

核准日期：2007 年 10 月 30 日

修改日期：2009 年 01 月 04 日；2010 年 04 月 30 日；2010 年 10 月 22 日；2010 年 11 月 12 日；2011 年 01 月 10 日；2011 年 11 月 28 日；2012 年 07 月 09 日；2012 年 11 月 21 日；2012 年 11 月 23 日；2013 年 03 月 29 日；2013 年 11 月 08 日；2014 年 01 月 02 日；2014 年 10 月 18 日；2014 年 11 月 13 日；2014 年 12 月 29 日；2015 年 03 月 15 日；2016 年 04 月 12 日；2016 年 04 月 21 日；2016 年 09 月 06 日；2017 年 09 月 11 日；2018 年 08 月 26 日；2019 年 08 月 02 日；2020 年 08 月 17 日；2021 年 07 月 02 日；2022 年 04 月 08 日；2022 年 07 月 29 日

苹果酸舒尼替尼胶囊使用说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：肝毒性

肝毒性可能是重度的，有报告致死病例。建议监测肝功能，并根据结果中断给药、减少剂量或停用本品（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： 索坦®/SUTENT®

英文名： Sunitinib Malate Capsules

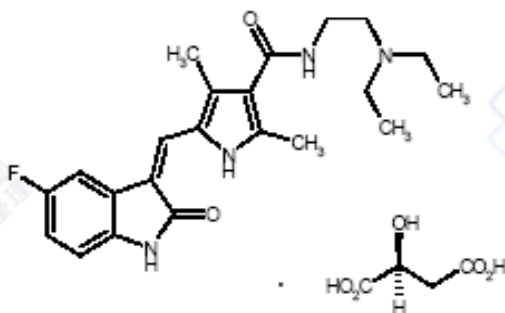
汉语拼音： Pingguosuan Shunitini JiaoNang

【成份】

本品主要成份及其化学名称为：

(Z)-N-[2-(二乙胺基)乙基-5-[(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-3H-吡啶-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

【性状】

本品为胶囊剂，内容物为黄色至橙色的颗粒。

【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。

【规格】

(1) 12.5 mg; (2) 25 mg; (3) 37.5 mg; (4) 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），直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。

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，直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。

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。

发生药物相互作用时的剂量调整

CYP3A4强抑制剂:

合并用药时应选择对此类酶没有或抑制作用最小的药物。如果无法避免本品与 CYP3A4 强抑制剂合用，应考虑降低本品剂量至下述最小剂量（见【药物相互作用】）。

- 胃肠道间质瘤（GIST）和晚期肾细胞癌（RCC）：37.5 mg，口服，每日一次，治疗方案为给药4周，停药2周（4/2给药方案）
- 胰腺神经内分泌瘤：25 mg，口服，每日一次。

CYP3A4强诱导剂:

合并用药时应选择对此类酶没有或诱导作用最小的药物。如果无法避免与CYP3A4强诱导剂合用，应考虑增加本品剂量至下述最大剂量：

- 胃肠道间质瘤（GIST）和晚期肾细胞癌（RCC）：87.5 mg，口服，每日一次，治疗方案为给药4周，停药2周（4/2给药方案）
- 胰腺神经内分泌瘤：62.5 mg，口服，每日一次。

如果增加本品剂量，应仔细监测患者的不良反应（见【药物相互作用】）。

终末期肾病 (ESRD) 血液透析患者的剂量调整

终末期肾病 (ESRD) 血液透析患者无需调整起始剂量。但考虑到与肾功能正常的患者相比暴露量有所下降，可根据安全性和耐受性将维持剂量逐渐增加至 2倍（见【药代动力学】）。

【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。

支持本品上市的关键临床研究的安全性数据:

胃肠间质瘤（GIST）、晚期肾细胞癌（RCC）或胰腺神经内分泌瘤（pNET）患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。

下列数据来自660例患者，其中胃肠间质瘤（GIST）双盲、安慰剂对照研究（见【临床研究】）中的患者有202例，晚期肾细胞癌（RCC）阳性药物对照研究（见【临床研究】）中的患者有375例，胰腺神经内分泌瘤（pNET）安慰剂对照研究（见【临床研究】）中的患者有83例。

