

批准日期：2013 年 01 月 22 日

修订日期：2014 年 12 月 03 日

2016 年 04 月 21 日

2016 年 11 月 01 日

2017 年 12 月 01 日

2017 年 12 月 04 日

2017 年 12 月 20 日

2018 年 02 月 02 日

2018 年 03 月 22 日

2018 年 09 月 14 日

2019 年 05 月 09 日

2019 年 10 月 14 日

XXX 年 X 月 X 日

## 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：

**胚胎-胎儿毒性、血液学毒性以及静脉和动脉血栓栓塞**

### 胚胎-胎儿毒性

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胎儿出生缺陷。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胚胎-胎儿死亡。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（中性粒细胞减少症和血小板减少症）

本品会导致严重中性粒细胞减少症和血小板减少症。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】）。

### 静脉和动脉血栓栓塞

已经证明接受本品与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，出现深静脉血

栓（DVT）、肺栓塞（PE）、心肌梗死和卒中的风险显著升高。应监测血栓栓塞的症状和体征，并给予患者相应的指导和建议。告知患者如果出现症状（如气短、胸痛、手臂或大腿肿胀）应立即寻求医疗救治。推荐进行血栓预防，应根据患者的潜在风险因素进行评价，选择给药方案。（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

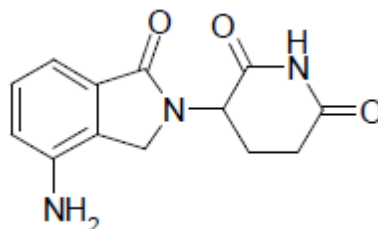
汉语拼音：Lainadu'an Jiaonang

### 【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-2H-异吲哚-2-基）哌啶-2,6-二酮

化学结构式：



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

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，治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤成年患者。

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。

本品与利妥昔单抗合用，治疗既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤（1-3a 级）成年患者。

## 【规格】

- (1) 5mg
- (2) 10mg
- (3) 15mg
- (4) 25mg（仅适用于多发性骨髓瘤）

## 【用法用量】

### 服用方法

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。

### 用药剂量

#### 1 多发性骨髓瘤

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） $<1.0 \times 10^9/L$ ，和/或血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ ，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。推荐在每 28 天治疗周期的第 1、8、15 和 22 天口服地塞米松，处方医生应根据患者的年龄选择地塞米松的起始剂量（见表 1）和随后的剂量调整。

**表 1： 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。

## 剂量调整

### 1.1 未经治疗且不适合移植的多发性骨髓瘤

来那度胺与地塞米松合用治疗不适合移植的多发性骨髓瘤患者，直至疾病进展。

建议在出现 3 级或 4 级血小板减少症或中性粒细胞减少症，或发生与来那度胺相关的其他 3 级或 4 级毒性时调整给药剂量，剂量调整方案如下。

#### • 剂量下调步骤

剂量水平	来那度胺 <sup>a</sup>	地塞米松 <sup>a</sup>
起始剂量	25 mg	40 mg
剂量水平-1	20 mg	20 mg
剂量水平-2	15 mg	12 mg
剂量水平-3	10 mg	8 mg
剂量水平-4	5 mg	4 mg
剂量水平-5	5 mg 隔日	NA

<sup>a</sup> 两种药品的剂量下调可分开进行

#### • 血小板减少症

当血小板计数	推荐疗程
降至 < 25 × 10 <sup>9</sup> /L	余下的治疗周期需暂停本品治疗。 <sup>b</sup>
恢复到 ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L	在下一周期恢复治疗时，将来那度胺减低一个剂量水平进行本品治疗。

<sup>b</sup> 如果剂量限制性毒性（DLT）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。

#### • 中性粒细胞减少症

当中性粒细胞	推荐疗程
首次降至 < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	暂停本品治疗。

当中性粒细胞	推荐疗程
恢复到 $\geq 1 \times 10^9/L$ 且中性粒细胞减少为观察到的唯一毒性	按起始剂量重新开始本品每日一次治疗。
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他剂量依赖性血液学毒性	按剂量水平-1重新开始本品每日一次治疗。
以后每次降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暂停本品治疗。
恢复到 $\geq 0.5 \times 10^9/L$	按低一级的剂量水平重新开始本品每日一次治疗。

在出现血液学毒性后，若持续的来那度胺/地塞米松治疗使骨髓功能得到改善（至少连续的两个周期未发生血液学毒性，且使用目前剂量水平的新一周期开始时，中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ），则来那度胺剂量可以重新恢复至上一级剂量水平（不超过起始剂量）。

## 1.2 曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤

建议在出现 3 级或 4 级血小板减少症或中性粒细胞减少症，或发生与来那度胺相关的其它 3 级或 4 级毒性时调整给药剂量，剂量调整方案如下。

### • 剂量下调步骤

剂量水平 <sup>c</sup>	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

<sup>c</sup>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 研究中采用，当患者出现下述某种 3 或 4 级的血液学毒性时，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）。

- 血小板减少症

当血小板计数	推荐疗程
首次降至 $< 25 \times 10^9/L$ 时	余下的治疗周期需暂停本品治疗。  在下一周期恢复治疗时，将来那度胺减低一个剂量水平进行本品治疗。
此后每次降至 $< 25 \times 10^9/L$ 时	在余下的治疗周期中，暂停本品治疗。  按更低的剂量水平（ <b>剂量下调水平-1,-2或-3</b> ）重新开始本品每日一次治疗。隔日一次的给药剂量不得低于5mg。

- 中性粒细胞减少症

当中性粒细胞	推荐疗程
降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ ，或（发烧 $\geq 38.5^\circ C$ 且 $< 1 \times 10^9/L$ ）时	余下的治疗周期需暂停本品治疗，每周检查一次全血细胞计数。  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。  在下一治疗周期的第一天，如果中性粒细胞是唯一剂量限制毒性且继续G-CSF治疗，则来那度胺的剂量可维持不变。否则，在下一个周期治疗开始，来那度胺应降低一个剂量水平。
此后每次降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 时	余下的治疗周期需暂停本品治疗。  可以按更低剂量水平（ <b>剂量下调水平-1、-2或-3</b> ）重新开始本品每日一次的治疗。隔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（G-CSF）对患者进行治疗。

#### **开始新一周期的来那度胺联合低剂量地塞米松的治疗（第1周期之后）：**

- 来那度胺相关剂量限制毒性必须已经缓解或改善
- 中性粒细胞绝对计数（ANC）必须 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，且血小板计数必须 $\geq 50 \times 10^9/L$

#### **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其它 3/4 级毒性反应，如果毒性反应发生在一个治疗周期的前 15 天内，则需暂停该周期剩余天数的治疗，直到来那度胺停药 7 天后，毒性反应缓解，重新开始该周期内每日一次的治疗；如果毒性反应发生在一个周期的第 15 天之后，那么在目前 28 天治疗周期中的剩余天数，来那度胺将暂停给药。待医生判断其下一个周期可恢复给药时，再降低一个剂量水平给药。

## **2 既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤**

必须在有滤泡性淋巴瘤（FL）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） $< 1.0 \times 10^9/L$  和/或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ，则不得开始本品的治疗，除非继发于淋巴瘤的骨髓浸润。

#### **推荐剂量**

本品与利妥昔单抗联合使用。来那度胺的推荐起始剂量为 20mg，每日一次。每 28 天为 1 个周期，每个周期的第 1~21 天给药，最长可给药 12 个周期。利妥昔单抗的推荐剂量为，在第 1 个周期的第 1、8、15 和 22 天给药  $375 \text{ mg/m}^2$ ，在第 2~5 个周期的第 1 天给药  $375 \text{ mg/m}^2$ 。

#### **剂量调整**

建议在出现 3 级或 4 级血小板减少症或中性粒细胞减少症，或发生与来那度胺相关的其他 3 级或 4 级毒性时调整给药剂量，剂量调整方案如下。

- *剂量下调步骤*

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, 20 mg/天
剂量下调水平-1	第 1~21 天, 15 mg/天
剂量下调水平-2	第 1~21 天, 10 mg/天
剂量下调水平-3	第 1~21 天, 5 mg/天

• 血小板减少症

当血小板	推荐疗程
首次降至 $< 50 \times 10^9/L$	暂停来那度胺治疗, 至少每 7 天检查一次全血细胞计数
恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$	按低一级剂量水平 (剂量水平-1) 恢复治疗
后续每次降至 $< 50 \times 10^9/L$	暂停来那度胺治疗, 至少每 7 天检查一次全血细胞计数 待血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ , 按更低一级剂量水平 (剂量水平-2、-3) 恢复来那度胺治疗。不得低于剂量水平-3。

• 中性粒细胞减少症

当中性粒细胞	推荐疗程
首次降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 至少 7 天或降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 伴发热 (体温 $\geq 38.5^\circ C$ ) 或降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暂停来那度胺治疗, 至少每 7 天检查一次全血细胞计数
恢复至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$	按低一级剂量水平 (剂量水平-1) 恢复来那度胺治疗
后续每次降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 至少 7 天或降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 伴发热 (体温 $\geq 38.5^\circ C$ ) 或降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	暂停来那度胺治疗, 至少每 7 天检查一次全血细胞计数 待中性粒细胞计数恢复至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ , 按更低一级剂量水平 (剂量水平-2、-3) 恢复来那度胺治疗。不得低于剂量水平-3

如果出现中性粒细胞减少, 应考虑使用生长因子 (G-CSF) 对患者进行治疗。

• 肿瘤溶解综合征 (TLS)



所有患者在第 1 周期的第 1 周内或根据临床需要更长时间内接受 TLS 预防治疗（别嘌醇、拉布立海或常规使用的其它等效药物），并充分饮水。为了监测 TLS，患者应在第一个周期的每周以及临床需要时进行生化检查。

实验室 TLS 或 1 级临床 TLS 患者可继续使用来那度胺（维持剂量），或根据医生的判断降低一个剂量水平继续来那度胺治疗。应给予大量静脉输液并根据当地医疗标准采取适当的医疗处理，直到纠正电解质紊乱。必要时拉布立海治疗以降低高尿酸血症，且由医生决定患者是否需要住院治疗。

2 ~ 4 级临床 TLS 患者需暂停来那度胺治疗，并每周或根据临床需要进行生化检查。应给予大量静脉输液并根据当地医疗标准采取适当的医疗处理，直到纠正电解质紊乱。且由医生决定是否进行拉布立海治疗和住院。当 TLS 消退至 0 级时，需根据医生判断，按下一个较低剂量重新开始来那度胺治疗。

#### • 燃瘤反应

根据医生的判断，对于出现 1 级或 2 级燃瘤反应（TFR）的患者，可在不中断治疗或不进行调整剂量的情况下继续使用来那度胺，必要时给予非甾体类抗炎药（NSAID）、有限时长的皮质类固醇和/或麻醉性镇痛药治疗。3 级或 4 级 TFR 患者暂停来那度胺治疗，并给予 NSAID、皮质类固醇和/或麻醉性镇痛药治疗。TFR 消退至 ≤ 1 级时，在当前周期的剩余时间以相同的剂量水平重新开始来那度胺治疗。可根据 1 级和 2 级 TFR 治疗指南给予对症治疗

### 3 适用于所有适应症的剂量调整和停药原则

对于其他被判断为与来那度胺有关的 3 级或 4 级毒性，应暂停治疗，并根据医生的判断，当毒性消退至 ≤ 2 级，以下一个较低剂量水平重新开始治疗。

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。对于 2 级或 3 级皮疹，应考虑暂停或终止来那度胺给药。如果出现血管性水肿、4 级皮疹、剥脱性大疱性皮疹，或怀疑出现 Stevens-Johnson 综合征（SJS）、

中毒性表皮坏死松解症（TEN）或药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS），则必须停用来那度胺，并且这些反应停止后不应重新开始用药。

## **特殊人群用药**

### **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。

### **肾功能不全患者的用药**

本品主要通过肾脏排泄；肾功能不全程度较重的患者可能无法耐受治疗，因此在选择剂量时应谨慎并对肾功能进行监测。

### **多发性骨髓瘤**

肌酐清除率( $\text{CL}_{\text{Cr}}$ )  $\geq 60 \text{ mL/min}$  的患者无需作剂量调整。对于开始治疗时肌酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$  的患者，推荐来那度胺的剂量做如下调整。

**表 2： 按照肾功能状况确定来那度胺的起始剂量**

肾功能 <sup>d</sup>	多发性骨髓瘤治疗期间的来那度胺剂量
肌酐清除率 $\geq 60 \text{ mL/min}$	来那度胺：每 28 天周期第 1~21 天，口服 25 mg /日。
肌酐清除率 $\geq 30 \text{ mL/min}$ 但 $< 60 \text{ mL/min}$	来那度胺：每 28 天周期第 1~21 天，口服 10 mg /日 <sup>e</sup> 。
肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ ，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。
肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ ，需要透析	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。

