

Sunitix使用说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：肝毒性

在临床研究和上市后的临床应用中观察到患者发生肝毒性反应，肝毒性可能是重度的，有报告致死病例。（详见“注意事项”）

【药品名称】

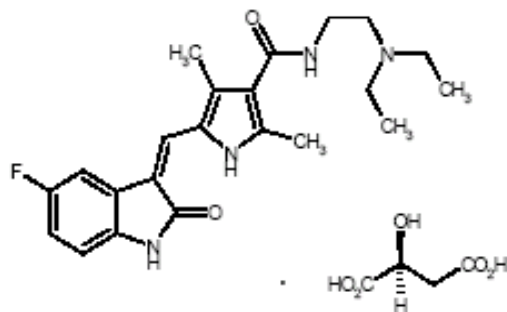
通用名： 苹果酸舒尼替尼胶囊
商品名： Sunitix[®]
英文名： Sunitinib Malate Capsules

【成份】

本品主要成份及其化学名称为：

(Z)-N-[2-(二乙氨基)乙基-5-[(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-3H-吡咯-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-3-氨甲酰-1H-吡咯]苹果酸盐

其结构式为：



分子式： $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量： 532.6

辅料名称： 甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮（K-25）和硬脂酸镁

【适应症】

- 1) 不能手术的晚期肾细胞癌（RCC）
- 2) 甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）
- 3) 不可切除的，转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤（pNET）成年患者。本品作为一线治疗的经验有限。

【规格】

(1) 12.5 mg; (2) 25 mg; (3) 50 mg

【用法用量】

本品治疗胃肠间质瘤和晚期肾细胞癌的推荐剂量是50 mg，每日一次，口服，服药4周，停药2周(4/2给药方案)。

对于胰腺神经内分泌瘤，本品推荐剂量为37.5 mg，口服，每日一次，连续服药，无停药期。

与食物同服或不同服均可。

剂量调整

安全性和耐受性

对于胃肠间质瘤和转移性肾细胞癌，根据患者个体的安全性和耐受性，以 12.5 mg 为梯度单位逐步调整剂量。每日最高剂量不超过 75 mg，最低剂量为 25 mg。

对于胰腺神经内分泌瘤，根据患者个体的安全性和耐受性，以 12.5 mg 为梯度单位逐步调整剂量。在 3 期临床试验中使用的最大剂量为每日 50 mg。

根据患者个体的安全性和耐受性情况可能需要中断治疗。

CYP3A4强抑制剂（如酮康唑）可增加本品的血浆浓度。建议合并用药时选择对此类酶没有或抑制作用最小的药物。如果必须与CYP3A4强抑制剂合并使用，应考虑降低本品的剂量，最小可至37.5 mg，每日一次(胃肠间质瘤和肾细胞癌)，25 mg，每日一次（胰腺神经内分泌瘤）（见【药物相互作用】）。

CYP3A4诱导剂（如利福平）可降低本品的血浆浓度。建议合并用药时选择对此类酶没有或诱导作用最小的药物。如果必须与CYP3A4诱导剂合并使用，应考虑增加本品的剂量，最大剂量不应超过87.5 mg，每日一次(胃肠间质瘤和肾细胞癌)，62.5 mg，每日一次（胰腺神经内分泌瘤）。如果增加本品剂量，应仔细监测患者的毒性反应（见【药物相互作用】）。

【不良反应】

由于各个临床研究的情况不尽相同，直接比较两种药物在不同临床研究中的不良反应发生率是不恰当的，临床研究中的不良反应发生率也可能与临床实践中的情况有所不同。

欧美支持本品上市的关键临床研究的安全性数据：

下列数据来自660例受试者，其中胃肠间质瘤（GIST）双盲、安慰剂对照研究（见【临床研究】）中的受试者有202例，晚期肾细胞癌（RCC）阳性药物对照研究（见【临床研究】）中的受试者有375例，胰腺神经内分泌瘤（pNET）安慰剂对照研究（见【临床研究】）中的受试者有83例。舒尼替尼治疗胃肠间质瘤和肾细胞癌受试者的治疗方案为起始剂量50 mg，每日一次，口服，服药4周，停药2周（4/2方案）。胰腺神经内分泌瘤受试者的治疗方案为起始剂量37.5 mg，口服，每日一次，连续给药，无停药期。

胃肠间质瘤（GIST）、晚期肾细胞癌（RCC）或胰腺神经内分泌瘤（pNET）受试者最常见的不良反应（≥20%）是疲劳、乏力、发热、腹泻、恶心、粘膜炎/口腔炎、呕吐、消化不良、腹痛、便秘、高血压、外周水肿、皮疹、手足综合征、皮肤褪色、皮肤干燥、毛发颜色改变、味觉改变、头痛、背痛、关节疼痛、肢端疼痛、咳嗽、呼吸困难、厌食和出血。关于潜在严重的不良反应：肝毒性、左心室功能障碍、QT间期延长、出血、高血压、甲状腺功能不全、肾上腺功能的讨论见【注意事项】。胃肠间质瘤（GIST）、晚期肾细胞癌（RCC）和胰腺神经内分泌瘤（pNET）研究中发生的其他不良反应如下。

胃肠间质瘤（GIST）研究A中的不良反应

双盲研究中受试者的中位治疗持续时间，截至中期分析舒尼替尼组为2个周期（平均为3.0个周期，范围为1~9个周期），安慰剂组为1个周期（平均为1.8个周期，范围为1~6个周期）。舒尼替尼组23例（11%）受试者发生了剂量减低，安慰剂组无受试者发生剂量减低。

舒尼替尼组和安慰剂组分别有59例（29%）受试者和31例（30%）受试者发生治疗中断；分别有7%和6%的受试者因治疗相关的非致死性不良反应而导致永久性停药。

在试验的双盲治疗期，两个研究组治疗后出现的大部分不良反应严重程度为1级和2级。舒尼替尼组和安慰剂组报告的治疗后出现的3级或4级不良反应发生率分别为56%和51%。表1比较了两组受试者治疗后出现的常见的（发生率≥10%）不良反应发生率，舒尼替尼组的发生率较高。

表 1. 在试验的双盲治疗期，研究 A 中舒尼替尼组和安慰剂组 GIST 受试者治疗后出现的不良反应列表（发生率≥10%）*

不良反应	GIST n (%)			
	舒尼替尼 (n=202)		安慰剂 (n=102)	
	所有级别	3/4 级	所有级别	3/4 级
所有		114 (56)		52 (51)
胃肠道				
腹泻	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
粘膜/口腔炎	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
便秘	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)
心脏				
高血压	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)
皮肤				
皮肤褪色	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
皮疹	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)
手足综合征	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
神经系统				
味觉改变	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
肌肉骨骼系统				
肌痛/肢痛	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
代谢/营养				
厌食 ^a	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
乏力	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

不良事件通用术语标准(CTCAE),版本 3.0。

^a包括食欲下降。

在试验的双盲治疗期，舒尼替尼组和安慰剂组分别有12例（6%）受试者和3例（3%）受试者发生非粘膜/口腔炎性的口腔疼痛；分别有15例（7%）受试者和4例（4%）受试者发生发色改变；分别有10例（5%）受试者和2例（2%）受试者发生脱发。

表2列出了常见的治疗后出现的实验室检查异常（发生率≥10%）。

表 2. 在试验的双盲治疗期, 研究 A 中舒尼替尼组或安慰剂组 GIST 受试者出现的实验室检查异常 (发生率≥10%)*

实验室检查	GIST n (%)			
	舒尼替尼 (n=202)		安慰剂 (n=102)	
	所有级别	3/4 级 ^a	所有级别	3/4 级 ^b
所有		68 (34)		22 (22)
胃肠道				
AST / ALT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)
脂肪酶	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)
碱性磷酸酶	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)
淀粉酶	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)
总胆红素	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)
间接胆红素	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
心脏				
LVEF 下降	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
肾脏/代谢				
肌酐	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
血钾下降	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
血钠升高	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
血液学				
中性粒细胞	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
淋巴细胞	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
血小板	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)
血红蛋白	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)

LVEF=左室射血分数。

* 不良事件通用术语标准 (CTCAE), 版本 3.0。

^a 舒尼替尼组受试者4级实验室检查异常包括碱性磷酸酶 (1%), 脂肪酶 (2%), 肌酐 (1%), 血钾下降 (1%), 中性粒细胞 (2%), 血红蛋白 (2%)和血小板 (1%)。

^b 安慰剂组受试者4级实验室检查异常包括淀粉酶 (1%),脂肪酶 (1%)和血红蛋白 (2%)。

中期分析后, 该试验揭盲。安慰剂组受试者有机会接受开放的舒尼替尼治疗 (参见【**临床研究**】)。对 241 例随机分至舒尼替尼组的受试者, 包括 139 例同时在双盲期和开放期都接受舒尼替尼治疗, 舒尼替尼中位治疗时间为 6 个周期 (平均数 8.5, 范围 1~44)。对 255 例最终接受开放期舒尼替尼治疗的受试者, 中位治疗期从结束双盲期开始计算为 6 个周期 (平均数 7.8, 范围 1~37)。共有 118 例 (46%) 受试者需要中断治疗, 72 例 (28%) 受试者需要减低剂量。20% 受试者由于出现治疗后不良反应从而永久性停药。开放期接受舒尼替尼治疗受试者最常见的 3 或 4 级药物相关不良反应为疲劳 (10%)、高血压 (8%)、乏力 (5%)、腹泻 (5%)、手足综合征 (5%)、恶心 (4%)、腹痛 (3%)、厌食 (3%)、粘膜炎 (2%)、呕吐 (2%)、甲状腺功能减退 (2%)。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌 (RCC) 研究中的不良反应

晚期肾细胞癌 (RCC) 研究中, 实际接受治疗的受试者共 735 例, 舒尼替尼组 375 例, IFN- α 组 360 例。舒尼替尼组和 IFN- α 组的中位治疗持续时间分别是 11.1 个月 (范围: 0.4~46.1 个月) 和 4.1 个月 (范围: 0.1~45.6 个月)。舒尼替尼组和 IFN- α 组分别有 202 例 (54%) 和 141 例 (39%) 受试者发生治疗中断。舒尼替尼组和 IFN- α 组分别有 194 例 (52%) 和 98 例 (27%) 受试者需要减低剂量。舒尼替尼组和 IFN- α 组分别有 20% 和 23% 的受试者因治疗后出现的不良反应而导致永久性停药。大部分治疗后出现的不良反应均为 1 或 2 级。舒尼替尼组和 IFN- α 组治疗后分别有 77% 和 55% 的受试者报告有 3 或 4 级的不良反应。表 3 比较了舒尼替尼组和 IFN- α 组治疗后常见的 ($\geq 10\%$) 不良反应。

表 3. 接受舒尼替尼或 IFN- α 治疗的 RCC 受试者出现的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）*

