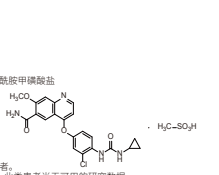
核准日期：2021 年 08 月 12 日
修改日期：2021 年 09 月 10 日
修改日期：2023 年 03 月 30 日

泽万欣®

甲磺酸仑伐替尼胶囊 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：甲磺酸仑伐替尼胶囊
英文名称：Lenvatinib Mesilate Capsules
汉语拼音：Jiahuangsuan Lunfatini Jiaonang
【成份】
本品的活性成份为：甲磺酸仑伐替尼
化学名称：4-[3-氯-4-(N'-环丙基脲基)苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺甲磺酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$
分子量：522.96
【性状】
本品内容物为白色或类白色颗粒或粉末。
【适应症】
本品适用于既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。
甲磺酸仑伐替尼关键研究纳除了可接受局部治疗的肝细胞癌患者，此类患者尚无可用的研究数据。
【规格】
4mg（按$C_{21}H_{19}ClN_4O_4$计）
【用法用量】
推荐剂量
对于体重<60kg的患者，本品推荐日剂量为8mg（2粒4mg胶囊），每日一次；对于体重≥60kg的患者，本品推荐日剂量为12mg（3粒4mg胶囊），每日一次。应持续治疗至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。
给药方法
本品为口服使用，本品应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可（参见【药代动力学】）。
本品应整粒吞服，也可以将本品（不能将其打开或压碎）与一汤匙水或苹果汁在玻璃杯中混合，形成混悬剂。胶囊必须在液体中停留至少10分钟，搅拌至少3分钟以溶解胶囊壳，然后吞服混悬剂。饮用后，必须将相同量的水或苹果汁（一汤匙）加入玻璃杯中，搅拌数次，然后喝完玻璃杯中所有的液体。
如果患者遗漏一次用药且无法在12小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。
在对本品进行剂量调整（暂停、减量）之前，应积极治疗恶心、呕吐和腹泻等不良反应；应积极治疗胃肠毒性反应，以减少肾功能不全或肾衰竭发生的风险（参见【注意事项】）。
监测、剂量调整和停药
可能需要暂停给药、调整剂量或停止本品治疗来管理某些不良反应。轻度至中度不良反应（例如1级或2级）一般无需暂停给药，除非积极治疗后，患者仍不耐受。重度（例如3级）或不能耐受的不良反应需要暂停用药直至不良反应改善至0-1级或基线。根据不良反应进行剂量调整的详细信息参见表1。监测、剂量调整和停药的详细信息参见表2。

表1 根据不良反应进行剂量调整

不良反应	严重程度	措施	减量并恢复甲磺酸仑伐替尼治疗
高血压	3级（尽管采取了最佳降压疗法）	暂停	缓解至0-1级2级，参见表7高血压管理推荐
	4级	停药	不得重新开始治疗
蛋白尿	≥ 2 g/24小时	暂停	缓解至低于2g/24小时。
肾病综合征	------	停药	不得重新开始治疗
肾功能不全或肾衰竭	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级*	停药	不得重新开始治疗
心脏功能障碍	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级	停药	不得重新开始治疗
可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）	任何等级	暂停	如果缓解至0-1级，考虑以减小的剂量重新开始治疗。
肝脏毒性	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级*	停药	不得重新开始治疗
动脉血栓栓塞	任何等级	停药	不得重新开始治疗
出血	3级	暂停	缓解至0-1级。
	4级	停药	不得重新开始治疗
胃肠穿孔或胃肠瘘	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级	停药	不得重新开始治疗
非胃肠瘘	4级	停药	不得重新开始治疗
QT间期延长	＞500ms	暂停	缓解至≤480 ms或基线
腹泻	3级	暂停	缓解至0-1级或基线。
	4级（尽管进行了医学管理）	停药	不得重新开始治疗

*当不良反应为实验室异常4级时，如果判断为非危及生命，均可按照3级不良反应进行处理治疗。

表2 监测、剂量调整和停药的详细信息

起始剂量	体重≥60kg 12mg（3粒4mg胶囊，口服，每日一次）		体重<60kg 8mg（2粒4mg胶囊，口服，每日一次）
持续性及不可耐受的2级或3级不良反应[a]			
不良反应	调整	调整后的剂量*（体重≥60kg）	调整后的剂量*（体重<60kg）
首次发生[c]	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线[d]	8mg（2粒4mg胶囊）口服，每日一次	4mg（1粒4mg胶囊）口服，每日一次
第二次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线[d]	4mg（1粒4mg胶囊）口服，每日一次	4mg（1粒4mg胶囊）口服，隔日一次
第三次发生（相同反应或新反应）	暂停给药，直至缓解至0-1级或基线[d]	4mg（1粒4mg胶囊）口服，隔日一次	停药
危及生命的不良反应（4级）：停药[e]			

a 在对本品进行暂停给药或减量之前，应积极治疗恶心、呕吐和腹泻等不良反应。
b 基于先前的剂量水平，按照12mg、8mg、4mg每日一次或4 mg隔日一次的顺序逐渐减小剂量。
c 首次发生血液学不良反应或蛋白尿-无需剂量调整。
d 对于血液学不良反应或蛋白尿，当缓解至2级时，可以重新开始治疗。
e 当不良反应为实验室异常4级时，如果判断为非危及生命，均可按照3级不良反应进行处理。

