



## 台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓  
傳 真：(02) 8752-6100  
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7569  
聯 絡 人：鄭詠芳  
E-MAIL：[cocoa.cheng@dksh.com](mailto:cocoa.cheng@dksh.com)

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：民國 112 年 07 月 28 日

發文字號：嘉標字第 112-444 號

附件：原廠公文影本、新舊仿單主要差異、新版藥品說明書(仿單)

主旨：本公司代理賽基有限公司藥品「Revlimid Capsules 25mg、15mg、10mg、5mg 瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」(衛署藥輸字第 025214 號、衛署藥輸字第 025215 號、衛署藥輸字第 025216 號、衛署藥輸字第 025217 號)仿單變更通知，請 查照。

說明：

- 一、藥品「Revlimid Capsules 25mg、15mg、10mg、5mg 瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」係由賽基有限公司(Celgene Ltd.)原裝進口。該藥品新進口之藥品說明書(仿單)略有變更，產品自批號如下表所示起適用新仿單。

Product English Desc.	Product Chinese Desc.	Batch Number
Revlimid 5mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊5毫克	A3835HA
Revlimid 10mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊10毫克	A3916FA
Revlimid 15mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊15毫克	A3838CA/A3880AA
Revlimid 25mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊25毫克	A3848BA

- 二、「Revlimid Capsules 25mg, 15mg, 10mg, 5mg 瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」新包裝預計 112 年 8 月初起發送上述新批號合併新仿單。
- 三、檢附本藥品之新舊仿單主要差異乙份，謹供參考。
- 四、檢附本藥品之新版藥品說明書(仿單)乙份，謹供參考。
- 五、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司  
負責人：伍安得

# 賽基有限公司 函

公司地址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓

聯絡人：黃俐敏

聯絡電話：02-27561234

傳 真：02-27663933

受 文 者：台灣大昌華嘉股份有限公

發文日期：中華民國 112 年 07 月 21 日

發文字號：基字號專第 20230721-1 號

主旨：本公司藥品許可證衛署藥輸字第衛署藥輸字第 025214 號、衛署藥輸字第 025215 號、衛署藥輸字第 025216 號、衛署藥輸字第 025217 號。「瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」Revlimid Capsules 25mg, 15mg, 10mg, 5mg，仿單變更通知。請查照。

說明：

- 一. 藥品「瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」Revlimid Capsules 25mg, 15mg, 10mg, 5mg 係由賽基有限公司 (Celgene Ltd.) 原裝進口。該藥品新進口之藥品說明書(仿單)略有變更，產品自批號如下表所示起適用新仿單。

Product English Desc.	Product Chinese Desc.	Batch Number
Revlimid 5mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊 5 毫克	A3835HA
Revlimid 10mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊 10 毫克	A3916FA
Revlimid 15mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊 15 毫克	A3838CA/A3880AA
Revlimid 25mg Capsules 21 TW	瑞復美膠囊 25 毫克	A3848BA

- 二. 「瑞復美膠囊 25、15、10、5 毫克」Revlimid Capsules 25mg, 15mg, 10mg, 5mg 新包裝預計 112 年 8 月初起發送上述新批號合併新仿單。
- 三. 檢附本藥品之新舊仿單主要差異 (附件一) 乙份，謹供參考。
- 四. 檢附本藥品之新版藥品說明書(仿單) (附件二) 乙份，謹供參考。
- 五. 請受文公司台灣大昌華嘉股份有限公司，致臺灣各醫療院所發文。



賽基有限公司

負責人：



## 附件一:新舊仿單差異說明

### 一:新舊仿單主要差異

#### 新增適應症:

#### 2.3 濾泡性淋巴瘤

與 rituximab 合併使用,治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 成年病人。

#### 2.4 使用限制

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

#### 3.1.3 嗜中性白血球減少

若絕對嗜中性白血球計數 (Absolute neutrophil count)  $< 1 \times 10^9/L$  及/或血小板計數  $< 50 \times 10^9/L$ ,不得開始 lenalidomide 治療,除非此現象是因為骨髓出現淋巴瘤浸潤導致。

#### 建議劑量

REVLIMID® (Lenalidomide) 與 rituximab 併用之建議起始劑量為每日 20 毫克,在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天每日服用,到最多 12 個用藥週期。Rituximab 的建議起始劑量為靜脈注射 (IV) 375 毫克/ $m^2$ ,在第 1 週期的每週 (第 1、8、15、22 天)和第 2 至 5 週期 (每 28 天週期)的第 1 天使用。