<sup>d</sup> 根据 Cockcroft-Gault 公式根据实际体重计算肌酐清除率或者测定肌酐清除率。

<sup>e</sup> 如果患者可耐受 10 mg 来那度胺剂量，且未发生药物毒性，则主治医师可决定在第 2 个周期后将 10 mg 剂量增至 15 mg。请参见上文剂量下调步骤和表 3 对肾功能不全患者的剂量下调步骤。

### **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 $<30\text{ mL/min}$ ）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 3： 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	多发性骨髓瘤治疗期间的每 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 10 mg
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，如果来那度胺联合地塞米松的持续治疗使骨髓造血功能得到改善（至少 2 个连续周期无剂量限制毒性，且在开始新一周期时，在目前的剂量水平下中性粒细胞绝对计数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板计数  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ），可将剂量上调至适当的水平（见表 2）。

### 滤泡性淋巴瘤

肾功能 (肌酐清除率 CLcr)	起始剂量调整 (每个 28 天重复周期的第 1 ~ 21 天)
中度肾功能损害 ( $30 \leq \text{CLcr} < 60\text{ mL/min}$ )	来那度胺： 10 mg， 每日一次 <sup>f, g</sup>
重度肾功能损害 ( $\text{CLcr} < 30\text{ mL/min}$ ， 不需要透析)	无可用的数据
终末期肾脏疾病 ( $\text{CLcr} < 30\text{ mL/min}$ ， 需要透析)	无可用的数据

<sup>f</sup> 如果患者能够耐受治疗，可在 2 个周期后将剂量递增至 15 mg，每日一次。

<sup>g</sup> 对于起始剂量为 10 mg 的患者，当出现判断为与来那度胺有关的 3 级或 4 级中性粒细胞减少症或血小板减少症，或其他 3 级或 4 级毒性，如需要降低剂量进行管理，则以低于先前剂量 5 mg 的剂量下调。给药剂量不得低于 5 mg 隔日一次。

肾功能损害患者在开始来那度胺治疗后，应参考上述原则，根据患者个体的治疗耐受性进行后续来那度胺剂量调整。

## 【不良反应】

### 1. 此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者的安全性数据总结 (MM-020)

在一项包含 1623 名患者的大型随机、多中心、3 组、开放性 III 期研究 (MM-020) 中，其中两组的患者接受至少一次来那度胺加低剂量地塞米松 (Rd) 给药，两组的给药持续时间不同（一组持续给药直至疾病进展[Rd 持续组；N=532]，另一组给药 18 个周期（每 28 天为一周期）[72 周，Rd18 组；N=540]）；第三组给予美法仑、泼尼松和沙利度胺（72 周，MPT 组；N=541）最长 12 个周期（每 42 天为一周期）。Rd 持续组的中位治疗持续时间为 80.2 周（范围 0.7~246.7 周）或 18.4 个月（0.16~56.7 个月）。

总体而言，Rd 持续和 Rd18 组两者报告的最常见不良反应相似，包括腹泻、贫血、便秘、外周水肿、中性粒细胞减少、疲乏、背痛、恶心、乏力和失眠。最常报告的 3 级或 4 级不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、肺炎、乏力、背痛、低钾血症、皮疹、白内障、淋巴细胞减少、呼吸困难、深静脉血栓、高血糖和白细胞减少。与 MPT 组的感染发生率（56%）相比，Rd 持续组的感染发生率最高（75%）。Rd 持续组中 3 级、4 级和严重不良反应的感染发生率高于 MPT 或 Rd18 组。

Rd 持续组中，感染（28.8%）是导致本品暂停给药的最常见不良反应；总体上，至首次来那度胺暂停给药的中位时间为 7 周。Rd 持续组中，血液学事件（10.7%）是导致本品剂量下调的最常见不良反应；总体而言，至首次本品剂量下调的中位时间为 16 周。在 Rd 持续组，感染（3.4%）是导致本品停药的最常见不良事件。

除白内障以外，两个 Rd 组中的不良反应发生频率一般均在治疗期的前 6 个月最高，然后随时间延长而降低，或在整个治疗过程中保持稳定。而白内障的发生频率则随时间延长而增加，Rd 持续组在前 6 个月中为 0.7%，而到治疗第二年时高达 9.6%。

表 4 中总结了 Rd 持续组、Rd18 组和 MPT 组报告的不良反应。

**表4: Rd持续组或Rd18组中发生率≥5.0%的所有不良反应和≥1.0%的3级/4级不良反应\***

身体系统/不良反应	所有不良反应 <sup>a</sup>			3级/4级不良反应 <sup>b</sup>		
	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
<b>全身性疾病和给药部位状况</b>						
疲乏 <sup>%</sup>	173 (33)	177 (33)	154 (28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
乏力	150(28)	123(23)	124(23)	41 (8)	33(6)	32(6)
发热 <sup>c</sup>	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7(1)	7 (1)
非心源性胸痛 <sup>f</sup>	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	< 1%	< 1%
<b>胃肠道疾病</b>						
腹泻	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
腹痛 <sup>%, f</sup>	109 (20)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	< 1%
消化不良 <sup>f</sup>	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	< 1%	0 (0)
<b>骨骼肌和结缔组织疾病</b>						
背痛 <sup>c</sup>	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
肌肉痉挛 <sup>f</sup>	109 (20)	102 (19)	61 (11)	< 1%	< 1%	< 1%
关节痛 <sup>f</sup>	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
骨痛 <sup>f</sup>	87 (16)	77 (14)	62 (11)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
肢体疼痛 <sup>f</sup>	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (1)	7 (1)
肌肉骨骼痛 <sup>f</sup>	67 (13)	59 (11)	36 (7)	< 1%	< 1%	< 1%
肌肉骨骼源性胸痛 <sup>f</sup>	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	< 1%	< 1%
肌无力 <sup>f</sup>	43 (8)	35 (6)	29 (5)	< 1%	8 (1)	< 1%
颈痛 <sup>f</sup>	40 (8)	19 (4)	10 (2)	< 1%	< 1%	< 1%
<b>感染和传染</b>						
支气管炎 <sup>c</sup>	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	< 1%
鼻咽炎 <sup>f</sup>	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿道感染 <sup>f</sup>	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	< 1%
上呼吸道感染 <sup>c, %, f</sup>	69 (13)	53 (10)	31 (6)	< 1%	8 (1)	< 1%
肺炎 <sup>c, @</sup>	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
呼吸道感染 <sup>%</sup>	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	< 1%	< 1%
流感 <sup>f</sup>	33 (6)	23 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
胃肠炎 <sup>f</sup>	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	< 1%	< 1%
下呼吸道感染	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	< 1%	< 1%
鼻炎 <sup>f</sup>	29 (5)	24 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

身体系统/不良反应	所有不良反应 <sup>a</sup>			3级/4级不良反应 <sup>b</sup>		
	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
蜂窝织炎 <sup>c</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
败血症 <sup>c, @</sup>	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
<b>神经系统疾病</b>						
头痛 <sup>f</sup>	75 (14)	52 (10)	56 (10)	< 1%	< 1%	< 1%
味觉障碍 <sup>f</sup>	39 (7)	45 (8)	22 (4)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
<b>血液和淋巴系统疾病<sup>d</sup></b>						
贫血	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
中性粒细胞减少	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
血小板减少	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
中性粒细胞减少伴发热	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
全血细胞减少	< 1%	6 (1)	7 (1)	< 1%	< 1%	< 1%
<b>呼吸系统、胸廓和纵隔疾病</b>						
咳嗽 <sup>f</sup>	121 (23)	94 (17)	68 (13)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸困难 <sup>c, e</sup>	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
鼻出血 <sup>f</sup>	32 (6)	31 (6)	17 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
口咽部疼痛 <sup>f</sup>	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
劳累性呼吸困难 <sup>e</sup>	27 (5)	29 (5)	< 5%	6 (1)	< 1%	0 (0)
<b>代谢和营养疾病</b>						
食欲减退	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	< 1%
低钾血症 <sup>%</sup>	91 (17)	62 (11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
高血糖症	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
低钙血症	57 (11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
脱水 <sup>%</sup>	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
痛风 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
糖尿病 <sup>%, e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
低磷血症 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	< 1%	< 1%
低钠血症 <sup>%, e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>						
皮疹	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
瘙痒 <sup>f</sup>	47 (9)	49 (9)	24 (4)	< 1%	< 1%	< 1%
<b>精神疾病</b>						
失眠	147 (28)	127 (24)	53 (10)	< 1%	6 (1)	0 (0)

身体系统/不良反应	所有不良反应 <sup>a</sup>			3级/4级不良反应 <sup>b</sup>		
	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd持续 (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
抑郁	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	< 1%	< 1%
<b>血管病</b>						
深静脉血栓形成 <sup>c,%</sup>	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
低血压 <sup>c,%</sup>	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
<b>损伤、中毒及手术并发症</b>						
跌倒 <sup>f</sup>	43 (8)	25 (5)	25 (5)	< 1%	6 (1)	6 (1)
挫伤 <sup>f</sup>	33 (6)	24 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
<b>眼部疾病</b>						
白内障	73 (14)	31 (6)	< 1%	31 (6)	14 (3)	< 1%
囊下白内障 <sup>e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>检查</b>						
体重减轻	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	< 1%	< 1%
<b>心脏疾病</b>						
房颤 <sup>c</sup>	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
心肌梗死（包括急性） <sup>c,e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	10 (2)	< 1%	< 1%
<b>肾脏和泌尿疾病</b>						
肾衰竭（包括急性） <sup>c,@,f</sup>	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
<b>良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）</b>						
鳞状细胞癌 <sup>c,e</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	0 (0)
基底细胞癌 <sup>c,e,f</sup>	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0)

注：多次发生某一不良反应的受试者仅在适当的身体系统/不良反应项下计数一次。

<sup>a</sup> Rd持续组或Rd18组中至少5.0%受试者发生，且Rd持续或Rd18组中的发生率均比MPT组高至少2.0%的所有治疗中发生的不良反应。

<sup>b</sup> Rd持续组或Rd18组中至少1.0%受试者发生，且Rd持续或Rd18组中的发生率均比MPT组高至少1.0%的所有3级/4级治疗中发生的不良反应。

<sup>c</sup> Rd持续组或Rd18组中至少1.0%受试者发生，且Rd持续或Rd18组中的发生率均比MPT组高至少1.0%的治疗中发生的严重不良反应。

<sup>d</sup> 基于医学判断，将Rd持续/Rd18组的已知不良反应首选术语归入血液和淋巴系统疾病身体系统，并作为严重不良反应予以报告。

<sup>e</sup> 脚注“a”不适用

<sup>f</sup> 脚注“b”不适用

<sup>@</sup> -至少一例结局为死亡的不良反应

% -至少一例危及生命的不良反应，（如果事件的结局是死亡，则归入死亡病例）。

**\*概括性不良反应：**

**腹痛：**腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠道疼痛

**肺炎：**肺炎、大叶性肺炎、肺炎球菌肺炎、支气管肺炎、伊氏肺孢子菌肺炎、军团菌肺炎、葡萄球菌肺炎、克雷伯菌肺炎、非典型性肺炎、细菌性肺炎、埃希氏菌肺炎、链球菌肺炎、病毒性肺炎

败血症：败血症、感染性休克、尿脓毒病、埃希氏菌败血症、中性粒细胞减少性败血症、肺炎球菌败血症、葡萄球菌败血症、细菌性败血症、脑膜炎球菌败血症、肠球菌败血症、克雷伯氏菌败血症、假单胞菌败血症

皮疹：皮疹、瘙痒性皮疹、红斑性皮疹、斑丘疹、泛发皮疹、丘疹、表皮脱落性皮疹、滤疱性皮疹、斑疹、药物性皮疹伴嗜酸性细胞增多和全身性症状、多形性红斑、脓疱性疹

深静脉血栓：深静脉血栓、四肢静脉血栓、静脉血栓

## 2. 复发/难治性多发性骨髓瘤患者的安全性数据总结（MM-009 和 MM-010）

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（44%），中性粒细胞减少（42%），便秘（41%），腹泻（39%），肌肉痉挛（33%），贫血（31%），血小板减少（22%），和皮疹（21%）。

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**

身体系统/不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353) n (%)	安慰剂/地塞米松 (n=350) n (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少%	149 (42)	22 (6)
贫血 <sup>@</sup>	111 (31)	83 (24)
血小板减少 <sup>@</sup>	76 (22)	37 (11)
白细胞减少	28 (8)	4 (1)
淋巴细胞减少	19 (5)	5 (1)
<b>全身性疾病和给药部位反应</b>		
疲乏	155 (44)	146 (42)
发热	97 (27)	82 (23)
外周水肿	93 (26)	74 (21)
胸痛	29 (8)	20 (6)
嗜睡	24 (7)	8 (2)
<b>胃肠道疾病</b>		
便秘	143 (41)	74 (21)
腹泻 <sup>@</sup>	136 (39)	96 (27)
恶心 <sup>@</sup>	92 (26)	75 (21)
呕吐 <sup>@</sup>	43 (12)	33 (9)
腹痛 <sup>@</sup>	35 (10)	22 (6)
口干	25 (7)	13 (4)
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
肌肉痉挛	118 (33)	74 (21)
背痛	91 (26)	65 (19)