胃肠间质瘤

研究1中评价了舒尼替尼的安全性，这是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，既往接受过GIST治疗的患者每日按照4/2给药方案接受舒尼替尼50 mg（n=202）或安慰剂（n=102）。

双盲研究中患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）。

舒尼替尼组中有7%的患者因发生不良反应而永久停药。接受舒尼替尼治疗的患者中，有11%曾减少剂量，有29%发生过给药中断的情况。

表1总结了研究1中出现的不良反应。

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

不良反应	GIST			
	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 (%)
所有不良反应	94	56	97	51
胃肠道				
腹泻	40	4	27	0
粘膜炎/口腔炎	29	1	18	2
便秘	20	0	14	2
代谢/营养				
厌食 ^a	33	1	29	5
乏力	22	5	11	3
皮肤				
皮肤褪色	30	0	23	0
皮疹	14	1	9	0
手足综合征	14	4	10	3
神经系统				
味觉改变	21	0	12	0
心脏				
高血压	15	4	11	0
肌肉骨骼系统				
肌痛/肢痛	14	1	9	1

* 不良事件通用术语标准（CTCAE），版本3.0。
缩略词：GIST=胃肠道间质瘤；N=患者人数
^a 包括食欲下降。

接受舒尼替尼治疗的患者其他临床相关不良反应包括粘膜炎/口腔炎以外的口腔疼痛 (6%)；毛发颜色改变 (7%)；脱发 (5%)。。

表2总结了研究1中的实验室检查异常。

表2. 在试验的双盲治疗期，研究1中舒尼替尼组或安慰剂组GIST患者出现的实验室检查异常（发生率≥10%）*

实验室检查异常	GIST			
	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 (%)
所有实验室检查异常		34		22
血液学				
中性粒细胞减少	53	10	4	0
淋巴细胞减少	38	0	16	0
血小板减少	38	5	4	0
血红蛋白减少	26	3	22	2
胃肠道				
AST / ALT 升高	39	2	23	1
脂肪酶升高	25	10	17	7
碱性磷酸酶升高	24	4	21	4
淀粉酶升高	17	5	12	3
总胆红素升高	16	1	8	0
间接胆红素升高	10	0	4	0
肾脏/代谢				
肌酐升高	12	1	7	0
血钾下降	12	1	4	0
血钠升高	10	0	4	1
心脏				
LVEF 下降	11	1	3	0

* 不良事件通用术语标准 (CTCAE)，版本3.0。

缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸氨基转移酶；GIST=胃肠道间质瘤；LVEF=左室射血分数；N=患者人数。

^a 舒尼替尼组患者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 安慰剂组患者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。安慰剂组患者有机会在开放期接受舒尼替尼（参见【临床研究】）。对 241 例随机分至舒尼替尼组的患者，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患者，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）。

20%接受舒尼替尼治疗的患者因发生了不良反应而永久停药。接受舒尼替尼治疗的患者中，46% 的患者发生了给药中断，28%的患者发生了剂量减少。

开放期接受舒尼替尼治疗患者最常见的 3 或 4 级不良反应为疲劳（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%）。

晚期肾细胞癌

研究3中评价了舒尼替尼的安全性，这是一项双盲、活性对照试验，有局部晚期或转移性RCC的既往未经治疗患者每日按照4/2给药方案接受舒尼替尼50 mg（n=375）或干扰素-α九百万国际单位（MIU）（n=360）。舒尼替尼组和干扰素-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）。