不良反应依据美国国家癌症研究院（NCI）不良事件通用术语标准）进行分级。
特殊人群
老年患者
不需要根据年龄调整起始剂量，在年龄≥75岁的患者中的研究数据有限（关于肝细胞癌的详细剂量说明，请参见下文）。
75岁及以上的患者，白人患者、女性患者或更严重肝功能不全的患者，似乎对本品的耐受性较低。
除中、重度肝功能不全或重度肾功能不全患者以外，所有肝细胞癌患者应以推荐起始剂量8mg（2粒4mg胶囊，体重＜60kg）或12mg（3粒4mg胶囊，体重≥60 kg）开始治疗，之后应根据个体耐受性进一步调整剂量。
肝功能不全患者
在入组肝细胞癌临床研究的患者中，对于轻度肝功能不全患者（Child-Pugh A），无需根据肝功能调整剂量，目前在中度肝功能不全患者（Child-Pugh B）的研究数据有限，轻中度肝功能不全患者需在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能，尚无重度肝功能不全（Child-Pugh C）患者的研究数据，重度肝功能不全患者不建议服用本品。
肾功能不全患者
对于轻度或中度肾功能不全患者，无需根据肾功能调整剂量。目前尚无重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不建议服用本品。
儿童患者
目前尚无甲磺酸仑伐替尼用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。
【不良反应】
由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。本说明书中提及的所有不良反应为临床研究中出现的不良事件。
REFLECT 研究中全球人群安全性特征总结
在一项不可切除肝细胞癌（HCC）患者的国际多中心、开放标签、随机3期研究（REFLECT）中评价了仑伐替尼的临床疗效和安全性。共954例患者以1:1的比例随机分组接受仑伐替尼（12mg［基线体重≥60kg］或8 mg［基线体重<60kg］，每天1次口服，或索拉菲尼400mg每天2次口服，肝功能状态为Child-Pugh A类且东部肿瘤协作组体能状态（ECOG PS）0或1的患者有资格入组。因晚期/不可切除HCC而进行了既往全身抗癌治疗或任何既往抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗的患者被排除。既往接受放射疗法或局部治疗的靶病变必须有显示疾病进展的放射学证据。肝脏占位≥50%，影像显示明显侵袭至胆管或门静脉主干分支（Vp4）的患者也被排除。两个治疗组中大多数患者的基线ECOG PS为0（63%）、Child-Pugh评分为5（76%）且体重≥60kg（69%）。受试者的中位年龄为62岁，84%为男性，16%为女性，69%为亚洲人，29%为白人，1%为黑人。
在REFLECT研究中，仑伐替尼组大部分患者（99%）都发生过至少一次不良反应。仑伐替尼治疗的患者（≥20%）中观察到的最常见不良反应如下，按频率降序排列：高血压（45%）、疲乏（44%）、腹泻（39%）、食欲下降（34%）、体重降低（31%）、关节痛/肌痛（31%）、腹痛（30%）、掌跖红肿综合征（27%）、蛋白尿（26%）、发音困难（24%）、出血事件（23%）、甲状腺功能减退症（21%）和恶心（20%）。
仑伐替尼组中有75%的患者发生3级或以上不良反应。仑伐替尼治疗组患者（≥5%）中观察到的最常见的3级或以上不良反应是高血压（24%）、体重降低（8%）、疲劳（7%）、血肥红素升高（7%）、蛋白尿（6%）、血小板计数降低（5%）、肝性脑病（5%）、γ-谷氨酰转移酶升高（5%）和天冬氨酸氨基转移酶升高（5%）。
仑伐替尼治疗的患者中最常见的严重不良反应（≥2%）为出血事件（5%）、肝性脑病（5%）、肝衰竭（3%）、腹水（3%）和食欲下降（2%）。
不良反应导致62%接受仑伐替尼治疗的患者减量或暂停用药。仑伐替尼治疗组中最常见的导致减量或暂停用药的不良反应（≥5%）为疲乏（10%）、食欲下降（8%）、腹泻（8%）、蛋白尿（7%）、高血压（6%）和掌跖红肿综合征（5%）。
在仑伐替尼治疗组中，20%的患者因不良反应而终止治疗。导致仑伐替尼停药的最常见不良反应（≥1%）为疲乏（2%）、出血事件（2%）、肝性脑病（2%）、高胆红素血症（1%）和肝衰竭（1%）。
表3总结了REFLECT研究中≥10%的接受仑伐替尼治疗的患者发生的不良反应。 REFLECT研究并非为比较仑伐替尼与索拉菲尼在表3中所列任何特定不良反应发生率出现统计学显著性降低而设计。

表3 REFLECT(HCC)中仑伐替尼组≥10%的患者发生的不良反应

不良反应	仑伐替尼8 mg/12 mg N=476		索拉非尼800 mg N=475	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)	1-4级 (%)	3-4级 (%)
内分泌系统				
甲状腺功能减退症[a]	21	0	3	0
肠胃系统				
腹泻	39	4	46	4
腹痛[b]	30	3	28	4
恶心	20	1	14	1
呕吐	16	1	8	1
便秘	16	1	11	0
腹水[c]	15	4	11	3
口腔黏膜炎[d]	11	0.4	14	1
全身				
疲乏[e]	44	7	36	6
发热[f]	15	0	14	0.2
外周水肿	14	1	7	0.2
代谢和营养				
食欲下降	34	5	27	1
体重减轻	31	8	22	3
肌肉骨骼及结缔组织				
关节痛/肌痛[g]	31	1	20	2
神经系统				
头痛	10	1	8	0
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿[h]	26	6	12	2
呼吸系统、胸及纵隔				
发音困难	24	0.2	12	0
皮肤及皮下组织				
掌跖红肿综合征	27	3	52	11
皮疹[i]	14	0	24	2
血管				
高血压[j]	45	24	31	15
出血事件[k]	23	4	15	4

a 包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素增加。
b 包括腹部不适、腹痛、腹部触痛、上腹不适、胃肠痛、下腹痛和上腹痛。
c 包括腹水和恶性腹水。
d 包括复发性口腔溃疡、齿龈糜烂、齿龈溃疡、舌炎、口腔溃疡、口腔黏膜起疱和口腔炎。
e 包括乏力、疲乏、倦怠和不适。
f 包括体温升高、发热。
g 包括关节痛、背痛、肢体疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疼痛和肌痛。
h 包括蛋白尿、尿蛋白增加、尿蛋白检出。
i 包括红斑、红斑性发疹、剥脱性皮疹、生殖器皮疹、斑疹、丘疹、皮疹瘙痒、脓泡疹和皮疹
j 包括舒张压升高、血压升高、高血压和真立性高血压
k包括所有出血术语。任何治疗组中在5个或更多受试者中发生的出血术语包括：鼻衄、鼻出血、齿龈出血、咯血、食管静脉曲张出血、待出血、口腔出血、直肠出血和上消化道出血。