不良反应	初治的 RCC n (%)			
	舒尼替尼 (n=375)		IFN- α (n=360)	
	所有级别	3/4 级 ^a	所有级别	3/4 级 ^b
所有	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
全身性				
疲劳	233 (62)	55 (15)	202 (56)	54 (15)
乏力	96 (26)	42 (11)	81 (22)	21 (6)
发热	84 (22)	3 (1)	134 (37)	1 (<1)
体重减轻	60 (16)	1 (<1)	60 (17)	3 (1)
寒战	53 (14)	3 (1)	111 (31)	0 (0)
胸痛	50 (13)	7 (2)	24 (7)	3 (1)
流感样疾病	18 (5)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
胃肠道				
腹泻	246 (66)	37 (10)	76 (21)	1 (<1)
恶心	216 (58)	21 (6)	147 (41)	6 (2)
粘膜炎症/口腔炎	178 (47)	13 (3)	19 (5)	2 (<1)
呕吐	148 (39)	19 (5)	62 (17)	4 (1)
消化不良	128 (34)	8 (2)	16 (4)	0 (0)
腹痛 ^c	113 (30)	20 (5)	42 (12)	5 (1)
便秘	85 (23)	4 (1)	49 (14)	1 (<1)
口干	50 (13)	0 (0)	27 (7)	1 (<1)
GERD/返流性食道炎	47 (12)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)
胃肠胀气	52 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
口痛	54 (14)	2 (<1)	2 (1)	0 (0)
舌痛	40 (11)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
痔疮	38 (10)	0 (0)	6 (2)	0 (0)
心脏				
高血压	127 (34)	50 (13)	13 (4)	1 (<1)
外周水肿	91 (24)	7 (2)	17 (5)	2 (1)
射血分数降低	61 (16)	10 (3)	19 (5)	6 (2)
皮肤				
皮疹	109 (29)	6 (2)	39 (11)	1 (<1)
手足综合征	108 (29)	32 (8)	3 (1)	0 (0)
皮肤褪色/皮肤发黄	94 (25)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
皮肤干燥	85 (23)	1 (<1)	26 (7)	0 (0)
发色改变	75 (20)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
脱发	51 (14)	0 (0)	34 (9)	0 (0)
红斑	46 (12)	2 (<1)	5 (1)	0 (0)
瘙痒	44 (12)	1 (<1)	24 (7)	1 (<1)
神经系统				
味觉改变 ^d	178 (47)	1 (<1)	54 (15)	0 (0)
头痛	86 (23)	4 (1)	69 (19)	0 (0)
头晕	43 (11)	2 (<1)	50 (14)	2 (1)
肌肉骨骼				
背痛	105 (28)	19 (5)	52 (14)	7 (2)
关节痛	111 (30)	10 (3)	69 (19)	4 (1)
肢端疼痛/肢体不适	150 (40)	19 (5)	107 (30)	7 (2)
内分泌				
甲状腺功能减退	61 (16)	6 (2)	3 (1)	0 (0)
呼吸系统				
咳嗽	100 (27)	3 (1)	51 (14)	1 (<1)
呼吸困难	99 (26)	24 (6)	71 (20)	15 (4)
鼻咽炎	54 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
口咽痛	51 (14)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
上呼吸道感染	43 (11)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
代谢/营养				
厌食 ^e	182 (48)	11 (3)	153 (42)	7 (2)
出血/出血				
所有部位出血	140 (37)	16 (4) ^f	35 (10)	3 (1)

不良反应	初治的 RCC n (%)			
	舒尼替尼 (n=375)		IFN- α (n=360)	
	所有级别	3/4 级 ^a	所有级别	3/4 级 ^b
精神				
失眠	57 (15)	3 (<1)	37 (10)	0 (0)
抑郁 ^c	40 (11)	0 (0)	51 (14)	5 (1)

* 不良事件通用术语标准(CTCAE),版本 3.0。

a 舒尼替尼组 4 级不良反应包括背痛 (1%), 关节痛 (<1%), 呼吸困难 (<1%), 乏力 (<1%), 疲劳 (<1%), 肢痛 (<1%) 和皮疹 (<1%)。

b IFN- α 组 4 级不良反应包括呼吸困难 (1%), 疲劳 (1%), 腹痛 (1%) 和抑郁 (<1%)。

c 包括腰肋疼痛。

d 包括味觉丧失, 味觉减退和味觉障碍。

e 包括食欲减退。

f 包括 1 例 5 级胃出血。

g 包括抑郁情绪。

表 4 列出了治疗后出现的 3/4 级实验室检查异常。

表 4. 接受舒尼替尼或 IFN- α 治疗的初治 RCC 受试者治疗后出现的实验室检查异常 (发生率 $\geq 10\%$)

实验室检查	既往从未治疗的 RCC n (%)			
	舒尼替尼 (n=375)		IFN- α (n=360)	
	所有级别*	3/4 级 ^a	所有级别*	3/4 级 ^b
胃肠道				
AST	211 (56)	6 (2)	136 (38)	8 (2)
ALT	192 (51)	10 (3)	144 (40)	9 (2)
脂肪酶	211 (56)	69 (18)	165 (46)	29 (8)
碱性磷酸酶	171 (46)	7 (2)	132 (37)	6 (2)
淀粉酶	130 (35)	22 (6)	114 (32)	12 (3)
总胆红素	75 (20)	3 (1)	8 (2)	0 (0)
间接胆红素	49 (13)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
肾脏/代谢				
肌酐	262 (70)	2 (<1)	183 (51)	1 (<1)
肌酸激酶	183 (49)	9 (2)	40 (11)	4 (1)
尿酸	173 (46)	54 (14)	119 (33)	29 (8)
血钙下降	156 (42)	4 (1)	145 (40)	4 (1)
血磷	116 (31)	22 (6)	87 (24)	23 (6)
白蛋白	106 (28)	4 (1)	72 (20)	0 (0)
血糖升高	86 (23)	21 (6)	55 (15)	22 (6)
血钠下降	75 (20)	31 (8)	55 (15)	13 (4)
血糖下降	65 (17)	0 (0)	43 (12)	1 (<1)
血钾升高	61 (16)	13 (3)	61 (17)	15 (4)
血钙升高	50 (13)	2 (<1)	35 (10)	5 (1)
血钾下降	49 (13)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
血钠升高	48 (13)	0 (0)	38 (10)	0 (0)
血液学				
中性粒细胞	289 (77)	65 (17)	178 (49)	31 (9)
血红蛋白	298 (79)	29 (8)	250 (69)	18 (5)
血小板	255 (68)	35 (9)	85 (24)	2 (1)
淋巴细胞	256 (68)	66 (18)	245 (68)	93 (26)
白细胞	293 (78)	29 (8)	202 (56)	8 (2)

* 不良事件通用术语标准(CTCAE),版本 3.0。

^a 舒尼替尼组受试者 4 级实验室检查异常包括尿酸 (14%), 脂肪酶 (3%), 中性粒细胞 (2%), 淋巴细胞 (2%), 血红蛋白 (2%), 血小板 (1%), 淀粉酶 (1%), ALT (<1%), 肌酸激酶 (<1%), 肌酐 (<1%), 血糖升高 (<1%), 血钙下降 (<1%), 血磷 (<1%), 血钾升高 (<1%) 和血钠下降 (<1%)。

^b IFN- α 组受试者 4 级实验室检查异常包括尿酸 (8%), 淋巴细胞 (2%), 脂肪酶 (1%), 中性粒细胞 (1%), 淀粉酶 (<1%), 血钙升高 (<1%), 血糖下降 (<1%), 血钾升高 (<1%) 和血红蛋白 (<1%)。

胰腺神经内分泌瘤 3 期试验中的不良反应

舒尼替尼组治疗中位时间为 139 天 (范围 13~532 天), 安慰剂组为 113 天 (范围 1~614 天)。舒尼替尼组 19 例受试者 (23%) 和安慰剂组 4 例 (5%) 受试者持续用药 >1 年。25 例舒

尼替尼组受试者（30%）和10例安慰剂组受试者（12%）发生停药。26例（31%）舒尼替尼组受试者和9例（11%）安慰剂组受试者减低剂量。由于不良反应引起的停药率在舒尼替尼组和安慰剂组分别为22%和17%。

两个治疗组中的大多治疗相关不良反应为1或2级。舒尼替尼组和安慰剂组分别有54%和50%的受试者报告有3或4级的治疗相关不良反应。表5比较了舒尼替尼治疗组中常见的（≥10%）且相对于安慰剂治疗组较高的治疗相关不良反应的发生率。

表 5. 舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌瘤的 3 期临床试验中常见（≥10%）且高于安慰剂治疗组的不良反应的发生率*

不良反应	胰腺神经内分泌瘤 n (%)			
	舒尼替尼 (n=83)		安慰剂 (n=82)	
	所有级别	3/4 级 ^a	所有级别	3/4 级
所有不良反应	82 (99)	45 (54)	78 (95)	41 (50)
全身性				
乏力	28 (34)	4 (5)	22 (27)	3 (4)
疲劳	27 (33)	4 (5)	22 (27)	7 (9)
体重减轻	13 (16)	1(1)	9 (11)	0 (0)
胃肠道				
腹泻	49 (59)	4 (5)	32 (39)	2 (2)
口腔炎/口腔综合征 ^b	40 (48)	5 (6)	15 (18)	0 (0)
恶心	37 (45)	1 (1)	24 (29)	1 (1)
呕吐	28 (34)	0 (0)	25 (31)	2 (2)
消化不良	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
腹痛 ^c	32 (39)	4 (5)	28 (34)	8 (10)
心脏				
高血压	22 (27)	8 (10)	4 (5)	1 (1)
皮肤				
发色改变	24 (29)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
手足综合征	19 (23)	5 (6)	2 (2)	0 (0)
皮疹	15 (18)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
皮肤干燥	12 (15)	0 (0)	9 (11)	0 (0)
神经系统				
味觉障碍	17 (21)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
头痛	15 (18)	0 (0)	11 (13)	1 (1)
骨骼肌肉				
关节痛	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
精神				
失眠	15 (18)	0 (0)	10 (12)	0 (0)
出血/出血				
出血事件 ^d	18 (22)	0 (0)	8 (10)	3 (4)
鼻衄	17 (21)	1 (1)	4 (5)	0 (0)

*不良事件常用术语标准(CTCAE),版本 3.0。

^a舒尼替尼组受试者 4 级不良反应包括疲劳(1%)。

^b包括阿弗他性口腔炎, 牙龈疼痛, 牙龈炎, 舌炎, 舌痛, 口腔溃疡, 口腔不适, 口腔疼痛, 舌头溃疡, 粘膜干燥, 粘膜发炎, 口干。

^c包括腹部不适、腹部疼痛和上腹疼痛。

^d包括呕血, 便血, 血肿, 咳血, 出血, 黑便和子宫出血。

表 6 提供了常见（≥10%）的治疗相关实验室检查异常数据。

表 6. 舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌瘤的 3 期试验中常见 (≥10%) 的实验室检查异常

实验室检查指标	胰腺神经内分泌瘤 n (%)					
	舒尼替尼			安慰剂		
	例数	所有等级 [*]	3/4 级 ^{*a}	例数	所有等级 [*]	3/4 级 ^{*b}
胃肠道						
AST 升高	82	59 (72)	4 (5)	80	56 (70)	2 (3)
ALT 升高	82	50 (61)	3 (4)	80	44 (55)	2 (3)
碱性磷酸酶升高	82	52 (63)	8 (10)	80	56 (70)	9 (11)
总胆红素升高	82	30 (37)	1 (1)	80	22 (28)	3 (4)
淀粉酶升高	74	15 (20)	3 (4)	74	7 (10)	1 (1)
脂肪酶升高	75	13 (17)	4 (5)	72	8 (11)	3 (4)
肾脏/代谢						
血糖升高	82	58 (71)	10 (12)	80	62 (78)	14 (18)
蛋白下降	81	33 (41)	1 (1)	79	29 (37)	1 (1)
磷下降	81	29 (36)	6 (7)	77	17 (22)	4 (5)
血钙下降	82	28 (34)	0 (0)	80	15 (19)	0 (0)
肌酐升高	82	24 (29)	2 (2)	80	27 (34)	2 (3)
血糖下降	82	22 (27)	4 (5)	80	22 (28)	4 (5)
血钾下降	82	18 (22)	2 (2)	80	12 (15)	3 (4)
血镁下降	82	17 (21)	3 (4)	80	11 (14)	0 (0)
血钾升高	52	10 (19)	0 (0)	39	4 (10)	0 (0)
	82	15 (18)	1 (1)	80	9 (11)	1 (1)
血液学						
中性粒细胞减少	82	58 (71)	13 (16)	80	13 (16)	0 (0)
血红蛋白减少	82	53 (65)	0 (0)	80	44 (55)	1 (1)
血小板减少	82	49 (60)	4 (5)	80	12 (15)	0 (0)
淋巴细胞减少	82	46 (56)	6 (7)	80	28 (35)	3 (4)