身体系统/不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353) n (%)	安慰剂/地塞米松 (n=350) n (%)
骨痛	48 (14)	39 (11)
四肢疼痛	42 (12)	32 (9)
<b>神经系统疾病</b>		
头晕	82 (23)	59 (17)
震颤	75 (21)	26 (7)
味觉障碍	54 (15)	34 (10)
感觉减退	36 (10)	25 (7)
神经病变	23 (7)	13 (4)
<b>呼吸系统、胸廓和纵膈疾病</b>		
呼吸困难	83 (24)	60 (17)
鼻咽炎	62 (18)	31 (9)
咽炎	48 (14)	33 (9)
支气管炎	40 (11)	30 (9)
<b>感染和传染</b>		
上呼吸道感染	87 (25)	55 (16)
肺炎 <sup>a</sup>	48 (14)	29 (8)
尿路感染	30 (8)	19 (5)
鼻窦炎	26 (7)	16 (5)
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>		
皮疹 <sup>c</sup>	75 (21)	33 (9)
多汗	35 (10)	25 (7)
皮肤干燥	33 (9)	14 (4)
瘙痒	27 (8)	18 (5)
<b>代谢和营养疾病</b>		
厌食	55 (16)	34 (10)
低钾血症	48 (14)	21 (6)
低钙血症	31 (9)	10 (3)
食欲减退	24 (7)	14 (4)
脱水	23 (7)	15 (4)

身体系统/不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353) n (%)	安慰剂/地塞米松 (n=350) n (%)
低镁血症	24 (7)	10 (3)
<b>检查</b>		
体重下降	69 (20)	52 (15)
<b>眼科疾病</b>		
视力模糊	61 (17)	40 (11)
<b>血管疾病</b>		
深静脉血栓 <sup>o</sup>	33 (9)	15 (4)
高血压	28 (8)	20 (6)
低血压	25 (7)	15 (4)

**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**

身体系统/不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353) n (%)	安慰剂/地塞米松 (n=350) n (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少 <sup>o</sup>	118 (33)	12 (3)
血小板减少 <sup>@</sup>	43 (12)	22 (6)
贫血 <sup>@</sup>	35 (10)	20 (6)
白细胞减少	14 (4)	< 1%
淋巴细胞减少	10 (3)	4 (1)
发热性中性粒细胞减少 <sup>o</sup>	8 (2)	0 (0)
<b>全身性疾病和给药部位反应</b>		
疲乏	23 (7)	17 (5)
<b>血管疾病</b>		
深静脉血栓 <sup>o</sup>	29 (8)	12 (3)
<b>感染和传染</b>		
肺炎 <sup>@</sup>	30 (8)	19 (5)
尿路感染	5 (1)	< 1%

身体系统/不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353) n (%)	安慰剂/地塞米松 (n=350) n (%)
<b>代谢和营养疾病</b>		
低钾血症	17 (5)	5 (1)
低钙血症	13 (4)	6 (2)
低磷血症	9 (3)	0 (0)
<b>呼吸系统、胸廓和纵膈疾病</b>		
肺栓塞 <sup>@</sup>	14 (4)	< 1%
呼吸窘迫 <sup>@</sup>	4 (1)	0 (0)
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
肌无力	20 (6)	10 (3)
<b>胃肠道疾病</b>		
腹泻 <sup>@</sup>	11 (3)	4 (1)
便秘	7 (2)	< 1%
恶心 <sup>@</sup>	6 (2)	< 1%
<b>心脏疾病</b>		
房颤 <sup>@</sup>	13 (4)	4 (1)
心动过速	6 (2)	< 1%
充血性心衰 <sup>@</sup>	5 (1)	< 1%
<b>神经系统疾病</b>		
昏厥	10 (3)	< 1%
头晕	7 (2)	< 1%
<b>眼科疾病</b>		
白内障	6 (2)	< 1%
单侧白内障	5 (1)	0 (0)
<b>精神疾病</b>		
抑郁	10 (3)	6 (2)

**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**

身体系统 不良反应	来那度胺/地塞米松 (n=353)	安慰剂/地塞米松 (n=350)
--------------	----------------------	---------------------

	n (%)	n (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>		
发热性中性粒细胞减少 <sup>%</sup>	6 (2)	0 (0)
<b>血管疾病</b>		
深静脉血栓 <sup>%</sup>	26 (7)	11 (3)
<b>感染和传染</b>		
肺炎 <sup>@</sup>	33 (9)	21 (6)
<b>呼吸、胸廓和纵膈疾病</b>		
肺栓塞 <sup>@</sup>	13 (4)	< 1%
<b>心脏疾病</b>		
房颤 <sup>@</sup>	11 (3)	< 1%
充血性心衰 <sup>@</sup>	5 (1)	0 (0)
<b>神经系统疾病</b>		
脑血管意外 <sup>@</sup>	7 (2)	< 1%
<b>胃肠道疾病</b>		
腹泻 <sup>@</sup>	6 (2)	< 1%
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>		
骨痛	4 (1)	0 (0)

上述表5、6和7：

<sup>@</sup>至少有一例导致致命性结果的药物不良反应。

<sup>%</sup> 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）。

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考虑这一点加以考虑。

### 3. 复发/难治性多发性骨髓瘤中国患者的安全性数据总结（MM-021）

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 MM-021 的临床研究报告。

在本研究中，199 例患者接受至少一剂研究药物。69（34.7%）例患者由于不良事件导致来那度胺给药中断，这 69 例患者中有 29（14.6%）例在中断给药后进行了剂量下调。

最常见 3/4 级不良事件是：

- 贫血
- 中性粒细胞计数减少

最常见不良事件为贫血（121/199 受试者，60.8%）、中性粒细胞计数减少（82/199 受试者，41.2%）、中性粒细胞减少（71/199 受试者，35.7%）和白细胞计数减少（66/199 受试者，33.2%）。

**表 8：发生率≥5%的不良事件**

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	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)	<b>191 (96.0)</b>
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	<b>148 (74.4)</b>
贫血	121 (60.8)
中性粒细胞减少	71 (35.7)
血小板减少	43 (21.6)
白细胞减少	35 (17.6)
<b>实验室检查</b>	<b>122 (61.3)</b>
中性粒细胞计数减少	82 (41.2)
白细胞计数减少	66 (33.2)
血小板计数减少	43 (21.6)
体重减轻	30 (15.1)
体重增加	11 (5.5)
<b>感染和传染</b>	<b>83 (41.7)</b>
上呼吸道感染	39 (19.6)
肺炎	37 (18.6)
<b>全身性疾病与用药部位的情况</b>	<b>71 (35.7)</b>

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	安全性人群 (N=199)
	受试者数 (%)
疲乏	39 (19.6)
发热	24 (12.1)
外周水肿	15 (7.5)
<b>代谢和营养性疾病</b>	<b>67 (33.7)</b>
低钾血症	25 (12.6)
高血糖	13 (6.5)
低白蛋白血症	13(6.5)
高尿酸血	10 (5.0)
<b>胃肠道疾病</b>	<b>58 (29.1)</b>
便秘	24 (12.1)
腹泻	17 (8.5)
<b>骨骼肌肉和结缔组织疾病</b>	<b>51 (25.6)</b>
骨痛	13 (6.5)
肌肉痉挛	11 (5.5)
背痛	10 (5.0)
<b>神经系统疾病</b>	<b>50 (25.1)</b>
感觉减退	14 (7.0)
<b>呼吸道、胸腔和纵隔疾病</b>	<b>26 (13.1)</b>
咳嗽	15 (7.5)
<b>血管疾病</b>	<b>16 (8.0)</b>
高血压	12 (6.0)

AE=不良事件；

<sup>a</sup>按安全性人群发生不良事件频率降序排列。

<sup>b</sup>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（52/199，26.1%）和中性粒细胞减少（50/199，25.1%），其次是血小板减少（29/199，14.6%）、肺炎（26/199，13.1%）、白细胞减少（19/199，9.5%）和中性粒细胞计数减少（17/199，8.5%）。

**表 9：发生率≥2%的 3 级或 4 级不良事件**

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	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)	<b>96 (48.2)</b>	<b>43 (21.6)</b>	<b>139 (69.8)</b>
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	<b>60 (30.2)</b>	<b>24 (12.1)</b>	<b>84 (42.2)</b>
贫血	41 (20.6)	11 (5.5)	52 (26.1)
中性粒细胞减少	42 (21.1)	8 (4.0)	50 (25.1)
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)
<b>代谢和营养性疾病</b>	<b>30 (15.1)</b>	<b>11 (5.5)</b>	<b>41 (20.6)</b>
低钾血症	13 (6.5)	1 (0.5)	14 (7.0)
高尿酸血症	1 (0.5)	7 (3.5)	8 (4.0)
高血糖	5 (2.5)	0 (0.0)	5 (2.5)
低钙血症 <sup>c</sup>	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.5)
高钙血症 <sup>c</sup>	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.0)
低白蛋白血症	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
<b>感染和传染</b>	<b>38 (19.1)</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>39 (19.6)</b>
肺炎	25 (12.6)	1 (0.5)	26 (13.1)
上呼吸道感染	8 (4.0)	0 (0.0)	8 (4.0)
<b>实验室检查</b>	<b>27 (13.6)</b>	<b>10 (5.0)</b>	<b>37 (18.6)</b>
中性粒细胞计数减少	12 (6.0)	5 (2.5)	17 (8.5)
白细胞计数减少	12 (6.0)	2 (1.0)	14 (7.0)
血小板计数减少	11 (5.5)	3 (1.5)	14 (7.0)
淋巴细胞计数减少	6 (3.0)	0 (0.0)	6 (3.0)
<b>全身性疾病与用药部位的情况</b>	<b>11 (5.5)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>11 (5.5)</b>
疲乏	8 (4.0)	0 (0.0)	8 (4.0)
<b>骨骼肌肉和结缔组织疾病</b>	<b>7 (3.5)</b>	<b>1 (0.5)</b>	<b>8 (4.0)</b>
骨痛 <sup>c</sup>	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)
<b>肾和泌尿系统疾病</b>	<b>3 (1.5)</b>	<b>4 (2.0)</b>	<b>7 (3.5)</b>



身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	安全性人群 (N=199)		
	受试者数 (%)		
	NCI CTCAE 级别		
	3 级	4 级	3 级/4 级
急性肾功能衰竭	0 (0.0)	4 (2.0)	4 (2.0)

CTCAE=不良事件常用术语标准；NCI=美国国家癌症研究所。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 按安全性人群 3/4 级 AE 发生频率降序排列。

<sup>c</sup> 按系统器官分类发生 3/4 级 AE 频率降序排列。

表 10 按身体系统/不良反应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**

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	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)	<b>58 (29.1)</b>
<b>感染和传染</b>	<b>27 (13.6)</b>
肺炎	23 (11.6)
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)
<b>心脏疾病</b>	<b>10 (5.0)</b>
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)

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	安全性人群 (N=199)
	受试者数 (%)
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	<b>9 (4.5)</b>
血小板减少	7 (3.5)
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)
<b>全身性疾病与用药部位的情况</b>	<b>9 (4.5)</b>
死亡	6 (3.0)
发热	2 (1.0)
多器官功能衰竭	1 (0.5)
非心源性胸痛	1 (0.5)
<b>神经系统疾病</b>	<b>6 (3.0)</b>
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)
<b>肾脏和泌尿系统疾病</b>	<b>6 (3.0)</b>
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)
<b>胃肠道疾病</b>	<b>4 (2.0)</b>
消化道出血	1 (0.5)
肠梗阻	1 (0.5)
肠套叠	1 (0.5)
下消化道出血	1 (0.5)
<b>代谢和营养性疾病</b>	<b>4 (2.0)</b>
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)

身体系统 <sup>a</sup> /不良反应 <sup>b</sup>	安全性人群 (N=199)
	受试者数 (%)
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)
创伤、中毒和操作并发症	1 (0.5)
椎体压缩性骨折	1 (0.5)

SAE=严重不良事件。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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。

#### 4. 既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤患者的安全性数据总结 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]和 CC-5013-NHL-008 [MAGNIFY])

在两项临床研究中 (CC-5013-NHL-007 和 CC-5013-NHL-008) 共入组了 398 例既往接受过治疗的惰性淋巴瘤患者, 其中包括 323 例 FL 患者。对上述 398 例患者接受来那度胺联合利妥昔单抗治疗的安全性进行了评价。受试者均为 18 岁或以上、ECOG 体能状态  $\leq 2$ 、中性粒细胞绝对计数 (ANC)  $\geq 1 \times 10^9/L$  且血小板计数 (PLT)  $\geq 75 \times 10^9/L$  (除非继发于淋巴瘤的骨髓受累)、血红蛋白  $\geq 8 g/dL$ 、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)