在舒尼替尼组中，有 20% 的患者因发生了不良反应而永久停药。在接受舒尼替尼治疗的患者中，有 54% 的患者发生了给药中断，有 52% 的患者发生了剂量减少。

表 3 总结了研究 3 中的不良反应。

表3. 研究3中接受舒尼替尼或干扰素-α治疗的RCC患者出现的不良反应（发生率≥10%）*

不良反应	初治的 RCC			
	舒尼替尼 (N=375)		干扰素-α (N=360)	
	所有级别 (%)	3/4 级 ^a (%)	所有级别 (%)	3/4 级 ^b (%)
所有不良反应	99	77	99	55
胃肠道				
腹泻	66	10	21	<1
恶心	58	6	41	2
粘膜炎/口腔炎	47	3	5	<1
呕吐	39	5	17	1
消化不良	34	2	4	0
腹痛 ^c	30	5	12	1
便秘	23	1	14	<1
口干	13	0	7	<1
口痛	14	<1	1	0
胃肠胀气	14	0	2	0
GERD/返流性食道炎	12	<1	1	0
舌痛	11	0	1	0
痔疮	10	0	2	0
全身性				
疲劳	62	15	56	15
乏力	26	11	22	6
发热	22	1	37	<1
体重减轻	16	<1	17	1
寒战	14	1	31	0
胸痛	13	2	7	1
流感样疾病	5	0	15	<1
代谢/营养				
厌食 ^d	48	3	42	2
神经系统				
味觉改变 ^e	47	<1	15	0
头痛	23	1	19	0
头晕	1	<1	14	1
大出血/出血				
出血（所有部位）	37	4 ^f	10	1
心脏				
高血压	34	13	4	<1
外周水肿	24	2	5	1
射血分数降低	16	3	5	2
皮肤				
皮疹	29	2	11	<1
手足综合征	29	8	1	0
皮肤褪色/皮肤发黄	25	<1	0	0
皮肤干燥	23	<1	7	0
发色改变	20	0	<1	0
脱发	14	0	9	0
红斑	12	<1	1	0
瘙痒	12	<1	7	<1
肌肉骨骼				
肢端疼痛/肢体不适	40	5	30	2
关节痛	30	3	19	1
背痛	28	5	14	2
呼吸系统				
咳嗽	27	1	14	<1
呼吸困难	26	6	20	4
鼻咽炎	14	0	2	0
口咽痛	14	<1	2	0
上呼吸道感染	11	<1	2	0
内分泌				
甲状腺功能减退	16	2	1	0

不良反应	初治的 RCC			
	舒尼替尼 (N=375)		干扰素-α (N=360)	
	所有级别 (%)	3/4 级 ^a (%)	所有级别 (%)	3/4 级 ^b (%)
精神				
失眠	15	<1	10	0
抑郁 ^g	11	0	14	1

* 不良事件通用术语标准 (CTCAE)，版本 3.0。

缩写词：AR=不良事件；N=患者人数；RCC=肾细胞癌。

^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 干扰素-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 包括食欲减退。

^e 包括味觉丧失，味觉减退和味觉障碍。

^f 包括 1 例 5 级胃出血。

^g 包括抑郁情绪。

表 4 总结了研究 3 中的实验室检查异常。

表 4. 研究 3 中接受舒尼替尼或干扰素-α 治疗的初治 RCC 患者治疗后出现的实验室检查异常 (发生率≥10%)

实验室检查异常	初治的 RCC			
	舒尼替尼 (N=375)		干扰素-α (N=360)	
	所有级别 [*] (%)	3/4 级 ^a (%)	所有级别 [*] (%)	3/4 级 ^b (%)
血液学				
中性粒细胞减少	77	17	49	9
血红蛋白减少	79	8	69	5
血小板减少	68	9	24	1
淋巴细胞减少	68	18	68	26
肾脏/代谢				
肌酐升高	70	<1	51	<1
肌酸激酶升高	49	2	11	1
尿酸升高	46	14	33	8
血钙下降	42	1	40	1
血磷下降	31	6	24	6
白蛋白下降	28	1	20	0
血糖升高	23	6	15	6
血钠下降	20	8	15	4
血糖下降	17	0	12	<1
血钾升高	16	3	17	4
血钙升高	13	<1	10	1
血钾下降	13	1	2	<1
血钠升高	13	0	10	0
胃肠道				
AST 升高	56	2	38	2
脂肪酶升高	56	18	46	8
ALT 升高	51	3	40	2
碱性磷酸酶升高	46	2	37	2
淀粉酶升高	35	6	32	3
总胆红素升高	20	1	2	0
间接胆红素升高	13	1	1	0

* 不良事件通用术语标准 (CTCAE)，版本 3.0。

缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸转氨酶；N=患者人数；RCC=肾细胞癌。

^a 舒尼替尼组患者 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 干扰素-α 组患者 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%)。

