

# 瑞復美膠囊 5 毫克、10 毫克、15 毫克、25 毫克

Revlimid (lenalidomide) Capsules 5mg, 10mg, 15mg, 25mg

衛署藥輸字第 025217、025216、025215、025214 號

本藥須由醫師處方使用

## 警語：

1. 可能導致人類先天畸型
2. 具血液學毒性 ( 嗜中性球缺少症與血小板缺乏症 )
3. 深部靜脈血栓與肺部血栓

## 可能導致人類先天畸型

### 警語：可能導致人類先天畸型

LENALIDOMIDE 是沙利竇邁 ( THALIDOMIDE ) 的分子類似物，沙利竇邁為已知的人類致畸藥物，會導致嚴重且致命的人類先天畸型。若於懷孕期間服用 LENALIDOMIDE，可能導致胎兒先天畸型，或甚至胎死腹中。必須要求女性患者於服用 REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 期間，避免懷孕。

### 開立處方的特別規定

由於可能具有致畸毒性，為避免胎兒暴露於 REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 的藥性，REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 只能透過特約銷售方案取得，即「RevAssure」方案。開立處方的醫師和藥師，必須先於前述特約方案完成註冊，才能開立、販售這個藥品。而且，患者取得 REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 前，同樣應先於 RevAssure 方案完成註冊，並符合所有條件。

請參閱以下的特約銷售方案的處方醫師、女性患者、男性患者相關資訊。

### RevAssure 方案說明

#### 無生育能力婦女的標準

女性病患或男性病患的女性伴侶，除非符合下列其中一項標準，否則均視同可能懷孕：

- 50 歲以上且自然停經 1 年以上\*
- 經合格婦產科醫師確診為早發性卵巢衰竭
- 曾進行雙側輸卵管及卵巢切除或全子宮切除
- XY 基因型、透納氏症

\*因癌症治療導致的停經，也視同可能懷孕

#### 處方醫師

合格的處方醫師，必須先於 RevAssure 方案完成註冊，並且瞭解孕期婦女用藥的致畸風險，才能開立 REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 處方。

女性若有可能懷孕，均應於開始接受 REVLIMID<sup>®</sup> (lenalidomide) 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，採取有效的避孕措施。即使患者不孕，除非符合前述無生育能力婦女的標準，否則仍應依照囑咐，採取可靠的避孕。除非選擇持續完全禁慾，禁絕所有異性的性接觸，否則患者即應同時採用 2 種可靠的避孕

方式。若有需要，應將可能懷孕的女性，轉介至合格的避孕措施供應機構。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。

**在正式開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方前**，可能懷孕的女性患者，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性（驗孕靈敏感度至少 25 mIU/mL）。第一次驗孕時間為開立處方前 10 - 14 天內，而第二次驗孕應在開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方前 24 小時內。處方醫師必須確認驗孕結果確為陰性，方能針對可能懷孕的女性開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方箋。

**男性患者：**目前無法確知 lenalidomide 是否出現在用藥患者的精液中，因此接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥的男性患者，即使接受輸精管結紮，仍應全程使用乳膠保險套，方能與可能懷孕的女性進行性接觸。

**一旦開始用藥，或中途暫停用藥期間**，用藥開始的頭 4 週內，可能懷孕的女性應每週驗孕，接下來的用藥期間，凡經期規律的婦女，皆應每 4 週驗孕 1 次。如果經期不規律，則應每 2 週驗孕 1 次。若患者錯過經期，驗孕結果異常，或經期出血異常，則應安排再次驗孕及醫療諮詢。在評估期間，應停止 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療。配藥之前，處方醫師與藥師均應先確認驗孕結果。

若患者在 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥期間確定懷孕，應立即停止 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥。

若胎兒疑似已暴露於 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥，應通報衛生福利部藥物不良反應通報中心，同時也請向 Celgene Corporation 通報，聯絡電話為 02-8729-8888。並將患者轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮商。

### **女性患者**

可能懷孕的女性，應符合所有下列條件（也就是進行 lenalidomide 治療期間無法懷孕），方可進行 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療：

- 當事人理解，並能可靠地執行指示。
- 當事人能夠遵循 RevAssure 制定的避孕措施、驗孕、患者登錄註冊、患者普查等。
- 孕期服用 lenalidomide 以及胎兒萬一暴露於 lenalidomide 的相關危險，包括口頭提醒及書面警告等，當事人均已聽取、閱讀完畢，並完全理解。
- 當事人已接獲口頭提醒和書面警告，知道避孕可能失效的風險，因此，除非選擇禁慾，禁絕異性的性接觸，否則必須同時使用 2 種可靠的避孕措施。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。
- 當事人同樣以書面方式表示，自己確實理解相關的警告，也明白開始用藥前 4 週、用藥期間、暫停用藥期間、完全停藥後 4 週內，必須同時使用 2 種可靠的避孕措施。
- 可能懷孕的女性患者，應至少驗孕 2 次，且結果均為陰性，驗孕靈敏感度至少 25 mIU/mL，驗孕時間在開立處方前 10 - 14 天內，以及開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方前 24 小時內。
- 若患者年齡在 12 至 18 歲之間，應由其父母或法定監護人，閱讀所有教學材料，並同意遵守上述條件。

### **男性患者：**

仍有性能力的男性，應符合所有下列條件，方能進行 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療：

- 當事人理解，並能可靠地執行指示。
- 當事人能夠遵循 RevAssure 制定的避孕措施、驗孕、患者登錄註冊、患者普查等。
- 服用 lenalidomide 以及胎兒萬一暴露於 lenalidomide 的相關危險，包括口頭提醒及書面警告，當事人均已聽取、閱讀完畢，並完全理解。
- 當事人接獲口頭提醒及書面警告，知道避孕可能失效的風險，而且明白目前尚未確知 lenalidomide 會否出現在精

液內。男性患者即使已進行輸精管結紮，只要與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。

- 當事人以書面方式表示，他的確理解前述警告，也明白即使已進行輸精管結紮，一旦與可能懷孕的女性進行性接觸，即有必要全程使用乳膠保險套。未符合前述無生育能力婦女的標準，均視同可能懷孕。
- 若患者年齡在 12 至 18 歲之間，應由其父母或法定監護人，閱讀所有用藥衛教材料，並同意遵守上述條件。