#### 劑量調降步驟

起始劑量	每日一次 20 毫克,在每 28 天療程的第 1 至 21 天服用
劑量調降一級 (劑量等級 -1)	每日一次 15 毫克,在每 28 天療程的第 1 至 21 天服用
劑量調降兩級 (劑量等級 -2)	每日一次 10 毫克,在每 28 天療程的第 1 至 21 天服用
劑量調降三級 (劑量等級 -3)	每日一次 5 毫克,在每 28 天療程的第 1 至 21 天服用

有關 rituximab 之前置用藥與預防用藥、毒性之劑量調整與靜脈輸注速度,請參考 rituximab 仿單中之用法用量。

#### 血小板減少症

血小板狀況	建議調整程序
降至 $< 50 \times 10^9/L$	中斷 REVLIMID 治療,至少每 7 天執行一次常規全套血液學檢驗 (complete blood count)
回升至 $\geq 50 \times 10^9/L$	以降一級劑量 (劑量等級 -1) 恢復治療
後續每次降至低於 $50 \times 10^9/L$ 以下	中斷 REVLIMID 治療,至少每 7 天進行一次常規全套血液學檢驗 (complete blood count)
回升至 $\geq 50 \times 10^9/L$	以再降一級的劑量 (劑量等級 -2、-3),重新給予 REVLIMID,不得將劑量調降至劑量等級 -3 以下。

#### 絕對嗜中性白血球計數 (Absolute neutrophil count) - 嗜中性白血球減少

嗜中性白血球狀況	建議調整程序 <sup>a</sup>
降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 持續至少 7 天,或 降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 且伴隨發燒 (體溫 $\geq 38.5^\circ C$ ),或 降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	中斷 REVLIMID 治療,至少每 7 天進行一次常規全套血液學檢驗 (complete blood count)
回升至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$	以降一級的劑量 (劑量等級 -1),重新給予

REVLIMID	
後續每次降至低於 $1.0 \times 10^9/L$ 持續至少 7 天,或 降至 $< 1.0 \times 10^9/L$ 且伴隨發燒 (體溫 $\geq 38.5^\circ C$ ),或 降至 $< 0.5 \times 10^9/L$	中斷 REVLIMID 治療,至少每 7 天進行一次常規全套血液學檢驗 (complete blood count)
回升至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$	以再降一級的劑量 (劑量等級 -2、-3),重新給予 REVLIMID,不得將劑量調降至劑量等級 -3 以下

<sup>a</sup>根據醫師判斷,如果嗜中性白血球減少是所有劑量等級唯一出現的毒性反應,可增用顆粒性白血球生長刺激素 (G-CSF)

#### 腫瘤溶解症 (Tumor Lysis Syndrome)

所有病人都應接受腫瘤溶解症的預防藥物 (allopurinol、rasburicase 或醫療院所的準則所指示的等效藥品),並在第一個療程的第一週大量補充水分 (口服),視臨床情況可持續更長時間。為了監測腫瘤溶解症,第一療程期間,病人應每週抽血一次進行生化學檢驗,以及在臨床有需要時抽血檢驗。

若腫瘤溶解症僅依據實驗室診斷,尚無臨床症狀,或僅有第 1 級臨床症狀的腫瘤溶解症,病人可持續使用 REVLIMID (維持原本劑量),或根據醫師判斷以降一級劑量繼續接受 REVLIMID。應給予病人大量靜脈補充液,並依當地標準照護進行適當的醫療處置,直到電解質異常得以校正。可能需要使用 rasburicase 治療,以降低高尿酸血症。病人是否需要住院治療,將由醫師決定。

患有第 2 至 4 級臨床症狀腫瘤溶解症的病人,應中斷 REVLIMID 治療,且每週一次或視臨床情況抽血進行生化學檢驗。應給予病人大量靜脈補充液,並依當



地標準照護進行適當的醫療處置，直到電解質異常得以校正。病人是否需要使用 rasburicase 治療和住院治療，將由醫師決定。腫瘤溶解症緩解至第 0 級後，根據醫師判斷以降一級劑量重新開始 REVLIMID 治療。

#### 腫瘤加劇反應(Tumour flare reaction, TFR)

根據醫師判斷，出現第 1 級或第 2 級腫瘤加劇反應的病人，可繼續 REVLIMID 治療，無需中斷或調整劑量。根據醫師判斷，可使用非類固醇抗炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs)、皮質類固醇 (須限制使用時間) 及/或麻醉性止痛劑治療。出現第 3 級或第 4 級 腫瘤加劇反應的病人，應延後 lenalidomide 治療，並開始非類固醇抗炎藥、皮質類固醇及/或麻醉性止痛劑治療。腫瘤加劇反應緩解至 ≤ 第 1 級後，剩餘療程以相同劑量等級重新開始 REVLIMID 治療。可依據第 1 級和第 2 級腫瘤加劇反應治療準則，對病人進行適當的症狀治療。

