

# LENVIMA 樂衛瑪膠囊

## Lenvatinib

4mg, 10mg /tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

| 適應症                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 時機                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 用法 | 劑量       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|
| <p>Locally recurrent or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and radiographic evidence of disease progression within 12 months Lenvatinib (n=261) or placebo (n=131)</p> <p>PFS (months): 18.3 vs. 3.6 (p &lt;0.001)</p> <p>ORR : 64.8% in the lenvatinib group (4 complete responses and 165 partial responses) and 1.5% in the placebo group (P&lt;0.001). The median overall survival was not reached in either group.</p> <p>ADR: 40%, hypertension ( 67.8%), diarrhea (59.4%), fatigue or asthenia (59.0%), decreased appetite ( 50.2%), decreased weight (in 46.4%), and nausea (in 41.0%). Discontinuations : 14.2%</p> <p>NEJM 2015 Feb 12;372(7):621-30.</p> | <p>Radioactive iodine-refractory was defined as 1 or more measurable lesions with no iodine uptake on RAI scan, iodine uptake with progression within 12 months of RAI therapy, or having received cumulative RAI activity of &gt;600 mCi (22 GBq) with the last dose administered at least 6 months prior to study entry.</p> | 單用 | 24 mg QD |

## 常見適應症 (藥物於 2015 年 FDA 允許上市)

### 作用機轉

標靶藥物。抑制血管內皮生長因子受體，阻止腫瘤的微血管形成，以延緩腫瘤的生長或轉移。可干擾腫瘤細胞內訊息傳遞，進而抑制腫瘤細胞以及血管增生。

### 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中至高度致吐 (有30%以上的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：淋巴球減少(3/4級：8%)、嗜中性白血球減少(3/4級：7%)、血小板減少(3/4級：2-10%)。

### 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：高血壓(45-73%)、末梢水腫(14-21%)、低血壓(9%)、心電圖QT間隔拉長(8-9%；>500 msec：2%)。
2. 皮膚方面副作用：肢端紅腫症(27-32%)、皮疹(14-21%)、掉髮(12%)、皮膚過度角化(7%)。
3. 代謝及內分泌方面副作用：TSH升高(57-70%)、體重減輕(31-51%)、甲狀腺功能低下(21%)、GGT升高(3/4級：17%)、低血鈉(3/4級：15%)、脫水(9%)、低血鈣(3/4級：9%)、低血鉀(3/4級：3-6%)。
4. 胃腸方面副作用：腹瀉(39-67%)、食慾減低(34-54%)、噁心(20-47%)、口腔黏膜破損(11-41%；3/4級：≤5%)、嘔吐(16-36%)、腹痛(30-31%)、便秘(16-29%)、味覺障礙(18%)、口乾(17%)、消化不良(13%)、口腔感染(≤10%)、脂解酶升高(3/4級：4-6%)。
5. 泌尿道方面副作用：泌尿道感染(11%)、血尿(>10%)。
6. 血液方面副作用：出血(23%，包括頸動脈出血；3/4級：4%)。
7. 肝臟方面副作用：腹水(15%；嚴重：3%)、AST升高(3/4級：5-12%)、肝性腦病變(8%)、ALT升高(3/4級：4-8%)。
8. 神經方面副作用：發聲困難(24-31%)、嘴巴痛(25%)、頭暈(15%)、失眠(12%)。
9. 肌肉骨骼方面副作用：關節痛(≤62%)、肌痛(≤62%)。

10. 腎臟方面副作用：蛋白尿(26-34%)、腎功能衰竭(7-14%)。
11. 呼吸系統副作用：咳嗽(24%)、鼻出血(12%)。
12. 其它方面副作用：疲倦(44-67%)、頭痛(10-38%)、發燒(15%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