$\leq 3 \times \text{ULN}$ （除非有患者淋巴瘤累及肝脏）、肌酐清除率 $\geq 30 \text{ mL/min}$ 。存在活动性 HIV、乙型肝炎或丙型肝炎的受试者不符合入组条件。

在 CC-5013-NHL-007 研究中，患者接受来那度胺（ $n=176$ ）或安慰剂（ $n=180$ ）联合利妥昔单抗治疗。来那度胺剂量为：在每 28 天周期中的第 1～21 天每日口服来那度胺 20mg；利妥昔单抗剂量为  $375 \text{ mg/m}^2$ ，第 1 周期每周一次（第 1、8、15、22 天），然后在第 2-5 周期的第 1 天各给药一次，给药持续 12 周期。在该研究中，88.1% 的患者完成了至少 6 个周期的来那度胺+利妥昔单抗给药，71% 的患者完成了 12 个周期的给药。在 CC-5013-NHL-008 研究的诱导阶段，患者接受来那度胺（ $n=222$ ）联合利妥昔单抗治疗。来那度胺剂量为：在每 28 天周期中的第 1～21 天每日口服 20mg；利妥昔单抗剂量为： $375 \text{ mg/m}^2$ ，第 1 周期每周一次（第 1、8、15、22 天），然后在第 3、5、7、9 和 11 周期的第 1 天各一次。该研究仍在进行中，截至 2017 年 5 月 1 日，62.2% 的患者完成了至少 6 个周期的来那度胺+利妥昔单抗治疗，30.6% 的患者完成了 12 个周期的给药。

在两项临床研究（CC-5013-NHL-007 和 CC-5013-NHL-008）中患者的中位年龄为 64.5 岁（26-91 岁），49% 为男性，81% 为白种人。

6 例（1.5%）接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者发生了致命性不良反应。这些致命不良反应为心脏呼吸骤停、心律不齐、心肺衰竭、多器官功能不全综合征、脓毒症、和急性肾损伤。CC-5013-NHL-007 及 CC-5013-NHL-008 研究中分别有 26% 和 29% 接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者发生了严重不良反应。来那度胺+利妥昔单抗组患者中发生的最常见（发生率 $\geq 2.5\%$ ）的严重不良反应为发热性中性粒细胞减少症（3.0%）。来那度胺+利妥昔单抗组有 14.6% 的患者因不良反应而永久终止来那度胺或利妥昔单抗给药。需要永久终止来那度胺或利妥昔单抗给药的最常见不良反应（至少 1% 的患者发生）为中性粒细胞减少症（4.8%）。

接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者，最常见的不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）包括：中性粒细胞减少症（48%）、疲乏（37%）、腹泻（32%）、便秘（27%）、恶心（21%）和咳嗽（20%）。

**表11：CC-5013-NHL-007研究中发生率 $\geq 5\%$ 所有级别或发生率 $\geq 1\%$  3/4级且两组间发生率差异 $\geq 1\%$ 的不良反应**

身体系统/ 不良反应*	所有不良反应 <sup>1</sup>		3/4 级不良反应 <sup>2</sup>	
	来那度胺+利妥 昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照 组）+利妥昔单 抗 (N=180) n (%)	来那度胺+利妥 昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照 组）+利妥昔单 抗 (N=180) n (%)
<b>感染及侵染类疾病</b>				
上呼吸道感染	32 (18)	23 (13)	2 (1.1)	4 (2.2)
流行性感冒 <sup>%</sup>	17 (10)	8 (4.4)	1 (< 1)	0 (0)
感染性肺炎 <sup>3, \$, %</sup>	13 (7)	6 (3.3)	6 (3.4)	4 (2.2)
鼻窦炎	13 (7)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
尿路感染 <sup>\$</sup>	13 (7)	7 (3.9)	1 (< 1)	1 (< 1)
支气管炎	8 (4.5)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0)
胃肠炎 <sup>\$</sup>	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0)
<b>良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）</b>				
燃瘤反应 <sup>\$</sup>	19 (11)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
<b>血液及淋巴结异常</b>				
中性粒细胞减少 症 <sup>3, \$, %</sup>	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)
白细胞减少症 <sup>\$, %</sup>	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1.7)
贫血 <sup>3, \$</sup>	28 (16)	8 (4.4)	8 (4.5)	1 (< 1)
血小板减少症 <sup>3, \$, %</sup>	26 (15)	8 (4.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
淋巴细胞减少症	8 (4.5)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
发热性中性粒细 胞减少症 <sup>3, \$, %</sup>	5 (2.8)	1 (< 1)	5 (2.8)	1 (< 1)
<b>代谢及营养类疾病</b>				
食欲下降	23 (13)	11 (6)	2 (1.1)	0 (0)
低血钾 <sup>%</sup>	14 (8)	5 (2.8)	4 (2.3)	0 (0)
高尿酸血症	10 (6)	8 (4.4)	1 (< 1)	1 (< 1)
<b>各类神经系统疾病</b>				
头痛 <sup>\$</sup>	26 (15)	17 (9)	1 (< 1)	0 (0)
头晕	15 (9)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>血管疾病</b>				
低血压 <sup>%</sup>	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
血栓栓塞事件 <sup>a, \$</sup>	8 (4.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.1)
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				

身体系统/ 不良反应*	所有不良反应 <sup>1</sup>		3/4 级不良反应 <sup>2</sup>	
	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照组）+利妥昔单抗 (N=180) n (%)	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照组）+利妥昔单抗 (N=180) n (%)
咳嗽 <sup>b</sup>	43 (24)	35 (19)	1 (< 1)	0 (0)
呼吸困难 <sup>\$</sup>	19 (11)	8 (4.4)	2 (1.1)	1 (< 1)
口咽疼痛	10 (6)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
肺栓塞 <sup>3,\$</sup>	4 (2.3)	1 (< 1)	4 (2.3)	1 (< 1)
慢性阻塞性肺疾病 <sup>\$</sup>	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
呼吸衰竭 <sup>3,\$</sup>	2 (1.1)	1 (< 1)	2 (1.1)	0 (0)
<b>胃肠系统疾病</b>				
腹泻 <sup>,\$</sup>	55 (31)	41 (23)	5 (2.8)	0 (0)
便秘	46 (26)	25 (14)	0 (0)	0 (0)
腹痛 <sup>c,\$</sup>	32 (18)	20 (11)	2 (1.1)	0 (0)
呕吐 <sup>\$</sup>	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
消化不良	16 (9)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
口腔黏膜炎	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹 <sup>,\$,d</sup>	39 (22)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
瘙痒症 <sup>,\$,e</sup>	36 (20)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
皮肤干燥	9 (5)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
痤疮样皮炎	8 (4.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>				
肌痉挛	23 (13)	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)
肢体疼痛 <sup>\$</sup>	8 (4.5)	9 (5)	2 (1)	0 (0)
<b>肾脏疾病</b>				
急性肾损伤 <sup>3,\$,@,%</sup>	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
<b>心脏器官疾病</b>				
室上性心动过速 <sup>3,\$</sup>	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>				
疲乏	38 (22)	33 (18)	2 (1.1)	1 (< 1)
发热 <sup>3,\$</sup>	37 (21)	27 (15)	1 (< 1)	3 (2)

身体系统/ 不良反应*	所有不良反应 <sup>1</sup>		3/4 级不良反应 <sup>2</sup>	
	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照组）+利妥昔单抗 (N=180) n (%)	来那度胺+利妥昔单抗 (N=176) n (%)	安慰剂（对照组）+利妥昔单抗 (N=180) n (%)
乏力 <sup>\$</sup> , %	24 (14)	19 (11)	2 (1.1)	1 (< 1)
外周水肿 <sup>\$</sup>	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
寒战	14 (8)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
不适	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
流感样疾病	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
<b>神经病类</b>				
失眠	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
<b>各类检查</b>				
丙氨酸氨基转移酶升高	18 (10)	15 (8)	3 (1.7)	1 (<1)
白细胞计数降低	16 (9)	13 (7)	5 (2.8)	2 (1)
淋巴细胞计数降低	12 (7)	12 (7)	6 (3.4)	2 (1.1)
血胆红素升高	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重降低	12 (7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)

**注：**使用 MedDRA 21 将不良反应编码为身体系统/不良反应。多次发生某一不良反应的受试者仅在适当的身体系统/不良反应项下计数一次。

<sup>1</sup> 来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥5%且比安慰剂组（对照组）+利妥昔单抗高至少 2% 的治疗期间出现的不良反应。

<sup>2</sup> 来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥1%且比安慰剂组（对照组）+利妥昔单抗高至少 1% 的 3 级或 4 级治疗期间出现的不良反应。

<sup>3</sup> 来那度胺+利妥昔单抗组所有发生率≥1%且比安慰剂组（对照组）+利妥昔单抗高至少 1% 的治疗期间出现的严重不良反应。

<sup>\$</sup>报告的严重不良反应。

<sup>®</sup>至少一例结局为死亡的不良反应。

<sup>\*</sup>至少一例危及生命的不良反应（如果事件的结局是死亡，则归入死亡病例）。

<sup>\*</sup>概括性不良反应（基于相关 TEAE PT[根据 MedDRA 21.0 版确定]）：

<sup>a</sup> 血栓栓塞事件：肺栓塞、深静脉血栓、脑血管意外、栓塞和血栓形成。

<sup>b</sup> 咳嗽：咳嗽和咳痰。

<sup>c</sup> 腹痛：腹痛和上腹痛。

<sup>d</sup> 皮疹：皮疹、斑丘疹、红斑性发疹、斑状皮疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒和全身皮疹。

<sup>e</sup> 瘙痒症：瘙痒症、全身性瘙痒、皮疹瘙痒和过敏性瘙痒症。

## 5. 静脉和动脉血栓栓塞\*

### 深静脉血栓和肺栓塞（见【注意事项】）

本品治疗的患者发生静脉血栓栓塞事件（VTE [DVT和PE]）和动脉血

栓栓塞事件（ATE，心肌梗死和卒中）增加。

在曾接受过至少一种疗法的患者的两项研究（MM-009和MM-010）中，来那度胺/地塞米松组深静脉血栓（DVT）报告为严重药物不良反应（7.4%）或重度药物不良反应（8.2%）的比例高于安慰剂/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比例相近。

在MM-020研究中，Rd持续、Rd18和MPT组的DVT不良反应（所有级别）比例分别为10.3%、7.2%、4.1%，DVT严重不良反应比例分别为3.6%、2.0%、1.7%，3级/4级DVT不良反应比例分别为5.6%、3.7%、2.8%。Rd持续与Rd18组由于DVT不良反应停药和剂量下调的比例相近（均<1%）。Rd持续和Rd18组由于DVT不良反应而暂停本品治疗的比例相近，分别为2.3%和1.5%。

MM-009 和 MM-010研究中，对于曾接受过至少一种疗法的受试者，来那度胺/地塞米松组中，肺栓塞报告为严重药物不良反应（3.7%）或3/4级不良反应（4.0%），该不良反应的比例高于安慰剂/地塞米松组（0.9%）（严重不良反应或3/4级不良反应）。两组之间由于肺栓塞而停药的比例相近。

在MM-020研究中，Rd持续、Rd18和MPT组的PE不良反应（所有级别，分别为：3.9%、3.3%和4.3%）、PE严重不良反应（分别为3.8%、2.8%和3.7%）以及PE 3级/4级不良反应（分别为3.8%、3.0%和3.7%）的比例相近。

来那度胺/地塞米松组中，报告为严重药物不良反应（1.7%）或重度药物不良反应（1.7%）的心肌梗死比例高于安慰剂/地塞米松组（分别为0.6%和0.6%）。来那度胺/地塞米松组中因心肌梗死（包括急性）而停药的比例为0.8%，而安慰剂/地塞米松组为0。在MM-020研究中，Rd持续、Rd18和MPT组的心肌梗死（包括急性）不良反应（所有级别）的比例分别为2.4%、0.6%、1.1%，心肌梗死（包括急性）严重不良反应的比例分别为2.3%、0.6%、1.1%，心肌梗死（包括急性）重度不良反应的比例分别为1.9%、0.6%、0.9%。

来那度胺/地塞米松组中，作为严重药物不良反应或重度不良反应报告的卒中（CVA）比例分别为2.3%和2.0%，而安慰剂/地塞米松组的相应比例分别为0.9%和0.9%。来那度胺/地塞米松组中因卒中（CVA）导致停药的比例为1.4%，而安慰剂/地塞米松组为0.3%。在MM-020研究中，Rd持续、Rd18和MPT组的CVA不良反应（所有级别）的比例分别为0.8%、0.6%、0.6%，CVA