在表4中，列示了REFLECT (HCC) 中仑伐替尼组≥2%的患者发生的3至4级实验室异常。

表4 REFLECT (HCC) 中仑伐替尼组≥2%的患者发生的3至4级实验室异常[a,b]

实验室异常	仑伐替尼 (%)	索拉非尼 (%)
化学		
γ-谷氨酰转移酶 (GGT) 升高	17	20
脂肪酶升高	15	9
高胆红素血症	13	10
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高	12	18
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高	8	9
碱性磷酸酶升高	7	5
脂肪酶升高	6	17
低钾血症	3	4
高钾血症	3	2
白蛋白降低	3	1
肌酐升高	2	2
血液学		
血小板减少症	10	8
淋巴细胞减少症	8	9
中性粒细胞减少	7	3
贫血	4	5

a 较基线增高至少1个级别
b 实验室异常百分比基于每个参数均具有基线和至少一个基线后实验室测量值的患者人数。仑伐替尼 (n = 278至470) 和索拉非尼 (n = 260至473)

REFLECT研究中中国大陆+台湾+香港 (CTH) 人群安全性特征总结
在中国大陆+台湾+香港 (CTH) 人群中，共有288名受试者被随机分组接受仑伐替尼 (144名受试者) 或索拉非尼 (144名受试者) 治疗。中位年龄为57岁，85%为男性，15%为女性。
在CTH人群中，仑伐替尼组大部分患者 (97%) 都发生过至少一次不良反应。仑伐替尼治疗的患者 (≥20%) 中观察到的最常见不良反应按照降序排列，包括高血压 (44%)、疲乏 (35%)、腹痛 (32%)、腹泻 (32%)、体重下降 (32%)、血小板计数降低 (28%)、蛋白尿 (27%)、掌跖红肿综合征 (24%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高 (24%)、关节痛/肌痛 (22%)、食欲下降 (22%)、白细胞计数降低 (21%)、丙氨酸氨基转移酶升高 (20%)。
接受仑伐替尼的患者中有63%发生3级或3级以上的不良反应。仑伐替尼治疗患者中 (≥5%) 最常见的3级或以上不良反应为高血压 (23%)，血小板计数降低 (10%)，天冬氨酸氨基转移酶升高 (8%)，血肥红素升高 (8%)，蛋白尿 (6%)，γ-谷氨酰转移酶升高 (6%)，体重下降 (6%)，白细胞计数降低 (6%)。
在CTH人群中，仑伐替尼治疗的患者中最常见的严重不良反应 (≥2%) 是出血事件 (5%)、胆汁淤积性黄疸 (3%) 和呼吸衰竭 (2%)。
在CTH人群中，46%接受仑伐替尼的患者出现导致剂量减少或暂停给药的不良反应。导致仑伐替尼剂量减少或暂停给药的最常见不良反应 (≥5%) 是血小板计数降低 (9%)、蛋白尿 (7%) 和高血压 (6%)。
在CTH人群中，仑伐替尼治疗组中13%的患者因不良反应而停止治疗。导致仑伐替尼中止的最常见不良反应 (≥1%) 是出血事件 (2%) 和胆汁淤积性黄疸 (1%)

表5总结了在中国大陆+台湾+香港人群中≥10%的接受仑伐替尼治疗的患者发生的不良反应。

表5 在中国大陆+台湾+香港人群中仑伐替尼组≥10%的患者出现的不良反应

不良反应	中国大陆 + 台湾 + 香港			
	仑伐替尼8mg/12mg N=144		索拉非尼800mg N=144	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)	1-4级 (%)	3-4级 (%)
内分泌系统				
甲状腺功能减退症[a]	15	0	4	0
胃肠系统				
腹痛[b]	32	3	27	5
腹泻	32	2	42	3
腹胀	19	1	9	0
全身				
疲乏[c]	35	3	27	2
发热[d]	12	0	13	0
代谢和营养				
体重减轻	32	6	24	1
食欲下降	22	3	19	0
肌肉骨骼及结缔组织				
关节痛/肌痛[e]	22	0	15	2
肾脏和泌尿系统				
蛋白尿[f]	27	6	11	1
呼吸系统、胸及纵隔				
发音困难	15	0	4	0
皮肤及皮下组织				
掌跖红肿综合征	24	1	49	7
皮疹[g]	15	0	23	1
血管				
高血压[h]	44	23	31	15
出血事件[i]	19	3	9	2

a包括甲状腺功能减退症、血促甲状腺激素升高
b包括腹部不适、腹痛、腹部触痛、上腹不适、胃肠痛、下腹痛和上腹痛。
c包括乏力、疲乏和不适
d包括关节痛、背痛、肢体疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼疼痛和肌痛。
e包括蛋白尿和尿蛋白检出。
f 包括红斑、剥脱性皮疹、生殖器皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、脓泡疹和皮疹。
g 包括舒张压升高、血压升高、和高血压。
h包含所有的出血项目。在CTH人群任何治疗组中，在2个或更多受试者中发生的出血术语包括鼻衄、出血、齿龈出血、食管静脉曲张出血、呕血、口腔出血和上消化道出血。

表6中总结了中国大陆+台湾+香港人群中≥2%的接受仑伐替尼治疗的患者发生3-4级实验室异常。

表6 中国大陆+台湾+香港人群中仑伐替尼组≥2%的患者发生3-4级实验室异常

实验室异常	中国大陆 + 台湾 + 香港	
	仑伐替尼8mg/12mg (%)	索拉非尼800mg (%)
化学		
γ-谷氨酰转移酶 (GGT) 升高	17	18
高胆红素血症	12	10
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高	11	15
低钠血症	11	11
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高	9	7
碱性磷酸酶升高	7	6
低钾血症	6	6
白蛋白降低	2	0
血液学		
血小板减少症	16	5
中性粒细胞减少症	10	4
淋巴细胞减少症	7	9
贫血	4	1

a：较基线增高至少1个级别
b：实验室异常百分比基于每个参数具有基线和至少一个基线后实验室测量值的患者人数。仑伐替尼 (n=140-141) 和索拉非尼 (n = 141-144)