*不良事件常见术语标准 (CTCAE), 版本 3.0。

^a 舒尼替尼治疗受试者 4 级实验室检查异常包括肌酐 (4%), 脂肪酶 (4%), 血糖下降 (2%), 血糖升高 (2%), 中性粒细胞 (2%), ALT (1%), AST (1%), 血小板 (1%), 血钾升高 (1%) 和总胆红素 (1%)。

^b 安慰剂治疗受试者 4 级实验室检查异常包括肌酐 (3%), 碱性磷酸酶 (1%), 血糖升高 (1%) 和脂肪酶 (1%)。

中国人群安全性数据:

中国胃肠间质瘤受试者研究 A6181177 的安全性数据 (临床研究报告日期 2014 年 11 月 12 日)

A6181177 研究是一项单臂、开放、多中心、4 期研究, 作为批准后承诺研究, 目的在于评估苹果酸舒尼替尼作为二线治疗中国甲磺酸伊马替尼治疗后疾病进展或对甲磺酸伊马替尼不耐受的中国胃肠间质瘤 (GIST) 受试者的疗效和安全性。本研究在中国开展, 目前研究已完成。受试者服用苹果酸舒尼替尼, 50 mg, 每日一次, 连用 4 周, 停用 2 周 (4/2 方案), 6 周为一个治疗周期, 重复治疗。研究筛选了 62 例受试者, 60 例受试者入组接受治疗。

参照研究 A6181004 为舒尼替尼 GIST 全球注册研究, 为 3 期、随机、双盲、安慰剂对照研究, 比较了舒尼替尼治疗甲磺酸伊马替尼耐药或不能耐受的恶性胃肠间质瘤受试者。该研究在美国, 澳大利亚, 意大利, 英国, 法国, 新加坡, 西班牙, 加拿大, 荷兰, 比利时和瑞典进行。

苹果酸舒尼替尼在常规标准治疗中具有安全性和良好的耐受性。常见的治疗中出现的 AEs (≥10%) 均为舒尼替尼既往报道过的不良事件, 包括白细胞减少症、手足综合征、疲乏、中性粒细胞减少症、血小板计数减少、天冬氨酸氨基转移酶升高、血红蛋白减少、皮肤变色、高血压。其中多数不良事件的严重程度为 1 级或 2 级, 也有一些 ≥3 级的不良事件。研究 A6181177 中治疗相关的严重不良事件总发生率较低。研究中发生率最高的 3 种不良事件为白细胞减少症 (64.4%)、疲乏 (52.5%) 和手足综合征 (50.8%)。

同参照研究 A6181004 中的受试者比较, 舒尼替尼在 A6181177 研究中国受试者中总的安全性是相似的, 至今无非预期的不良事件发生。两个研究安全性方面的差异为: A6181177

研究的中国受试者手足综合征、疲乏和一些血液学毒性的发生率略高于西方受试者；中国受试者的胃肠道不良事件发生率低于西方受试者。两个研究的主要安全性结果总结于下表 7。

总的来说，两个研究中接受舒尼替尼治疗的受试者耐受性良好，不良事件通过中断用药、减量和/或标准治疗是可以控制的。

表7. 研究A6181177 中国受试者和研究A6181004 西方受试者之间治疗相关不良事件的比较

不良事件	A6181177 (n=59)		A6181004 (n=375)	
	所有等级 (%)	3/4 级 (%)	所有等级 (%)	3/4 级 (%)
白细胞减少	64.4	13.6	56	4
疲乏	52.5	5.1	34	10
手足综合征	50.8	10.2	13	4
中性粒细胞减少症	49.2	18.7	51	5
血小板计数减少	44.1	16.9	-	-
血红蛋白减少	39	8.5	-	-
中性粒细胞计数减少	37.3	15.3	-	-
天冬氨酸氨基转移酶升高	35.6	3.4	-	-
皮肤脱色	33.9	0	25	0
白细胞计数减少	32.2	5.1	-	-
腹泻	30.5	1.7	29	3
高血压	28.8	3.4	11	3
蛋白尿	27.1	3.4	-	-
贫血	25.4	3.4	62	4
血小板减少	25.4	8.5	40	5

中国肾细胞癌受试者研究A6181132 的安全性数据（临床研究报告日期2012 年4 月28 日）

A6181132 研究是一项单臂、开放、多中心、4 期研究，作为批准后承诺研究，目的在于评估苹果酸舒尼替尼一线治疗中国转移性肾细胞癌受试者的疗效和安全性。本研究在中国开展，目前研究已完成。受试者服用苹果酸舒尼替尼胶囊 50mg，每日一次，连用 4 周，停用 2 周（4/2 方案），6 周为一个治疗周期，重复治疗。研究入组了 105 例受试者。

参照研究 A6181034 是一项随机、开放的 3 期临床试验，比较了舒尼替尼与 α -干扰素作为转移性肾细胞癌的一线治疗的疗效。该研究在澳大利亚、巴西、加拿大、法国、德国、意大利、波兰、俄罗斯、美国、英国和西班牙的研究中心进行。

A6181132 研究中有 98.1% 的受试者出现治疗后出现的不良事件。最常见的不良事件（至少 20% 受试者出现）总结于表 8。最常见的治疗后出现的不良事件为手足综合征、白细胞计数减少和疲乏。

同 A6181034 研究中的受试者比较，舒尼替尼在 A6181132 研究中国受试者中总的安全性特征同参照研究相似，至今无非预期的不良事件发生。总的来说，安全性结果同 A6181034 研究具有可比性，但也有不同；A6181132 研究中的同治疗相关的严重不良事件发生率较低，为 12.4%，A6181034 研究为 23.7%。腹泻和疲乏是在两个研究中都是较常见的 AE，发生率都较高。在 A6181132 研究中发生率为前 3 位的 AEs 分别是：手足综合征（63.8%），白细胞计数减少（52.4%）和疲乏（51.4%）。A6181034 研究中发生率为前 3 位的 AEs 分别是：腹泻（65.6%），疲乏（62.4%）和恶心（57.6%）。

总的来说，两个研究中接受舒尼替尼治疗的受试者耐受性良好，不良事件通过中断用药、减量和/或标准治疗是可以控制的。

表8.研究A6181132 中国受试者和研究A6181034 西方受试者之间治疗相关不良事件的比较*

不良事件	A6181132 (n=105)		A6181034 (n=375)	
	所有等级 (%)	3/4级 (%)	所有等级 (%)	3/4级 (%)
手足综合征	63.8	23.8	28.8	8.5
白细胞计数减少	52.4	8.6	10.7	3.5
疲乏	51.4	6.7	62.1	14.7

血小板计数减少	51.4	21.9	19.2	9.1
腹泻	48.6	6.7	12	2.4
食欲减退	42.9	4.8	18.7	10.9
中性粒细胞计数减少	39.0	14.3	21.6	8.5
高血压	37.1	7.6	30.4	1.3
血红蛋白减少	37.1	10.5	46.4	0.3
口腔溃疡	28.6	1.9	10.7	3.5
味觉障碍	27.6	0	29.1	1.6
白细胞减少症	27.6	1.9	-	-
皮疹	26.7	4.8	16.3	1.6
血促甲状腺激素增高	24.8	1.9	10.7	3.5
甲状腺功能降低	24.8	0	62.1	14.7

*来自研究A6181132的临床研究报告（2012年4月28日）及研究A6181034的临床研究报告（2009年5月5日）。

静脉血栓事件

在治疗的双盲期，胃肠间质瘤（GIST）研究A中舒尼替尼组有7例（3%）受试者出现静脉血栓事件，其中5例受试者为3级深静脉血栓事件（DVT），2例为1或2级。7例受试者中的4例在第一次观察到深静脉血栓后中断治疗。安慰剂组无静脉血栓事件。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中，13例（3%）接受舒尼替尼治疗的受试者报告了静脉血栓事件，其中7例（2%）为肺栓塞（1例为2级，6例为4级），另外6例（2%）受试者出现了深静脉血栓事件（3例为3级）。1例受试者因肺栓塞退出舒尼替尼的研究；2例受试者因肺栓塞，1例受试者因深静脉血栓事件暂停用药。在IFN- α 组中，6例

（2%）受试者出现静脉血栓，其中1例（<1%）为3级深静脉血栓事件，另5例（1%）受试者为肺栓塞（全部为4级）。

接受舒尼替尼治疗的胰腺神经内分泌瘤受试者有1例（1%）发生静脉血栓事件，而安慰剂组受试者中有5例（6%）。舒尼替尼组受试者为2级血栓。安慰剂组受试者有2例发生深静脉血栓事件，其中1例为3级；2例发生肺栓塞，1例为3级；1例为4级；1例发生3级颈静脉栓塞。

可逆性大脑后部白质脑病综合征（RPLS）

罕见痫性发作和有放射影像学证据的可逆性大脑后部白质脑病综合征（RPLS）（<1%），部分为致死性。痫性发作和有RPLS相关症状/体征的受试者，如出现高血压、头痛、警觉下降、精神功能改变和视力丧失（包括皮质性盲）应先进行医学处理，包括控制血压，并建议暂时停用本品。此后，可根据医生的判断考虑恢复治疗。

胰腺和肝功能

如果受试者出现胰腺炎或肝功能衰竭的症状，应停止本品的治疗。在既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）受试者中，观察到舒尼替尼组和IFN- α 组分别有5例（1%）和1例（<1%）受试者出现胰腺炎。胰腺神经内分泌瘤受试者中，舒尼替尼组和安慰剂组分别观察到1例受试者出现胰腺炎。在经本品治疗的受试者中观察到肝中毒（详见**黑框警告**及**【注意事项】**）。

肝胆异常

少见：胆囊炎，尤其非结石胆囊炎。

实验室检查

常见：尿酸升高。

上市后经验

舒尼替尼批准使用后发现如下不良反应，由于这些反应是由一组数目不确定的人群自发报告，因此不可能确切分析他们发生的频率，或确定和药物暴露之间的因果关系。

血液和淋巴系统异常：血栓微血管病；血小板减少症相关的出血事件*。推荐暂停舒尼替尼使用；经治疗后在医师指导下可考虑恢复用药。

免疫系统异常：超敏反应，包含血管性水肿。

感染和侵袭：严重感染（伴随或不伴随中性粒细胞减少）*，包括会阴在内的坏死性筋膜炎*。接受舒尼替尼治疗的患者最常见的感染包括呼吸道感染（如，肺炎、支气管炎）-常见、尿道感染-常见、皮肤感染（如，蜂窝织炎）-常见、脓毒血症/感染性休克-少见、及脓肿（如，口腔、生殖器、肛门直肠、皮肤、肢体、内脏）-常见。感染可能是细菌性（如，腹腔内感染、骨髓炎）-常见、病毒性（如，鼻咽炎，口腔疱疹）-常见、或真菌性（如口腔、食道念珠菌感染）-常见。

代谢和营养状况异常：肿瘤溶解综合征*（详见【**注意事项**】）。血糖降低已在舒尼替尼治疗中报道，在某些情况下有临床症状。

骨骼肌肉和结缔组织异常：瘻管形成，有时与肿瘤坏死和/或消退*相关；下颌骨坏死(ONJ)（详见【**注意事项**】）；肌病和/或横纹肌溶解症，伴随或不伴随急性肾衰*。发现肌中毒症状或体征的患者，应接受药物治疗。

肾脏和泌尿系统异常：肾功能损伤和/或肾衰*；蛋白尿；少数肾病综合征。推荐进行基线尿分析，监控患者蛋白尿出现或加重。对中度到重度蛋白尿患者持续舒尼替尼治疗的安全性，尚未系统评估。对肾病综合征患者，终止舒尼替尼治疗。

呼吸系统异常：肺栓塞*（详见【**注意事项**】）。

皮肤和皮下组织异常：坏疽性脓皮病，包含去激发阳性；多形性红斑和 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) -罕见。

血管异常：动脉血栓栓塞事件*。最常见的事件包括脑血管意外、短暂性脑缺血发作及脑梗。除了潜在的恶性病和年龄 ≥65 岁以外，与动脉血栓栓塞事件相关的风险因素还包括高血压、糖尿病和既往血栓栓塞病。