肾细胞癌治疗中的长期安全性

对在贝伐珠单抗和细胞因子疗效不佳的一线治疗中完成的9项临床研究进行分析，以评估舒尼替尼在转移性肾细胞癌患者中的长期安全性。该分析包含5739例患者，其中807例（14%）接受了至少2年和365例（6%）接受了至少3年的治疗。长期使用舒尼替尼似乎不会引发新的治疗相关不良反应类型。在之后的时间点，不良反应的年发生率似乎没有增加。治疗第2年的甲状腺功能减退发生率增加，且长达4年有新病例报告。

晚期胰腺神经内分泌瘤

在研究6中评价了舒尼替尼的安全性，这是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，有进行性pNET的患者每日一次接受舒尼替尼37.5 mg（n=83）或安慰剂（n=82）。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例患者（23%）和安慰剂组4例（5%）患者持续用药>1年。

舒尼替尼组中有22%的患者因发生不良反应而永久停药。接受舒尼替尼治疗的患者中，有30%的患者发生给药中断，有31%的患者发生剂量减少。

表5总结了研究6中的不良反应。

表 5. 舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌瘤的研究 6 中常见（≥10%）且较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			
	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	99	54	95	50
胃肠道				
腹泻	59	5	39	2
口腔炎/口腔综合征 ^b	48	6	18	0
恶心	45	1	29	1
腹痛 ^c	39	5	34	10
呕吐	34	0	31	2
消化不良	15	0	6	0
全身性				
乏力	34	5	27	4
疲劳	33	5	27	9
体重减轻	16	1	11	0
皮肤				
发色改变	29	1	1	0
手足综合征	23	6	2	0
皮疹	18	0	5	0
皮肤干燥	15	0	11	0
心脏				
高血压	27	10	5	1
大出血/出血				
出血事件 ^d	22	0	10	4
鼻衄	21	1	5	0
神经系统				
味觉障碍	21	0	5	0
头痛	18	0	13	1
精神				
失眠	18	0	12	0
骨骼肌肉				
关节痛	15	0	6	0

* 不良事件常用术语标准（CTCAE），版本 3.0。
缩写词：N=患者人数；pNET=胰腺神经内分泌瘤。
^a 舒尼替尼组患者 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 总结了研究 6 中的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研究 6 中常见 ($\geq 10\%$) 的实验室检查异常

实验室检查异常	胰腺神经内分泌瘤					
	舒尼替尼			安慰剂		
		所有等级* (%)	3/4 级 ^a (%)		所有等级* (%)	3/4 级 ^b (%)
胃肠道						
AST 升高		72	5		70	3
碱性磷酸酶升高		63	10		70	11
ALT 升高		61	4		55	3
总胆红素升高		37	1		28	4
淀粉酶升高		20	4		10	1
脂肪酶升高		17	5		11	4
血液学						
中性粒细胞减少		71	16		16	0
血红蛋白减少		65	0		55	1
血小板减少		60	5		15	0
淋巴细胞减少		56	7		35	4
肾脏/代谢						
血糖升高		71	12		78	18
白蛋白下降		41	1		37	1
血磷下降		36	7		22	5
血钙下降		34	0		19	0
血钠下降		29	2		34	3
肌酐升高		27	5		28	5
血糖下降		22	2		15	4
血钾下降		21	4		14	0
血镁下降		19	0		10	0
血钾升高		18	1		11	1

* 根据具有基线值和至少一个治疗后值的患者人数，用于计算舒尼替尼比率的分母变化范围为 52 至 82，用于计算安慰剂比率的分母变化范围为 39 至 80。不良事件常见术语标准 (CTCAE)，版本 3.0。

缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸转氨酶；N=患者人数；pNET=胰腺神经内分泌瘤。

^a 舒尼替尼治疗患者 4 级实验室检查异常包括肌酐 (4%)，脂肪酶 (4%)，血糖下降 (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 安慰剂治疗患者 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：

中国胃肠间质瘤患者研究 A6181177 的安全性数据

A6181177 研究是在中国开展的一项单臂、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) 患者的疗效和安全性。患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 例患者，60 例患者入组接受治疗。