#### 3.1.4 所有適應症：其它非血液學副作用的劑量調整

對於上述所有適應症，當發生其它第 3/4 級毒性時，若經判斷與 REVLIMID 相關，則應暫停治療，之後由醫師判定，應待毒性緩解至≤第 2 級，才能恢復以降一級的劑量繼續治療。

若發生第二至三級皮膚紅疹，應考慮暫停或完全停用 REVLIMID 治療。若發生血管性水腫、過敏性反應、第四級紅疹、剝落性或水泡性紅疹(exfoliative or bullous rash)，或懷疑有史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)，毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)，或藥物疹合併嗜伊紅性白血症及全身症狀(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)的可能，則應停止使用 REVLIMID 治療；且在症狀結束後，不應繼續使用 lenalidomide 治療。

#### 3.1.5 腎功能不全病人的建議起始劑量

由於 Lenalidomide 主要是經由腎臟排出，病人若有較嚴重程度的腎功能不全，可能會影響治療耐受性，建議應注意選擇劑量並監控腎功能。

輕度腎功能不全的 MM、MDS、或 FL 病人的起始劑量不需要劑量調整。

中度、重度腎功能不全或末期腎臟病(ESRD)病人建議以下述的劑量開始及整個療程治療。

在 Phase 3 試驗中，並無末期腎臟病(ESRD) (CLcr < 30 毫升/分鐘，需要透析) 病人之使用經驗。

#### 濾泡性淋巴瘤腎功能不全病人的建議起始劑量

腎功能 (CLcr)	劑量調整 (每 28 天療程的第 1 至 21 天)
中度腎功能不全 (30 ≤ CLcr < 60 mL/min)	10 毫克每日一次 <sup>1,2</sup>
輕度腎功能不全 (CLcr < 30 mL/min，無需透析)	5 毫克每日一次
末期腎臟病 (ESRD) (CLcr < 30 mL/min，需要透析)	5 毫克每日一次 在接受透析治療的日子，應在透析後給藥

<sup>1</sup> 如果病人可耐受治療，可在 2 個週期後將劑量增至每日一次 15 毫克。

<sup>2</sup> 對於起始劑量為 10 毫克的病人，當發生第 3 級或第 4 級中性白血球減少或血小板減少，或其他第 3 級或第 4 級疾病時，若判斷與 REVLIMID 相關，可降劑量，但劑量不得調降至 5 毫克隔日服用或 2.5 毫克每日服用以下。

#### 6.5 老年人用藥

##### 濾泡性淋巴瘤接受 REVLIMID 合併 rituximab 治療：

含濾泡性淋巴瘤的兩項臨床試驗，整體而言，48% (282/590) 的病人年齡在 65 歲或以上，而 14% (82/590) 的病人在 75 歲以上。將兩項試驗匯總，65 歲以上病人的不良反應總發生率和年輕病人相似(98%)。REVLIMID 組中，65 歲以上的病人相較於較年輕的病人，第 3 或第 4 級不良反應的發生率較高(高出 5%以上)(分別為 71%和 59%)。REVLIMID 組中，65 歲以上的病人相較於較年輕的病人，第 3 或第 4 級不良反應在血液與淋巴系統疾病(分別為 47%和 40%)和感染與寄生蟲感染(分別為 16%和 11%)的發生率皆較高(高出 5%以上)。REVLIMID 組中，65 歲以上的病人相較於較年輕的病人，嚴重不良反應的發生率較高(高出 5%以上)(分別為 37%和 18%)。REVLIMID 組中，65 歲以上的病人相較於較年輕的病人，嚴重不良反應在感染與寄生蟲感染(分別為 15%和 6%)的發生率皆較高(高出 5%以上)。

由於年長病人比較可能發生腎功能降低，應謹慎選擇使用劑量，並監測腎功能。

#### 8.2 臨床試驗經驗

##### 濾泡性淋巴瘤

淋巴瘤病人使用 REVLIMID 合併 rituximab 治療的安全性，曾在 AUGMENT 試驗 (N=176) 和 MAGNIFY 試驗 (N=222) 中評估。AUGMENT 和 MAGNIFY 試驗均收納濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤的病人，以濾泡性淋巴瘤佔試驗族群的大多數，佔 AUGMENT 試驗的 83%，MAGNIFY 試驗的 80%。兩試驗的收納條件為 18 歲以上，ECOG performance status 級分 ≤ 2，絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count) ≥ 1,500 cells/mm<sup>3</sup>，血小板數 ≥ 75,000/mm<sup>3</sup> (若骨髓有淋巴瘤浸潤，則不受此收納條件限制)，血紅素 (hemoglobin) ≥ 8g/dL，肝臟酵素