出血事件：肺、胃肠道、肿瘤、泌尿道和脑出血。

神经系统异常：味觉异常，包括味觉丧失。

内分泌异常：临床研究及上市后用药曾报告罕见甲状腺机能亢进，部分随后出现甲状腺机能低下；甲状腺炎-少见。

心脏异常：心肌病*、心肌缺血^{a*}、心肌梗死^{b*}。

胃肠道异常：食管炎-常见。

*包含一些致死性。

^a急性冠状动脉综合征、心绞痛、不稳定心绞痛，冠状动脉阻塞，心肌缺血。

^b急性心肌梗死、心肌梗死、无症状性心肌梗死。

儿童患者

已在 35 例患有难治性实体瘤的儿童和青年患者（2-21 岁）中进行了一项口服舒尼替尼的 1 期剂量递增研究，入组的大多数患者的初步诊断为脑肿瘤。所有研究参与者都出现药物不良反应，且在既往暴露于蒽环类药物或心脏辐射的患者中，大多数为严重不良反应（毒性等级 ≥3），并包含心脏毒性。与既往未暴露于心脏辐射和蒽环类药物的儿童患者相比，既往发生暴露的儿童患者出现心脏药物不良反应的风险更高。由于出现剂量限制性毒性，因此该患者人群的舒尼替尼最大耐受剂量尚未确定。在既往未暴露于蒽环类药物或心脏辐射的儿童患者中，最常见的不良反应为胃肠道毒性、中性粒细胞减少、疲劳和 ALT 升高。

根据一项群体药代动力学（PK）和药代动力学/药效学（PK/PD）分析，与接受 50 mg/

天（4/2 给药方案）治疗的胃肠道间质瘤成人患者相比，剂量为 25 mg/m²/天（4/2 给药方案）的舒尼替尼预计在胃肠道间质瘤儿童患者（6-11 和 12-17 岁）中的血浆药物暴露量相当，且随后的安全性和疗效也相当。

【禁忌】

对本品或药物的非活性成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

尚缺乏充分的中国人群临床研究数据，建议在有本品使用经验的医生指导下使用。

皮肤和组织

皮肤退色是在临床试验中报告的一种很常见的不良反应，可能因活性物质的颜色（黄色）造成。应告知受试者，使用舒尼替尼治疗期间还可能出现头发或皮肤脱色。其他可能的皮肤影响包括皮肤干燥、变厚或开裂以及手掌和脚底板出现水泡或偶见皮疹。

上述不良事件没有累积效应，一般情况下可逆，通常不会导致治疗终止。

需要警惕那些可导致死亡的罕见严重皮肤反应，已报道病例包括多形性红斑（EM）、疑似 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。若出现疑似 SJS, TEN, 或 EM 的症状或体征（如渐进性加重的皮疹，常合并出现水泡或黏膜损伤），应暂停舒尼替尼治疗。如果确诊 SJS 或 TEN，就必须终止舒尼替尼。疑似 EM 的病例中，在皮肤症状消退后，部分患者可耐受再次开始的较低剂量的舒尼替尼治疗；部分患者可接受舒尼替尼与皮质类固醇激素或抗组胺药的联合治疗。

肝毒性

本品具有肝毒性，可能导致肝脏功能衰竭或死亡。已在临床研究中（7/2281[0.3%]）及上市后临床应用中观察到肝脏衰竭的发生。肝脏衰竭的表现包括黄疸、氨基转移酶升高、和/或高胆红素血症伴随脑部疾病、凝血、和/或肾功能衰竭。在治疗开始前、每个治疗周期、以及临床需要时应监测肝功能（ALT, AST, 胆红素）。当出现 3 级或 4 级药物相关的肝功能不良反应时应中断用药，若无法恢复应终止治疗。当患者在随后的肝功能化验中显示肝功能指标严重下降，或出现其他的肝功能衰竭征状时，不可重新开始给药治疗。

对于本品在 ALT 或 AST > 2.5 倍 ULN 或是肝氨基转移酶 > 5.0 倍 ULN 的患者中的安全性未经确认。

心血管事件

若出现充血性心力衰竭(CHF)的临床表现，建议停止使用本品。

无充血性心力衰竭临床证据但射血分数小于 50% 以及射血分数低于基线 20% 的受试者也应停止本品治疗和/或减低剂量。

上市后曾报告心血管事件，包括心衰、心肌病、心肌缺血和心肌梗死，部分为致死性。本品应慎用于对这些事件有风险或病史的患者。接受舒尼替尼治疗的胃肠间质瘤和肾细胞癌患者中出现左心室射血分数下降的人数多于安慰剂组或 IFN- α 组。在胃肠间质瘤（GIST）的研究 A 的双盲期，舒尼替尼组和安慰剂组分别有 22/209 例（11%）受试者和 3/102 例（3%）受试者出现了治疗相关的左心室射血分数（LVEF）低于正常值下限（LLN）。舒尼替尼组 22 例 LVEF 改变的受试者中有 9 例未经处理自行恢复；5 例受试者经处理后恢复正常（1 例受试者减低剂量；4 例受试者另给予抗高血压药或利尿剂治疗）；6 例受试者结束研究但没有恢复情况的记录。此外，舒尼替尼组有 3 例（1%）受试者出现 3 级左心室收缩功能下降至 LVEF < 40%，其中 2 例受试者未接受研究药物进一步治疗即死亡。安慰剂组无受试者出现 3 级 LVEF 下降。在胃肠间质瘤（GIST）研究 A 的双盲期，两组各有 1 例受试者（舒尼替尼组 < 1%；安慰剂组为 1%）死于心力衰竭；两组各有 2 例受试者（舒尼替尼组为 1%；安慰剂组为 2%）治疗后死于心脏骤停。

在既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）受试者的研究中，舒尼替尼组和 IFN- α 组分

别 有 103/375 例（27%）和 54/360 例（15%）的受试者出现 LVEF 值低于正常值下限（LLN）；

分别有 26 例（7%）和 7 例（2%）的受试者出现 LVEF 值低于 50%，且较基线值下降 20% 以上。舒尼替尼组 4 例（1%）受试者出现左心室功能障碍，2 例（<1%）受试者诊断为充血性心衰（CHF）。

在胰腺神经内分泌瘤 3 期研究中，舒尼替尼组 83 例受试者中有 2 例（2%）报告发生心脏衰竭且导致死亡，而安慰剂组受试者无。

本品临床研究中排除了治疗前 12 个月内发生心脏事件的患者，如心肌梗死（包括严重/不稳定性心绞痛）、冠状动脉/外周动脉旁路移植术、有症状的充血性心力衰竭、脑血管意外或短暂性脑缺血发作或肺栓塞的患者。目前尚不能明确伴随上述症状的患者发展为药物相关性左心室功能障碍的风险是否会增高。建议处方医生自行权衡药物应用价值及其潜在的风险。此类患者接受本品治疗时，应仔细监测其充血性心力衰竭的临床症状和体征，也应考虑进行基线和定期 LVEF 评估。对于没有心脏危险因素的患者，应考虑进行基线射血分数的评估。

QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速

研究显示本品可延长 QT 间期，且呈剂量依赖性。QT 间期延长可能会导致室性心律失常的风险增加，包括尖端扭转型室性心动过速。接受本品治疗的患者中，观察到不到 0.1% 的患者出现尖端扭转型室性心动过速。

本品应慎用于已知有 QT 间期延长病史的患者、服用抗心律失常或可延长 QT 间期药物的患者或者有相关基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。应用本品时，应考虑在治疗期间定期监测心电图和电解质（镁和钾）。与 CYP3A4 强抑制剂合并用药时，可能会增加舒尼替尼血浆药物浓度，应慎用并考虑降低本品的剂量（见【用法和用量】）。

高血压

应对高血压患者进行血压监测，并根据需要进行标准的降压治疗。如果发生严重高血压，建议暂时停用本品，直至高血压得到控制。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中，舒尼替尼组和 IFN- α 组分别有 127/375 例（34%）和 13/360 例（4%）的受试者出现了高血压；其中 3 级高血压分别为 50/375 例（13%）和 1/360 例（<1%）。21/375 例（6%）受试者因高血压导致本品剂量降低或暂时延迟给药。4 例因高血压导致中断治疗，其中 1 例是恶性高血压受试者。

胃肠间质瘤（GIST）研究中，舒尼替尼组和安慰剂组各个级别高血压的发生情况相似。舒尼替尼组 3 级高血压为 9/202 例（4%）；安慰剂组未观察到 3 级高血压。无受试者因高血压而中断治疗。

在胰腺神经内分泌瘤（pNET）3 期研究中，22/83 例（27%）舒尼替尼组受试者和 4/82 例（5%）安慰剂组受试者发生高血压。其中 83 例舒尼替尼组胰腺神经内分泌瘤受试者中有 8 例（10%）报告 3 级高血压，而 82 例安慰剂组受试者为 1 例（1%）。7/83 例（8%）胰腺神经内分泌瘤受试者因高血压导致本品剂量降低或暂时延迟给药。1 例因高血压导致中断治疗。

无 4 级高血压的报告。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中，舒尼替尼组 32/375 例（9%）和 IFN- α 组 3/360 例（1%）受试者发生了严重高血压（收缩压 > 200 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg）。胃肠间质瘤（GIST）研究中，舒尼替尼组 8/202 例（4%）和安慰剂组 1/102 例（1%）的受试者发生了严重高血压。胰腺神经内分泌瘤研究中，舒尼替尼组 8/80 例（10%）和安慰剂组 2/76 例（3%）发生严重高血压。

出血事件

上市后报告中，曾报告出血事件，包括胃肠道、呼吸系统、肿瘤、泌尿道和脑出血，部分为致死性。

晚期肾细胞癌（RCC）研究中，舒尼替尼组140/375例（37%）和IFN- α 组35/360例（10%）受试者发生了出血事件。大部分为1级或2级；仅有1例既往未经治疗的受试者发生5级胃出血。

胃肠间质瘤（GIST）研究A的双盲期，舒尼替尼组37/202例（18%）和安慰剂组17/102例（17%）受试者发生了出血事件。两组分别有14/202例（7%）和9/102例（9%）受试者发生3或4级出血事件。此外，安慰剂组有1例受试者在治疗第2周期出现致死性胃肠道出血。

在胰腺神经内分泌瘤（pNET）3期研究中，18/83例（22%）舒尼替尼组受试者发生除鼻衄之外的出血事件，而安慰剂组为8/82例（10%）。17/83例（20%）舒尼替尼组受试者发生鼻衄，而安慰剂组为4例（5%）。胰腺神经内分泌瘤研究中，1/83例（1%）舒尼替尼组受试者发生3级鼻衄，无一例受试者发生其它3或4级出血事件。而安慰剂组受试者3/82例（4%）发生3或4级出血事件。

鼻衄是所报告的最常见的出血不良反应。晚期肾细胞癌（RCC）、胃肠间质瘤（GIST）及胰腺神经内分泌瘤（pNET）受试者中少见的出血不良反应包括直肠、牙龈、上消化道、生殖器和伤口出血。

舒尼替尼治疗的受试者中曾观察到肿瘤相关性出血。这些事件可能会突然发生，肺部肿瘤受试者可能会发生严重和危及生命的咯血或肺栓塞。对于使用舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌、胃肠间质瘤和转移性肺癌的患者，在临床试验中曾观察到肺出血病例，其中某些是致命性的，这种情况在上市后使用过程中也有报道。尚未批准本品在肺癌受试者中应用。胃肠间质瘤（GIST）的研究A中，接受本品治疗的202例受试者中有5例（3%）治疗后出现3级和4级肿瘤出血，肿瘤出血最早发生在第1个周期，最晚发生在第6个周期；其中1例肿瘤出血后未接受进一步治疗，其余4例受试者均未因肿瘤出血而停止治疗或延迟治疗。胃肠间质瘤（GIST）的研究A中，安慰剂组未观察到瘤内出血。对于这些事件的临床评估应包括连续全血细胞计数（CBCs）和体检。