严重不良反应的比例分别为0.8%、0.6%、0.6%，重度不良反应CVA的比例分别为0.6%、0.6%、0.2%。

CC-5013-NHL-007研究中，来那度胺+利妥昔单抗组患者的VTE（包括DVT和PE）发生率为3.4%，对照组为1.7%。来那度胺+利妥昔单抗组患者的ATE（包括心肌梗死）发生率为0.6%，对照组为2.2%。

*[\*注：根据在中国骨髓瘤患者中进行的MM-021的临床研究报告，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。]*

## 6. 其它不良反应

在MM-009和MM-010研究中，还报告了上文未列出但发生率 $\geq 1\%$ 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

## 7. 上市后经验

本品全球上市后报告了以下药物不良反应。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。（见【注意事项】）

**皮肤和皮下组织疾病：**Stevens-Johnson综合征，中毒性表皮坏死溶解症，伴有嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）

**免疫系统疾病：**血管性水肿，急性移植物抗宿主病（在异体造血干细胞移植之后），实体器官移植排斥反应

**良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）：**肿瘤溶解综合征、燃瘤反应

**呼吸、胸廓和纵隔疾病：**肺炎

**肝胆疾病：**肝功能衰竭（包括死亡事件）、中毒性肝炎、细胞溶解性肝炎、胆汁淤积型肝炎、细胞溶解/胆汁溶解混合型肝炎、肝脏实验室检查结果一过性异常。

**感染和传染：**病毒再活化（例如乙型肝炎病毒和带状疱疹），进行性多灶性脑白质病。

**内分泌疾病：**甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进

#### 【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，必须在一项妊娠预防项目（PPP）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）至少持续 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、在给药中断期间以及治疗结束后至少 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：来那度胺存在于精液中，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，即使已经输精管结扎。
- 知晓如果捐献精子或精液可能导致的胎儿畸形风险。

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

在开始治疗前 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（激素埋置剂，左炔诺孕酮宫内缓释系统(IUS)，长效醋酸甲羟孕酮，排卵抑制黄体素-仅片剂，如脱氧孕烯）
- 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高度有效的避孕措施，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，即使男性患者已经输精管结扎。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

#### **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和在合并使用地塞米松的前 12 个月内的患者。

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）。

#### **静脉和动脉血栓栓塞**

来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者，会增加静脉血栓的风险（尤其是深静脉血栓和肺栓塞风险）。而来那度胺联合美法仑和泼尼松治疗的静脉血栓的风险较低。

来那度胺单药治疗多发性骨髓瘤患者，会有发生静脉血栓的风险（尤其是深静脉血栓和肺栓塞风险），但风险低于来那度胺联合治疗多发性骨髓瘤患者（见【药物相互作用】和【不良反应】）。

来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者，会增加动脉血栓的风险（尤其是心肌梗死和脑血管事件），而来那度胺联合美法仑和泼尼松时发生动脉血栓的风险较低。来那度胺单药治疗比来那度胺联合其他药物治疗多发性骨髓瘤的动脉血栓风险更低。

因此，对已知具有血栓栓塞风险因素的患者（包括既往出现血栓的患者）应进行密切监测。应采取措施将所有可干预的风险因素（如吸烟、高血压和高脂血症）降至最低。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他药物（如激素替代治疗）。血红蛋白浓度高于 12 g/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，特别是对于存在其他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。

### **中性粒细胞减少症和血小板减少症**

来那度胺主要的剂量限制性毒性包括中性粒细胞减少症和血小板减少症。基线时以及来那度胺治疗的前 8 周内应每周检查一次全血细胞计数，包括白细胞及其分类计数、血小板计数、血红蛋白和血细胞比容，之后则每月监测一次（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。建议患者如有发热应立即报告。

建议患者和医生密切观察出血的体征和症状，包括瘀斑和鼻出血，尤其是伴随使用可能增加出血风险的药物。（见【不良反应】）。

本品与其他骨髓抑制性药物合用时应谨慎。

- 此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者：来那度胺联合低剂量地塞米松治疗不适合移植的患者

来那度胺联合低剂量地塞米松组观察到 4 级中性粒细胞减少症的发生率更低（Rd 和 Rd18 组为 8.5%，而美法仑/泼尼松/沙利度胺组为 15%）。4 级中性粒细胞减少症伴发热的发生率与对照组一致（Rd 和 Rd18 组为 0.6%，而美法仑/泼尼松/沙利度胺组为 0.7%）。

Rd 和 Rd18 组中的 3 级或 4 级血小板减少事件的发生率低于对照组（分别为 8.1% vs 11.1%）。

- 曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤患者

来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤时，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 级中性粒细胞减少伴发热的情况偶见（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%）。

来那度胺联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤时，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】）。

- 滤泡性淋巴瘤

使用来那度胺治疗的患者应在第 1 个周期（28 天）的前 3 周内每周监测一次全血细胞计数，在第 2-4 个周期内每 2 周监测一次，之后每月监测一次。患者可能需要用药中断和/或剂量下调。在 CC-5013-NHL-007 和 CC-5013-NHL-008 研究中，来那度胺+利妥昔单抗组中分别有 50% 和 33% 的患者出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症。另外，该组中分别有 2% 和 8% 的患者出现 3 级或 4 级血小板减少症（见【不良反应】）。

## 甲状腺功能紊乱



服用来那度胺患者中已有甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的病例报告。建议服用本品治疗前，对影响甲状腺功能的合并症进行有效控制。推荐在基线时和治疗中对甲状腺功能进行持续监测。

### **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。经观察长期使用来那度胺治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者，未见周围神经病变加重。

### **燃瘤反应和肿瘤溶解综合征**

由于来那度胺具有抗肿瘤活性，可能会发生肿瘤溶解综合征（TLS）这一并发症。TLS 和燃瘤反应（TFR）在慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者中较为常见，而在接受来那度胺治疗的淋巴瘤患者中少见。在来那度胺治疗期间曾有致命性 TLS 事件报告。在治疗前具有高肿瘤负荷的患者有发生 TLS 和 TFR 的风险。对这些患者进行来那度胺治疗时应谨慎，应对这些患者进行密切监测，尤其应注意第一个周期或剂量上调过程，并采取适当的预防措施。接受来那度胺治疗的多发性骨髓瘤患者罕见 TLS 的报告，而来那度胺治疗的 MDS 患者中则无相关报告。

在 CC-5013-NHL-007 研究中，来那度胺+利妥昔单抗组有 19/176 例（10.8%）患者出现 TFR，其中 1 例患者出现 3 级 TFR 事件。在 CC-5013-NHL-008 研究中，9/222 例（4.1%）患者出现 TFR；所有事件均评估为 1 级或 2 级，其中 1 起事件被视为严重不良事件。

在 CC-5013-NHL-007 研究中，来那度胺+利妥昔单抗组中有 2 例患者（1.1%）出现 TLS。在 CC-5013-NHL-008 研究中，来那度胺+利妥昔单抗诱导期，有 1 例患者（0.5%）出现了 TLS，该事件为严重 3 级不良反应。

### **严重皮肤反应（包括过敏反应）**

曾有过发生血管性水肿、过敏、和严重皮肤反应，包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）、中毒性表皮坏死溶解症（TEN）以及伴有嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）的报道。DRESS 可能会出现皮肤反应（例如皮疹或表皮剥脱性皮炎）、嗜酸性粒细胞增多、发热和/或淋巴结病的全身并发症，例如肝炎、肾炎、肺炎、心肌炎和/或心包炎。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、过敏、4 级皮疹、剥脱性大疱性皮疹或可疑的 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死溶解症和 DRESS，必须停止用药，并且在这些反应缓解后不得重新开始用药。

### 乳糖耐受不良

来那度胺胶囊中含有乳糖。患有罕见的遗传性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

### 未使用的胶囊

应告戒患者切勿将本品给予他人，并且在治疗结束时应将未使用的胶囊返还给药剂师。

## 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（SPM）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。

在不适于移植的初诊多发性骨髓瘤临床试验中，来那度胺联合美法仑和泼尼松治疗至疾病进展组的血液学 SPM {急性髓系白血病（AML）、骨髓增生异常综合征（MDS）病例}发生率（1.75/100 患者-年）是美法仑联合泼尼松治疗组（0.36/100 患者-年）的 4.9 倍。

来那度胺（9 个周期）联合美法仑、泼尼松治疗组的实体瘤 SPM 发生率（1.57/100 患者-年）是美法仑联合泼尼松治疗组（0.74/100 患者-年）的 2.12 倍。

在来那度胺联合地塞米松治疗直至疾病进展或治疗至 18 个月的患者中，血液学 SPM 的发生率（0.16/100 患者-年）并未高于沙利度胺联合美法仑和泼尼松治疗组（0.79/100 患者-年）。

来那度胺联合地塞米松治疗直至疾病进展或治疗至 18 个月的患者中，实体瘤 SPM 的发生率（1.58/100 患者-年）是沙利度胺联合美法仑和泼尼松治疗组（1.19/100 患者-年）的 1.3 倍。

和来那度胺相关的第二原发肿瘤风险增高也与干细胞移植后治疗初诊多发性骨髓瘤有关。尽管该风险尚未完全明确，但在该条件下考虑使用本品时应注意这个问题。

血液学恶性肿瘤，主要是AML、MDS和B细胞恶性肿瘤（包括霍奇金淋巴瘤）的发生率在来那度胺组为1.31/100患者-年，安慰剂组为0.58/100患者-年[自体干细胞移植（ASCT）后接受来那度胺治疗的患者中为1.02/100患者-年，ASCT后未接受来那度胺治疗的患者中为0.60/100患者-年]。来那度胺组实体瘤SPM的发生率为1.36/100患者-年，安慰剂组为1.05/100患者-年（ASCT后接受来那度胺治疗的患者中为1.26/100患者-年，ASCT后未接受来那度胺治疗的患者中为0.60/100患者-年）。

在来那度胺合并美法仑使用前或在大剂量美法仑和 ASCT 后立即开始使用来那度胺之前，必须考虑发生血液学 SPM 的风险。医生在治疗前和治疗过程中应使用标准癌症筛查方法仔细评估患者 SPM 的发生，如有提示，需要进行治疗。

在 CC-5013-NHL-007 研究中，接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者中观察到了血液学或实体瘤 SPM，尤其是 AML。在该临床研究中，接受来那度胺+利妥昔单抗治疗的患者中有 0.6% 出现 AML（血液学 SPM），而对照组中发生率为 1.1%。接受来那度胺+利妥昔单抗治疗组血液学或实体瘤 SPM（不包括非黑色素瘤皮肤癌）的发生率为 1.7%，中位随访时间为 29.8 个月（范围：0.5-51.3 个月），而对照组中 SPM 的发生率为 4.4%。需要监测患者是否出现第二原发恶性肿瘤。在考虑使用来那度胺治疗时，既要权衡来那度胺的潜在获益，也要评估第二原发恶性肿瘤的风险。

## 肝毒性

来那度胺联合其他药物治疗的患者中报告了肝功能衰竭，包括死亡病例：已报告了急性肝功能衰竭、中毒性肝炎、细胞溶解型肝炎、胆汁郁积型肝炎和细胞溶解/胆汁郁积混合型肝炎。目前尚不知晓药物诱导的重度肝毒性的

机制，但在一些病例中，既存的病毒性肝脏疾病升高了基线肝酶，且使用抗生素治疗也可能是危险因素。

常见异常肝功能检测值的报告，总体为无症状性并在暂停给药后可逆。一旦参数恢复至基线值，则可考虑按较低的剂量治疗。

来那度胺通过肾脏排泄。对肾功能不全患者进行剂量调整尤为重要，以避免血药水平升高可能造成的较高血液学不良反应或肝毒性。建议进行肝功能监测，尤其是在曾患有病毒性肝脏感染或并发病毒性肝脏感染时，或者来那度胺与已知可导致肝功能异常的药物合用时。

### **感染伴或不伴中性粒细胞减少**

多发性骨髓瘤患者更容易发生包括肺炎在内的感染。对于此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者，来那度胺联合地塞米松治疗与MPT治疗相比，前者感染发生率更高，对于既往经过ASCT治疗的初诊多发性骨髓瘤患者，来那度胺维持治疗与安慰剂相比，同样是前者的感染发生率更高。发生3级感染伴中性粒细胞减少的患者不到三分之一。建议所有患者在首次出现感染症状（如咳嗽、发热等）时立即就医，及早治疗以减轻严重程度。

接受来那度胺治疗的患者中已有病毒再活化的病例报告，包括带状疱疹或乙肝病毒（HBV）再活化的严重病例。

部分病毒再活化病例发生死亡。

部分带状疱疹病例转为播散性带状疱疹，带状疱疹性脑膜炎或眼部带状疱疹，需要暂停或永久停止来那度胺治疗，并予以充分的抗病毒治疗。

既往感染乙肝病毒（HBV）并接受来那度胺治疗的患者罕见乙肝病毒再活化的报告。其中部分病例已进展为急性肝衰竭，导致来那度胺停药，并予以充分的抗病毒治疗。应在开始来那度胺治疗之前明确乙肝病毒状态。对于HBV感染检测结果阳性的患者，建议咨询有乙肝治疗经验的专科医生。对于有HBV感染病史的患者，包括抗HBc抗体阳性但HBsAg阴性者，应谨慎使用来那度胺。应在整个治疗过程中严密监测这部分患者的活动性HBV感染体征和症状。