AST 和 ALT  $\leq$  正常值上限的三倍 (若肝臟已有淋巴瘤浸潤, 則不受此收納條件限制), 且肌酸酐清除率  $\geq$  30mL/min。患有活性人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染、B 或 C 型肝炎者則不能納入試驗。

在 AUGMENT 試驗, 以 28 天為一個用藥週期, 試驗組病人接受 REVLIMID 合併 rituximab 治療, 於每個用藥週期的第 1 至 21 天每日口服一次 20 毫克的 REVLIMID, 持續治療到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止, 最多治療 12 個週期。Rituximab 的劑量為 375 mg/m<sup>2</sup>, 於第 1 個用藥週期的每週(第 1、8、15、22 天)以及第 2 至 5 個用藥週期每週期的第 1 天使用。對照組病人則是接受安慰劑合併 rituximab 治療, rituximab 用法用量與試驗組相同。

在 MAGNIFY 試驗, 於最初 12 個週期, 病人均接受 REVLIMID 合併 rituximab 治療, 以 28 天為一個用藥週期, 於每個用藥週期的第 1 至 21 天每日口服一次 20 毫克的 REVLIMID, 持續治療到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止, 最多治療 12 個週期。Rituximab 的劑量為 375 mg/m<sup>2</sup>, 於第 1 個用藥週期的每週(第 1、8、15、22 天)使用, 之後為每隔一個用藥週期(第 3、5、7、9、11 週期)每週期的第 1 天使用。

在 AUGMENT 試驗中, 有 88.1% 的病人完成至少 6 個 REVLIMID 合併 rituximab 用藥週期, 並有 71% 的病人完成 12 個用藥週期。在仍進行中的 MAGNIFY 試驗中, 截至 2017 年 5 月 1 日為止, 有 62.2% 的病人完成至少 6 個 REVLIMID 合併 rituximab 用藥週期, 並有 30.6% 的病人完成 12 個用藥週期。

綜觀兩項臨床試驗(AUGMENT 和 MAGNIFY), 病人年齡中位數為 64.5 歲(26 至 91 歲); 49% 為男性; 81% 為白人。

接受 REVLIMID 合併 rituximab 治療的病人, 有 6 位(1.5%)發生致死的不良反應, 包括(各 1 例)心肺驟停、心律不整、心肺功能衰竭、多重器官衰竭症候群、敗血症、急性腎損傷。接受 REVLIMID 合併 rituximab 治療的病人, 在 AUGMENT 試驗中有 26% 發生重大(serious)不良反應, 在 MAGNIFY 試驗中則有 29%。在 REVLIMID 合併 rituximab 治療組中, 最常發生的重大(serious)不良反應( $\geq$ 2.5% 病人發生)為嗜中性白血球低下合併發燒(3%)。在 REVLIMID 合併 rituximab 治療組中, 有 14.6% 的病人因為不良反應而永久停用 REVLIMID 或 rituximab。最常見(至少 1%)需永久停用 REVLIMID 或 rituximab 的不良反應為嗜中性白血球低下(4.8%)。

最常發生的不良反應(至少 20% 的受試者發生)為: 嗜中性白血球低下(48%)、疲倦(37%)、腹瀉(32%)、便秘(27%)、噁心(21%)、咳嗽(20%)。

表: 在 AUGMENT 試驗中, 濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤病人治療組與對照組中的發生率相差  $>$ 1% 之不良反應: 所有等級(列出發生率  $\geq$  5% 者)或第 3/4 級不良反應(列出發生率  $\geq$  1% 者)

身體系統 不良反應*	所有不良反應 <sup>1</sup>		第 3/4 級不良反應 <sup>2</sup>	
	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)
<b>感染與寄生蟲感染</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)
肺炎 <sup>3,5,%</sup>	13 (7)	6 (3.3)	6 (3.4)	4 (2.2)
鼻竇炎	13 (7)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
尿道感染 <sup>5</sup>	13 (7)	7 (3.9)	1 (< 1)	1 (< 1)
支氣管炎	8 (4.5)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0)
腸胃炎 <sup>5</sup>	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0)
<b>良性、惡性及未分類的腫瘤(包括囊腫與息肉)</b>				
腫瘤加劇(Tumor flare) <sup>5</sup>	19 (11)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
<b>血液與淋巴系統疾病</b>				
嗜中性白血球低下 <sup>3,5,%</sup>	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)
白血球減少 <sup>5,%</sup>	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1.7)
貧血 <sup>3,5</sup>	28 (16)	8 (4.4)	8 (4.5)	1 (< 1)
血小板低下 <sup>3,5,%</sup>	26 (15)	8 (4.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
淋巴球減少	8 (4.5)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
嗜中性白血球低下合併發燒 <sup>3,5,%</sup>	5 (2.8)	1 (< 1)	5 (2.8)	1 (< 1)
<b>代謝與營養疾病</b>				
降低食慾	23 (13)	11 (6)	2 (1.1)	0 (0)
低血鉀症 <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>神經系統疾病</b>				