#### 額外注意事項

應教育患者絕不能將此藥品交由他人使用，並在治療結束後將任何未使用的膠囊繳回給藥師。

患者在治療期間或完全停止 lenalidomide 用藥 4 週內，不得捐贈血液或精液。

#### 具血液學毒性（嗜中性球缺乏症與血小板缺乏症）

綜合多發性骨髓瘤臨床試驗的數據發現，第三或四級的血液毒性，好發於併用 REVLIMID® (lenalidomide) 與 dexamethasone 用藥治療的患者，其發生率高於單用 dexamethasone 治療的患者。（請參見不良反應：表 4）接受治療的患者，在開始用藥的頭 12 週，應每 2 週進行 1 次全血球計數，之後則每個月進行 1 次。患者可能需要暫停用藥及 / 或減輕劑量。（請參見劑量與給藥）

#### 深部靜脈血栓與肺部血栓

接受 REVLIMID® (lenalidomide) 合併用藥的多發性骨髓瘤患者，已經證實，可能因接受本藥物，顯著增加深部靜脈血栓（DVT）與肺部血栓（PE）的風險。患者與醫師，應密切觀察是否發生血栓症狀。若患者發生呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等症狀，即應就醫。預防性的抗凝劑或抗血小板製劑，若與 REVLIMID® (lenalidomide) 併用，能否減少靜脈血栓事件，仍屬未知。是否採用預防用藥，應先謹慎評估患者自身的風險因子。

您可透過 [www.REVLIMID.com](http://www.REVLIMID.com) 網站，取得 REVLIMID® (lenalidomide) 的相關訊息，或致電藥廠 02-8729-8888。

#### 【成分】

每粒膠囊含 lenalidomide 5 毫克、10 毫克、15 毫克或 25 毫克。

#### 【說明】

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

#### Lenalidomide 的化學結構



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

Lenalidomide 的實驗式為  $C_{13}H_{13}N_3O_3$ ，分子量 259.3。

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

REVLIMID® (lenalidomide) 為 5 毫克、10 毫克、15 毫克、25 毫克的口服膠囊，每顆膠囊，除含有有效成分 lenalidomide 之外，尚有下列的非活性組成：無水乳糖、微晶性纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉和硬脂酸鎂。5 毫克和 25 毫克的膠

囊含有明膠、二氧化鈦和黑色墨水；而 10 毫克的膠囊含有明膠、食用色素 FD&C blue 2號、黃色氧化鐵、二氧化鈦和黑色墨水；而 15 毫克的膠囊含有明膠、食用色素 FD&C blue 2號、二氧化鈦和黑色墨水。

## 【臨床藥理學】

### 作用機制

Lenalidomide 的作用機制，仍有待進一步釐清，它具有抗腫瘤新生、免疫調節和抗血管新生的特質。Lenalidomide 能抑制周邊血液單核球分泌促進發炎的細胞激素，並增加抗發炎細胞激素的分泌。Lenalidomide 能抑制某些細胞的增殖，抑制強度 (IC50s) 則不一，也未必能抑制所有的細胞株。在測試過的細胞株中，發現 lenalidomide 能有效抑制 Namalwa 細胞 (一種人類 B 細胞淋巴瘤細胞株，少一個第 5 號染色體) 的生長，然而，對於 KG-1 細胞 (人類骨髓瘤細胞株，也少一個第 5 號染色體) 和其他沒有第 5 號染色體缺失的細胞，生長抑制效果的效力有限。Lenalidomide 能誘導細胞週期中止與凋亡，從而抑制由患者身上取得的多發性骨髓瘤細胞生長，也能抑制 MM.1 S 細胞 (一種人類多發性骨髓瘤細胞株) 的生長。

體外實驗發現，lenalidomide 能抑制第 2 型環氧合酶 (COX-2) 活性，但並不抑制 COX-1。

### 藥物動力學與藥物代謝

#### 吸收：

健康的自願受試者，口服投予 lenalidomide 後，吸收十分迅速，在用藥後 0.625 小時至 1.5 小時之間，達成最大血漿濃度。與食物併服，不會影響藥物吸收程度 (AUC)，但的確使藥物最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 下降 36%。Lenalidomide 的藥物動力學特質為線性， $C_{max}$  與 AUC 的提升幅度，與劑量成正比。依建議方式連續使用多劑，並不會導致藥物累積。

並未針對骨髓發育不良症候群 (MDS) 患者，進行藥物動力學的採樣。多發性骨髓瘤患者的藥物最大血漿濃度，第 1 天與第 28 天的檢測結果，均在用藥後 0.5 至 4.0 小時間達到。無論單劑或多劑用藥，AUC 與  $C_{max}$  值的提升，均與劑量成正比。多發性骨髓瘤患者的藥物暴露量 (AUC)，比一般健康男性自願受試者高出 57%。

#### 藥物動力學參數

#### 分佈：

體外實驗顯示，( $^{14}C$ )-lenalidomide 與血漿蛋白結合的比例約為 30%。

#### 代謝與排泄：

尚未有研究探討人體對 lenalidomide 的代謝現象，在健康的自願受試者，約有 2/3 的 lenalidomide 透過尿液排出，而且結構並未改變，排出的速度高於腎絲球過濾率，因此藥物可能部分或完全經由主動分泌，排除半衰期約 3 小時。

#### 特殊族群：

**腎功能不足患者：**已針對非惡性疾病所致的腎功能不足患者，探討 lenalidomide 的藥物動力學。在該試驗裡，計有 5 位輕度腎功能不足的患者 (肌酸酐清除率 57-74 mL/min)、6 位中度腎功能不足患者 (肌酸酐清除率 33-46 mL/min)、6 位重度腎功能不足患者 (肌酸酐清除率 17-29 mL/min)，以及 6 位需進行透析治療的末期腎臟病患者，均口服單劑 25 毫克的 REVLIMID® (lenalidomide)。對照比較組，則由 7 名年齡相當、腎功能正常 (肌酸酐清除率 83-145 mL/min) 的健康受試者組成，同樣口服單劑 25 毫克的 REVLIMID® (lenalidomide)。輕度至重度腎功能不足的患者，肌酸酐清除率亦隨之下降，患者的藥物半衰期與藥物清除率，亦隨之成比例地上升與下降。中重度腎功能不足患者，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 3 倍，藥物清除率降低 66% 至 75%。進行血液透析治療的患者 (n=6)，服用單劑 25 毫克 lenalidomide 後，與健康受試者相較，其藥物半衰期延長了 4.5 倍，藥物清除率降低 80%。進行一次透析療程，約可移除體內 40% 的服用藥物劑量。