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患者。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 ($\geq 10\%$) 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 中的患者比较，舒尼替尼在 A6181177 研究中国患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 研究的中国患者手足综合征、疲乏和一些血液学毒性的发生率略高于西方患者；中国患者的胃肠道不良事件发生率低于西方患者。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患者耐受性良好，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 中国患者和研究 A6181004 西方患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

中国肾细胞癌患者研究 A6181132 的安全性数据

A6181132 研究是在中国开展的一项单臂、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患者的疗效和安全性。患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 例患者。

参照研究 A6181034 是一项随机、开放的 3 期临床试验，比较了舒尼替尼与干扰素-α 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% 的患者出现治疗后出现的不良事件。最常见的不良事件（至少 20% 患者出现）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、血小板计数减少和疲乏。

同 A6181034 研究中的患者比较，舒尼替尼在 A6181132 研究中国患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患者耐受性良好，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 中国患者和研究 A6181034 西方患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
甲状腺功能减退	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）。

特定不良反应

静脉血栓事件

在治疗的双盲期，胃肠间质瘤（GIST）研究 1 中舒尼替尼组有 7 例（3%）患者出现静脉血栓事件，其中 5 例患者为 3 级深静脉血栓事件（DVT），2 例为 1 或 2 级。7 例患者中的 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患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%）患者出现了深静脉血栓事件（3 例为 3 级）。1 例患者因肺栓塞退出舒尼替尼的研究；2 例患者因肺栓塞，1 例患者因深静脉血栓事件暂停用药。在干扰素- α 组中，6 例（2%）患者出现静脉血栓，其中 1 例（<1%）为 3 级深静脉血栓事件，另 5 例（1%）患者为肺栓塞（全部为 4 级）。

接受舒尼替尼治疗的胰腺神经内分泌瘤患者有 1 例（1%）发生静脉血栓事件，而安慰剂组患者中有 5 例（6%）。舒尼替尼组患者为 2 级血栓。安慰剂组患者有 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 级颈静脉血栓。

胰腺和肝功能

分别在胰腺神经内分泌瘤研究中观察到 1 例患者（1%），在初治的肾细胞癌研究中观察到 5 例患者（1%），在舒尼替尼的肾细胞癌辅助治疗研究中观察到 1 例患者（<1%）出现胰腺炎。

实验室检查

常见：血尿酸升高。

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*。

肝胆异常：胆囊炎，尤其非结石胆囊炎。

免疫系统异常：超敏反应，包含血管性水肿。

感染和侵染：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*。接受本品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：瘰管形成，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*。

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**】），胸腔积液*。

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（包括主动脉）瘤、动脉夹层*和破裂*；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功能亢进，部分随后出现甲状腺功能减退；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。结肠炎-不常见^c。

全身性疾病及给药部位各种反应：伤口愈合能力下降。

*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。

^c结肠炎和缺血性结肠炎。

儿童患者

已根据一项 I 期剂量递增研究、一项 II 期开放性研究、一项 I/II 期单臂研究以及下文所述出版物获得了舒尼替尼的安全性特征。

已在 35 例患有难治性实体瘤患者（包括 30 例儿科患者[3-17 岁]和 5 例年轻成人患者[18-21 岁]）中进行了一项口服舒尼替尼的 I 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；大多数为严重不良反应（毒性等级≥3），并包含心脏毒性。最常见的药物不良反应为胃肠道（GI）毒性反应、中性粒细胞减少、疲乏和 ALT 升高。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。在这些既往未暴露于蒽环类药物或心脏辐射的儿童患者中，确定了最大耐受剂量（MTD）。

在 29 例患有复发性/进行性/难治性高分级胶质瘤（HGG）或室管膜瘤的患者（包括 27 例儿科患者[3-16 岁]和 2 例年轻成人患者[18-19 岁]）中进行了一项 II 期开放性研究。任一组

中均未发生 5 级不良反应。最常见 ($\geq 10\%$) 的治疗相关不良事件为中性粒细胞计数降低 (6 例[20.7%]患者) 和颅内出血 (3 例[10.3%]患者)。