身體系統 不良反應*	所有不良反應 <sup>1</sup>		第 3/4 級不良反應 <sup>2</sup>	
	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)
	頭痛	26 (15)	17 (9)	1 (< 1)
頭昏	15 (9)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>血管疾病</b>				
低血壓 <sup>5</sup>	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
栓塞事件 <sup>3,5</sup>	8 (4.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.1)
<b>呼吸、胸腔及縱隔疾病</b>				
咳嗽 <sup>b</sup>	43 (24)	35 (19)	1 (< 1)	0 (0)
呼吸困難 <sup>5</sup>	19 (11)	8 (4.4)	2 (1.1)	1 (< 1)
口咽痛	10 (6)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
肺栓塞 <sup>3,5</sup>	4 (2.3)	1 (< 1)	4 (2.3)	1 (< 1)
慢性阻塞性肺病 <sup>5</sup>	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
呼吸衰竭 <sup>3,5</sup>	2 (1.1)	1 (< 1)	2 (1.1)	0 (0)
<b>腸胃道疾病</b>				
腹瀉 <sup>5,8</sup>	55 (31)	41 (23)	5 (2.8)	0 (0)
便秘	46 (26)	25 (14)	0 (0)	0 (0)
腹痛 <sup>c,5</sup>	32 (18)	20 (11)	2 (1.1)	0 (0)
嘔吐 <sup>5</sup>	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
消化不良	16 (9)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
口腔炎	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>				
皮疹 <sup>5,d</sup>	39 (22)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
瘙癢症 <sup>5,e</sup>	36 (20)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
皮膚乾燥	9 (5)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
痤瘡性皮膚炎	8 (4.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)

身體系統 不良反應*	所有不良反應 <sup>1</sup>		第 3/4 級不良反應 <sup>2</sup>	
	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab 治療組 (N=176) n (%)	Rituximab + 安 慰劑 (對照組) (N=180) n (%)
	<b>肌肉骨骼和結締組織疾病</b>			
肌肉痙攣	23 (13)	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)
手足痛 <sup>5</sup>	8 (4.5)	9 (5)	2 (1)	0 (0)
<b>腎臟疾病</b>				
急性腎損傷 <sup>3,5,e,x</sup>	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
<b>心臟疾病</b>				
心室上頻脈 <sup>3,5</sup>	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
<b>一般疾病及給藥部位</b>				
疲勞	38 (22)	33 (18)	2 (1.1)	1 (< 1)
發熱 <sup>3,5</sup>	37 (21)	27 (15)	1 (< 1)	3 (1.7)
虛弱 <sup>5,x</sup>	24 (14)	19 (11)	2 (1.1)	1 (< 1)
周邊水腫 <sup>5</sup>	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
寒顫	14 (8)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
不適	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
類流感症狀	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
<b>精神疾病</b>				
失眠	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
<b>檢驗</b>				
丙胺酸轉胺酶升高	18 (10)	15 (8)	3 (1.7)	1 (< 1)
白血球計數減少	16 (9)	13 (7)	5 (2.8)	2 (1.1)
淋巴球計數減少	12 (7)	12 (7)	6 (3.4)	2 (1.1)
血膽紅素升高	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
體重減輕	12 (7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)

註：依照 MedDRA 21，將不良反應依照身體系統/不良反應編碼。在適用的身體系統/不良反應分類下，發生同樣一項不良反應多次的病人僅被計數一次。

<sup>1</sup> REVLIMID + rituximab 組中，至少 5% 的病人發生，且比 rituximab+安慰劑組(對照組)的發生頻率(%)高至少 1% 的所有治療後不良事件(treatment-emergent AEs)。

<sup>2</sup> REVLIMID + rituximab 組中，至少 1% 的病人發生，且比 rituximab+安慰劑組(對照組)的發生頻率(%)高至少 1% 的所有治療後第 3 或 4 級不良事件。

<sup>3</sup> REVLIMID + rituximab 組中，至少 1% 的病人發生，且比 rituximab+安慰劑組(對照組)的發生頻率(%)高至少 1% 的所有治療後嚴重不良事件。