### ➤ 腎功能不全劑量調整

- 肌酸酐清除率(CrCl)  $\geq 30$  mL/minute：不需要調整劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl)  $< 30$  mL/minute：
  - ✓ 晚期子宮內膜癌 (Endometrial carcinoma, advanced)：10 mg 每日一次
  - ✓ 無法切除的肝癌(Hepatocellular carcinoma, unresectable)：仿單無建議劑量
  - ✓ 晚期腎細胞癌 (Renal cell cancer, advanced)：10 mg 每日一次
  - ✓ 分化型甲狀腺癌 (Thyroid cancer, differentiated)：14 mg 每日一次
  - ✓ 末期腎臟病：仿單無建議劑量 (未被研究過)
  - ✓ 血液透析：Lenvatinib 因其高蛋白結合率，應無法被透析

### ➤ 肝功能不全劑量調整

- 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量
- 中度(Child-Pugh class B)：

- ✓ 晚期子宮內膜癌 (Endometrial carcinoma, advanced)：不需要調整劑量
- ✓ 無法切除的肝癌(Hepatocellular carcinoma, unresectable)：仿單無建議劑量
- ✓ 晚期腎細胞癌 (Renal cell cancer, advanced)：不需要調整劑量
- ✓ 分化型甲狀腺癌 (Thyroid cancer, differentiated)：不需要調整劑量

■ 重度(Child-Pugh class C)：

- ✓ 晚期子宮內膜癌 (Endometrial carcinoma, advanced)：10 mg 每日一次
- ✓ 無法切除的肝癌(Hepatocellular carcinoma, unresectable)：仿單無建議劑量
- ✓ 晚期腎細胞癌 (Renal cell cancer, advanced)：10 mg 每日一次
- ✓ 分化型甲狀腺癌 (Thyroid cancer, differentiated)：14 mg 每日一次

警告/注意事項與不良反應有關的處理

| Recommended Lenvatinib Dose Reductions for Adverse Reactions                                                                                                                                                                                               |                         |                          |                           |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Indication                                                                                                                                                                                                                                                 | Usual lenvatinib dosage | First dose reduction to: | Second dose reduction to: | Third dose reduction to:  |
| Endometrial carcinoma (advanced) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                              | 20 mg once daily        | 14 mg once daily         | 10 mg once daily          | 8 mg once daily           |
| Hepatocellular carcinoma (unresectable); ≥60 kg                                                                                                                                                                                                            | 12 mg once daily        | 8 mg once daily          | 4 mg once daily           | 4 mg once every other day |
| Hepatocellular carcinoma (unresectable); <60 kg                                                                                                                                                                                                            | 8 mg once daily         | 4 mg once daily          | 4 mg once every other day | Discontinue therapy       |
| Renal cell carcinoma (advanced) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                               | 18 mg once daily        | 14 mg once daily         | 10 mg once daily          | 8 mg once daily           |
| Thyroid cancer (differentiated)                                                                                                                                                                                                                            | 24 mg once daily        | 20 mg once daily         | 14 mg once daily          | 10 mg once daily          |
| <sup>a</sup> When used in combination with pembrolizumab, interrupt one or both drugs or dose reduce lenvatinib as appropriate. No dose reductions are recommended for pembrolizumab; refer to pembrolizumab monograph for dosage adjustment for toxicity. |                         |                          |                           |                           |
| <sup>b</sup> When used in combination with everolimus, for adverse reactions of both lenvatinib and everolimus, reduce the lenvatinib dose first and then the everolimus dose (refer to Everolimus monograph for dosage adjustment for toxicity).          |                         |                          |                           |                           |