初诊的多发性骨髓瘤成年患者：

合并使用来那度胺时，75岁以上、ISS III期、ECOG PS≤C或CLcr<60

mL/min的患者中不耐受（3级或4级不良事件、严重不良事件、停药）的发生率更高。应根据年龄、ISS III期、ECOG PS≤C或CLcr<60 mL/min等情况，认真评估患者接受来那度胺合并治疗的耐受性（见【用法用量】和【不良反应】）。

## 白内障

在来那度胺联合地塞米松治疗的患者中，白内障的发生率更高，尤其是长期用药时。推荐定期监测患者视力。

## 增加慢性淋巴细胞白血病死亡率

在一项前瞻性随机（1:1）临床试验中，来那度胺用于一线治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）的患者，与苯丁酸氮芥单药治疗相比，来那度胺单药治疗与死亡风险增高相关。在一项期中分析中，来那度胺治疗组的 210 例患者中 34 人死亡，与苯丁酸氮芥治疗组相比，211 例患者中 18 人死亡，总生存期的风险比为 1.92[ 95% 可信区间: 1.08~3.41]，与死亡风险增加 92%相一致。此项研究于 2013 年 7 月因安全原因而终止。

来那度胺治疗组的心血管严重不良反应发生更加频繁，包括心房纤颤，心肌梗塞，心脏衰竭。来那度胺未被批准也不推荐用于临床对照试验以外的 CLL 治疗。

## 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

本品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乏、头晕、嗜睡、眩晕和视力模糊的报告。因此，建议在驾驶和操作机器时应谨慎。

## 心脏电生理：

一项全面 QTc 研究在 60 名健康男性受试者中评价了来那度胺对 QT 间期的影响。使用最大推荐剂量的 2 倍剂量给药时，来那度胺没有延长 QTc 间

期。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。

## 【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同时使用两种有效的避孕措施。如果女性患者在使用来那度胺期间发生妊娠，必须立即停止治疗，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高度有效的避孕措施，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，即使该男性患者已经输精管结扎。

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】

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。

### 此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤

总体上，MM-020研究中接受药物治疗的1613名患者中，94%（1521/1613）为65岁以上，35%（561/1613）为75岁以上。各研究组75岁以上的患者比例相近（Rd持续：33%；Rd18：34%；MPT：33%）。对于大部分不良反应类别（如所有不良反应，3/4级不良反应，严重不良反应）的发生率，所有治疗组中老年受试者（>75岁）均高于年轻受试者（≤75岁）。所有组中老年受试者的全身性疾病和给药部位状况身体系统的3/4级不良反应报告率始终高于年轻受试者（差异至少5%）。所有组中老年受试者的传染和感染、心脏疾病（包括心力衰竭和充血性心力衰竭）、皮肤和皮下组织疾病以及肾脏和泌尿系统疾病（包括肾衰竭）SOC的3级或4级不良反应的发生率始终略高于年轻受试者（差异小于5%）。而在其他身体系统（如血液和淋巴系统疾病、感染和传染、心脏疾病、血管病）的3/4级不良反应发生率方面，上述趋势并不明确。所有组中老年受试者的严重不良反应的发生率总体上高于年轻受试者。

### 曾接受过至少一种疗法的多发性骨髓瘤

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。

### 滤泡性淋巴瘤

总体上，48%（282/590）的患者年龄≥65岁，14%（82/590）的患者年龄超过75岁。≥65岁患者与<65岁患者的不良反应总体发生率相似（98%）。来那度胺+利妥昔单抗组≥65岁患者的3级或4级不良反应发生率高于<65岁患者，分别为71%和59%，其中，两组差异>5%的不良反应包括血液及淋巴

系统疾病（发生率分别为47% 和 40%），感染及侵染类疾病（发生率分别为16% 和 11%）。来那度胺+利妥昔单抗组≥65岁患者的严重不良反应发生率高于<65岁患者，分别为37% 和18%，其中，差异>5%的为感染及侵染类疾病（发生率分别为15% 和6%）。

## 【药物相互作用】

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】）。

### 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。来那度胺不是酶诱导剂。在一项人体肝细胞体外研究中，发现不同浓度的来那度胺对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5 没有诱导作用。因此，预计单用来那度胺不会发生药效降低（包括激素类避孕药的药效）的诱导作用。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类固醇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（10 mg）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25 mg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。建议在治疗过程中密切监测华法林的浓度。

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

在与来那度胺10 mg/日合用时，地高辛（0.5 mg，单剂量）的血浆暴露量可升高14%（90%CI 0.52% ~ 28.2%）。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。



## 他汀类药物

来那度胺合用他汀类药物时，会增加横纹肌溶解的风险，可能是两药风险的简单叠加。在治疗的前几周中尤其需要加强临床和实验室监测。

## 地塞米松

来那度胺多次给药（25 mg/日）时，单次或多次合用地塞米松（40 mg/日）对来那度胺的药代动力学没有临床意义的影响。

## 与 P-gp 抑制剂的相互作用

在体外来那度胺是P-糖蛋白（P-gp）的底物，但并不是其抑制剂。合用多剂量P-gp强效抑制剂奎尼丁（600 mg，每日两次）或P-gp中效抑制剂/底物坦西莫司（25 mg）对来那度胺（25 mg）的药代动力学未产生临床意义的影响。合用来那度胺不会改变坦西莫司的药代动力学。

## **【药物过量】**

在多发性骨髓瘤、滤泡性淋巴瘤患者中尚无处理来那度胺药物过量方面的经验。在研究对象为健康受试者的剂量摸索研究中，部分受试者的服用剂量达 200 mg（100 mg，每日两次），而单次给药研究中部分受试者的服用剂量高达 400 mg。报告的主要不良事件为瘙痒、荨麻疹、皮疹和肝脏转氨酶升高。临床研究中的剂量限制性毒性为中性粒细胞减少和血小板减少。

## **【临床试验】**

### **1. 此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤患者的有效性数据总结（MM-020）**

一项包含1623名患者的大型随机、多中心、3组、开放性III期研究（MM-020）比较了来那度胺和低剂量地塞米松（Rd）以两种不同时程给药与美法仑、泼尼松和沙利度胺（MPT）的有效性和安全性。参与研究的患者均为不适合接受干细胞移植的新确诊多发性骨髓瘤患者。在研究第一组中持续给予Rd治疗直至疾病进展[Rd持续组]。在第二组中，给予Rd治疗直至18个周期，28天为一周期（72周，Rd18组）。第三组给予美法仑、泼尼松和沙利度胺（MPT）治疗最长达12个周期，42天为一周期（72周）。本研究筛选患者时，若<65岁的患者拒绝SCT治疗或因费用或其他原因无法接受SCT治疗，则将此患者

归为无法接受SCT的患者。在随机分组时按年龄（≤75岁vs.>75岁）、疾病分期（ISS I期和II期 vs III期）和国家对患者分层。

Rd持续和Rd18组，在每28天周期的第1~21天给予来那度胺25 mg，每日一次。在每28天周期的第1、8、15和22天给予地塞米松40 mg，每日一次。年龄>75岁的患者的地塞米松起始剂量为每28天周期的第1、8、15和22天给予地塞米松20 mg，每日一次。按年龄和肾功能调整Rd持续和Rd18组的起始剂量和给药方案。所有患者均接受预防性抗凝治疗，最常用的药物为阿司匹林。

3组患者的人口统计学和疾病相关基线特性平衡。受试者总体上均患有晚期疾病。3组中总体研究人群的中位年龄为73岁，其中35%>75岁；59%为ISS I期/II期；41%为ISS III期；9%具有严重肾功能不全（肌酐清除率[CLcr]<30 ml/min）；23%具有中度肾功能不全（CLcr>30至50 ml/min）；44%具有轻度肾功能不全（CLcr>50至80 ml/min）。29%患者的ECOG体能状态为0级，49%为1级，21%为2级，0.4%≥3级。

主要有效性终点PFS定义为从随机分组至首次有文件记录的疾病进展或任何原因导致的死亡的时间（取两者之中较早者，在研究过程中至PFS随访期末的时间段内选取）。由独立缓解裁定委员会（IRAC）根据国际骨髓瘤工作组[IMWG]标准判定疾病进展。对所有终点进行有效性分析，主要比较Rd持续和MPT组。下表总结了有效性结果。Rd持续组的PFS显著长于MPT：风险比为0.72（95% CI: 0.61~0.85，p<0.0001）。Rd持续组中发生PFS事件比例低于MPT组（分别为52%和61%）。与MPT组相比，Rd持续组的中位PFS时间的改善为4.3个月。骨髓瘤缓解率Rd持续组高于MPT组（75.1%vs 62.3%）；Rd持续组中完全缓解为15.1%，MPT组为9.3%。Rd持续组至首次缓解的中位时间为1.8个月，MPT组为2.8个月。

在数据截止日期为2014年3月03日的期中OS分析中，所有存活患者的中位随访时间为45.5个月，发生了697例死亡事件，占计划的最终OS分析所需预定义事件数量的78%（697/896最终OS事件）。Rd持续与MPT组的OS风险比为0.75（95% CI=0.62~0.90）。

**表12. 有效性结果概述——研究MM-020（意向治疗人群）**

	<b>Rd 持续 (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS – IRAC (月)<sup>g</sup></b>			

PFS 事件数	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
中位 <sup>a</sup> PFS 时间, 月(95% CI) <sup>b</sup>	25.5 (20.7, 29.4)	20.7 (19.4, 22.0)	21.2 (19.3, 23.2)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-值 <sup>d</sup>			
Rd 持续 vs MPT	0.72 (0.61, 0.85); <0.0001		
Rd 持续 vs Rd18	0.70 (0.60, 0.82)		
Rd18 vs MPT	1.03 (0.89, 1.20)		
总生存期 (月) <sup>h</sup>			
死亡事件数	208 (38.9)	228 (42.1)	261 (47.7)
中位 <sup>a</sup> OS 时间, 月(95% CI) <sup>b</sup>	58.9 (56.0, NE) <sup>f</sup>	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
HR [95% CI] <sup>c</sup>			
Rd 持续 vs MPT	0.75 (0.62, 0.90)		
Rd 持续 vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09)		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99)		
缓解率 <sup>e</sup> – IRAC, n (%) <sup>g</sup>			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
总体缓解: CR, VGPR, or PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)

CR=完全缓解; d=低剂量地塞米松; HR=风险比; IRAC=独立缓解裁定委员会; M=美法仑; NE=不可估算; OS=总生存期; P=泼尼松; PFS=无进展生存期; PR=部分缓解; R=来那度胺; Rd持续=Rd给药至有文件记录的疾病进展; Rd18= Rd给药≤18个周期; T=沙利度胺; VGPR=极好的部分缓解; vs=与...比较。

a. 均值基于Kaplan-Meier估算。

b. 中位数的95%置信区间

c. 基于比较风险函数（与指定的治疗组相关）的Cox比例风险模型

d. P值基于指定的治疗组间Kaplan-Meier曲线差异的未分层log-rank检验

e. 研究治疗期中对缓解的最佳评价

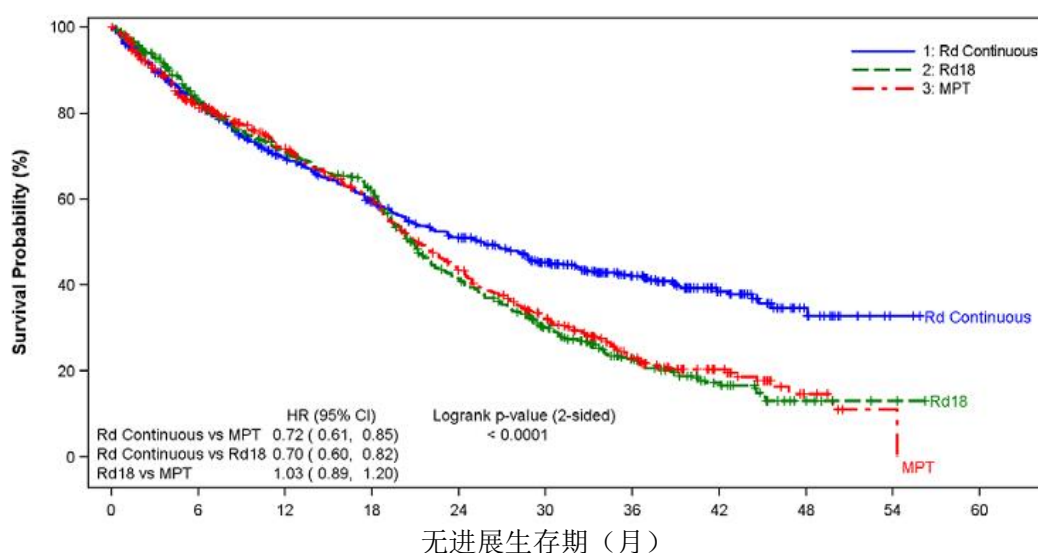
f. 包含无缓解评价数据的患者或仅有的评价为“缓解无法评价”的患者

g. 数据截止日期=2013年5月24日

数据截止日期=2014 年 3 月 3 日

### 基于IRAC评价的无进展生存期Kaplan-Meier曲线（ITT人群） Rd 持续组、Rd18 组和 MPT 组间

截止日期：2013 年 5 月 24 日



1	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
2	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
3	547	380	304	244	170	116	56	28	6	1	0