<sup>5</sup> 通報的嚴重不良反應。

<sup>6</sup> 其中至少有一例導致致死結果的不良反應。

<sup>7</sup> 其中至少有一例被認為危及生命的不良反應 (若反應結果導致死亡，則是包含在死亡病例中)。

<sup>8</sup> 下列不良反應，其發生率是將多項相關不良反應的發生率合併計算而得 (依照 MedDRA 21.0 版內所對應的不良反應術語)：

a 「栓塞事件」包括以下不良反應術語(preferred terms)：肺栓塞、深層靜脈血栓形成、腦血管意外、栓塞、血栓形成。

b 「咳嗽」包括以下不良反應術語：咳嗽、有痰咳嗽。

c 「腹痛」包括以下不良反應術語：腹痛、上腹痛。

d 「皮疹」包括以下不良反應術語：斑丘疹、紅斑疹、斑疹、丘疹、搔癢性皮炎、全身性皮炎。

e 「搔癢症」包括以下不良反應術語：搔癢症、全身性瘙癢、搔癢性皮炎、瘙癢、過敏性瘙癢。

## 9 過量

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

### 10.1 作用機制

Lenalidomide 為 Thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生的特質。於體外試驗，Lenalidomide 抑制某些造血腫瘤細胞(包括多發性骨髓瘤漿細胞、被套細胞淋巴瘤、del (5q)骨髓增生不良症候群、濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤)的增生並誘發細胞凋亡(apoptosis)。於某些包含多發性骨髓瘤的造血腫瘤模型臨床前體內試驗，Lenalidomide 延遲癌細胞生長。Lenalidomide 免疫調節特性包含活化 T 細胞及自然殺手細胞，增加自然毒殺 T 細胞的數量，及抑制單核球的促發炎因子(即 TNF 與 IL-6)。於多發性骨髓瘤細胞，合併使用 Lenalidomide 與 dexamethasone 會加強抑制細胞增生及誘發細胞凋亡等作用。於體外試驗，相較於單獨使用 rituximab，合併使用 Lenalidomide 與 rituximab 增加了濾泡性淋巴瘤細胞中的 ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)作用和直接腫瘤凋亡，並增加了邊緣區淋巴瘤細胞中的 ADCC 作用。

### 10.2 濾泡性淋巴瘤

AUGMENT 試驗 (CC-5013-NHL-007, NCT01938001)

AUGMENT 試驗是一項多中心、隨機分配、雙盲、有對照組之第三期試驗(n = 358)，針對復發或難治性低惡性度非何杰金氏淋巴瘤(indolent Non-Hodgkin lymphoma)病人，評估 REVLIMID 併用 rituximab 相較於安慰劑併用 Rituximab 的療效及安全性。AUGMENT 試驗收納濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤的病人。病人以 1:1 隨機分配接受 REVLIMID 合併 rituximab、或安慰劑合併 rituximab 的治療。所收納的濾泡性淋巴瘤為第 1、2 或 3a 級，這些病人必須先前至少接受過 1 次全身性治療、於治療後復發或對治療無效(refractory)、但並未對 rituximab 無效(not rituximab-refractory)；此外，病人至少有一個可以用 CT 或 MRI 影像掃描測量的淋巴結或淋巴結外病變，並具有足夠的骨髓、肝和腎功能。隨機分配依下列因子來分層：淋巴瘤種類(濾泡性淋巴瘤與邊緣區淋巴瘤)、先前是否接受過 rituximab 治療、和先前接受其他抗淋巴瘤治療至納入試驗的時間。以 28 天為一個用藥週期，於每個用藥週期的第 1 至 21 天每日口服一次 20 毫克的 REVLIMID，持續治療到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止，最多治療 12 個週期。Rituximab 的劑量為 375 mg/m<sup>2</sup>，於第 1 個用藥週期的每週(第 1、8、15、22 天)以及第 2 至 5 個用藥週期的每週期第 1 天使用。Rituximab 的劑量均是按照病人的體表面積(body surface area)來計算，並使用病人的實際體重來計算體表面積。REVLIMID 的劑量可以根據臨床和實驗室檢查結果來調整：中度腎功能不全(≥30 至 <60 mL/min)的病人接受較低的 lenalidomide 起始劑量，為每日 10 毫克，用藥時程則維持不變；每日 10 毫克持續 2 個用藥週期後，若病人可耐受藥物，則可將 REVLIMID 劑量增加至每日 15 毫克，於每個 28 天用藥週期的第 1 至 21 天服用。主要療效指標為整體試驗族群(包括濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤)之無惡化存活期(progression-free survival, PFS)，由獨立審核委員會(Independent Review Committee, IRC) 依據影像評估國際工作組(International Working Group, IWC) 2007 年版的標準來判斷，但評估標準並未包括正子斷層掃描。試驗共納入 358 位病人(intention-to-treat population)，濾泡性淋巴瘤病人 295 位，濾泡性淋巴瘤的試驗組和對照組有相近的基期人口學特徵和疾病相關特性。整體試驗族群(包括濾泡性淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤)追蹤時間中位數為 28.3 個月，結果顯示 REVLIMID 併用 rituximab 相對於安慰劑併用 rituximab，無惡化存活期之危險比(hazard ratio, HR)為 0.46 (95%信賴區間, 0.34, 0.62) (p 值 < 0.0001)，有統計顯著差異。濾泡性淋巴瘤試驗族群的療效結果列於下表。