| 毒性   | 症狀                                                                                                                    | 處理                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 心臟血管 | 高血壓，曾有3/4級報告：平均發生時間為16至35天                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前，須控制好病人血壓；治療後須持續監測及治療高血壓。</li> <li>■ 3級：暫停治療，待控制至2級以下，以降低一階之劑量恢復治療。</li> <li>■ 4級：永久性停藥。</li> </ul>                                                                                                  |
|      | 心臟功能障礙(包括3/4級、致死事件) [例如心肌病(cardiomyopathy)、左/右心室功能障礙、左/右心室射出分率下降(從基礎值降低20%以上)、心臟衰竭、心室收縮力減退(ventricular hypokinesia)等] | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3級：暫停治療，待恢復至1級以下，依據心臟功能障礙的嚴重度及持續性，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> <li>■ 4級：永久性停藥。</li> </ul>                                                                                                                 |
|      | 心電圖QT間隔拉長 (例如拉長至>500 msec或從基礎值增加>60 msec)                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測電解質，並校正異常數值。當病人有長QT綜合症(congenital long QT syndrome)、心臟衰竭、心搏過緩、正在服用會使QT間隔拉長的藥品等，須監測心電圖 (ECG)</li> <li>■ QT間隔拉長至&gt;500 msec或從基礎值增加&gt;60 msec：暫停治療，待恢復至≤480 msec 或基礎值，以降低一階之劑量恢復治療。</li> </ul> |
|      | 血栓事件(可能致命)：動脈栓塞(Arterial thrombotic events)，曾有3/4級報告                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 永久性停藥。</li> <li>■ 再次用藥的安全性尚未被建立。</li> <li>■ 臨床試驗收案條件排除曾於6個月內發生動脈栓塞病人。</li> </ul>                                                                                                                        |

|        |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 傷口癒合併發症                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 預定手術前，停用治療1週以上；重大手術後，要先停藥2週以上，直至傷口充分癒合再行給藥。</li> <li>■ 傷口癒合併發症緩解後，再次使用 Lenvatinib 的安全性尚未被建立。</li> <li>■ 傷口癒合併發症：永久性停藥</li> </ul> |
| 皮膚     | 肢端紅腫症，多為1/2級，但約有3成病人會發生                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                           |
| 代謝及內分泌 | 低血鈣，曾有3/4級報告。大多數病人經補充後可恢復                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 至少每月一次監測血鈣，需要時補充。</li> <li>■ 暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> </ul>                                                      |
|        | <p>甲狀腺功能低下</p> <p>分化型甲狀腺癌病人：大多數病人TSH基礎值為<math>\leq 0.5</math> milliunits/L。但若病人TSH基礎值在正常範圍，那麼TSH數值上升至<math>&gt; 0.5</math> milliunits/L相當常見。</p> <p>非分化型甲狀腺癌病人：若病人TSH基礎值在正常範圍或是低於之，那麼TSH數值上升相當常見。</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間至少每月一次監測甲狀腺功能數值。</li> <li>■ 根據標準來治療甲狀腺功能低下。</li> </ul>                                                                   |
| 胃腸     | 胃腸道穿孔、瘻管                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3/4級瘻管：永久性停藥</li> <li>■ 任何等級胃腸道穿孔：永久性停藥</li> </ul>                                                                               |
|        | 腹瀉 (包括3級)                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 當發生腹瀉，需控制腹瀉、脫水、血容量減少。</li> <li>■ 暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> </ul>                                                  |
| 肝      | 肝毒性(可能致命)                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測肝功能。</li> </ul>                                                                                                        |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 臟    | <p>非肝癌病人：例如肝臟衰竭、急性肝炎、肝腎症候群 (hepatorenal syndrome)等</p> <p>肝癌病人：例如肝性腦病變、肝臟衰竭等</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 針對肝癌病人更需注意肝性腦病變、肝臟衰竭症狀。</li> </ul>                                                                                |
| 血液   | <p>出血(可能致命)：最常見鼻出血、血尿。</p> <p>在病人有CNS metastases的情況下使用此藥，曾有發生致命的顱內出血 (intracranial hemorrhage)的案例。</p> <p>在病人合併使用lenvatinib、everolimus時，曾有發生致命的腦出血 (cerebral hemorrhage)的案例。</p> <p>曾有嚴重或致命的腫瘤相關出血事件(tumor-related bleeding events)案例。</p> <p>在甲狀腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma)病人，發生嚴重或致命的頸動脈出血(carotid artery hemorrhages)比率較高，在此類病人的治療，其安全性與有效性尚未被建立。</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> </ul>                                                                    |
| 肌肉骨骼 | <p>下顎骨壞死：風險因子：使用bisphosphonate或denosumab治療、牙齒疾病、侵入性牙科手術。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前須進行口腔檢查、病人須維持良好口腔清潔習慣。</li> <li>■ 當病人正在使用此藥，避免牙科手術，尤其病人有左列風險因子時，除非停藥1週以上。</li> <li>■ 若病人於治療期間發生下顎骨壞</li> </ul> |