特定不良反应的描述

高血压

在肝细胞癌III期临床试验中，有45%的仑伐替尼治疗患者出现了高血压（包括舒张压升高、血压升高、高血压和直立性高血压），24%的患者发生3级高血压。从开始用药至高血压出现的中位时间为26天。大多数患者在暂停给药或减量后恢复正常，其中需要暂停给药的患者为4%，需要减量的患者为3%。1例患者（0.2%）由于高血压而停用仑伐替尼。

蛋白尿

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，有26%的仑伐替尼治疗患者出现蛋白尿，3级反应发生率为6%。从开始用药至蛋白尿出现的中位时间为6.1周。大多数病例在暂停给药或减量后恢复，其中需要暂停给药的患者为7%，需要减量的患者为3%。0.6%的患者由于蛋白尿永久性停药。

肾衰竭和肾功能不全

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，有7%的仑伐替尼治疗患者发生肾衰竭/肾功能不全事件。2%的仑伐替尼治疗患者发生3级或以上不良反应。

心脏功能障碍

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，0.6%的仑伐替尼治疗患者发生了心脏功能障碍（包括充血性心力衰竭、心源性休克和心肺衰竭）（0.4%为≥3级）。

可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，仑伐替尼治疗组发生了1例PRES事件（2级）。

在临床试验中接受仑伐替尼单药治疗的1823例患者中，报告了5例（0.3%）PRES（0.2%为3级或4级），所有这些在治疗和/或暂停给药或永久停药后缓解。

肝脏毒性

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，最常报告的肝脏毒性不良反应为血胆红素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、低白蛋白血症、肝性脑病、γ-谷氨酰转移酶升高和血碱性磷酸酶升高。从开始用药至出现肝脏毒性不良反应的中位时间为6.4周。26%的仑伐替尼治疗患者发生了≥3级的肝脏毒性反应。4%的患者发生肝衰竭（包括12例患者的致命性事件）（所有均≥3级）。8%的患者发生肝性脑病（包括4例患者中的致命性事件）（5%的患者≥3级）。仑伐替尼组肝脏毒性事件导致了17例死亡（4%），索拉非尼组中有4例死亡（1%）。分别在12%和7%的仑伐替尼治疗患者中，发生导致暂停给药和减量的肝脏毒性不良反应；在5%的患者中，发生导致永久停药的肝脏毒性不良反应。

在接受仑伐替尼治疗的1166例患者中，3例出现（0.3%）肝衰竭，其结局均为致死。1例发生在没有肝转移的患者中。在没有肝转移的患者中也发生了1例急性肝炎。

动脉血栓栓塞

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，2%的仑伐替尼治疗患者出现了动脉血栓栓塞事件。

在临床研究中接受仑伐替尼单药治疗的1823例患者中，有10例（0.45%）动脉血栓栓塞患者（5例心肌梗死，5例脑血管事件）产生致命性结局。

出血

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，25%的患者报告了出血，其中5%为≥3级。3级反应的发生率为3%，4级反应的发生率为0.2%，7例患者（2%）发生5级反应，包括脑出血、上消化道出血、肠出血和肿瘤出血。从开始用药至出血首次发生的中位时间为11.9周。出血事件导致3%的患者暂停给药，1%的患者减量，2%的患者停药。

在仑伐替尼治疗患者中，从开始用药至首次发生出血的中位时间为10.1周。严重反应（3% vs. 4%）、导致永久停药（1% vs. 2%）或导致暂停给药（3% vs. 4%）或减量（0.4% vs. 0）的反应的发生率，在仑伐替尼治疗患者和安慰剂治疗患者中未见差异。

在临床试验（1327例患者接受仑伐替尼单药治疗，用于除肝细胞癌之外的适应症）中，2%的患者报告了≥3级出血，3例患者（0.2%）报告了4级出血，8例患者（0.6%）报告了5级反应，包括动脉出血、出血性卒中、颅内出血、颅内肿瘤出血、呕血、黑便、咯血和肿瘤出血。

胃肠穿孔和胃肠瘘形成

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，2%的仑伐替尼治疗患者报告了胃肠穿孔或胃肠瘘事件。

非胃肠瘘

仑伐替尼用药与瘘病例相关，包括导致死亡的反应。在各种适应症中都观察到涉及胃或肠道以外的身体部位的瘘。在治疗期间的不同时间点报告了该反应，范围从仑伐替尼开始治疗后2周到大于1年，中位潜伏期约3个月。

QT间期延长

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，7%的仑伐替尼治疗患者报告了QT/QTc间期延长。QTcF间期延长大于500ms的发生率为2%。

腹泻

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，39%的仑伐替尼治疗患者报告了腹泻（4%为≥3级）。

低钙血症

在肝细胞癌III期REFLECT试验中，0.8%接受仑伐替尼治疗的患者发生3级低钙血症。

血促甲状腺激素（TSH）升高

在肝细胞癌III期REFLECT临床试验中，90%的患者具有小于正常基线上限的TSH水平。在70%的仑伐替尼治疗患者中观察到TSH水平高于基线正常上限。

【禁忌】

对本品任何成分过敏者。

哺乳期妇女（参见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）

【注意事项】

高血压

仑伐替尼治疗患者中已有高血压的报告，该事件通常发生在治疗早期（参见**【不良反应】**）。在接受仑伐替尼治疗之前，血压（BP）应得到良好控制。如果已知患者患高血压，则应在仑伐替尼治疗之前接受稳定剂量的降压治疗至少1周。已有高血压控制不良的严重并发症（包括主动脉夹层）的报告。早期检出高血压并予以有效管理很重要，能最小化仑伐替尼暂停给药和减量。血压升高确诊后，应尽快开始降压药治疗。在仑伐替尼治疗1周后应监测血压，之后两个月内每2周监测一次，其后每月监测一次。应根据患者的临床状况个性化选择降压治疗方案，并遵循标准治疗。对于既往血压正常的患者应当在观察到血压升高时开始使用一种降压药进行单药治疗。对于已经接受降压药治疗的患者，如果适当，可以增加当前药物的剂量，或者加入一种或几种不同类型的降压药。必要时，按表7中的建议管理高血压。