表：濾泡性淋巴瘤療效資料摘要 - 試驗 CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	REVLIMID 併用 Rituximab (N = 147)	安慰劑併用 Rituximab (N = 148)
無惡化存活期 (Progression-free survival) (假限方式依美國 FDA 原則)		
無惡化存活期中位數 <sup>a</sup> (95% CI) (月數)	39.4 (23.1, NE)	13.9 (11.2, 16.0)
HR [95% CI]	0.40 (0.29, 0.56) <sup>b</sup>	

p 值	< 0.0001 <sup>c</sup>	
客觀治療反應 (Complete response + Partial response), n (%) (IRC, 2007   IWGRC) 95% CI <sup>f</sup>	118 (80.3) (72.9, 86.4)	82 (55.4) (47.0, 63.6)
完全反應(Complete response) <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)
反應持續時間 <sup>d</sup> (中位數) (月數) 95% CI <sup>f</sup>	36.6 (24.9, NE)	15.5 (11.2, 25.0)
整體存活期 <sup>d,e</sup> (Overall survival)		
2 年的存活率 (%)	94.8 (89.5, 97.5)	85.8 (78.5, 90.7)
追蹤		
追蹤時間中位數 (最小值、最大值) (月數)	29.2 (0.5, 50.9)	27.9 (0.6, 50.9)

<sup>a</sup> 中位數採用 Kaplan-Meier 分析估計

<sup>b</sup> 危險比及其信賴區間採用不分層 Cox 比例危險模型估計。

<sup>c</sup> 對數秩檢定 p 值

<sup>d</sup> 次要及探索性評估指標未設定  $\alpha$  對照值

<sup>e</sup> 追蹤時間中位數為 28.6 個月時，R2 組觀察到有 11 人死亡，對照組有 24 人死亡。

<sup>f</sup> 二項分佈的韋伯信賴區間。

#### MAGNIFY - CC-5013-NHL-008 (NCT01996865)

MAGNIFY 是一項開放性、多中心試驗(n=232)，評估復發性或難治性濾泡性淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤或被套細胞淋巴瘤的病人接受 REVLIMID 合併 rituximab 的療效和安全性。收納第 1、2、3a、3b 級的濾泡性淋巴瘤(已轉化為較高惡性度濾泡性淋巴瘤者亦可納入)、邊緣區淋巴瘤、或第 I 至 IV 期被套細胞淋巴瘤的病人，這些病人必須先曾接受過淋巴瘤的治療，於前次治療後復發或對治療無效始可納入。與 NHL-007 試驗不同的是，NHL-008 可納入對 rituximab 治療無效的病人，retuximab 治療無效(refractory) 定義為對 rituximab 治療無反應，或在接受利 Rituximab 治療的 6 個月內復發，或為對於 rituximab 和化療均為難治性的病人。

病人至少有一個可以用 CT 或 MRI 影像掃描測量的淋巴結或淋巴結外病變，並具有足夠的骨髓、肝和腎功能。以 28 天為一個用藥週期，於每個用藥週期的第 1 至 21 天每日口服一次 20 毫克的 lenalidomide，持續治療到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止，最多治療 12 個週期。Rituximab 的劑量為 375 mg/m<sup>2</sup>，於第 1 個用藥週期的每週(第 1、8、15、22 天)以及每隔一個用藥週期(第 3、5、7、9、11 週期)的每個第 1 天使用。Rituximab 的劑量均是按照病人的體表面積(body surface area)來計算，並使用病人的實際體重來計算體表面積。REVLIMID 的劑量可以根據臨床和實驗室檢查結果來調整。前 12 個治療週期視為誘導期，在 12 個週期治療後達到至少疾病穩定的受試者，再接受隨機分配進入治療維持期。