存在风险的患者数

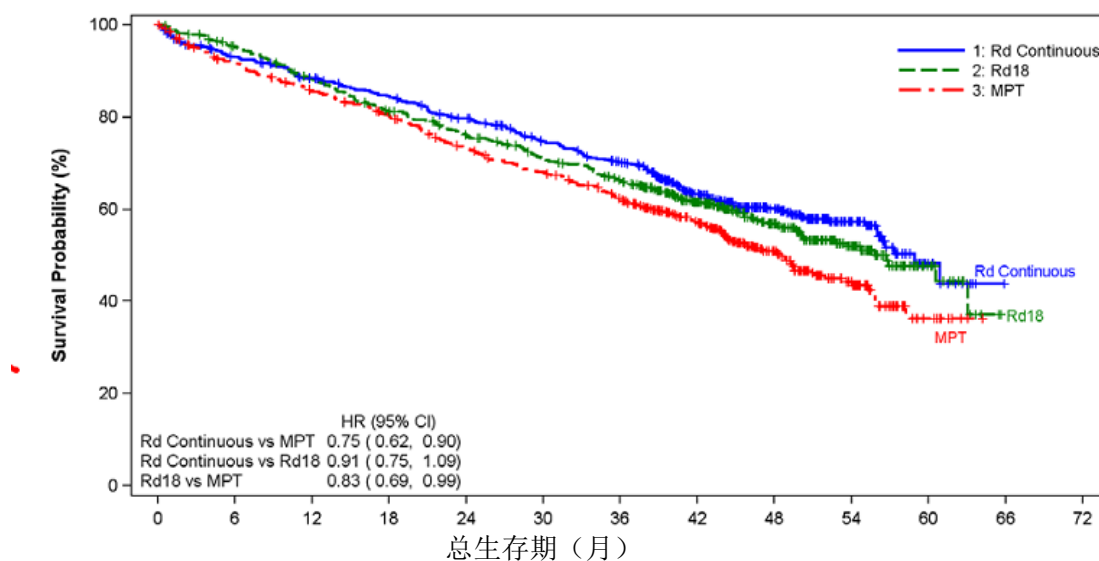
PFS事件：Rd持续=278/541（64.3%），MPT=334/547（61.1%）

CI=置信区间；d=低剂量地塞米松；HR=风险比；IRAC=独立缓解裁定委员会；M=美法仑；P=泼尼松；R=来那度胺；Rd持续=Rd给药至有文件记录的疾病进展；Rd18=Rd给药≤18个周期；T=沙利度胺；

总体生存期的Kaplan-Meier曲线（ITT人群）

Rd持续组、Rd18组和MPT组间

截止日期：2014年3月03日



1	535	488	457	433	403	366	337	246	156	74	13	0
2	541	505	465	425	394	362	329	238	146	72	18	0
3	547	484	448	418	375	347	310	230	130	58	10	0

具有风险的受试者数

OS事件：Rd持续=208/535（38.9%），Rd18=228/541（42.1%）MPT=261/547（47.7%）

CI=置信区间；d=低剂量地塞米松；HR=风险比；M=美法仑；P=泼尼松；R=来那度胺；Rd持续=Rd给药至出现文件记录的疾病进展；Rd18= Rd给药≤18个周期；T=沙利度胺；

**2. 复发/难治性多发性骨髓瘤患者的有效性数据总结（MM-009 和 MM-010）**

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 $\leq 3.0 \times$ 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40 mg。

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40 mg。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15 mg /日、10 mg /日和5 mg /日。

表13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13：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

<b>患者特征</b>					
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%）
<b>疾病特征</b>					
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%
$\beta_2$ -微球蛋白（mg/L）					
≤ 2.5 mg/L		52（29%）	51（29%）	51（29%）	48（27%）
> 2.5 mg/L		125（71%）	125（71%）	125（71%）	127（73%）
<b>既往治疗数量</b>					
1		38%	38%	32%	33%
≥ 2		62%	62%	68%	67%
<b>既往治疗类型</b>					
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14. 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	6.38		4.72	

[95% CI]	[3.95, 10.32]	[2.98, 7.49]
----------	---------------	--------------

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

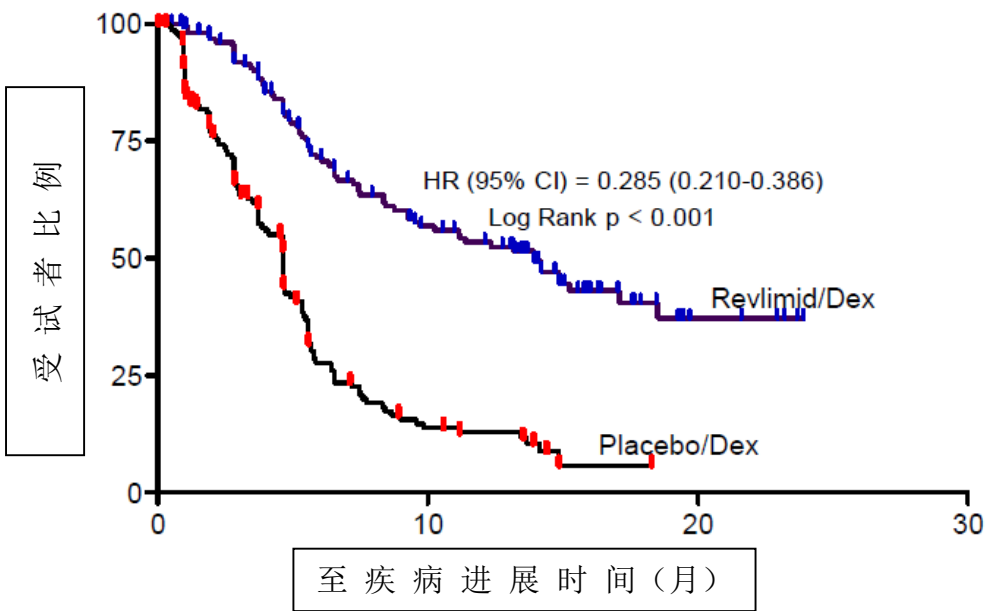
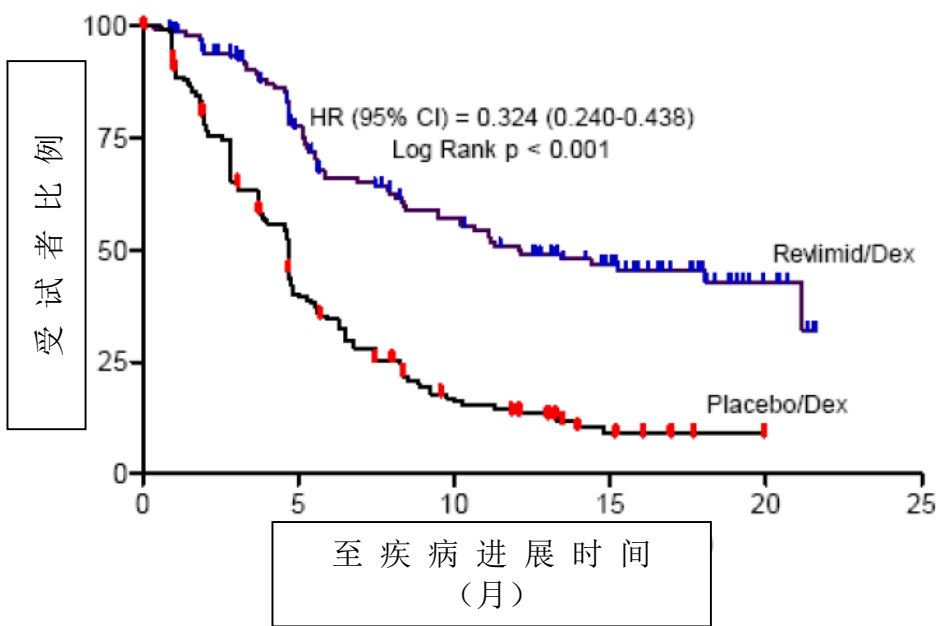


图2：Kaplan-Meier分析估计的至疾病进展时间— 研究MM-010





### 3. 复发/难治性多发性骨髓瘤中国患者的有效性数据总结（MM-021）

一项在中国开展的多中心、单组、开放性 II 期临床研究（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（ $\leq 75$  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 $\geq 60 \text{ mL/min}$  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 $<60 \text{ mL/min}$ ，但 $\geq 30 \text{ mL/min}$  的患者，来那度胺起始剂量为 10 mg /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 $< 30 \text{ mL/min}$  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 $\leq 75$  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。

根据独立疗效评审委员会（IRAC）采用欧洲血液和骨髓移植协作组（EBMT）的标准对疾病缓解或进展情况，对以下疗效终点进行分析：总缓解率（ORR），无进展生存期（PFS），缓解持续时间和总生存期（OS）。缓解类型评定同样由研究者根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准和 EBMT 标准进行评估。

**表 15：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)
>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	199 (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)
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)

患者特征	ITT 人群 (N = 199)
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），ORR（完全缓解 CR 或部分缓解 PR）基于 IRAC 采用 EBMT 标准进行评估。在 199 例意向性治疗（ITT）人群中，12 例患者未进行基线后有效性评价，因此，有效性评价人群（EE）包括经 IRAC 评估并认可的 187 例患者，其中 7 例（3.7%）患者达到完全缓解（CR），82 例（43.9%）患者达到部分缓解（PR）。根据 IRAC 的判定，EE 中总共有 89 例（47.6%）患者获得缓解。

**表 16：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 <sup>a</sup> (N = 187)
	n (%)
最佳缓解	
完全缓解	7 (3.7)
部分缓解	82 (43.9)
疾病稳定	88 (47.1)
疾病进展	10 (5.3)
总最佳缓解 (CR or PR)	89(47.6)

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。

<sup>a</sup> 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 IRAC 通过 EBMT 标准确定的首次疾病进展日期或临床研究的死亡日期(两种情况以先发者计)止,计算无进展生存期(PFS)。表 14 汇总分析了 EE 人群的 PFS。至第 26 周大部分受试者(60.6%)未发生事件,有 35.5%的受试者至少至第 52 周无事件发生。

**表 17: 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 <sup>a</sup> /死亡	n (%)	120 (64.2)
截尾	n (%)	67 (35.8)
总 PFS 时间 (周)	中位数 <sup>b</sup> (95% CI) <sup>c</sup>	36.1 (28.14, 41.71)
	26 周无事件, % (SE)	60.6 (3.65)
	39 周无事件, % (SE)	46.4 (3.78)
	52 周无事件, % (SE)	35.5(3.77)
	78 周无事件, % (SE)	26.1(4.07)

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。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 采用Kaplan-Meier法计算中位数。

<sup>c</sup> 中位总生存时间的95%置信区间。

在89名通过来那度胺联合低剂量地塞米松治疗获得缓解的患者中,中位缓解持续时间为38.1周(范围: 1.9-81.6周)。

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(72.2%)生存至第 52 周,有超过一半的受试者(57.2%)的生存时间达 78 周。

**表 18: 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 (%)	83 (41.7)

	统计量	ITT 人群 (N = 199)
截尾	n (%)	116 (58.3)
总生存时间 (周)	中位数 <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	93.0 (76.14, NE)
	26 周无事件, % (SE)	86.1 (2.48)
	39 周无事件, % (SE)	77.4 (3.04)
	52 周无事件, % (SE)	72.2 (3.29)
	78 周无事件, % (SE)	57.2(3.90)

CI=置信区间；ITT=意向治疗；NE=未评估；SE=标准误。

<sup>a</sup> 采用 Kaplan-Meier 法计算中位数。

<sup>b</sup> 中位总生存时间的 95% 置信区间。

#### 4. 滤泡性淋巴瘤患者的有效性数据总结（CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]）

在一项 3 期、多中心、随机、双盲、对照研究（CC-5013-NHL-007[AUGMENT]）中，在复发性/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤（其中包括 FL）患者中对比了来那度胺联合利妥昔单抗与利妥昔单抗联合安慰剂的有效性和安全性。

共入组 358 例年龄 ≥ 18 岁经研究者或当地病理学家通过组织学确诊的惰性非霍奇金淋巴瘤（其中包括 1 级、2 级或 3a 级 FL）且流式细胞仪或组织化学评估为 CD20 阳性患者，按 1:1 的比例随机分组。受试者既往接受过至少 1 线全身化疗、免疫治疗或化学免疫治疗。