中重度腎功能不足 (肌酸酐清除率 < 60 mL/min)，與需要透析治療的患者，建議調整 REVLIMID® (lenalidomide) 的起始用藥劑量。請參見 **劑量與給藥**。

多發性骨髓瘤患者當中，患有中度腎功能不足的患者，其 AUC 比腎功能正常者高出 56%。

**肝臟疾病患者：**尚未針對肝病者，探討 lenalidomide 的藥物動力學。

年齡：尚未針對年齡，探討其對 lenalidomide 藥物動力學的影響。

兒科患者：目前尚無針對 18 歲以下患者的藥物動力學數據。

性別：尚未探討性別對於 lenalidomide 藥物動力學的影響。

種族：經日本臨床試驗研究，東西方族群的藥動數據無顯著差異。

## 【臨床試驗】

### 多發性骨髓瘤

已進行 2 個隨機分組試驗（試驗一、試驗二），評估 REVLIMID® (lenalidomide) 的療效與安全性。這兩個由多家醫學中心參與的安慰劑對照雙盲設計跨國試驗，用於曾接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤患者，比較 REVLIMID® (lenalidomide) 併用口服高劑量 dexamethasone 治療，相較於單用 dexamethasone 治療的效果。

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

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

2 個試驗中，均可依臨床和檢驗結果，調整用藥劑量。若發生藥毒性，可依序將劑量調整至每日 15 毫克、每日 10 毫克、每日 5 毫克。（請參見劑量與給藥）

表 1 摘錄了兩試驗的患者基準點特質，以及疾病相關特質。這兩項試驗裡，REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 與 安慰劑/ dexamethasone 兩組患者的基準點人口學特質，以及疾病相關特質，均為相當。

表 1：基準點人口學特質與疾病相關特質 — 試驗一 與試驗二

	試驗 1		試驗 2	
	REVLIMID/Dex N=170	安慰劑/ Dex N=171	REVLIMID/Dex N= 176	安慰劑/ Dex N=175
<b>患者特質</b>				
年齡 (歲)				
中位數	64	62	63	64
最小值，最大值	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
性別				
男性	102 (60%)	101 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
女性	68 (40%)	70 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
種族				
白種人	134 (79%)	143 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
其他	36 (21%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 量表，體能狀態得分 狀態得分 0-1	151 (89%)	163 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
<b>疾病相關特質</b>				
基準點的多發性骨髓瘤分期 (Durie-Salmon)				
I	2%	2%	6%	5%
II	31%	31%	28%	33%
III	67%	67%	65%	63%

II III				
基準點肌酸酐 (mg/dL) 中位數 最小值, 最大值	1.0 0.4, 2.6	1.0 0.5, 2.4	0.9 0.3, 2.3	0.9 0.5, 2.3
B2-microglobulin (mg/L) 中位數 最小值, 最大值	3.7 1.1, 45	3.3 1.3, 15.2	3.4 1.0, 14.4	3.3 1.3, 25.3
<b>曾接受治療次數</b>				
曾接受的抗骨髓瘤治療 次數				
1 ≥2	38% 62%	37% 63%	32% 68%	33% 67%
<b>曾接受治療的類型</b>				
幹細胞移植	60%	60%	56%	54%
沙利竇邁 (Thalidomide)	42%	46%	30%	38%
Dexamethasone	80%	70%	66%	69%
Bortezomib	11%	12%	5%	4%
Melphalan	34%	31%	56%	52%
Doxorubicin	55%	52%	56%	57%

兩試驗的主要療效評估指標，為惡化前期間 (time to progression, TTP)。TTP 的定義為，自隨機分組起算，至第一次病情惡化，或因病情惡化而死亡的時間。

兩試驗當中，預先規劃好的期間分析結果均指出，REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 併用，在 TTP 方面的效果，顯著優於單用 dexamethasone。兩試驗均已揭盲，使安慰劑/ dexamethasone 組的患者，得以接受 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 合併用藥治療。

表 2 摘錄試驗一與試驗二的 TTP，以及依最佳反應評估而得的藥物反應率。

表 2：療效分析摘要 – 試驗一與試驗二

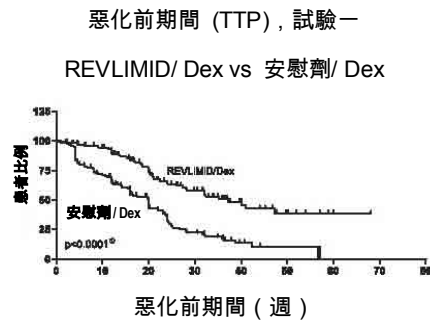
	試驗 1		試驗 2	
	REVLIMID/Dex N=170	安慰劑/ Dex N=171	REVLIMID/Dex N=176	安慰劑/ Dex N=175
<b>TTP</b>				
未發生事件人數 n (%)	115 (68)	61 (36)	133 (76)	78 (45)
以週計算的 TTP 中 位數 [95% CI]	37.1 [28, NE1]	19.9 [16, 22]	NE <sup>1</sup>	20 [19.9, 21.6]
風險比值 <sup>2</sup> [95% CI]	0.356 [0.257, 0.494]		0.392 [0.274, 0.562]	
對數階層檢定 p 值 <sup>3</sup>	<0.0001		<0.0001	
<b>對藥物反應</b>				
完全緩解 (CR) n (%)	14 (8)	1 (1)	14 (8)	1 (1)
部分緩解 (RR/PR) n (%)	76 (44)	27(16)	76 (43)	33 (19)

對藥物有反應的總人數 n (%)	90 (53)	28(16)	90 (51)	34 (19)
p 值	<0.0001		<0.0001	
風險比 [95% CI]	5.5 [3.3, 9.1]		4.3 [2.7, 7.0]	

- 1 NE；由於追蹤期短，無法估計
- 2 Revlimid/ Dexamethasone 對安慰劑/ Dexamethasone 的危險比
- 3 p 值為單尾未分層的對數階層檢定所得