胃肠道

严重且有时致死性的胃肠道并发症（包括胃肠穿孔）罕见于接受本品治疗的腹腔内肿瘤患者。

胃肠道不良事件

恶心、腹泻、口腔炎、消化不良和呕吐是最常报告的治疗相关性胃肠道不良事件。针对需要治疗的胃肠道不良事件的支持性护理可包括止吐或止泻药。

胰腺炎

在舒尼替尼临床试验中，曾报告过胰腺炎。在接受舒尼替尼治疗的各种实体瘤受试者中曾观察到血清脂肪酶和淀粉酶升高的情况。在患有各种实体瘤的受试者中，脂肪酶水平升高是暂时性的，一般情况下不伴随有胰腺炎的体征或症状。如果出现胰腺炎症状，患者应停用舒尼替尼，并接受适当的支持性护理。

甲状腺功能不全

建议进行基线甲状腺功能的实验室检查，甲状腺功能低下或亢进的患者在接受本品治疗之前应给予相应的标准治疗。所有患者应在接受本品治疗时密切监测甲状腺功能不全的症状和体征，包含甲状腺功能低下、甲状腺功能亢进和甲状腺炎。对有甲状腺功能不全症状和体征的患者应进行甲状腺功能的实验室监测，并相应给予标准治疗。

胃肠间质瘤（GIST）研究中，舒尼替尼组8例（4%）和安慰剂组1例（1%）受试者出现甲状腺功能低下。既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中，舒尼替尼组61例（16%）和IFN- α 组3例（1%）受试者出现甲状腺功能低下。胰腺神经内分泌瘤3期研究中，6/83例（7%）舒尼替尼组受试者和1/82例（1%）安慰剂组受试者报告了甲状腺功能低下的不良事件。

临床试验和上市后用经验也报道了一些甲状腺功能亢进事件，部分后续有甲状腺功能低下发生。

痫性发作

在舒尼替尼的临床研究中，具有脑转移放射学证据的受试者出现了痫性发作。此外，有极少数 (<1%) 受试者出现痫性发作和可逆性大脑后部白质脑病综合征 (RPLS) 的放射学证据，部分为致死性。如果患者痫性发作或出现符合 RPLS 的体征/症状 (如高血压、头痛、警觉下降、心理机能改变和视力丧失，包括皮质盲)，应通过医疗管理控制病症，包括控制高血压。建议暂时停用舒尼替尼；在症状缓解后，可根据主治医师的判断继续治疗。

伤口愈合

接受舒尼替尼治疗的患者曾报告出现伤口愈合缓慢。建议正在进行重大外科手术的患者暂停给药以预防该现象发生。对于重大外科手术后何时开始治疗的临床经验有限。因此应根据接受重大外科手术后患者的康复程度，由临床判断是否重新开始给药。

下颌骨坏死 (ONJ)

临床研究中罕见 ONJ，上市用药曾报告 ONJ。大部分出现 ONJ 的患者均既往或伴随双膦酸酯静脉给药，这是已确认的可能引起 ONJ 的风险因素。因此无论合并或序贯给予舒尼替尼和双膦酸酯静脉给药，均需特别注意。

侵入性牙科手术也被确认为会引起 ONJ 的风险因素。在给予舒尼替尼治疗前应考虑进行牙科检查及适当的预防性措施。既往或伴随双膦酸酯静脉给药、侵入性牙科手术的患者应避免接受舒尼替尼治疗。

肿瘤溶解综合征 (TLS)

罕见的致死性的肿瘤溶解综合征 TLS，在临床研究及上市后的应用中报道不多。接受舒尼替尼治疗前肿瘤负荷高的患者发生 TLS 的风险较高，应该严密监测，根据病情酌情用药。

血栓微血管病

在舒尼替尼单药和联合贝伐单抗用药的临床试验和上市后经验中，已有血栓微血管病 (TMA) 的报告，包括血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征，有时甚至导致肾功能衰竭或致命性。出现 TMA 的患者应终止舒尼替尼治疗。停药后已观察到 TMA 病情逆转。

肾上腺功能

对于经历应激如手术、创伤或严重感染的患者，建议医生在对本品开具处方时应监测患者的肾上腺功能的情况。

大鼠和猴的 14 天至 9 个月的重复给药的非临床研究报告舒尼替尼有肾上腺毒性，其血浆暴露量为临床研究观察到的 AUC 的 0.7 倍。肾上腺组织学变化的特征为出血、坏死、充血、肥大和炎症。临床研究中，获得了 336 例受试者的 CT/MRI 数据，这些受试者接受 1 个或多个周期舒尼替尼治疗，未发现肾上腺出血或坏死。在本品的多个临床研究中对近 400 例受试者进行了 ACTH 刺激试验，在 ACTH 刺激试验基线检查正常的受试者中，1 例受试者在治疗期间发展为持续的 ACTH 刺激试验结果异常，但无法解释其原因，可能与本品的治疗有关。另外 11 例 ACTH 刺激试验基线检查正常的受试者，末次检查结果异常，刺激后可的松峰值为 12~16.4 $\mu\text{g/dL}$ (正常值 > 18 $\mu\text{g/dL}$)。没有临床证据表明这些受试者有肾上腺功能不全。

实验室检查

接受本品治疗的患者应在每个治疗周期开始时检查全血细胞计数 (CBCs)、血小板计数、血生化 (包括血磷)。

坏死性筋膜炎

曾报告罕见的包括会阴在内的坏死性筋膜炎病例，部分为致死性。出现坏死性筋膜炎的患者应终止舒尼替尼治疗，并立即接受适当的治疗。

蛋白尿

曾有蛋白尿和肾病综合征的报道。有些病例会导致肾功能衰竭和致命性。应监控患者蛋

白尿出现或加重。治疗期间进行基线和定期尿分析，根据临床指征进行24小时的尿蛋白后续测定。对24小时的尿蛋白 $\geq 3\text{g}$ 的患者，中断舒尼替尼治疗并降低剂量。对肾病综合征患者或降低剂量后尿蛋白 $\geq 3\text{g}$ 仍重复出现的患者，终止舒尼替尼治疗。尚未系统评价中度至重度蛋白尿患者持续舒尼替尼治疗的安全性。

低血糖症

舒尼替尼已与有症状的低血糖症有关，而低血糖症可能导致意识丧失，或需要住院治疗。在临床试验中，使用舒尼替尼治疗的2%的胃肠间质瘤（GIST）和晚期肾细胞癌（RCC）患者，和约10%的胰腺神经内分泌瘤（pNET）的患者发生低血糖。对于使用舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌瘤（pNET）的患者，已存在的血糖异常并非发生在所有经历了低血糖的患者。糖尿病患者的血糖降低可能更为严重。应在舒尼替尼治疗中和停药后，定期检查血糖水平。评估是否需要调整抗糖尿病药物的剂量，以降低低血糖风险。

对驾驶和使用机器能力的影响

未进行过有关本品对驾驶或操作机械能力影响的研究。应告知患者在使用舒尼替尼治疗期间可能会头晕。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

孕妇接受舒尼替尼治疗可能会伤害胎儿。由于血管形成是胚胎和胎儿发育的关键，舒尼替尼抑制血管形成，可能对妊娠产生不良作用。在对大鼠和家兔进行的动物生殖研究中，舒尼替尼表现出了致畸性、胚胎毒性和胎儿毒性。未在孕妇中对本品进行充分的、严格对照的研究。如果患者妊娠期间使用本品或接受本品治疗期间妊娠，应告知患者药物对胎儿的潜在危害。育龄妇女接受本品治疗时应避免受孕。

在妊娠大鼠（0.3,1.5,3.0,5.0 mg/kg/日剂量）和妊娠家兔（0.5,1.5,20 mg/kg/日剂量）中评价了舒尼替尼对胚胎的影响。5 mg/kg/日剂量时（约为人推荐日剂量[RDD]AUC的5.5倍），观察到大鼠的胚胎死亡和发育异常的发生率明显增加。家兔实验中，5 mg/kg/日剂量时发现胚胎死亡发生率明显增加，当剂量 $\geq 1\text{ mg/kg/日}$ 时（约为人推荐日剂量50 mg/日时AUC的0.3倍）发现发育异常。对发育的影响包括大鼠胎仔的肋骨和椎骨的骨骼畸形发生率增加。家兔实验中，1 mg/kg/日剂量观察到唇裂，5 mg/kg/日（约为人推荐日剂量AUC的2.7倍）剂量观察到唇裂和腭裂。大鼠实验中，当剂量 $\leq 3\text{ mg/kg/日}$ 时（约为人推荐日剂量的2.3倍）未见胎仔流产或畸形。

在妊娠大鼠生产前后的发育研究中对舒尼替尼（剂量分别为0.3,1.0,3.0 mg/kg/日）进行了评估。在剂量不低于1 mg/kg/日时，母体体重增长在孕期和哺乳期下降，但当剂量未达到3 mg/kg/日（大约为患者接受推荐日剂量时AUC的2.3倍）时，未观察到母体生殖毒性。3 mg/kg/日的高剂量时，观察到雌性和雄性后代在出生时直至断奶前均出现体重下降，而雄性后代在断奶后仍出现体重下降。剂量最高为3 mg/kg/日（大约为患者接受推荐日剂量时AUC的2.3倍）时，未观察到其他发育毒性。

哺乳妇女

舒尼替尼和/或其代谢物能从大鼠乳汁泌出。给予泌乳的雌性大鼠 15 mg/kg 舒尼替尼，舒尼替尼及其代谢物大量地从乳汁中泌出，其在乳汁中的浓度高达其在血浆中浓度的12倍。但尚不知舒尼替尼及其主要活性代谢物是否从人乳汁中泌出。由于药物通常可从人乳汁中泌出，并且药物对乳儿有潜在严重不良反应，哺乳妇女接受药物治疗时，在考虑药物对母亲的重要性的同时，应权衡决定是否停止哺乳或停止治疗。

【儿童用药】

本品用于儿童患者的安全性和有效性尚未明确。

目前已有的有限数据见【不良反应】，但尚不推荐本品应用于该人群。

【老年用药】

接受本品治疗的825例胃肠间质瘤（GIST）和晚期肾细胞癌（RCC）受试者中有277例

(34%) 年龄在65岁或65岁以上。在胰腺神经内分泌瘤3期研究中, 22例(27%) 接受舒尼替尼治疗的受试者为65岁及65岁以上。未发现年轻受试者与老年受试者在安全性或有效性方面存在差异。

【药物相互作用】

CYP3A4 抑制剂: CYP3A4强抑制剂, 如酮康唑, 可增加舒尼替尼的血浆浓度。建议选择对此类酶没有或抑制作用最小的合并用药。健康志愿者服用单剂量苹果酸舒尼替尼, 同时给予CYP3A4强抑制剂(酮康唑), 可导致总体(舒尼替尼及其主要活性代谢产物)的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加49%和51%。舒尼替尼与CYP3A4酶系强抑制剂(例如: 酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、atazanavir、印地那韦、奈法唑酮、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、伏立康唑)同时应用时, 可增加舒尼替尼浓度, 葡萄柚也可增加舒尼替尼的血药浓度。如果必须与CYP3A4强抑制剂同时应用时, 需要考虑降低本品剂量(见【用量和用法】)。

CYP3A4 诱导剂: CYP3A4诱导剂, 如利福平, 可降低舒尼替尼的血浆浓度。建议选择对此类酶没有或诱导作用最小的合并用药。健康志愿者服用单剂舒尼替尼, 同时给予CYP3A4强诱导剂(利福平), 可导致总体(舒尼替尼及其主要活性代谢产物)的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别降低23%和46%。舒尼替尼与CYP3A4酶系诱导剂(例如: 地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平、利福布汀、利福喷汀、苯巴比妥、圣约翰草)同时应用时, 可降低舒尼替尼浓度。圣约翰草可能会突然降低舒尼替尼的血药浓度, 患者在接受舒尼替尼治疗时不能同时服用圣约翰草。如果必须与CYP3A4诱导剂同时应用时, 需要考虑增加本品剂量(见【用量和用法】)。