在 6 例患有晚期不能手术切除 GIST 的儿科患者 (13-16 岁) 中进行了一项 I/II 期单臂研究。最常发生的药物不良反应为腹泻、恶心、WBC 计数降低、中性粒细胞减少和头痛 (各发生在 3 例[50.0%]患者中)，严重程度主要为 1 级或 2 级。在这 6 例患者中，4 例 (66.7%) 发生了 3-4 级治疗相关不良事件 (3 级低磷酸盐血症、中性粒细胞减少和血小板减少[各发生在 1 例患者中]和 1 起 4 级中性粒细胞减少[1 例患者])。本研究中未报告严重不良事件 (SAE) 或 5 级药物不良反应。在临床研究和出版物中，所得安全性特征与成人中的已知安全性特征一致。

【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】

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。应告知患者，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。

曾有严重皮肤不良反应的病例报告，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)，其中部分为致命性。对于这些重度皮肤不良反应病例，应永久停用本品治疗。

肝毒性

本品可引起重度肝毒性，从而导致肝脏功能衰竭或死亡。在汇总安全性人群中，临床试验中有不足 1% 的患者发生了肝功能衰竭。肝脏衰竭包括黄疸、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。在基线时、每个疗程、以及临床需要时应监测肝功能 (丙氨酸氨基转移酶[ALT]，天冬氨酸氨基转移酶[AST]，胆红素)。当出现 3 级肝毒性时，应中断用药，直至病情缓解达到 ≤ 1 级或基线水平，然后以减少的剂量重新开始给药。

在出现 4 级肝毒性的患者、3 级肝毒性未缓解的患者、随后出现严重肝功能检查变化的患者和出现其他肝衰竭体征和症状的患者中，停用本品。

对于本品在 ALT 或 AST > 2.5 倍正常上限值 (ULN) 或是 > 5.0 倍 ULN 且伴随肝转移的患者中的安全性未经确认。

心血管事件

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。

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干扰素- α 组。在胃肠间质瘤 (GIST) 的研究 1 的双盲期，舒尼替尼组和安慰剂组分别有 22/209 例 (11%) 患者和 3/102 例 (3%) 患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 改变的患者中有 9 例未经处理自行恢复；5 例患者经处理后恢复正常 (1 例患者减低剂量；4 例患者另给予抗高血压药或利尿剂治疗)；6 例患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%) 患者出现 3 级左心室收缩功能下降至 LVEF $< 40\%$ ，其中 2 例患者未接受研究药物进一步治疗即死亡。安慰剂组无患者出现 3 级 LVEF 下降。在胃肠间质瘤 (GIST) 研究 1 的双盲期，

两组各有 1 例患者（舒尼替尼组<1%；安慰剂组为 1%）死于心力衰竭；两组各有 2 例患者（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）患者的研究中，舒尼替尼组和干扰素- α 组分别有 103/375 例（27%）和 54/360 例（15%）的患者出现 LVEF 值低于正常值下限（LLN）；分别有 26 例（7%）和 7 例（2%）的患者出现 LVEF 值低于 50%，且较基线值下降 20%以上。舒尼替尼组 4 例（1%）患者出现左心室功能障碍，2 例（<1%）患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 例患者中有 2 例（2%）报告发生心脏衰竭且导致死亡，而安慰剂组患者无。

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。某些研究还排除了既往接受过蒽环类药物或心脏放射治疗的患者。目前尚不能明确伴随上述症状的患者发展为左心室功能障碍的风险是否会增高。

考虑在基线时及治疗期间根据临床指征定期监测LVEF。仔细监测充血性心力衰竭患者的临床症状和体征。在出现充血性心力衰竭（CHF）临床表现的患者中停用本品。如果未获得基线射血分数，在无CHF临床证据的患者中，射血分数高于基线值20%但低于50%或低于正常值下限，则中断本品治疗和/或减少剂量。

QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速

本品可引起 QT 间期延长，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。观察到了不足 0.1%的患者出现尖端扭转型室性心动过速。

监测发生 QT 间期延长的风险较高的患者（包括有 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。在使用本品治疗期间，应考虑定期监测心电图和电解质（如镁和钾）。

当本品与 CYP3A4 强抑制剂或已知延长 QT 间期的药物合用时，应更频繁地监测 QT 间期。应考虑减少本品剂量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