圖 1 與 2 分別描述了試驗一與試驗二的 TTP 的 Kaplan-Meier 氏估計值。

**圖 1：惡化前期間的 Kaplan-Meier 氏估計值 — 試驗一**

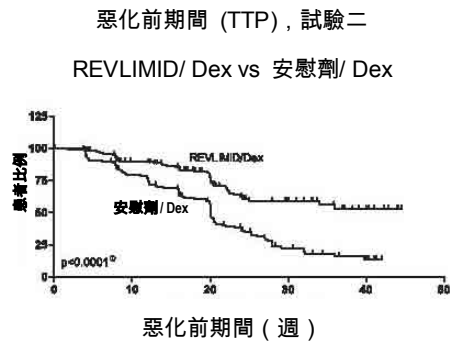


數據結算日：2004 年 7 月 15 日

® 對數階層檢定 p 值

試驗一的追蹤時間中位數：20.1 週

**圖 2：惡化前期間的 Kaplan-Meier 氏估計值 — 試驗二**



數據結算日：2004 年 9 月 15 日

® 對數階層檢定 p 值

試驗一的追蹤時間中位數：22.3 週

**【適應症】**

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

**【用法用量】**

**多發性骨髓瘤**

建議的 REVLIMID® (lenalidomide) 起始劑量為每日 25 毫克，以水送服，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 1 顆 25 毫克膠囊。患者不應打破、嚼碎或打開膠囊。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在最初的 4 個用藥週期中，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用，接下來的用藥週期則只需在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天 每日服用 40 毫克。根據臨床症狀及檢驗數值，繼續使用原劑量或加以調整。

以較低劑量的 REVLIMID® (lenalidomide) 取代，達成 25 毫克膠囊用藥劑量的效果仍然不明。

#### 治療過程中的劑量調整

建議依照下列劑量調整準則，處理經判斷與 lenalidomide 用藥相關的第三、四級的嗜中性球減少症或血小板缺乏症或其他的第三、四級毒性。

#### 血小板計數

##### 血小板缺乏症

血小板狀況	建議調整程序
降至 < 30,000/mcL	暫停 REVLIMID® 用藥，並每週追蹤 CBC
回復至 ≥ 30,000/mcL	繼續 REVLIMID® 用藥，劑量改為每日 15 毫克
接下來若再次降至 < 30,000/mcL	暫停 REVLIMID® 用藥
回復至 ≥ 30,000/mcL	繼續 REVLIMID® 用藥，比前次劑量再減少 5 毫克 用藥劑量下限為每日 5 毫克

#### 嗜中性球計數值 (ANC)

##### 嗜中性球減少症

嗜中性球狀況	建議調整程序
降至 < 1000/mcL	暫停 REVLIMID® 用藥，加上 G-CSF 並每週追蹤 CBC
回復至 ≥ 1,000/mcL，且嗜中性球減少症為唯一的毒性症狀	繼續 REVLIMID® 用藥，劑量為每日 25 毫克
回復至 ≥ 1,000/mcL 且發生其他毒性	繼續 REVLIMID® 用藥，劑量為每日 15 毫克
接下來若再次降至 < 1,000/mcL	暫停 REVLIMID® 用藥
回復至 ≥ 1,000/mcL	繼續 REVLIMID® 用藥，比前次劑量再減少 5 毫克 用藥劑量下限為每日 5 毫克

#### 針對腎功能不足患者調整起始劑量

由於 lenalidomide 主要經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此建議，中重度腎功能不足與需要透析治療的患者，應調整 REVLIMID® (lenalidomide) 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露劑量。針對惡性腫瘤導致腎功能不足患者的藥物動力學研究發現，對於 CLcr < 60 mL/min 的患者，建議調整起始用藥劑量。至於肌酸酐清除率小於 11 mL/min 的未洗腎（未透析治療）患者，或肌酸酐清除率小於 7 mL/min 的洗腎患者，均無相關研究。多發性骨髓瘤 (MM) 患者，建議起始用藥劑量如下：

#### 針對腎功能不足患者調整起始劑量

級別	腎功能 (Cockcroft-Gault CLcr)	疾病
		多發性骨髓瘤
中度腎功能不足	30 ≤ CLcr < 60 mL/min	10 毫克 每 24 小時
重度腎功能不足	CLcr < 30 mL/min (尚不需透析治療)	15 毫克 每 48 小時



末期腎臟病	CLcr < 30 mL/min ( 需要透析治療 )	5 毫克 每日 1 次 在接受透析治療的日子，應在透析後給藥
-------	--------------------------------	-----------------------------------

開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥後，後續的 REVLIMID® (lenalidomide) 劑量調整，應視個別患者對藥物的耐受性，酌予實施，並依照本節的說明進行。

### **其他第三 / 四級毒性**

經判斷與 lenalidomide 相關的其他第三 / 四級毒性，應暫停用藥，待毒性緩解至第二級以下，方能以下一個較低的劑量恢復用藥。

#### **【禁忌症】**

##### **懷孕級別 X：( 參見加框警語 )**

由於配方結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁 ( THALIDOMIDE )，且有胚胎發育研究的數據指出，孕期服用 lenalidomide 的母猴，會生出畸型的後代，因此，嚴禁 lenalidomide 用於孕婦及有能力懷孕的婦女。( 參見加框警語 ) 若無其他選擇，可能懷孕的女性，須先採取足夠的避孕措施，方能接受 lenalidomide 治療。女性必須同意，開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥前 4 週、用藥期間、暫停用藥期間、完全停藥後 4 週內，若非徹底禁慾，禁絕異性的性接觸，即應同時採用 2 種可靠的避孕方式，其中至少有 1 種高度有效的措施 ( 例如：子宮內避孕器、荷爾蒙避孕藥、輸卵管結紮、性伴侶輸精管結紮 )，再加上 1 種有效的避孕法 ( 例如：保險套、避孕隔膜、子宮帽 )。如果醫療上無法使用荷爾蒙避孕藥或子宮內避孕器，可任選另兩種有效或高度有效的避孕措施組合使用。

可能懷孕的女性患者，如欲接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療，必須接受驗孕 ( 驗孕靈敏感度至少 25 mIU/mL )。第一次驗孕時間為開立處方前 10 - 14 天內，而第二次驗孕應在開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方前 24 小時內；用藥開始的頭四週內，應每週驗孕，接下來，經期規律的婦女應每 4 週驗孕 1 次，而經期不規律的婦女則應每 2 週驗孕 1 次。若患者錯過經期，或經期出血異常，則應安排再次驗孕和醫療諮詢。若患者在 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥期間確定懷孕，應立即停止 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥。這種情況下，應將患者轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮詢。