表7　高血压管理推荐

血压（BP）水平	建议的措施
140mmHg≤收缩压<160mmHg或90mmHg≤舒张压<100mmHg	继续仑伐替尼治疗并开始降压治疗（之前未给予降压治疗），或继续仑伐替尼治疗并增加当前降压药的剂量或开始增加其他的降压治疗
在给予最佳降压治疗后，收缩压仍≥160mmHg或舒张压仍≥100 mmHg	1. 暂停服用仑伐替尼 2.如果收缩压≤150mmHg，舒张压≤95mmHg，并且患者已接受稳定剂量的降压治疗达48小时以上，则降低剂量，重新开始仑伐替尼治疗（参见**【用法用量】**）
危及生命的高血压（恶性高血压、神经功能障碍或高血压危象）	需要采取紧急干预措施。停止仑伐替尼治疗并予以适当的治疗。

动脉瘤和动脉夹层

在有或无高血压的患者中使用VEGF通路抑制剂可能会促进动脉瘤和/或动脉夹层的形成。对于有高血压或动脉瘤病史等风险因素的患者，在开始使用仑伐替尼之前，应慎重考虑这种风险。

蛋白尿

仑伐替尼治疗患者中已有蛋白尿的报告，该事件通常发生在治疗早期（参见**【不良反应】**）。应定期监测尿蛋白。如果采用尿试纸法检出蛋白尿≥2+，则可能需要暂停给药或调整剂量或停药（参见**【用法用量】**）。使用仑伐替尼的患者中已有肾病综合征的报道。如果发生肾病综合征，应停用仑伐替尼。

肾衰竭和肾功能不全

仑伐替尼治疗患者中已有发生肾功能不全和肾衰竭的报告（参见**【不良反应】**）。确定的主要风险因素是胃肠毒性所致的脱水和/或血容量减少。应当积极治疗胃肠毒性，以降低肾功能不全或肾衰竭发生的风险。必要时暂停给药、调整剂量或停药（参见**【用法用量】**）。

心脏功能障碍

仑伐替尼治疗患者中已有发生心力衰竭（<1%）和左心室射血分数降低的报告（参见**【不良反应】**）。应监测患者的心脏失代偿相关临床症状或体征，必要时暂停给药、调整剂量或停药。（参见**【用法用量】**）。

可逆性后部脑病综合征（PRES）/可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

仑伐替尼治疗患者中已有PRES（也称为RPLS）的报告（＜1%；参见**【不良反应】**）。PRES是一种神经系统疾病，表现为头痛、癫痫发作、嗜睡、意识模糊、精神功能改变、失明和其他视力或神经系统紊乱。可能存在轻度至重度高血压。有必要进行磁共振成像以确定PRES的诊断。应采取适当措施控制血压（参见**【注意事项】**）。有PRES体征或症状的患者可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见**【用法用量】**）。

肝脏毒性

在REFLECT试验中接受仑伐替尼治疗的HCC患者中，与索拉非尼治疗的患者相比，肝脏相关不良反应包括肝性脑病和肝衰竭（包括致死反应）的报告频率更高（参见**【不良反应】**）。更严重的肝功能不全的患者和/或基线时更大肝脏肿瘤负荷的患者发生肝性脑病和肝衰竭的风险更高。75岁及以上患者也更频繁发生肝性脑病。在发生疾病进展的患者中报告了大约半数的肝衰竭事件和三分之一的肝性脑病事件。

中度肝功能不全（Child - Pugh B）的HCC患者中的数据非常有限，目前尚无重度肝功能不全（Child - Pugh C）的HCC患者的数据。由于仑伐替尼主要通过肝代谢消除，因此预期中度至重度肝功能不全患者中的暴露预期增加。

在轻度或中度肝功能不全患者中推荐进行总体安全性的密切监测（参见【用法用量】和【不良反应】）。开始治疗前应监测肝功能，之后治疗期间最初2个月每2周监测一次，随后每月监测一次。HCC患者应监测其肝功能是否恶化（包括肝性脑病）。若发生肝脏毒性，可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见【用法用量】）。

动脉血栓栓塞

仑伐替尼治疗患者中已有动脉血栓栓塞（脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死）的报告（参见**【不良反应】**）。尚未有在过去6个月内发生过动脉血栓栓塞的患者中进行仑伐替尼研究，因此此类患者应谨慎用药。应根据个体患者的获益/风险评估，采取治疗决定。动脉血栓事件后应停用仑伐替尼。

出血

临床试验中发生了严重的肿瘤相关出血，包括致死性出血事件（参见**【不良反应】**）。由于仑伐替尼治疗后有肿瘤皱缩/坏死相关重度出血的潜在风险，因此应考虑大血管（如颈动脉）的肿瘤侵袭/浸润程度。一些出血病例继发于肿瘤收缩和瘘形成，例如气管食管瘘。一些有或无脑转移的患者中已经报告了致死性颅内出血病例。也报告了除脑以外部位的出血（例如气管、腹内、肺）。报告了1名HCC患者发生1例肝脏肿瘤出血致命病例。

肝硬化患者中食管静脉类曲张的筛查和随后治疗应在开始使用仑伐替尼治疗前按照标准治疗进行。

若发生出血，可能需要暂停给药、调整剂量或停药（参见**【用法用量】**

胃肠穿孔和胃肠瘘形成

仑伐替尼治疗患者中已有胃肠穿孔或胃肠瘘的报告（参见**【不良反应】**）。大多数情况下，胃肠穿孔和胃肠瘘发生于有风险因素的患者中，例如既往接受过手术或放疗的患者。若发生胃肠穿孔或胃肠瘘，可能有必要暂停给药、调整剂量或停药（参见**【用法用量】**）。