来那度胺在每 28 天重复周期的前 21 天每日一次口服 20 mg，持续 12 个周期或直至出现不可接受的毒性。利妥昔单抗的计划用药剂量为 375 mg/m<sup>2</sup>，第 1 个周期每周一次（第 1、8、15 和 22 天），第 2 ~ 5 个周期内每个周期第 1 天给药，每 28 天为一个周期。利妥昔单抗的所有剂量计算均基于使用患者实际体重而得的体表面积（BSA）。

两个治疗组的人口统计学和疾病相关基线特征相似。

本研究主要目的是比较来那度胺联合利妥昔单抗与利妥昔单抗联合安慰剂治疗复发性/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤（包括 1 级、2 级或 3a 级 FL）受试者的有效性。有效性的确定基于主要终点无进展生存期（PFS），由 IRC 使用 2007 国际工作组（IWG）标准进行评估，但不使用正电子发射断层扫描（PET）。

本研究次要目的是比较来那度胺联合利妥昔单抗与利妥昔单抗联合安慰剂的安全性。进一步的次要目的是使用以下其他有效性参数比较利妥昔单抗联合来那度胺与利妥昔单抗联合安慰剂的有效性：

根据IWG 2007（不考虑PET）评价的总缓解率（ORR）、完全缓解（CR）率和缓解持续时间（DoR）和总生存期（OS）。

惰性非霍奇金淋巴瘤总体人群的结果表明，在中位随访28.3个月时，研究达到了其主要终点PFS，风险比（HR）（95%置信区间[CI]）为0.45（0.33，0.61）p值< 0.0001。滤泡性淋巴瘤人群的有效性结果见表19。

**表 19：滤泡性淋巴瘤有效性数据汇总-研究 CC-5013-NHL-007**

	FL (N =295)	
	来那度胺和利妥昔单抗 (N =147)	安慰剂和利妥昔单抗 (N =148)
无进展生存期（PFS）（EMA 删失规则）		
中位 PFS <sup>a</sup> （95% CI）（月）	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)
HR [95% CI]	0.40 (0.29, 0.55) <sup>b</sup>	
p 值	< 0.0001 <sup>c</sup>	
客观缓解 <sup>d</sup> （CR+PR），n(%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI <sup>f</sup>	118(80.3) (72.9, 86.4)	82 (55.4) (47.0, 63.6)
完全缓解 <sup>d</sup> ， n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI <sup>f</sup>	51 (34.7) (27.0, 43.0)	29 (19.6) (13.5, 26.9)
缓解持续时间 <sup>d</sup> (中位值)(月) 95% CI <sup>a</sup>	36.6 (24.9, NE)	15.5 (11.2, 25.0)
总生存期 <sup>d,e</sup> （OS）		
2 年 OS 率 %	139 (94.8) (89.5, 97.5)	127 (85.8) (78.5, 90.7)
HR [95% CI]	0.45 (0.22, 0.92) <sup>b</sup>	
随访		
中位随访持续时间（min，max）（月）	29.2 (0.5, 50.9)	27.9 (0.6, 50.9)

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 分析的中位估计值

<sup>b</sup> 根据非分层 Cox 比例风险模型估计风险比及其置信区间。

- c 对数秩检验的 p 值
- d 次要和探索性终点无  $\alpha$  控制
- e 中位随访时间为 28.6 个月，来那度胺和利妥昔单抗组 11 例死亡，对照组 24 例死亡。
- f 二项分布的精确置信区间。

## 5. 利妥昔单抗难治性滤泡性淋巴瘤患者的有效性数据总结 (CC-5013-NHL-008 [MAGNIFY])

初始治疗期共入组232例年龄 $\geq 18$ 岁经研究者或当地病理学家通过组织学确诊的惰性非霍奇金淋巴瘤（其中包括1级、2级、3a级FL）受试者，接受12个周期的来那度胺联合利妥昔单抗治疗。诱导治疗期结束时达到CR/CRu、PR或SD的受试者被随机分配进入维持治疗期。所有入组受试者必须既往接受过至少1线系统性抗淋巴瘤治疗。与研究NHL-007相比，NHL-008研究包括利妥昔单抗难治性患者（利妥昔单抗治疗无缓解或6个月内复发或利妥昔单抗和化疗双重难治性）。

在诱导治疗期间，来那度胺20 mg在每28天重复周期的第1 ~ 21天给药，持续12个周期，或直至出现不可接受的毒性、撤回知情同意书或疾病进展。利妥昔单抗的剂量为375 mg/m<sup>2</sup>，在第1周期每周一次（第1、8、15和22天）给药，每28天周期（第3、5、7、9和11周期）的第1天给药，最多12个周期。利妥昔单抗的所有剂量计算均基于使用患者实际体重而得的体表面积（BSA）。

呈现的数据关注单臂诱导治疗期的期中分析。使用1999年修订版国际工作组疗效标准（IWGRC），以最佳缓解的ORR作为主要终点确定有效性。次要目的是评价DoR等其他有效性参数。

**表 20：总体有效性数据汇总（诱导治疗期）-研究 CC-5013-NHL-008**

	所有受试者			FL 受试者		
	总计 N = 187 <sup>a</sup>	利妥昔单抗难治性： 是 N = 77	利妥昔单抗难治性： 否 N = 110	总计 N = 148	利妥昔单抗难治性： 是 N = 60	利妥昔单抗难治性： 否 N = 88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127(67.9)	45 (58.4)	82 (75.2)	104 (70.3)	35 (58.3)	69 (79.3)
CRR, n (%) (CR+CRu)	79 (42.2)	27(35.1)	52 (47.7)	62(41.9)	20 (33.3)	42 (48.3)
缓解者例数	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
DoR <sup>b</sup> ≥ 6 个月的受试者百分比 (%) (95% CI) <sup>c</sup>	93.0 (85.1, 96.8)	90.4 (73.0, 96.8)	94.5 (83.9, 98.2)	94.3 (85.5, 97.9)	96.0 (74.8, 99.4)	93.5 (81.0, 97.9)
DoR <sup>b</sup> ≥ 12 个月的受试者百分比 (%) (95% CI) <sup>c</sup>	79.1 (67.4, 87.0)	73.3 (51.2, 86.6)	82.4 (67.5, 90.9)	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

CI = 置信区间；DoR = 缓解持续时间；FL = 滤泡性淋巴瘤

<sup>a</sup> 本研究的主要分析人群为诱导有效可评价（IEE）人群。

<sup>b</sup> 缓解持续时间定义为从初始缓解（至少 PR）至记录疾病进展或死亡的时间（月），以先发生者为准。

<sup>c</sup> 采用 Kaplan-Meier 法获得的统计量。95%CI 基于 Greenwood 公式。

注：本分析仅在诱导治疗首次给药后、任何维持期治疗和诱导期间任何后续抗淋巴瘤治疗前达到 PR 或更好的受试者中开展。基于缓解者总数计算百分比。

## 【药理毒理】

### 药理作用

来那度胺是沙利度胺的类似物，具有免疫调节、抗血管生成和抗肿瘤的作用。来那度胺的细胞活性是由其靶蛋白 cereblon（Cullin ring E3 泛素连接酶复合体的组成部分）介导的。体外试验中，在药物存在时，底物蛋白（包括 Aiolos、Ikaros 和 CK1α）被靶向泛素化后降解，从而导致直接细胞毒作用和免疫调节作用。来那度胺在体外对某些造血系统肿瘤细胞（包括多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、(5q) 缺失的骨髓增生异常综合征、滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤）具有抑制增殖和促进凋亡的作用。来那度胺在体内可延缓某些非临床血液肿瘤模型（包括多发性骨髓瘤）的肿瘤生长。来那度胺的免疫调节作用包括：增加 T 细胞和自然杀伤细胞的数量和活性，通过 IL-2 和 INF-



$\gamma$ 分泌的增加、自然杀伤 T 细胞数量的增加、抑制单核细胞的促炎性细胞因子（如 TNF- $\alpha$  和 IL-6）释放而直接增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC）。来那度胺和地塞米松联用可协同抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡。在体外试验中，与利妥昔单抗相比，来那度胺和利妥昔单抗联用可增强对滤泡性淋巴瘤细胞的 ADCC 作用，并导致肿瘤细胞直接凋亡，可增强对边缘区淋巴瘤细胞的 ADCC 作用。

## 毒理研究

**一般毒理：**大鼠连续 26 周经口给予来那度胺 75、150、300mg/kg/天，3 个剂量组均出现可逆的、与药物相关的肾盂矿化，雌性大鼠表现更明显，未见不良反应剂量（NOAEL）低于 75mg/kg/天（按体表面积计算，约为每天用量的 25 倍以上）。猴连续 20 周经口给予来那度胺 4、6mg/kg/天，可见动物死亡和明显毒性反应（体重显著降低、红细胞白细胞和血小板计数降低、多器官出血、胃肠道炎症、淋巴和骨髓萎缩）。猴连续 1 年经口给予来那度胺 1、2mg/kg/天，出现可逆性改变，如骨髓细胞构成改变、粒/红细胞比率轻微下降以及胸腺萎缩，1mg/kg/天（按体表面积计算，与人每天用量相当）引起白细胞计数下降。

**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：**在生育力及早期胚胎发育试验中，大鼠给予来那度胺达 500mg/kg（按体表面积计算，约为推荐剂量 25mg 的 200 倍）时，对大鼠及大鼠生育力未见不良影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠猴在器官形成期经口给予来那度胺，可见致畸作用，包括沙利度胺样四肢缺陷，最低剂量的暴露量（AUC）为人最大推荐剂量（MRHD）25mg 的暴露量的 0.17 倍；妊娠兔给予相当于人最大推荐剂量 20 倍的来那度胺，可见胚胎致死作用；妊娠大鼠给予相当于人最大推荐剂量 200 倍的来那度胺，对大鼠的生殖未见不良影响。

在围产期试验中，妊娠大鼠从器官形成期至哺乳期给予来那度胺达 500mg/kg（按体表面积计算，约为推荐剂量 25mg 的 200 倍）时，雄性子代出现轻微的性成熟延迟，雌性子代体重增长轻微降低。

与沙利度胺一样，大鼠模型并不能充分显示来那度胺对人胚胎-胎仔发育的潜在影响。

妊娠兔从妊娠第 7 天至妊娠第 20 天经口给予来那度胺，胎仔血药浓度约为母体最高血药浓度的 20%-40%。妊娠大鼠单次经口给予放射性标记的来那度胺，检测胎仔血浆和组织药物浓度，显示胎仔组织的放射性浓度一般低于母体组织的放射性浓度。这些结果提示来那度胺可透过胎盘。

**致癌性：** 尚未进行来那度胺致癌性的研究。

## 【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 25 mg/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

人体体外代谢研究结果表明来那度胺不会被细胞色素 P450 酶代谢，提示同时给予来那度胺和抑制细胞色素 P450 酶的药物不太可能引起人体内的代谢性药物相互作用。体外研究表明来那度胺对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A 或 UGT1A1 没有抑制作用。因此，

来那度胺与这些酶的底物合并用药时不太可能引起临床意义的药物间相互作用。

体外研究表明，来那度胺不是下列物质的底物：人乳腺癌耐药蛋白（BCRP）；多药耐药蛋白（MDR）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）；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。

体外研究表明来那度胺对胆盐输出泵（BSEP）、BCRP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 或 OCT2 均无抑制作用。来那度胺也不会抑制 UGT1A1 基因型为 UGT1A1\*1/\*1、UGT1A1\*1/\*28 以及 UGT1A1\*28/\*28 的人肝脏微粒体中胆红素葡萄糖苷酸的形成。

在 5~25 mg/日剂量范围内，健康志愿者的血浆半衰期大约为 3 小时；多发性骨髓瘤患者，骨髓增生异常综合征或套细胞淋巴瘤患者为 3 至 5 小时。

### 排泄

来那度胺主要通过尿路排泄。在肾功能正常的受试者中，肾脏排泄占总清除率的 90%，4% 的来那度胺通过粪便排泄。

来那度胺很少被代谢，82% 的剂量都以药物原形的形式从尿液排出。羟基来那度胺和 N-乙酰基来那度胺分别占排泄量中 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。

### 特殊人群

#### 儿童患者

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，分析结果显示年龄对来那度胺的清除率（血浆暴露量）没有影响。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。

#### 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  $> 1.0 \leq 1.5 \times$  ULN 或 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 25 mg 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℃）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 JX20180021

**【进口注册证号】**

5mg: H20171345

10mg: H20171346

15mg: H20171347

25mg: H20171348

**【药品上市许可持有人】**

名称: Celgene Europe BV

注册地址: Winthontlaan 6 N, 3526KV Utrecht, The Netherlands (荷兰)

**【生产企业】**

企业名称: Celgene International Sarl

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

电话: 4008203159