若已確知患者對於 REVLIMID® (lenalidomide) 或其成份過敏，則絕對禁止使用。

#### **【警語】**

##### **懷孕級別 X：( 參見加框警語和禁忌症 )**

LENALIDOMIDE 是沙利竇邁 ( THALIDOMIDE ) 的分子類似物，沙利竇邁為已知的人類致畸藥物，會導致嚴重且致命的人類先天畸型。非人靈長類胚胎發育的研究數據指出，孕期服用 lenalidomide 的母猴，會生出畸型的後代，先天畸型的情況，近似於人類於孕期間暴露於沙利竇邁的結果。因此，無法排除 lenalidomide 導致人類先天畸型的可能。懷孕女性服用 REVLIMID® (lenalidomide)，可能導致胎兒受害；欲服用 REVLIMID® (lenalidomide) 的可能懷孕女性，應明確告知，用藥時必須避孕。在 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥前 4 週、用藥期間、暫停用藥期間、完全停藥後 4 週內，必須同時採用 2 種有效的避孕方式。針對懷孕婦女，並沒有適當且控制良好的試驗。

由於可能具有致畸毒性，為避免胎兒暴露於 REVLIMID® (lenalidomide) 的藥性，REVLIMID® (lenalidomide) 只能透過特約銷售方案取得，即「RevAssure」方案。

Lenalidomide 已經證實，在 50 mg/kg ( 依體表面積計算，約當於人類口服 10 毫克劑量的 120 倍 ) 的劑量下，會導致兔隻胚胎死亡。

大鼠的胚胎試驗則指出，即使劑量高達 500 mg/kg ( 依體表面積計算，約當於人類口服 10 毫克劑量的 600 倍 )，也未發現致畸效應；劑量達 100, 300 or 500 mg/kg/日，對母體則有微量毒性，包括平均體重與攝食量均有些微、暫時的減少。然而，此一動物模式，未必能代表 lenalidomide 對胚胎發育的所有可能影響。

大鼠胚胎出生前後的發育研究指出，母鼠於懷孕期間接受高達 500 mg/kg(依體表面積計算，約當於人類口服 10 毫克劑量的 600 倍)劑量，只觀察到極少數的子代承受不良效應。雄性子代的性成熟期會略微延遲，而雌性子代在與雄性子代配種時，懷孕後的體重增加較少。由於 lenalidomide 的結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁 (THALIDOMIDE)，以及觀察到孕期服用 lenalidomide 的母猴，會生出畸型的後代，這意味其對於胚胎發育具備潛在風險。

#### **具血液學毒性 (嗜中性球減少症與血小板缺乏症)**

本藥伴隨有顯著的嗜中性球減少症及血小板缺乏症。

綜合多發性骨髓瘤臨床試驗的數據發現，第三或四級的血液毒性，好發於併用 REVLIMID® (lenalidomide) 與 dexamethasone 用藥治療的患者，其發生率高於單用 dexamethasone 治療的患者。(請參見不良反應：表 4) 接受治療的患者，在開始用藥的頭 12 週，應每 2 週進行 1 次全血球計數，之後則每個月進行 1 次。患者可能需要暫停用藥及 / 或減輕劑量。(請參見劑量與給藥)

#### **深部靜脈血栓與肺部血栓**

接受 REVLIMID® (lenalidomide) 合併用藥的多發性骨髓瘤患者，業已證實本藥物將顯著增加深部靜脈血栓 (DVT) 與肺部血栓 (PE) 的風險。患者與醫師，應密切觀察是否發生血栓症狀。若患者發生呼吸急促、胸痛、手臂或腿部水腫等症狀，即應就醫。預防性的抗凝血劑或抗血小板製劑，若與 REVLIMID® (lenalidomide) 併用，能否減少靜脈血栓事件，仍屬未知。是否採用預防用藥，應先謹慎評估患者自身的風險因子。(請參見不良反應：表 4)

#### **【注意事項】**

#### **血管性水腫、史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome) 與毒性表皮溶解症**

已有患者通報發生血管性水腫與嚴重的皮膚反應，包括史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome) 與毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis (TEN))，此類症狀可能致命。患者若有第四級紅疹病史，且病史與沙利竇邁 (thalidomide) 相關，則禁止服用 REVLIMID® (lenalidomide)。若發生第二至三級皮膚紅疹，應考慮暫停或完全停用 REVLIMID® (lenalidomide) 治療。若發生血管性水腫、第四級紅疹、剝落性或水泡性紅疹，或懷疑有史蒂文生氏強生症候群，或毒性表皮溶解症的可能，則應停止使用 REVLIMID® (lenalidomide) 治療；且在症狀結束後，不應繼續使用 REVLIMID® (lenalidomide) 治療。

#### **腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome)**

由於 lenalidomide 具抗腫瘤活性，因此可能併發腫瘤溶解症候群。治療前已有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 的患者，即有腫瘤溶解症候群的風險，應特別密切監測，並採取適當的警戒措施。

#### **肝毒性**

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

#### **二重原發性惡性腫瘤 (Second Primary Malignancies)**

根據少數案例，在先前以 lenalidomide/dexamethasone 治療多發性骨髓瘤患者的臨床試驗中，相較於對照組，觀察到試驗組有數例二重原發性惡性腫瘤，主要包括基底細胞及鱗狀細胞皮膚癌。在以 lenalidomide/dexamethasone 治療前，需考慮治療利益及二重原發性惡性腫瘤的風險。治療前和治療中須謹慎地以標準癌症篩選程序評估病患的二重原發性惡性腫瘤發生率並給予適當的專科治療。

## **患者須知**

患者應充分瞭解 lenalidomide 的潛在風險，因其結構近似於沙利竇邁而可能致畸，此外胚胎發育研究指出，孕期服用 lenalidomide 的母猴，會生出畸型的後代。患者只能透過管制銷售方案 (RevAssure) 的特約藥局，取得 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥處方。可能懷孕的女性患者，應接受 RevAssure 方案規定的教育和諮詢，並學習如何採取預防措施，以排除胚胎暴露於 REVLIMID® (lenalidomide) 的可能。患者應當熟讀 REVLIMID® (lenalidomide) RevAssure 衛教材料與患者醫療指南，如遇任何問題，開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥前，即應詢問醫師與藥師。

## **實驗室檢驗**

多發性骨髓瘤臨床試驗一、二所登錄的患者，其嗜中性球絕對計數 (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$ 、血小板計數  $\geq 75,000/\text{mm}^3$ 、血清肌酸酐  $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$ 、血清 SGOT/AST 或 SGPT/ALT  $\leq 3.0$  倍正常值上限 (ULN)、血清直接膽紅素  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ 。用藥治療的頭 3 個月內，應每 2 週檢查 1 次 CBC 值，接下來至少每月檢查 1 次，以監測血球數目。