非胃肠瘘

接受仑伐替尼治疗的患者中，瘘发生风险可能增加。在临床试验和上市后经验中观察到涉及胃或肠以外的身体部位的瘘形成或扩大病例（例如气管瘘、气管-食管瘘、食管瘘、皮肤瘘、女性生殖道瘘）。此外，有或没有明确证据证明为支气管胸膜瘘的气胸已有报告。一些关于发生瘘和气胸的报道与肿瘤消退或坏死有关。既往手术和放疗可能是促成风险因素。肺转移也可能增加气胸的风险。瘘患者中不应开始仑伐替尼治疗，以免恶化。食管瘘或气管支气管瘘及任何4级瘘患者应永久停用仑伐替尼（参见**【用法用量】**）；有关采用暂停给药或减小剂量来管理其他事件的信息有限，但在某些情况下观察到恶化，应谨慎。与同类别的其他药物一样，仑伐替尼可能对伤口愈合过程产生不利影响。

QT间期延长

与安慰剂治疗患者相比，仑伐替尼治疗患者中报告的QT/QTc间期延长发生率更高（参见**【不良反应】**）。应当在基线时和治疗期间定期监测所有患者的心电图，并特别关注有先天性长QT综合征、充血性心力衰竭、缓慢型心律失常的患者，以及接受已知延长QT间期的药物包括Ia和III类抗心律失常药的患者。若QT间期延长大于500ms，则应暂停仑伐替尼。当QTc间期延长缓解至≤480ms或基线时，应以减小的剂量重新开始仑伐替尼治疗。

电解质紊乱（例如低钾血症、低钙血症或低镁血症）可增加QT间期延长的风险，因此在开始治疗之前应对所有患者的电解质异常进行监测和纠正。治疗期间应考虑定期监测心电图和电解质（镁、钾和钙）。应至少每月监测血钙水平，并在仑伐替尼治疗期间根据需要更换钙剂。应根据严重程度、是否存在心电图变化和低钙血症的持续性按需进行仑伐替尼的暂停给药或剂量调整。

腹泻

仑伐替尼治疗患者频繁报告了腹泻，该事件通常发生在治疗早期（参见**【不良反应】**）。应立即进行腹泻的医学管理，以防止脱水。如果在进行了治疗的情况下4级腹泻仍持续存在，则应停用仑伐替尼。

促甲状腺激素抑制受损/甲状腺功能障碍

仑伐替尼治疗患者中已有甲状腺功能减退症的报告（参见**【不良反应】**）。应在仑伐替尼治疗开始前及治疗期间定期监测甲状腺功能。甲状腺功能减退症应根据标准医学实践进行治疗，以维持甲状腺功能正常。

仑伐替尼会损害外源性甲状腺抑制（参见**【不良反应】**）。应定期监测促甲状腺激素（TSH）水平，并根据患者的治疗目标调整甲状腺激素给药以达到适当的TSH水平。

伤口愈合并发症

尚未实施仑伐替尼对伤口愈合影响的正式研究。接受仑伐替尼治疗的患者中已有伤口愈合延迟的报告。接受大型外科手术的患者应考虑暂停仑伐替尼治疗。关于大型外科手术后仑伐替尼再次用药的时机，临床经验有限。因此，应基于对伤口愈合良好的临床判断，以决定是否在大型外科手术后重新使用仑伐替尼。

颌骨骨坏死（ONJ）

已观察到使用仑伐替尼会出现颌骨骨坏死（ONJ）事件。创伤性牙科手术也是发生ONJ的一个已确定风险因素。在开始使用仑伐替尼治疗之前，应考虑进行口腔牙科检查和适当的预防性牙科检查。仑伐替尼治疗期间应建议患者定期进行牙科检查和保持口腔卫生习惯。如可能，应避免在仑伐替尼治疗期间进行创伤性牙科手术。正在接受与ONJ相关的药物（例如双膦酸盐和地舒单抗）治疗的患者应谨慎使用本品。

胚胎-胎儿毒性

根据其作用机制和动物生殖研究毒性数据，妊娠女性服用仑伐替尼时可能会对胎儿造成伤害。在动物生殖研究中，于大鼠及兔器官形成时期经口给予剂量低于推荐临床剂量的仑伐替尼可导致胚胎毒性、胎仔毒性和致畸性。

应告知妊娠女性其对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在仑伐替尼治疗期间和末次剂量后至少30天内采取有效的避孕措施。（参见**【药理毒理】**）

特殊人群

对除高加索人或亚洲人以外种族的患者以及≥75岁患者的研究有限。考虑到亚洲人、老年患者、女性患者、肝肾功能受损患者对仑伐替尼的耐受性降低，这些患者中应谨慎使用仑伐替尼（参见【不良反应】）。

没有关于索拉非尼或其他抗癌治疗后立即使用仑伐替尼的数据，除非治疗之间有足够的洗脱期，否则可能存在累加毒性的潜在风险。临床试验中的最短洗脱期为4周。

对驾驶和操作机器能力的影响

由于有副作用（例如疲乏和头晕），仑伐替尼对驾驶和操作机器能力有轻微影响。出现上述症状的患者在驾驶或操作机器时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

在仑伐替尼治疗期间以及治疗结束后至少一个月内，有生育能力的女性应避免妊娠并采取高效避孕措施。目前尚不清楚仑伐替尼是否会降低激素类避孕药的有效性，因此使用口服激素类避孕药的女性应增加屏障避孕法。

妊娠

目前没有妊娠期妇女使用仑伐替尼的数据。仑伐替尼在大鼠和兔中给药时有胚胎毒性和致畸性（参见**【药理毒理】**）。

妊娠期间不应使用仑伐替尼，除非明确必要并且认真考虑了母亲的需求和对胎儿的风险。

哺乳

仑伐替尼是否分泌至人乳中尚未知。仑伐替尼及其代谢产物可分泌至大鼠乳汁中（参见**【药理毒理】**）。由于无法排除对新生儿或婴儿的风险，因此，哺乳期间禁用仑伐替尼，并且在停药一周以后再开始哺乳。（参见**【禁忌】**）。