CYP抑制和诱导的体外研究: 体外研究结果表明舒尼替尼不会诱导或抑制主要的CYP酶。对人肝微粒体和肝细胞CYP亚型(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5和CYP4A9/11)的体外研究表明舒尼替尼和其活性代谢物不会与依赖这些酶代谢的药物发生有临床意义的相互作用。

【药物过量】

处理本品药物过量的方法包括一般的支持性措施。无治疗本品过量的特效解毒剂。如果有临床指征时, 应采用催吐或洗胃清除未吸收的药物。曾报告意外的药物过量事件, 这些病例或者与舒尼替尼已知的不良反应相符, 或者无不良反应。一例人为的药物过量由于摄取舒尼替尼 1500 mg 试图自杀引起, 但并无不良反应。非临床研究中在 500 mg/kg (3000 mg/m²)

/日, 最少给药 5 天即观察到大鼠死亡。在此剂量水平, 毒性反应征象包括肌肉协调障碍、摇头、活动减少、眼睛分泌物、竖毛和胃肠道不适。在更低剂量水平但更长治疗持续时间时也观察到死亡及相似的毒性反应征象。

【临床试验】

在对甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤(GIST)受试者、晚期肾细胞癌(RCC)受试者及胰腺神经内分泌瘤(p-NET)受试者中已经进行了舒尼替尼的安全性和有效性研究。

欧美支持本品上市的胃肠间质瘤(GIST)关键临床研究疗效数据

胃肠间质瘤(GIST)

研究 A

研究A是一项舒尼替尼治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤(GIST)受试者的随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心III期临床研究。研究目的是比较舒尼替尼+最佳支持治疗组与安慰剂+最佳支持治疗组的疾病进展时间(TTP)。其他目的包括无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和总生存期(OS)。该研究中受试者以2:1比例随机分配到每日一次口服50 mg舒尼替尼组或安慰剂组, 服药4周、停药2周, 6周为一个治疗周期(4/2给药方案), 直至疾病进展或因其他原因退出研究为止。受试者出现疾病进展时揭盲, 安慰剂组的受试者随后可进入开放的舒尼替尼组, 而舒尼替尼组受试者则根据研究者的判断继续接受治疗。

在既往设定的中期分析中，意向性治疗（ITT）人群共312例受试者，舒尼替尼组207例，安慰剂组105例。两组的人口学特征是均衡的，包括基线年龄（舒尼替尼组和安慰剂组<65岁的受试者分别为69%和72%）、性别（两组男性分别为64%和61%）、种族（两组白人均为88%；亚洲人5%；黑人4%；其余不详）及ECOG体力状态（两组的ECOG评分0：分别为44%和46%；ECOG评分1：分别为55%和52%；ECOG评分2：分别为1%和2%）、既往手术治疗（两组分别为94%和93%）、既往放疗（两组分别为8%和15%）。两组既往伊马替尼的治疗结果也具有可比性，均有4%的受试者不能耐受伊马替尼，分别有17%和16%的受试者在距开始治疗6个月内出现疾病进展，超过6个月以上疾病进展的受试者两组分别为78%和80%。

按计划已在149例疾病进展事件发生后进行了中期疗效和安全性分析。舒尼替尼组的研究终点（TTP）明显优于安慰剂组，具有显著性统计学意义，达到主要研究终点。疗效结果总结于表9，TTP的Kaplan-Meier 曲线见图1。

表 9. 研究 A 中 GIST 疗效结果(双盲治疗期)

疗效指标	舒尼替尼组 (n= 207)	安慰剂组 (n= 105)	P值 (log-rank 检验)	风险比 (95%CI)
疾病进展时间 ^a [中位值, 周, (95%CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001 [*]	0.33 (0.23, 0.47)
无进展生存期 ^b [中位值, 周, (95%CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4,9.9)	<0.0001 [*]	0.33 (0.24, 0.47)
客观缓解率 [% , (95%CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006 ^c	

CI=置信区间, HR=风险比, PR=部分缓解。

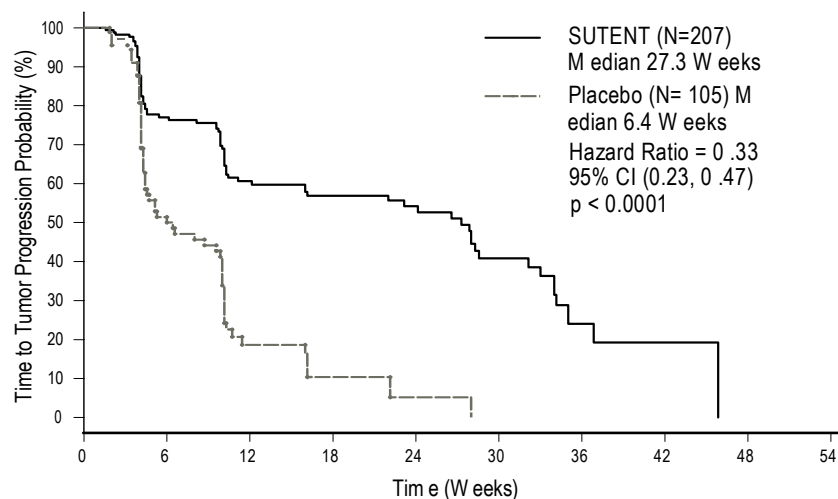
^{*} 当P值<0.00417时(O' Brien Fleming 停止边界), 则认为具有统计学意义。

^a自随机分组至疾病进展时间; 疾病进展前出现的死亡以末次影像学评价时间为截尾数据。

^b自随机分组至疾病进展或因任何原因导致的死亡的时间。

^c Pearson 卡方检验。

图 1.GIST研究A 疾病进展时间的Kaplan-Meier曲线(意向性治疗人群)



在该研究的双盲试验阶段，最终意向性治疗（ITT）人群包含随机到舒尼替尼组243例和安慰剂组118例。在中期分析达到主要研究终点后，研究揭盲，安慰剂组受试者开始接受开放的舒尼替尼治疗。共有99例最初随机到安慰剂组的受试者在该研究的开放试验阶段中接受舒尼替尼治疗。在该研究最初设定的OS最终分析中，舒尼替尼组受试者的中位OS为72.7周，安慰剂组的中位OS为64.9周[HR=0.876,95%CI (0.679, 1.129)]。

研究 B

研究B是一项在伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）受试者中进行的开放性、多中心、单组的剂量递增研究。在确定了II期推荐给药方案（4/2给药方案，50 mg，每日一次）后，该研究中55例受试者按4/2方案，50mg/日剂量接受本品治疗，其中5例受试者获得部分缓解[部分缓解率为9.1%，95%置信区间（3.0,20.0)]。

中国胃肠间质瘤（GIST）临床研究 A6181177 疗效数据（临床研究报告日期 2014年11月12日）：

在 A6181177 研究中，作为符合方案（PP）分析集，对共 58 例（96.7%）受试者进行了疗效分析；作为全分析集（FAS），对共 60 例（100.0%）受试者进行了疗效分析。

共 47 例受试者（安全性分析集中的 79.7%）发生客观进展（41 例受试者[69.5%]）或发生没有客观进展的死亡（6 例受试者，[10.2%]）。PFS 的中位时间为 46.6 周（95%CI: 33.6,

53.1）。PP 人群的 58 例受试者中共 11 例（19.0%）有客观缓解，因此 ORR（95%CI）为 19.0%（9.9~31.4）。研究期间共 50 例受试者（84.7%）死亡，其中 48 名（81.4%）因研究中疾病死亡，1 名（1.7%）因肺部感染死亡，1 名（1.7%）因胃肠道出血死亡。估计中位时间-事件

（死亡）为 111.3 周（95%CI: 75.4~167.1 周）。TTP 显示肿瘤进展事件数（%）为 40 例（67.8%）。时间-事件（肿瘤进展，TTP）估计值的中位 TTP（时间-事件[肿瘤进展]）为 47.3 周（95%CI: 34.1~59.3 周）。TTR 显示经证实的客观肿瘤缓解事件数（%）为 11 例（18.6%）。时间-事件（肿瘤缓解，TTR）中位时间估计值为 22.6 周（95%CI: 10.4~57.3 周）。

表 10. 研究 A6181177 中国受试者的疗效结果

终点指标	A6181177 舒尼替尼
中位 PFS(周)（主要终点）	46.4
ORR(%)	19
中位 OS(周)	111.3
中位TTR(周)	22.6

欧美支持本品上市的肾细胞癌（RCC）关键临床研究疗效数据：

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）

一项国际多中心、随机临床研究比较了单药舒尼替尼和IFN-α对既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）受试者的疗效和安全性。主要研究目的是比较舒尼替尼组和IFN-α组治疗受试者的无进展生存期（PFS）。其他研究终点包括客观缓解率（ORR），总生存期（OS）和安全性。750例受试者按照1:1比例随机接受舒尼替尼50mg，每日一次，4/2方案治疗，或者是IFN-α，皮下注射9MIU每周三次的治疗，直到疾病进展或其他原因退出研究。

ITT人群包括750例受试者，舒尼替尼组和IFN-α组各375例。两组的人口学特征是均衡的，包括基线年龄（舒尼替尼组和IFN-α组<65岁的受试者分别为59%和67%）、性别（两组男性分别为71%和72%）、种族（两组白人分别为94%和91%；亚洲人分别为2%和3%；黑人分别为1%和2%；剩余未报告）及ECOG体力状态（两组ECOG评分0分分别为62%和61%；

ECOG评分1分：均为38%；ECOG评分2分：分别为0和1%）、既往肾切除术治疗（两组分别为91%和89%）、既往放疗（两组均为14%）。筛选期最常见的转移部位是肺（分别为78%与80%），其次是淋巴结（分别为58%与53%）和骨骼(各为30%)。大部分受试者在基线时有2个或2个以上的转移灶（分别为80%与77%）。

结果显示本品比IFN-α治疗延长了研究终点PFS，且具有显著的统计学意义（见表11和图2）。在每个预先规定的分层因素包括LDH（>1.5ULV与≤1.5ULV），ECOG体力状态评分

(0与1分)，和既往肾切除术（有与无）的分析中，风险比均有利于舒尼替尼组。舒尼替尼组的ORR更高（见表11）。

表 11.既往未经治疗的 RCC 疗效结果（中期分析）

疗效参数	既往未经治疗的RCC			
	舒尼替尼 (n=375)	IFN- α (n=375)	P值 (log-rank test)	HR (95% CI)
无进展生存期 ^a [中位值, (周), (95% CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.000001 ^b	0.415 (0.320, 0.539)
客观缓解率 ^a [% , (95% CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001 ^c	NA

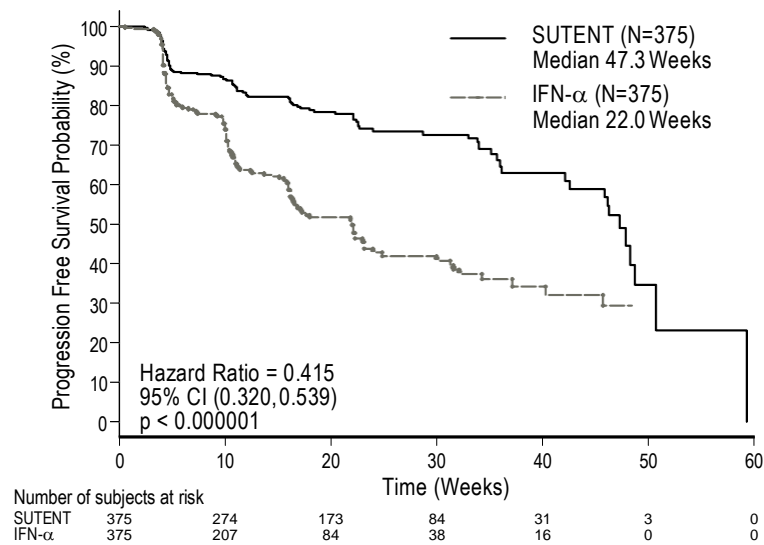
CI=置信区间, NA=不适用。

^a 盲态的中心影像学实验室评价；分析时90例受试者的扫描片尚未阅片。

^b 如果 $p < 0.0042$ （O'Brien Fleming停止边界），认为有统计学意义。

^c Pearson卡方检验。

图 2.既往未经治疗的RCC研究的PFS的Kaplan-Meier曲线（意向性治疗人群）



在该研究最初设定的OS最终分析中，舒尼替尼组与IFN- α 组的中位总生存期分别为114.6周和94.9周[HR=0.821, 95%CI: (0.673, 1.001)]。IFN- α 组中位总生存期的分析包含25例由于疾病进展而中断IFN- α 治疗并交叉使用舒尼替尼治疗的受试者，以及IFN- α 组121例（32%）受试者接受了舒尼替尼做为研究后抗癌治疗。