|    |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                      | <p>死，需會診口腔外科醫師(AAOMS [Ruggiero 2014])。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停治療至恢復，依照臨床判斷，決定是否重起治療。</li> </ul>                                                                                                                      |
| 腎臟 | 蛋白尿，曾有3級報告。                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 治療前及治療期間監測尿蛋白數值，使用一般尿液試紙(urine dipstick)，若為2+，則使用24小時尿蛋白(24-hour urine protein)。</li> <li>■ 尿蛋白<math>\geq 2</math> g/24 hours：暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> <li>■ 腎病症候群：停止治療。</li> </ul> |
|    | 嚴重或致命的腎毒性或腎臟衰竭：風險因子為腹瀉或嘔吐所致脫水或血容量減少。                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3/4級：暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| 神經 | 可逆性後部腦白質變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停治療至恢復，依照嚴重度，判斷以降低一階之劑量恢復治療或永久性停藥。</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| 其它 | 持續性或無法耐受的2/3級副作用<br>4級的檢查數值異常                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 暫停治療，待控制至1級以下，以降低一階之劑量恢復治療。</li> </ul>                                                                                                                                                              |
|    | 4級副作用                                                                | 永久性停藥                                                                                                                                                                                                                                        |

## 藥物交互作用

- 高脂餐（約900卡路里；約55%的脂肪，約15%的蛋白質和約30%的碳水化合物）降低了吸收率並將Tmax的中值從2小時延遲到4小時，但沒有影響總吸收。可以與食物一起服用或不與食物一起服用。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替