生育力

在人体中的作用尚未知。然而，在大鼠、犬和猴中观察到睾丸和卵巢毒性（参见**【药理毒理】**）。在有生育能力的男性和女性中可能会损害生育力。

【儿童用药】

目前尚无甲磺酸仑伐替尼用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据，不建议服用本品。

【老年用药】

无需根据年龄调整起始剂量。关于年龄≥75岁患者的研究数据有限。

【药物相互作用】

其他药品对仑伐替尼的影响

化疗药物

仑伐替尼、卡铂和紫杉醇合并用药对这3种药物中任何一种的药代动力学均无显著影响。

仑伐替尼对其他药品的影响

一项在癌症患者中开展的药物-药物相互作用（DDI）的临床研究表明，在服用仑伐替尼的情况下，咪达唑仑（一种敏感的CYP3A和Pgp底物）的血药浓度没有改变。因此，仑伐替尼与其他CYP3A4/Pgp底物之间不存在明显的药物-药物相互作用。

口服避孕药

目前尚不清楚仑伐替尼是否会降低激素类避孕药的有效性，因此使用口服激素类避孕药的女性应增加屏障避孕法（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【药物过量】

临床研究中使用的仑伐替尼最高剂量为每日32mg和40mg。在临床试验中还发生了意外用药错误，导致40至48mg单次给药。在这些剂量下最常观察到的药物不良反应为高血压、恶心、腹泻、疲乏、口腔炎、蛋白尿、头痛和掌跖红肿综合征加重。还有单次给予6至10倍推荐日剂量的仑伐替尼用药过量的报道，这些病例的不良反应与仑伐替尼已知的安全性特征一致（即肾衰竭和心力衰竭）。

症状和管理

对于仑伐替尼用药过量，无特效解毒剂。在怀疑用药过量的情况下，应停用仑伐替尼，并按需给予适当的支持疗法。

【药理毒理】

药理作用

仑伐替尼是一种酪氨酸激酶受体（RTK）抑制剂，可抑制血管内皮生长因子（VEGF）受体VEGFR1（FLT1）、VEGFR2（KDR）和VEGFR3（FLT4）的激酶活性，另外还可抑制其它促血管生成和肿瘤发生通路相关的RTK，包括成纤维细胞生长因子（FGF），受体FGFR1、2、3和4，血小板衍生生长因子（PDGF）受体PDGFRα、KIT和RET。仑伐替尼与依维莫司联合用药体外可抑制人内皮细胞增殖、血管形成、VEGF信号通路，体内可降低人肾细胞癌荷瘤小鼠的肿瘤体积，联合用药的抗血管生成与抗肿瘤活性大于单药使用。

毒理研究

遗传毒性

甲磺酸仑伐替尼Ames试验、小鼠淋巴瘤试验与体内大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

仑伐替尼未进行生育力研究，但大鼠、猴、犬重复给药毒性研究显示，仑伐替尼对生育力有潜在影响，当仑伐替尼暴露量约为人体推荐剂量暴露量的0.02～0.09倍时，雄犬可见睾丸生精上皮细胞数过少、附睾中可见脱落的生精上皮细胞。当仑伐替尼在猴与大鼠体内的暴露量（AUC）分别为临床使用剂量（24mg）暴露量的0.2～0.8倍、10～44倍时，猴与大鼠中可见卵巢卵泡闭锁。当仑伐替尼在猴体内暴露量低于临床使用剂量（24mg）暴露量时，可见月经次数减少。

胚胎/胎仔发育毒性研究：大鼠和兔于器官形成期经口给予低于人推荐剂量的仑伐替尼可引起胚胎毒性、胎仔毒性与致畸作用。妊娠大鼠于器官形成期每日经口给予甲磺酸仑伐替尼≧0.3mg/kg（按体表面积计算约为人推荐剂量的0.14倍），可见剂量相关性的胎仔体重降低、骨化延迟，胎仔外观（颅顶部水肿及尾部畸形）、骨骼与内脏异常。甲磺酸仑伐替尼1.0mg/kg/天（按体表面积计算约为人推荐剂量的0.5倍）可见着床后丢失率≧80%。妊娠兔于器官形成期每日经口给予甲磺酸仑伐替尼≧0.03mg/kg（按体表面积计算约为人用剂量24mg的0.03倍），可见胎仔外观（短尾）、内脏（食管后锁骨下动脉）与骨骼异常。甲磺酸仑伐替尼0.03mg/kg/天可引起着床后丢失率增加，包括1只胎仔死亡。仑伐替尼0.5mg/kg/天（按体表面积计算约为人用剂量24mg的0.5倍）可使兔流产，引起约1/3妊娠兔晚期流产。

仑伐替尼及其代谢产物可分泌至大鼠乳汁中。哺乳期SD大鼠经口给予放射性标记的仑伐替尼，乳汁中与仑伐替尼相关的放射性约为母体血浆中的放射性的2倍。

幼年动物毒性

出生后21天（约为人2岁）的幼年大鼠连续8周每日经口给予甲磺酸仑伐替尼，剂量≥2mg/kg（约为人推荐剂量AUC的1.2～5倍）可引起生长延迟（体重增长、摄食量、股骨与胫骨的宽度与/或长度降低）、身体发育的二次延迟及生殖器官发育不成熟。经4周恢复期后，股骨与胫骨长度持续降低。虽然幼年大鼠的毒性出现于较早期的给药时间点（包括所有剂量下均可见牙齿损伤、10mg/kg/天剂量下因原发性十二指肠损伤导致死亡），但幼年大鼠与成年大鼠具有相似的毒性特征。

致癌性

仑伐替尼未进行致癌性研究。

【药代动力学】

已经在健康成年受试者以及肝功能不全、肾功能不全和实体瘤成年受试者中研究了仑伐替尼的药动学参数。

吸收

口服给药后，仑伐替尼被快速吸收，通常在给药后1至4小时观察到t_{max}。食物不影响吸收程度，但可减缓吸收速度。当与食物同服时，健康受试者的血浆浓度达峰时间延迟2小时。尚未确定人体中的绝对生物利用度；然而，物料平衡研究数据表明其大约为85%。仑伐替尼在犬（70.4%）和猴（78.4%）中表现出良好的经口给药生物利用度。