细胞因子治疗失败的晚期肾细胞癌（RCC）

在细胞因子治疗失败的晚期肾细胞癌（RCC）受试者中进行了舒尼替尼单药治疗的两项单组、多中心的临床研究。进入研究的受试者均为细胞因子作为基础治疗失败的受试者。研究1中对细胞因子治疗失败的定义是在一种细胞因子治疗方案治疗中或治疗完成后9个月内

（IFN- α 、白介素-2或IFN- α +白介素-2；IFN- α 单药治疗的受试者至少治疗28天），依据RECIST或WHO标准，有疾病进展的影像学证据。研究2中细胞因子治疗失败系指疾病进展或无法耐受治疗相关性毒性。两项研究的主要研究终点是客观缓解率（ORR），也评价了缓解持续时间（DR）。

研究1和研究2分别入组了106例和63例受试者，按4/2给药方案，50mg/日接受舒尼替尼的治疗。治疗持续至受试者符合退出标准或出现疾病进展。研究1和研究2之间的受试者的基线年龄、性别、人种和ECOG体力状态是可比的。两项研究中86~94%受试者为白人，65%为男性。所有研究受试者的中位年龄为57岁，年龄范围为24~87岁。所有受试者筛选时的ECOG体力状态评分<2分。

研究1和研究2受试者的恶性肿瘤病史和既往治疗史在基线时都是可比的。两项研究总受试者人群中，95%的受试者组织学上至少有透明细胞的成分。研究1的所有受试者要求组织学上有透明细胞的成分。大多数受试者既往接受过肾脏切除手术（总受试者人群的97%），研究1要求接受过肾脏切除手术的受试者才能入组。所有受试者均接受过一个疗程的细胞因子治疗。入组时81%受试者有肺转移。研究1中肝转移较常见（为27%，研究2中为16%）；而研究2中骨转移较常见（为51%，研究1为25%）。总受试者人群中52%的受试者至少有3个转移灶。两项研究均排除了已知脑转移或脑膜疾病的受试者。

研究1和2中的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DR）见表12。研究1中，中心影像学实验室评价有36例受试者获得部分缓解，客观缓解率（ORR）为34.0%（95%CI 25.0, 43.8）。研究2中经研究者评价有23例受试者获得部分缓解，客观缓解率（ORR）为36.5%（95%CI 24.7~49.6）。观察到大部分（>90%）客观疾病缓解出现在前4个治疗周期内，最晚出现在第10周期。研究1中截至到数据截止日，36例有效受试者中只有9例（25%）出现疾病进展或死亡，目前还无法准确地评价缓解持续时间（DR）。

表 12.细胞因子治疗失败的 RCC 疗效结果

疗效参数	细胞因子治疗失败的 RCC	
	研究 1 (n=106)	研究 2 (n=63)
客观缓解率 [% (95% CI)]	34.0 ^a (25.0, 43.8)	36.5 ^b (24.7, 49.6)
缓解持续时间 [中位值, 周 (95% CI)]	* (42.0, **)	54 ^b (34.3, 70.1)

CI=置信区间, NA=不适用。

* 中位缓解持续时间尚未达到。

**数据尚未成熟，无法得到置信区间的上限值。

^a 盲态的中心影像学实验室评价。

^b 研究者评价。

中国晚期/转移性肾细胞癌（MRCC）A6181132 临床研究疗效数据（临床研究报告日期 2012年4月28日）：

该研究的主要疗效终点为无进展生存期（PFS）。至数据分析时，分析了 105 例受试

者，其中 54 例受试者（安全性分析集中的 51.4%）出现客观进展（51 例受试者[48.6%]）或者无进展的死亡（3 例受试者， [2.9%]）。中位 PFS 时间为 61.7 周(95%CI: 45.1, 106.3)。

次要疗效终点包括 ORR、临床获益率、总体生存期和生存率。

中位 OS 时间为 133.4 周(95%CI: 94.1, NC)。1 年生存率为 72.0%（95%CI: 62.3, 79.7）。

总体客观缓解率（ORR）由研究者判定。103 例受试者包括在 PP 人群中。其中 31 例受试者（30.1%）获得 PR，1 例受试者（<1%）获得 CR。因此，ORR 为 31.1%（95% CI: 22.3, 40.9）。

临床获益率（CBR）在符合方案分析集中分析。CBR（确认的 CR，确认的 PR 或最佳的疗效为疾病稳定，从治疗开始稳定时间持续≥24 周）为 60.2%（95% CI: 50.1, 69.7）。

表 13. 研究 A6181132 中国受试者的疗效结果

终点指标	A6181132 舒尼替尼
中位 PFS(周)（主要终点）	61.7
ORR(%)	31.1
中位 OS(周)	133.4
CBR (%)	60.2

欧美支持胰腺神经内分泌瘤适应症的关键性临床研究疗效数据

3 期研究

该临床研究是一项舒尼替尼单药治疗不可切除的胰腺神经内分泌瘤受试者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床研究。受试者须在之前 12 个月内发生有记录的、按照实体瘤疗效评价标准（RECIST）定义的疾病进展，受试者随机（1: 1）分配至安慰剂组（85 例）或者舒尼替尼组（86 例）接受每天 37.5mg 药物治疗，连续给药，无停药期。主要研究目的为对比舒尼替尼组受试者和安慰剂组受试者的无进展生存期（PFS）。其他研究终点包括总生存期（OS），客观缓解率(ORR)，受试者报告的结果(PRO)以及安全性。此研究中允许使用生长抑素类似物。

舒尼替尼组和安慰剂组受试者的人口统计学特征相似。此外，49%的舒尼替尼组受试者和 52%的安慰剂组受试者为非功能性肿瘤，且两组受试者中有 92%发生了肝转移。66%的舒尼替尼组受试者和 72%安慰剂组受试者既往曾接受系统治疗。此外，35%的舒尼替尼组受试者和 38%的安慰剂组受试者曾接受生长抑素类似物治疗。受试者持续接受治疗直至疾病进展或退出研究。一旦疾病进展，或研究结束，受试者将参加另外的扩展研究继续接受舒尼替尼治疗。其中安慰剂组的 85 例患者中，共 59 例（69.4 %）在出现疾病进展，或研究结束时揭盲后换用开放标签的舒尼替尼。扩展研究中随访 5 年后观察的总生存率显示风险比为 0.730（95% CI: 0.504, 1.057）。

按照独立数据监查委员会的建议，本研究在预定的中期分析之前便提前终止。这可能会导致高估了对无进展生存期的影响。研究员和独立评估均发现，舒尼替尼较安慰剂在研究终点无进展生存期具有显著的有临床意义的优势。在所评估的所有基线水平特征亚组中均观察到舒尼替尼的风险比更佳。研究结束时，总生存期数据尚不成熟[相比安慰剂组 NR(95% CI: 15.5, NR)，舒尼替尼组为 20.6 个月(95%CI: 20.6, NR)，风险比为0.409（95%CI: 0.187, 0.894），p 值= 0.0204]。舒尼替尼组有 9 例受试者死亡，而安慰剂组有 21 例受试者死亡。疗效结果总结于表 14，无进展生存期和总生存期的 Kaplan - Meier 曲线见图 3 和图 4。

表 14. 胰腺神经内分泌瘤 3 期临床研究的疗效结果

疗效参数	舒尼替尼 (n=86)	安慰剂 (n=85)	P 值	风险比 (95%CI)
无进展生存期[中位, (月) (95%CI)]	10.2 (7.4, 16.9)	5.4 (3.4, 6.0)	0.000146 ^a	0.427 (0.271, 0.673)
总生存期[随访五年] [中位, (月) (95%CI)]	38.6 (25.6, 56.4)	29.1 (16.4, 36.8)	0.0940 ^a	0.730 (0.504, 1.057)
客观缓解率[%, (95%CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066 ^b	NA

CI=置信区间, HR=风险比, NA=不适用。

^a 双侧未分层log-rank 检验。

^b Fisher's 精确检验。

图 3. 胰腺神经内分泌瘤 3 期临床研究中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

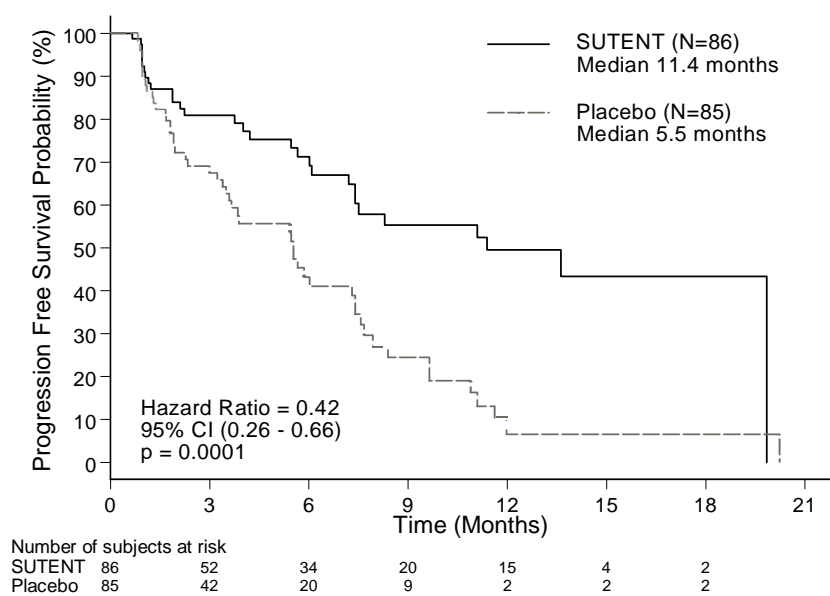
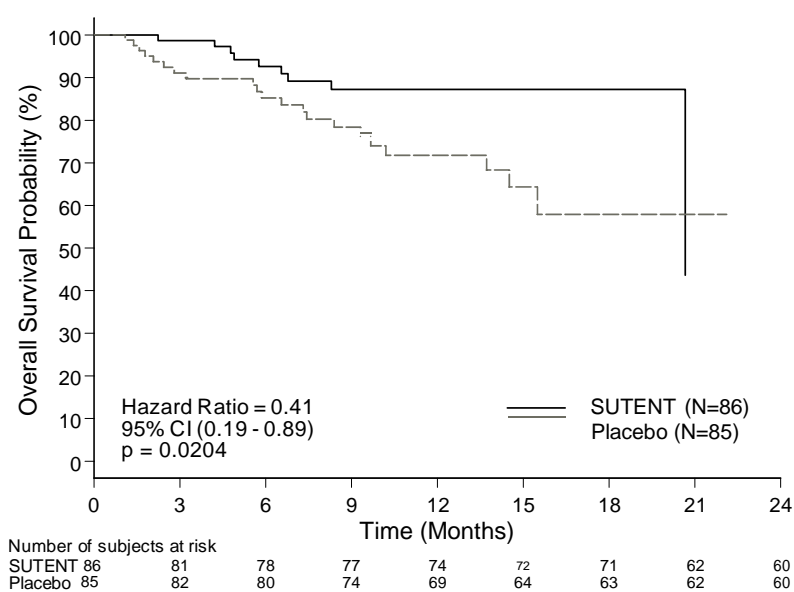