## **藥物交互作用**

人類的體外代謝實驗與非臨床試驗均指出，REVLIMID® (lenalidomide) 不經細胞色素 P450 路徑代謝，也不會抑制或誘發此代謝路徑，這意味 lenalidomide 在人體內不太可能導致 P450 代謝的藥物交互作用，也不受此交互作用的影響。

併用多劑 10 毫克 lenalidomide，並不影響單劑 R- 與 S-warfarin 藥物動力學。

併用單劑 25 毫克 warfarin，對總 lenalidomide 的藥物動力學並無影響。warfarin 用藥後，可觀察到 PT 與 INR 檢驗值的預期變化，變化幅度並未因為同時服用 lenalidomide 而異。

digoxin 併用 lenalidomide，digoxin 的 AUC 並無顯著差異，然而  $C_{\text{max}}$  則增加 14%。同時服用 digoxin 的患者，建議在服用 lenalidomide 期間，定期監測 digoxin 的血漿濃度；此一措施符合標準臨床實務與判斷。

## **致癌性、致突變性與生殖力損害**

**致癌性：**尚未進行 lenalidomide 的致癌性研究。

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

**生殖力：**對大鼠施用高達 500 mg/kg (依體表面積計算，約當於人類口服 10 毫克劑量的 600 倍) 的 lenalidomide，進行生殖力與早期胚胎發育研究，顯示其對母體並無毒性，對生育力亦無不良影響。

## **懷孕**

### **懷孕級別 X：(參見加框警語和禁忌症)**

由於配方結構近似於已知的人類致畸藥物沙利竇邁 (THALIDOMIDE)，胚胎發育研究的數據亦指出，在孕期服用 lenalidomide 的母猴會生出畸型後代，因此，嚴禁 lenalidomide 使用於孕婦與可能懷孕的婦女，包括不同時採用 2 種建議避孕措施，或用藥期間前後不願禁絕異性接觸的婦女。孕婦以及用藥期間可能懷孕的婦女，不得使用 REVLIMID® (lenalidomide)。若用藥期間發現懷孕，應立即停藥。這種情況下，應將患者轉介至生殖毒理專長的婦產科醫師，展開進一步的評估與諮商。若胎兒疑似已暴露於 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥，應通報衛生福利部藥物不良反應通報中心，同時也請向 Celgene Corporation 通報，聯絡電話為 02-8729-8888。

## **哺乳母親用藥**

目前尚未確知該藥物會否分泌到人類乳汁中，由於許多藥物都會分泌於人類乳汁內，再加上 lenalidomide 可能導致嬰兒的不良反應，請考慮用藥對母體的重要性，來決定停止哺乳或停止用藥。

## **兒童用藥**

目前尚未針對小於 18 歲的兒科患者，建立安全性與功效數據。

## **老年人用藥**

REVLIMID® (lenalidomide) 已用於多發性骨髓瘤的臨床試驗，受試者年齡最高為 86 歲。

在試驗一與試驗二的 692 名多發性骨髓瘤患者中，65 歲以上佔了 45%，而 75 歲以上為 12%，65 歲以上的患者比例，在 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 以及安慰劑/ dexamethasone 兩組之間，並無顯著差異。在使用 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 的 346 位患者中，65 歲以上佔了 46%。在兩個試驗都有相同的現象：65 歲以上的患者，比不到 65 歲的患者，更容易在 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥後，出現腹瀉、體虛、肺栓塞、昏厥等現象。至於功效方面，65 歲以上的患者，相較於年輕的患者，並無差異。

### 腎功能不全

由於 lenalidomide 主要經由腎臟排出，但排出的型態不變，因此，建議針對中重度腎功能不足 (肌酸酐清除率 < 60 mL/min)，以及需要透析治療的患者，調整其 REVLIMID® (lenalidomide) 的起始用藥劑量，以維持一定的藥物暴露劑量。請參見劑量與給藥。

## 【副作用】

### 多發性骨髓瘤

兩試驗共 691 位患者，使用 1 劑以上 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone (346 位患者) 或安慰劑/ dexamethasone (345 人)。

在 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 用藥組中，151 位患者 (45%) 暫停用藥至少 1 次，有些減少了 REVLIMID® (lenalidomide) 的用藥劑量，有些未減，安慰劑/ dexamethasone 組的暫停用藥比例為 21%。暫停用藥 1 次、劑量或減或未減的患者當中，REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 用藥組的 50% 必須再次暫停用藥 (無論劑量減少與否)，安慰劑/ dexamethasone 組的再次暫停用藥比例為 21%。大多數不良事件與第三 / 四級不良事件，均較常見於 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 用藥組的患者。

表 3 摘錄了試驗一與試驗二中，發生於 10% 以上患者的第一至四級的不良事件，與各事件之患者人數與比例。

表 3：試驗一與試驗二中，發生於 10% 以上患者的第一至四級的不良事件，各事件之患者人數與比例 (安全性人群)

系統器官等級 / 病名 [a]	Revlimid/Dex (N=346)		安慰劑/ Dex (N=345)	
	n	(%)	n	(%)
受試者發生至少 1 項不良事件	346	(100.0)	344	(99.7)
<b>血液與淋巴系統疾病：</b>				
嗜中性球減少症	96	(27.7)	16	(4.6)
貧血 (非特定型)	84	(24.3)	60	(17.4)
血小板缺乏症	59	(17.1)	34	(9.9)
<b>眼疾</b>				
視力模糊	51	(14.7)	36	(10.4)
<b>胃腸道疾病</b>				
便秘	134	(38.7)	64	(18.6)
腹瀉 (非特定型)	101	(29.2)	85	(24.6)
噁心	76	(22.0)	66	(19.1)
消化不良	48	(13.9)	46	(13.3)
嘔吐 (非特定型)	35	(10.1)	28	(8.1)
<b>一般疾病與施用部位病症</b>				
虛弱	133	(38.4)	129	(37.4)

無力	81	(23.4)	86	(24.9)
發燒	80	(23.1)	67	(19.4)
周邊水腫	73	(21.1)	65	(18.8)
<b>感染與侵襲</b>				
上呼吸道感染 (非特定型)	47	(13.6)	43	(12.5)
肺炎(非特定型)	39	(11.3)	26	(7.5)
<b>身體參數</b>				
體重減輕	63	(18.2)	48	(13.9)
<b>代謝與營養疾病</b>				
高血糖 (非特定型)	52	(15.0)	49	(14.2)
厭食	47	(13.6)	30	(8.7)
低血鉀症	39	(11.3)	18	(5.2)
<b>肌肉骨骼與結締組織疾病</b>				
抽筋	104	(30.1)	71	(20.6)
背痛	53	(15.3)	49	(14.2)
肌肉無力 (非特定型)	52	(15.0)	53	(15.4)
關節痛	36	(10.4)	51	(14.8)
<b>神經系統疾病</b>				
頭痛	74	(21.4)	74	(21.4)
暈眩	72	(20.8)	53	(15.4)
顫抖	68	(19.7)	24	(7.0)
味覺改變 (Dysgeusia)	46	(13.3)	32	(9.3)
感覺異常 (Paresthesia)	40	(11.6)	43	(12.5)
<b>精神疾病</b>				
失眠	111	(32.1)	128	(37.1)
<b>呼吸道、胸腔與縱隔疾病</b>				
呼吸困難 (非特定型)	70	(20.2)	53	(15.4)
咳嗽	50	(14.5)	71	(20.6)
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>				
紅疹 (非特定型)	55	(15.9)	28	(8.1)
<b>血管疾病</b>				
深部靜脈血栓 <sup>a</sup>	27	(7.8)	11	(3.2)
肺栓塞 <sup>a</sup>	11	(3.2)	3	(0.9)

<sup>a</sup> 請參見書語

表 4 摘錄了試驗一與試驗二中，發生於 2% 以上患者的第三 / 四級的不良事件。

表 4：發生於 2%以上患者的美國國家癌症研究所一般毒性評估標準第三 / 四級的不良事件，依病名與治療組別排序

	Revlimid/Dex (N=346)		安眠劑/ Dex N=345	
	第三級	第四級	第三級	第四級
系統器官等級 / 病名 [a]	n (%)	n	n	n
患者發生至少 1 次第三 / 四級不良事件	225 (65.0)	25 (7.2)	186 (53.9)	31 (9.0)
<b>血液與淋巴系統疾病：</b>				

嗜中性球減少症	60 (17.3)	13 (3.8)	8 (2.3)	2 (0.6)
血小板缺乏症	31 (9.0)	4 (1.2)	16 (4.6)	3 (0.9)
貧血 (非特定型)	25 (7.2)	4 (1.2)	10 (2.9)	2 (0.6)
白血球減少症 (非特定型)	12 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
淋巴球減少症	8 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)
<b>心臟疾病</b>				
心房顫動	9 (2.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
<b>胃腸道疾病</b>				
腹瀉 (非特定型)	8 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
便秘	7 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
<b>一般疾病與施用部位病症</b>				
虛弱	20 (5.8)	1 (0.3)	13 (3.8)	0 (0.0)
無力	14 (4.0)	0 (0.0)	16 (4.6)	0 (0.0)
發燒	4 (1.2)	0 (0.0)	8 (2.3)	0 (0.0)
<b>感染與侵襲</b>				
肺炎 (非特定型)	18 (5.2)	4 (1.2)	15 (4.3)	3 (0.9)
<b>代謝與營養疾病</b>				
高血糖 (非特定型)	22 (6.4)	4 (1.2)	19 (5.5)	7 (2.0)
低血鈣	8 (2.3)	5 (1.4)	4 (1.2)	1 (0.3)
低血鉀症	9 (2.6)	1 (0.3)	5 (1.4)	0 (0.0)
<b>肌肉骨骼與結締組織疾病</b>				
肌肉無力 (非特定型)	18 (5.2)	0 (0.0)	10 (2.9)	0 (0.0)
<b>神經系統疾病</b>				
昏厥	7 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
神經病變 (非特定型)	7 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
<b>精神疾病</b>				
憂鬱	9 (2.6)	0 (0.0)	5 (1.4)	1 (0.3)
意識混亂症候群	6 (1.7)	0 (0.0)	8 (2.3)	0 (0.0)
<b>呼吸道、胸腔與縱隔疾病</b>				
呼吸困難 (非特定型)	6 (1.7)	3 (0.9)	7 (2.0)	1 (0.3)
<b>血管疾病</b>				
深部靜脈血栓 <sup>a</sup>	23 (6.6)	1 (0.3)	9 (2.6)	1 (0.3)
肺栓塞 <sup>a</sup>	2 (0.6)	9 (2.6)	1 (0.3)	2 (0.6)

<sup>a</sup> 請參見書語

#### 血栓事件 (參見書語)

兩試驗的綜合分析指出，血栓事件，如深部靜脈血栓、肺栓塞、血栓、顱內靜脈竇血栓，均較常見於接受 REVLIMID® (lenalidomide)/dexamethasone 合併用藥的患者，發生血栓事件的患者人數為 43/346 (12%)，而安慰劑/dexamethasone 用藥組的比例為 14/345 (4%)。

多發性骨髓瘤患者臨床試驗，還通報了表 4 未列出的嚴重不良事件 (視同相關於試驗用藥)：

**血液與淋巴系統疾病：**全血球減少症、嚴重貧血(非特定型)。

**心臟疾病：**鬱血性心衰竭、心房撲動、肺水腫。

**內分泌疾病：**腎上腺皮質功能不全(非特定制)、後天性甲狀腺功能低下。

**眼疾：**失明。

**腸胃道疾病：**腹痛(非特定制)、假膜性結腸炎、胃炎(非特定制)、消化道出血(非特定制)、消化性潰瘍出血、上消化道出血。

**一般疾病與施用部位病症：**體能狀態得分下降。

**肝臟疾病：**肝衰竭、中毒性肝炎。

**感染與侵襲：**支氣管肺炎(非特定制)、蜂窩性組織炎、卡氏肺囊蟲肺炎、敗血症(非特定制)、滑囊炎感染(非特定制)、金黃葡萄球菌性蜂窩組織炎、腸桿菌菌血症、大腸桿菌敗血症、胃腸道感染(非特定制)、帶狀皰疹、眼部帶狀皰疹、感染(非特定制)、肺部感染(非特定制)、嗜中性球缺少敗血症、細菌性肺炎(非特定制)、巨細胞病毒性肺炎，球菌性肺炎，主要非典型肺炎、金黃葡萄球菌性肺炎、感染性休克、鏈球菌敗血症、亞急性心內膜炎、尿路感染(非特定制)。