分布

仑伐替尼与人血浆蛋白的体外结合率较高，范围为98%-99%（0.3-30μg/mL，甲磺酸盐）。主要与白蛋白结合，与α1-酸性糖蛋白和γ-球蛋白轻度结合。

在体外，仑伐替尼血液-血浆浓度比的范围为0.589 - 0.608（0.1–10μg/mL，甲磺酸盐）。

仑伐替尼是P-gp和BCRP的一种底物。仑伐替尼并非OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K或胆盐输出泵（BSEP）的底物。

在患者中，首剂量的中位表观分布容积（Vz/F）范围为50.5L至92L，在3.2mg至32mg剂量组中基本一致。类似的中位稳态表观分布容积（Vz/Fss）也基本一致，范围为43.2 L至121 L。

生物转化

在体外研究中证实细胞色素P4503A4是参与P450-介导的仑伐替尼代谢的主要（>80%）亚型。然而，体内数据表明，非P450介导的通路贡献了仑伐替尼总体代谢的很大一部分。因此，在体内，CYP3A4的诱导剂和抑制剂对仑伐替尼暴露量有轻微影响（参见【药物相互作用】）。

在人肝微粒体中，脱甲基化形式的仑伐替尼（M2）为主要的代谢产物。人粪便中的主要代谢产物是M2’和M3’，分别由M2和仑伐替尼在醛氧化酶的作用下形成。

在给药24小时内采集的血浆样本中，仑伐替尼占血浆放射色谱图中放射性的97%，而M2代谢产物占另外的2.5%。根据$AUC_{(0-inf)}$，仑伐替尼分别占血浆和血液中总放射性的60%和64%。

来自人体物料平衡/排泄研究的数据表明仑伐替尼在人体中广泛代谢。经鉴别，人体中的主要代谢途径为经醛氧化酶氧化、经CYP3A4脱甲基化、谷胱甘肽与O-芳基（氯苯基基团）消除部分结合以及这三种途径并存，之后进行进一步生物转化（例如葡萄糖醛酸化、谷胱甘肽部分水解、半胱氨酸部分降解、半胱氨酰甘氨酸分子内重排以及半胱氨酸与随后二聚物结合）。这些体内代谢途径与采用人体生物材料进行的体外研究中提供的数据一致。

体外转运蛋白研究

对于以下转运蛋白，OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OCT2和BSEP，基于截止值IC_{50}>50X$C_{max非结合}$，未发现临床抑制作用。

仑伐替尼对P-gp介导的以及乳腺癌耐药蛋白（BCRP）介导的转运有轻微抑制或无抑制作用。相似地，没有观察到对P-gp mRNA表达的诱导。

仑伐替尼对OATP1B3和MATE2-K表现出轻微抑制或无抑制作用。仑伐替尼对MATE1有微弱抑制作用。人肝细胞液中，仑伐替尼不抑制醛氧化酶活性。

消除

本品血浆浓度达峰后，血浆浓度呈双指数下降。仑伐替尼的平均终末指数半衰期约为28小时。

给予6例实体瘤患者放射性标记的仑伐替尼后，约2/3和1/4的放射性标记物分别经粪便和尿液消除。M3代谢产物是排泄物中的主要形式（~17%的剂量），其次是M2'（~11%的剂量）和M2'（~4.4%的剂量）。

线性/非线性

剂量比例和蓄积

在接受单剂和多剂每日一次仑伐替尼给药的实体瘤患者中，仑伐替尼暴露量（C_{max}和AUC）随着给药剂量的增加（3.2至32mg每日一次）呈正比例升高。

本品在稳态下，在体内蓄积极轻微，超出这个范围，中位蓄积指数（Rac）范围为0.96（20mg）至1.54 （6.4mg）。

特殊人群

肝功能不全

在6例轻度和中度肝功能不全（分别为Child-Pugh A和Child-Pugh B）受试者中，评价了单剂10mg给药后仑伐替尼的药动学。在6例重度肝功能不全（Child-Pugh C）受试者中，评价了5mg剂量的药动学。8例健康、人口学特征匹配的受试者作为对照组，接受了10mg剂量。

在轻度、中度和重度肝功能不全受试者中，仑伐替尼暴露量（根据剂量校正的AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}数据）分别为正常受试者的119%、107%和180%。已经确定肝功能不全受试者血浆中的血浆蛋白结合与匹配的健康受试者中的相似，且未观察到浓度依赖。关于给药建议，参见【用法用量】。

没有关于中度肝功能不全（Child-Pugh B）的足够数据（仅3例患者），而重度肝功能不全（Child Pugh C）HCC患者中无可用数据。仑伐替尼主要通过肝脏消除，并且该类患者人群中的暴露可能会增加。

在轻度、中度和重度肝功能不全以及肝功能正常受试者中，中位半衰期相近，范围为26小时至31小时。所有治疗组中，排泄至尿液中的仑伐替尼剂量百分比均偏低（所有治疗组中均<2.16%）。

肾功能不全

在6例轻度、中度和重度肾功能不全受试者中评价了单剂24mg给药后仑伐替尼的药代动力学， 8例健康、人口学特征匹配的受试者作为对照。未对终末期肾病受试者进行研究。

在轻度、中度和重度肾功能不全受试者中，仑伐替尼暴露量（根据AUC_{0-inf}数据）分别为正常受试者的101%、90%和122%。已经确定肾功能不全受试者血浆中的血浆蛋白结合与匹配的健康受试者中的相似，且未观察到浓度依赖。关于给药建议，参见【用法用量】。

年龄、性别、体重和人种

根据接受至24mg仑伐替尼每日一次治疗的患者的群体药动学分析，年龄、性别、体重和人种（日本人vs.其他，高加索人vs.其他）对清除率均无显著影响（参见【用法用量】）。

儿童患者

尚未对儿童患者进行研究。

【贮藏】不超过30°C保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶；30粒/瓶。

【有效期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH10352021

【批准文号】国药准字H20213638

【上市许可持有人】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
注册地址：南京经济技术开发区惠欧路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　　址：www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
生产地址：南京经济技术开发区惠欧路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　　址：www.njcttq.com

南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.