图 4. 胰腺神经内分泌瘤 3 期临床研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



2 期研究

一项开放的多中心 2 期临床研究评估了舒尼替尼单药治疗进展期不可切除的神经内分泌瘤受试者的疗效和安全性[50 mg，每日一次，给药 4 周，停药 2 周（4/2 方案）]。在 66 例胰岛细胞瘤亚组受试者中观察到 17% 的客观缓解率。

目前尚缺乏中国胰腺神经内分泌瘤受试者使用本品的安全有效性数据。

【药理毒理】

药理作用

苹果酸舒尼替尼是一种能抑制多个受体酪氨酸激酶（RTK）的小分子，其中某些受体酪氨酸激酶参与肿瘤生长、病理性血管形成和肿瘤转移的过程。通过对舒尼替尼抑制各种激酶（80 多种激酶）的活性进行评价，证明舒尼替尼可抑制血小板衍生生长因子受体（PDGFR α 和 PDGFR β ）、血管内皮生长因子受体（VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3）、干细胞因子受体（KIT）、Fms 样酪氨酸激酶-3（FLT3）、1 型集落刺激因子受体（CSF-1R）和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子受体（RET）。生化和细胞测定证实舒尼替尼能抑制这些受体酪氨酸激酶（RTK）的活性，并在细胞增殖测定中证明了舒尼替尼的抑制作用。生化和细胞测定表明主要代谢物与舒尼替尼活性相似。

在表达受体酪氨酸激酶靶点的肿瘤模型的体内试验中，舒尼替尼能抑制多个受体酪氨酸激酶（PDGFR β 、VEGFR2、KIT）的磷酸化进程；在某些动物肿瘤模型中显示出抑制肿瘤生长或导致肿瘤消退，和/或抑制肿瘤转移的作用。体外实验结果表明苹果酸舒尼替尼能抑制靶向受体酪氨酸激酶（PDGFR、RET 或 KIT）表达失调的肿瘤细胞生长，体内试验结果表明其能抑制 PDGFR β -和 VEGFR2-依赖的肿瘤血管形成。

毒理研究

重复给药毒性：一项 3 个月的猴重复给药试验（2,6,12 mg/kg/日剂量）研究了药物对雌性生殖系统的影响，12 mg/kg/日剂量（约为推荐人用日剂量[RDD]的 AUC 的 5.1 倍）观察到卵巢变化（卵泡发育下降）；在 ≥ 2 mg/kg/日剂量（约为推荐人用日剂量[RDD]的 AUC 的 0.4 倍）观察到子宫变化（子宫内膜萎缩）。在一项 9 个月的猴重复给药研究中，6 mg/kg/日剂量时除阴道萎缩外，还对子宫和卵巢有影响（每日给药 0.3, 1.5 和 6 mg/kg/日剂量，连续给药 28 天，停药 14 天，6 mg/kg/日剂量产生的平均 AUC 约为推荐人用日剂量[RDD] AUC 的 0.8 倍）。3 个月的研究中未明确无毒性效应水平；9 个月的研究中无毒性效应剂量水平为 1.5 mg/kg/日。

生殖毒性：虽然舒尼替尼不影响大鼠的生育能力，但可能损害人的生育能力。雌性大鼠每天给药 ≤ 5.0 mg/kg/日剂量未发现生殖毒性（0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/日剂量，给药 21 天直至妊娠第 7 天，5 mg/kg/日剂量产生的平均 AUC 约是推荐人用日剂量[RDD] AUC 的 5 倍），然而在 5.0 mg/kg 剂量水平观察到明显的胚胎致死性毒性。雄性大鼠在与未用药的雌性大鼠交配前，接受了 58 天剂量为 1、3 或 10 mg/kg/日的舒尼替尼，未发现生殖毒性。舒尼替尼剂量 ≤ 10 mg/kg/日时，对生育能力、交配、受孕指数和精子检查（形态、精子数和活动度）都没有影响（10 mg/kg 剂量产生的平均 AUC 约为推荐人用日剂量[RDD] 50 mg/日的 AUC 的 25.8 倍）。

对生长板开放的猕猴给予 ≥ 3 个月的舒尼替尼（3 个月剂量，2,6,12 mg/kg/日剂量；8 个周期剂量，0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/日剂量），根据系统暴露（AUC）推算，剂量大于人用日推荐剂量的 0.4 倍，观察到长骨体生长板的发育不良。对发育的大鼠连续给予 3 个月（1.5, 5.0 和 15.0 mg/kg）或 5 个治疗周期（0.3, 1.5 和 6.0 mg/kg/日）的舒尼替尼，在剂量 ≥ 5 mg/kg（根据 AUC 计算，约为 RDD 的 10 倍）水平，观察到骨骼异常包括股骨的骺软骨增厚，胫骨骨折增加。此外，在 > 5 mg/kg 的大鼠实验中观察到龋齿发生率增加。长骨体生长部发育不良的发生率和严重程度与剂量相关，停止治疗可以逆转，但牙齿除外。猴连续治疗 3 个月的实验中未观察到无毒性效应剂量水平，但当间断治疗 8 个周期时无毒性效应剂量水平为 1.5 mg/kg/日。大鼠实验骨骼的无毒性效应剂量水平为 ≤ 2 mg/kg/日。

遗传毒性和致癌性：在两种动物中进行了评估舒尼替尼致癌作用：rasH2 转基因小鼠和斯普拉格-杜勒大鼠。这两种动物产生了相似的阳性结果。对舒尼替尼进行了系列的体外遗传毒性试验（细菌突变[Ames 试验]、人淋巴细胞染色体畸变）和一项大鼠体内骨髓微核试验，舒尼替尼未引起遗传损害。尽管未对舒尼替尼的致癌作用进行研究，但给予 rasH2 转基因鼠舒尼替尼 0, 10, 25, 75 或 200 mg/kg/日，连续 28 天或 6 个月时， ≥ 25 mg/kg 的剂量下观察到胃

十二指肠癌,血管肉瘤发病率增加,和/或胃粘膜增生。在rasH2转基因小鼠中进行每天8 mg/kg的剂量用药后(不低于人推荐日剂量[RDD]AUC的0.7倍)未观察到增生性改变。转基因小鼠rasH2中使用舒尼替尼1和6个月治疗后所观察到的致癌作用与人体的关系尚不清楚。类似地,在一项为期2年的大鼠致癌研究中,以28天为周期给药,随后是7天的停药期,依此重复,结果在剂量低至1mg/kg/日(大约为患者接受推荐日剂量50 mg/日时AUC的0.9倍)时发现十二指肠癌。3 mg/kg/日(大约为患者接受推荐日剂量50 mg/日时AUC的7.8倍)的高剂量时,发现十二指肠肿瘤发病率增加,并伴有胃粘膜细胞增生以及嗜铬细胞瘤和肾上腺增生发病率增加。对舒尼替尼进行了系列的体外遗传毒性试验(细菌突变[艾姆斯氏试验]、人淋巴细胞染色体畸变)和一项大鼠体内骨髓微核试验,舒尼替尼未引起遗传损害。

【药代动力学】

尚缺乏中国人群的药代动力学研究数据,以下均为来自国外的人体药代动力学研究数据。

已在135例健康志愿者和266例实体瘤受试者中评价了舒尼替尼和苹果酸舒尼替尼的药代动力学。

吸收、分布、代谢和排泄

一般在口服给药后6~12小时(T_{max})舒尼替尼达到最大血浆浓度(C_{max})。进食对舒尼替尼生物利用度无影响。与食物同服或不同服均可。

体外实验表明舒尼替尼及其主要活性代谢物的人血浆蛋白结合率分别为95%和90%,在100~4000 ng/ml 范围内无浓度依赖。舒尼替尼的表观分布容积(V_d/F)为2230L。在25~100 mg的剂量范围内,血浆药时曲线下面积(AUC)和最大血浆浓度(C_{max})随剂量成比例增加。

舒尼替尼主要由细胞色素P450 CYP3A4代谢,产生的主要活性代谢物被CYP3A4进一步代谢。其主要活性代谢物占总暴露量的23~37%。主要通过粪便排泄。在一项 $[^{14}C]$ 标记的舒尼替尼质量平衡的人体试验中,剂量的61%是通过粪便排出,而肾脏排泄的药物和代谢物约占剂量的16%。舒尼替尼和主要活性代谢物在血浆、尿和粪便中发现的主要药物相关成分,分别代表了合并标本中的91.5%、86.4%和73.8%的放射活性。尿和粪便中能检测到次要代谢物,但在血浆中一般未能发现。总口服清除率(CL/F)为34~62升/小时,受试者间的变异系数为40%。

健康志愿者口服单剂量舒尼替尼后,舒尼替尼和主要活性代谢物的终末半衰期分别为40~60小时和80~110小时。每日重复给药后,舒尼替尼蓄积3~4倍,而其代谢物蓄积7~10倍,在10~14天内舒尼替尼和主要活性代谢物达稳态浓度。第14天血浆舒尼替尼和主要活性代谢物的总浓度为62.9~101 ng/ml。每日重复给药或按治疗方案重复周期给药,未发现舒尼替尼和主要活性代谢物的药代动力学有明显的变化。

受试的健康志愿者和实体瘤受试者的药代动力学相似,包括胃肠间质瘤(GIST)和晚期/转移性肾细胞癌(RCC)受试者。

特殊群体

群体药代动力学分析的人口学数据表明年龄、体重、肌酐清除率、人种、性别或ECOG体力状态评分对舒尼替尼或其活性代谢物的药代动力学没有临床相关性影响。

肝功能不全

Child-Pugh A级或Child-Pugh B级肝功能损害的患者接受舒尼替尼治疗无需调整初始剂量。舒尼替尼及其主要代谢产物主要由肝脏代谢。与肝功能正常的受试者相比,单剂舒尼替尼在轻度(Child-Pugh A级)或中度(Child-Pugh B级)肝功能损害的受试者中系统暴露量是相似的。未在重度(Child-Pugh C级)肝功能损害患者进行研究。在癌症患者中进行的临床研究排除了ALT或AST >2.5倍ULN,或因肝转移ALT或AST >5.0倍ULN的患者。

肾功能不全

与肾功能正常($CL_{Cr}>80$ ml/分钟)的受试者相比, 单剂舒尼替尼在重度肾功能损害($CL_{Cr}<30$ ml/分钟)的受试者中系统暴露量是相似的。

轻度、中度及重度肾功能损害的患者接受舒尼替尼治疗无需调整初始剂量。后续剂量调整应基于患者安全性及耐受性见【剂量调整】。血液透析的末期肾病患者(ESRD)无需调整初始剂量。舒尼替尼在血液透析的末期肾病患者中暴露量比肾功能正常的患者低47%。因此, 后续剂量可能需根据患者的安全性和耐受性逐步比初始剂量增加一倍。

种族

PK 研究 RTKC-0511-009 在新加坡进行, 受试者为 14 例亚裔(包括 11 例中国人)和 13 例西方人的健康男性志愿者。舒尼替尼单独或者联合酮康唑给药后, 亚洲人平均的舒尼替尼和其代谢产物的暴露(C_{max} 、 AUC_{0-last} 和 $AUC_{0-\infty}$)高于西方人, 但是酮康唑对两组 PK 参数的影响程度相似, 提示亚洲人和西方人代谢相似。药物暴露较高与体重有关, 对体重标准化后的 CL_{PO} 数值进行比较的结果表明, 在同一治疗期间, 两个种族之间平均 CL_{PO} 数值没有显著性差异(舒尼替尼单药治疗, $P=0.091$; 联合酮康唑治疗 $P=0.353$)。

【贮藏】

保存于 $25^{\circ}C$; 允许范围为 $15\sim 30^{\circ}C$

【包装】

- 1) 瓶装
包装规格: 28粒/瓶;
- 2) 铝箔/PVC/Aclar水泡眼包装
包装规格: 6粒/盒

【有效期】

24 个月

【生产企业】

企业名称: 碧康制药股份有限公司
Beacon Pharmaceuticals Ltd.

工厂地址: 孟加拉迈门辛市巴鲁卡县卡塔里镇
Kathali, Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh