4、6mg/kg/日长达 20 周，可见动物死亡和明显毒性(体重显著下降，红细胞、白细胞和血小板计数下降，多器官出血，胃肠道炎症，淋巴和骨髓萎缩)。猴经口给予来那度胺 1、2mg/kg/日连续 1 年，

可见可逆性骨髓细胞构成改变、粒/红细胞比率轻微下降以及胸腺萎缩。1mg/kg/日剂量下可见白细胞计数下降，此剂量下的暴露量大约与人体日暴露量相当。

遗传毒性：来那度胺 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、叙利亚仓鼠胚胎细胞形态转化试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：胚胎胎仔发育毒性试验中，妊娠猴经口给予来那度胺，可见致畸作用，包括沙利度胺样四肢缺陷，出现该现象的剂量下的暴露量为人体最大推荐剂量 (MRHD) 25mg 下暴露量的0.17倍。妊娠兔经口给予来那度胺，剂量高达最高达20mg/kg/日，20mg/kg/日剂量组出现一例流产。在 ≥ 10 mg/kg/日剂量下出现的发育毒性包括着床后丢失增加(早期和晚期吸收和宫内死亡)、胎仔体重降低、肉眼可见的外观异常、软组织与骨骼变异发生率增加。3mg/kg剂量下未见不良影响，该剂量下的暴露量为MRHD时暴露量的1.3倍。妊娠大鼠经口给予来那度胺未见对生殖的不良影响。在另一项试验中，妊娠大鼠从胚胎器官形成期至哺乳期持续给予来那度胺，子代雄鼠可见一定程度的性成熟延迟。与沙利度胺一样，大鼠并不能充分说明来那度胺对人体胚胎胎儿发育的潜在影响。

致癌性：由于来那度胺预期用途是治疗晚期癌症，故尚未进行致癌性研究。在大鼠26周重复给药试验中(最高至300mg/kg/日)，给药期或恢复期(药后4周) 剖检中未观察到增生性或增殖性病变。在猴52周重复给药试验中(最高至2mg/kg/日)，在给药期剖检中未观察到癌变或癌前改变。

【药代动力学】

吸收

健康受试者在空腹条件下口服来那度胺后，本品可被快速吸收，血浆浓度在服药后 0.5 ~ 1.5 小时内达到最高。在患者以及健康受试者中，最大血浆浓度(C_{\max})和药浆浓度时间曲线下面积(AUC)均可随剂量的增加而成比例地增加。多剂量给药时并没有导致显著的药物蓄积。来那度胺 S-和 R-对映异构体在血浆中的相对暴露大约分别为 56%和 44%。

健康受试者如同时接受高脂和高热量食物时会降低吸收程度，导致AUC下降约20%， C_{\max} 下降50%。但是，在确立来那度胺治疗多发性骨髓瘤的有效性和安全性的关键性注册试验中，给药时并未考虑进食状态。因此，来那度胺可与食物同服，也可空腹服用。

分布

在体外， ^{14}C -来那度胺与血浆蛋白的结合率较低，在多发性骨髓瘤和健康受试者中与血浆蛋白平均结合率分别为 23%和 29%。健康受试者服用来那度胺 25mg/日后，可在精液中检测出来那度胺（含量低于服用剂量的 0.01%），停药 3 天后，在精液中未能检出本品（见【注意事项】）。

代谢和排泄

体外研究表明来那度胺不是肝脏代谢酶的底物。来那度胺原型药物是人体内循环中的主要成分。已鉴定出来的 2 种代谢产物为 5-羟基-来那度胺和 N-乙酰基-来那度胺，每种代谢产物的浓度都低于循环中原型药物水平的 5%。

在给健康受试者单剂量口服给予 ^{14}C -来那度胺（25mg）后，约 90%和 4%的放射性剂量分别从尿液和粪便中清除。约 82%放射性剂量是未经代谢的来那度胺原药形式，并几乎全部通过尿路排泄。5-羟基-来那度胺和 N-乙酰基-来那度胺

分别占排泄剂量的 4.59%和 1.83%。来那度胺的肾清除率超过了肾小球滤过率，因此该药至少存在某种程度的主动分泌。

在推荐的剂量范围内 (5 ~ 25mg/日)，健康受试者和多发性骨髓瘤患者的血浆半衰期大约分别为 3 小时和 3 ~ 5 小时。

特殊人群

儿科患者

暂无18岁以下患者使用来那度胺的药代动力学数据。

老年患者

尚未进行专门的临床研究用于评估来那度胺在老年人群中的药代动力学。群体药代动力学分析的人群包括了年龄从39岁到85岁的患者，结果表明年龄不影响来那度胺在体内的分布。

肾功能不全患者

在非恶性肿瘤原因导致的肾功能不全的美国患者中进行了来那度胺的药代动力学研究。在本项研究中，5 例轻度肾功能不全患者 (CLCr 56 ~ 74 mL/min)，6 例中度肾功能不全患者 (CLCr 33 ~ 46 mL/min)，6 例严重肾功能不全患者 (CLCr 17 ~ 29 mL/min) 和 6 例需要透析的终末期肾病患者均接受 25 mg 来那度胺单次口服给药。对照组是 7 例年龄相仿、肾功能正常 (CLCr 83 ~ 145 mL/min) 的健康受试者，也接受 25 mg 来那度胺单次口服给药。本项研究的结果表明，肾脏功能轻度受损的患者，其来那度胺的药代动力学特征与健康人相似。中度至重度肾功能不全的患者的半衰期延长了 3 倍，而其总清除率比健康受试者降低了 66% 至 75%。需要血液透析的患者的半衰期延长了约 4.5 倍，其总清除率比健康受试

者降低了 80%。肾功能不全患者经过 4 小时透析后可以清除体内大约 30% 的药物。

对肾功能不全患者的推荐调整剂量详细描述见【用法用量】。

肝功能不全患者

群体药代动力学分析包括了轻度肝损伤 ($N = 16$ 、总胆红素 $> 1.0 \leq 1.5 \times \text{ULN}$ 或 $\text{AST} > \text{ULN}$) 的患者人群，结果表明轻度肝损伤并不影响来那度胺在体内的分布。尚无中度至重度肝损伤患者数据。

其它影响药代动力学的因素

群体药代动力学分析表明，体重 (33 ~ 135 公斤)、性别、种族和不同类型的恶性血液肿瘤均不影响在成年患者中来那度胺的清除率。

中国多发性骨髓瘤患者药代动力学

对接受每天 25mg 剂量来那度胺的 11 名中国难治/复发性多发性骨髓瘤患者进行了药代动力学研究。给药约 1 小时后来那度胺的血浆浓度达到峰值，平均终末半衰期约为 3 小时。在中国患者中观察到的平均血浆暴露水平 (C_{\max} 和 AUC) 与从白种人患者中获得的历史数据相近。

【贮藏】

密封，常温 (10 ~ 30°C) 保存。

【包装】

铝塑包装；7 粒/盒，21 粒/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20100284

【进口注册证号】

5mg : H20130069

10mg : H20130070

15mg : H20130071

25mg : H20130072

【生产企业】

生产厂名称 : Celgene International Sarl

生产厂地址 : Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland (瑞士)