**身體參數：**凝血時間國際標準比增加、體重下降、血清肌酸酐上升、體溫上升、C 反應蛋白增加、血紅素下降、白血球計數下降。

**代謝與營養疾病：**脫水、糖尿病(非特定制)、糖尿病高滲透壓症、糖尿病酮酸中毒。

**肌肉骨骼與結締組織疾病：**類固醇肌病變、背痛、肌病變。

**神經系統異常：**暈眩、記憶障礙、腦水腫、腦梗塞、腦缺血、腦血管意外、腦炎(非特定制)、顱內出血(非特定制)、顱內靜脈竇血栓(非特定制)、大腦白質病變、嗜睡、震顫。

**精神疾病：**精神狀態的變化、精神錯亂、妄想(非特定制)、失眠、精神障礙(非特定制)。

**腎臟與尿道疾病：**後天性凡可尼症候群、血尿、急性腎功能衰竭、腎功能衰竭(非特定制)、腎小管壞死、尿液滯留。

**呼吸道、胸腔與縱隔疾病：**支氣管肺病、缺氧。

**皮膚和皮下組織疾病：**紅疹(非特定制)、皮膚脫屑(非特定制)。

**血管系統疾病：**靜脈炎(非特定制)、四肢靜脈血栓(非特定制)、循環衰竭、高血壓(非特定制)、低血壓(非特定制)、姿勢性低血壓、末梢缺血。

#### **【過量】**

臨床試驗期間，並未通報用藥過量案例。

#### **【儲存與調配】**

調配一次勿超過 28 天份。

儲存於 25°C (77°F)。

#### **【包裝】**

鋁箔盒裝。

#### **給接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療患者的重要資訊與警語**

**警語：**可能導致人類先天畸型

LENALIDOMIDE 是沙利竇邁 ( THALIDOMIDE ) 的分子類似物，沙利竇邁為已知的人類致畸藥物，會導致嚴重且致命的人類先天畸型。若於懷孕期間服用 LENALIDOMIDE，可能導致胎兒先天畸型，或甚至胎死腹中。必須要求女性患者於服用 REVLIMID® (lenalidomide) 期間，避免懷孕。

### 所有患者須知

- 患者必須了解，服用 REVLIMID® (lenalidomide)，可能導致胎兒天生畸型。
- 患者必須由醫師處獲得警告，如果女性已懷孕，或在用藥期間懷孕，胎兒可能有先天畸型的問題。
- REVLIMID® (lenalidomide) 僅能開立給患者，而且即使其他人有相似症狀，也絕不可分給他人服用。
- REVLIMID® (lenalidomide) 必須存放於兒童不可及之處，嚴禁提供給可能懷孕的婦女。
- 服用 REVLIMID® (lenalidomide) 期間，患者不得捐血。
- 患者已閱讀 REVLIMID® (lenalidomide) 的病患手冊，且能理解其內容，包括 REVLIMID® (lenalidomide) 可能導致的其他健康問題，即「副作用」。
- 患者的醫師業已解答患者的所有疑難問題。
- 服用 REVLIMID® (lenalidomide)，患者必須參與電話普查並註冊建檔。

### 可能懷孕的婦女

- 孕婦、哺乳婦女、有懷孕能力但不願同時採取 2 種必須避孕措施的患者，不得服用 REVLIMID® (lenalidomide)。
- 患者應確認本身並未懷孕，而且在開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，都沒有懷孕的打算。
- 若患者有懷孕可能，必須使用至少一種高度有效的避孕措施，並同時搭配另一種有效的避孕方式：

至少一種高度有效的措施	同時附加	另一種有效的避孕法
子宮內避孕器		乳膠保險套
荷爾蒙避孕藥 ( 避孕藥、注射針劑、貼片或植入 )		避孕隔膜 子宮帽
輸卵管結紮		
性伴侶輸精管結紮		

- 這些措施必須在開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內嚴格執行。
- 患者必須採用這些避孕措施，除非她本人能完全禁絕與異性的性接觸。
- 若患者的身體狀況不容許採用荷爾蒙避孕藥 ( 避孕藥、注射針劑、貼片或植入 ) 或子宮內避孕器，可採取其他高度有效的措施，或同時採取兩種以屏障為主的避孕法。
- 醫師應為患者進行驗孕，第一次驗孕時間為開立處方前 10 - 14 天內，而第二次驗孕應在開立 REVLIMID® (lenalidomide) 處方前 24 小時內，在用藥頭一個月應每個星期驗孕一次。
- 接下來在 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥期間，經期規律的婦女應每 4 週驗孕 1 次，而經期不規律的婦女則應每 2 週驗孕 1 次。
- 患者若有下列情況，應立即停用 REVLIMID® (lenalidomide) 並告知其主治醫師：
  - 用藥期間發現懷孕。
  - 錯過經期，或經期出血異常。
  - 暫停避孕。
  - 認為自己可能懷孕，無論理由為何。
  - 患者必須知道，如果無法聯絡上主治醫師，則可撥打 02-8729-8888，詢問避孕的相關緊急事項。

### 不可能懷孕的婦女



- 患者必須符合前述無生育能力婦女的標準。
- 尚未進入青春期的患者，本人或其監護人必須證明患者並未懷孕，或因初經尚未來潮而不可能懷孕，且 / 或在開始接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥治療的 4 週前、用藥期間、用藥暫停期間、徹底停藥後 4 星期內，不會與異性發生任何性接觸。

**男性患者：**

- 主治醫師應告知患者，禁止與可能懷孕的女性，進行無避孕保護措施的性接觸。
- 由於目前還不知道 lenalidomide 會否出現在用藥患者的精液中，主治醫師必須告知患者，若不完全禁絕與懷孕女性或可能懷孕的女性的性接觸，在接受 REVLIMID® (lenalidomide) 用藥期間，與完全停藥的 4 週內，即使患者的輸精管已結紮，一旦與可能懷孕的女性進行性接觸，即應全程使用乳膠保險套。
- 若有下列情況，患者必須知會其主治醫師：
  - 患者與可能懷孕的女性，進行了無保護措施的性接觸。
  - 患者認為其性伴侶可能懷孕，不論任何理由。
  - 患者必須知道，如果無法聯絡上主治醫師，則可撥打 02-8729-8888，詢問避孕的相關緊急事項。
- 患者在接受 REVLIMID® (lenalidomide) 期間，不得捐贈精液或精子。

製造廠: Celgene International Sarl

廠 址: Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

包裝廠: DHL Supply Chain Singapore Pte. Ltd.

廠 址: 7 Changi South Street 2 #01-00 Xilin Districentre Singapore 486415

藥 商: 賽基有限公司

地 址: 台北市松仁路 32 號 9 樓

RLM-L-0613-0905