代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

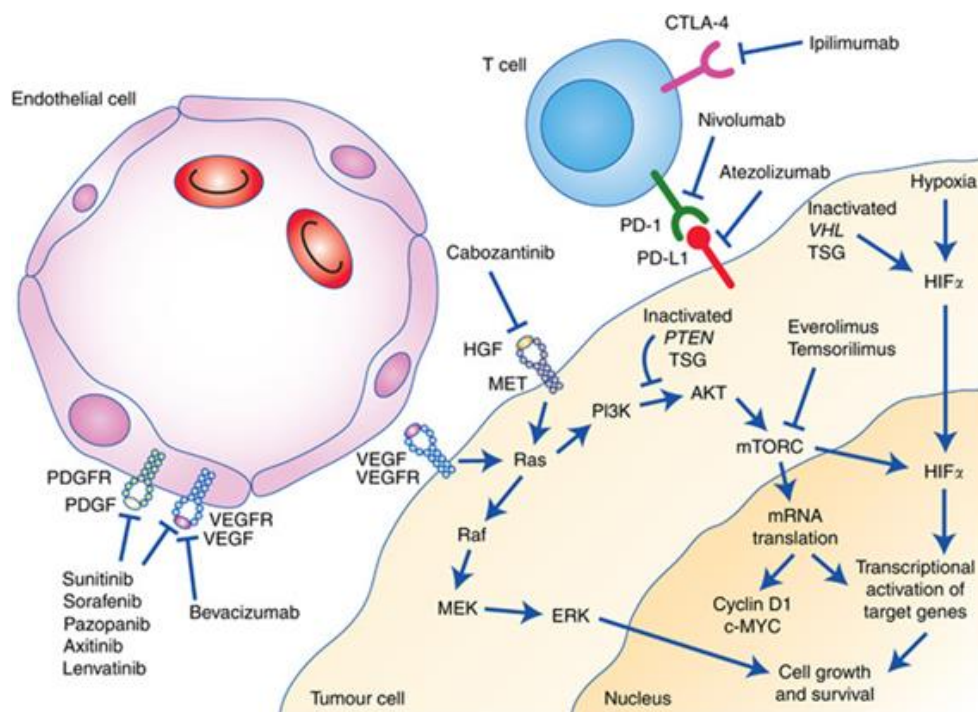
## 臨床監測項目

- 肝功能檢查 (基礎值、每2週一次維持2個月，接著至少每月一次)、腎功能、電解質 (基礎值、治療期間定期檢測)、血鈣 (至少每月一次)、甲狀腺功能 (TSH) (基礎值、每月或是臨床需要時)、尿蛋白 (基礎值、治療期間定期檢測) [使用一般尿液試紙(urine dipstick)，若為2+，則使用24小時尿蛋白(24-hour urine protein)]、在治療前 (有生殖能力的女性) 檢查妊娠狀態、服藥一週後監測血壓，接續每2週一次維持2個月，接著至少每月一次、若有下顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw) 風險，則須接受牙科檢查、特定病人 [如長QT綜合症(congenital long QT syndrome)、心臟衰竭、心搏過緩、正在服用會使QT間隔拉長的藥品等]，須監測心電圖 (ECG)、監測下列疾病症狀 [心臟功能障礙、動脈栓塞、可逆性後部腦白質變性(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)、胃腸道穿孔、瘻管、出血、腹瀉、脫水、傷口癒合併發症、服藥遵從性、在肝癌病人上須注意肝臟衰竭、肝性腦病變。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Lenvatinib is a multitargeted tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (FLT4), fibroblast growth factor (FGF) receptors FGFR1, 2, 3, and 4, platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR $\alpha$ ), KIT, and RET. Inhibition of these receptor tyrosine kinases leads to decreased tumor growth and slowing of cancer progression. In hepatocellular carcinoma cell lines dependent on activated FGFR signaling (with a concurrent inhibition of FGF-receptor substrate 2 $\alpha$

phosphorylation), lenvatinib exhibited antiproliferative activity. Combining lenvatinib with everolimus has demonstrated increased antiangiogenic and antitumor activity by decreasing human endothelial cell proliferation, tube formation, and VEGF signaling (in vitro) compared to either drug alone.



### 藥師小叮嚀

1. 此藥品有中至高度致吐性，請預先服用預防性止吐藥。
2. 每天固定吃藥。可以與食物一起服用或不與食物一起服用。
3. 膠囊可以全部吞下，也可以將15毫升水或蘋果汁倒入玻璃杯中。加入整個膠囊（不要壓碎膠囊）並留在液體中至少10分鐘，然後攪拌至少3分鐘後，會漸漸溶解就可喝下。然後在玻璃杯中添加15 mL額外的水或蘋果汁，攪拌幾分鐘後，然後再喝下剩餘的量。
4. 高血壓病史病人請進行血壓監測，每個人血壓變化程度不一，如果血壓太高，可能需要服用降血壓藥物、調整本藥劑量或停用。
5. 肢端紅腫症主要好發於手掌與腳掌的掌面皮膚，包括：疼痛、發紅、腫脹、起小水泡、脫皮，甚至合併發麻或刺痛感。當一開始有發紅現象時，請告知醫師。請不要壓、捏、或按摩。
6. 若有出血、黑便、胃絞痛等情形請馬上連絡醫護人員
7. 可能影響傷口癒合，要進行手術計畫、拔牙請先告知醫師。
8. 若有意識混亂、頭痛、高血壓、昏睡、抽搐等情形,請馬上就醫。
9. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
10. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後30天應採有效避孕措施並避免哺乳。
11. 如果有感到自己心跳異常時，請盡速就醫。
12. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
13. 臨床監測：肝功能檢查、電解質、血鈣(至少每月一次)、甲狀腺功能(TSH)、尿蛋白(基礎值、治療期間定期檢測)[使用一般尿液試紙(urine dipstick)，若為2+，則使用24小時尿蛋白(24-hour urine protein)]、服藥一週後監測血壓，接續每2週一次維持2個月，接著至少每月一次。若有下顎骨壞死(osteonecrosis of the jaw)風險，則須接受牙科檢查。特定病人[如長QT綜合症(congenital long QT syndrome)、心臟衰竭、心搏過緩、正在服用會使QT間隔拉長的藥品等]，須監測心電圖(ECG)。在肝癌病人上須注意肝臟衰竭、肝性腦病變。