主要療效指標為整體試驗族群之客觀治療反應(objective response rate, ORR)，由試

驗主持人判定，依據影像評估國際工作組(International Working Group, IWG)1999 年版的標準來判斷。

下表顯示了 MAGNIFY 試驗的人口統計和與疾病相關的基期特徵。

表：MAGNIFY 試驗中病人的基期人口統計和疾病相關特性

參數	MAGNIFY 試驗
	REVLIMID + Rituximab (N=222)
年齡(年)	
中位數 (最大, 最小)	65 (35, 91)
年齡分布, n (%)	
<65 歲	103 (46)
≥65 歲	119 (54)
性別, n (%)	
男性	122 (55)
女性	100 (45)
種族	
白人	206 (93)
其他種族	14 (6)
未收集或未報告	2 (1)
體表面積 (BSA, m <sup>2</sup> )	
中位數 (最大, 最小)	2 (1.3, 2.6)
疾病類別 FL 或 MZL	
濾泡性淋巴瘤 (FL)	177 (80)
邊緣區淋巴瘤 (MZL)	45 (20)
FL 診斷時的惡性程度等級, n (%)	
第 1-2 級 FL	149 (84)
第 3a 級 FL	28 (16)
ECOG 體能量表基期得分, n (%)	
0	102 (46)
1	113 (51)
2	7 (3)
基線時高腫瘤負荷 <sup>a</sup> , n (%)	
是	148 (67)
否	74 (33)
先前接受全身性抗淋巴瘤治療的次數	



参数	MAGNIFY 試驗
	REVLIMID + Rituximab (N=222)
1	94 (42) <sup>b</sup>
>1	128 (58)

<sup>a</sup> 依據 GELF criteria

<sup>b</sup> 病人先前曾接受 0 (n=2) 到 1 次全身性治療

可評估前 12 個週期的療效之受試者共 187 位，濾泡性淋巴瘤為 148 位。前 12 個週期的療效結果如下：

表：整體療效資料摘要 (誘導治療期) - 試驗 CC-5013-NHL-008

	濾泡性淋巴瘤受試者		
	總計 N=148 <sup>a</sup>	Rituximab 難治性：是 N=60	Rituximab 難治性：否 N=88
客觀治療反應，n (%) (CR+CRu+PR)	104 (70.3)	35 (58.3)	69 (79.3)
完全反應，n (%) (CR+CRu)	62 (41.9)	20 (33.3)	42 (48.3)
有反應的人數	N=104	N=35	N=69
反應持續時間 <sup>b</sup> ≥ 6 個月 的受試者 % (95%信賴區 間) <sup>c</sup>	94.3 (85.5, 97.9)	96.0 (74.8, 99.4)	93.5 (81.0, 97.9)
反應持續時間 <sup>b</sup> ≥ 12 個 月的受試者 % (95%信賴 區間) <sup>c</sup>	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

<sup>a</sup> 本試驗的主要分析族群為誘導期可評估療效族群 (induction efficacy evaluable population)。

誘導期即為前 12 個治療週期

<sup>b</sup> 反應持續時間的定義為從最初發生客觀治療反應 (需至少為 partial response) 為始，一直到確認發生疾病惡化或死亡經過的時間 (月數)，以先發生者為準。

<sup>c</sup> 採用 Kaplan-Meier 法進行統計。依據 Greenwood 公式計算 95% CI。

註：僅針對誘導治療第一劑藥物日期之後，至維持治療期之前，以及誘導期間內任何後續抗淋巴瘤治療之前，已達到 partial response 或更佳反應的受試者進行分析。百分比以有反應者的總人數計算。



#	新版仿單內容	舊版仿單內容
1.	<p><b>適應症</b></p> <p>2.1 多發性骨髓瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)成年病人。</li> <li>單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。</li> <li>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病人。</li> </ul> <p>2.2 骨髓增生不良症候群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>在其他治療方式不佳的情況下，Lenalidomide 可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度(Intermediate-1)風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群(MDS)所導致的輸血依賴型貧血之成人病人。</li> </ul> <p>2.3 濾泡性淋巴瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>與 rituximab 合併使用，治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 成年病人。</li> </ul> <p>2.4 使用限制</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>REVLIMID® (Lenalidomide) 不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。</li> </ul>	<p><b>適應症</b></p> <p>2.1 多發性骨髓瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)成年病人。</li> <li>單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。</li> <li>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病人。</li> </ul> <p>2.2 骨髓增生不良症候群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>在其他治療方式不佳的情況下，Lenalidomide 可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度(Intermediate-1)風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群(MDS)所導致的輸血依賴型貧血之成人病人。</li> </ul>
2.	<p><b>劑型</b></p> <p>5 毫克 衛署藥輸字第 025217 號</p> <p>10 毫克 衛署藥輸字第 025216 號</p> <p>15 毫克 衛署藥輸字第 025215 號</p> <p>20 毫克 衛部藥輸字第 028389 號</p> <p>25 毫克 衛署藥輸字第 025214 號</p>	<p><b>劑型</b></p> <p>5 毫克 衛署藥輸字第 025217 號</p> <p>10 毫克 衛署藥輸字第 025216 號</p> <p>15 毫克 衛署藥輸字第 025215 號</p> <p>25 毫克 衛署藥輸字第 025214 號</p>