高血压

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中，舒尼替尼组和干扰素- α 组分别有 127/375 例（34%）和 13/360 例（4%）的患者出现了高血压；其中 3 级高血压分别为 50/375 例（13%）和 1/360 例（<1%）。21/375 例（6%）患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 例是恶性高血压患者。

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。无患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%）舒尼替尼组患者和 4/82 例（5%）安慰剂组患者发生高血压。其中 83 例舒尼替尼组胰腺神经内分泌瘤患者中有 8 例（10%）报告 3 级高血压，而 82 例安慰剂组患者为 1 例（1%）。7/83 例（8%）胰腺神经内分泌瘤患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%）和干扰素- α 组 3/360 例（1%）患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%）的患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。

应在基线时和有临床指征时监测血压。根据病情开始和/或调整降压治疗。在 3 级高血压病例中，应停用本品，直至缓解达到 ≤ 1 级或基线水平，然后以减少的剂量恢复给药。如果患者出现 4 级高血压，则停用本品。

出血事件和胃肠穿孔

曾报告出血事件，包括胃肠道、呼吸道、肿瘤、泌尿道和脑部出血，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%）和干扰素- α 组 35/360 例（10%）患者发生了出血事件。大部分为 1 级或 2 级；仅有 1 例既往未经治疗的患者发生 5 级胃出血。

胃肠间质瘤（GIST）研究 1 的双盲期，舒尼替尼组 37/202 例（18%）和安慰剂组 17/102 例（17%）患者发生了出血事件。两组分别有 14/202 例（7%）和 9/102 例（9%）患者发生 3 或 4 级出血事件。此外，安慰剂组有 1 例患者在治疗第 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%）舒尼替尼组患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%）舒尼替尼组患者发生鼻衄，而安慰剂组为 4 例（5%）。胰腺神经内分泌瘤研究中，1/83 例（1%）舒尼替尼组患者发生 3 级鼻衄，无一例患者发生其它 3 或 4 级出血事件。而安慰剂组患者 3/82 例（4%）发生 3 或 4 级出血事件。

鼻衄是最常见的出血性不良反应，而胃肠出血是最常见的 3-5 级事件。

舒尼替尼治疗的患者中观察到了肿瘤相关性出血。这些事件可能会突然发生，肺部肿瘤患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中观察到了肺出血（部分为致命性结局）。尚未批准本品在肺癌患者中应用。

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

进行出血事件的临床评估时应包括连续全血细胞计数（CBCs）和体格检查。如果发生 3 级或 4 级出血事件，应中断服用本品，直至缓解达到 ≤ 1 级或基线水平，然后以降低剂量重新服用。

如果患者的 3 级或 4 级出血事件没有缓解，则停用本品。

胃肠道事件

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反应。针对需要治疗的胃肠道不良反应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患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患者中，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

在临床试验和舒尼替尼上市后经验中，已报告了甲状腺功能亢进症（部分继发甲状腺功能减退症）。

在基线时，在治疗期间及出现临床指征时，应监测甲状腺功能。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，包含甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎。视情况开始和/或调整甲状腺功能异常的治疗。

可逆性后部白质脑病综合征

在不足 1% 的患者中报告了可逆性后部白质脑病综合征（RPLS），其中一些为致命性病例。患者可能出现高血压、头痛、警觉性降低、精神功能改变和视力丧失（包括皮质盲）。必须进行磁共振成像以确认诊断。如果患者出现RPLS，则停用舒尼替尼。

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（见【不良反应】）。

在择期手术前至少停用本品 3 周。大手术后至少 2 周内不得给药，直至伤口完全愈合。尚未确定伤口愈合并发症消退后，恢复使用舒尼替尼的安全性。

颌骨坏死

在经舒尼替尼治疗的患者中发生过颌骨坏死（ONJ）。如果同时还面临其他风险因素，例如接受双膦酸盐治疗或患有牙病/接受侵入性牙科手术，颌骨坏死的风险可能会增加。在开始舒尼替尼治疗前和治疗期间定期进行口腔检查。告知患者保持良好的口腔卫生习惯。如果可能，在计划的牙科手术或侵入性牙科手术前，暂停舒尼替尼治疗至少 3 周。在病情完全缓解之前，应暂时停止舒尼替尼治疗。颌骨坏死缓解后重新开始舒尼替尼给药的安全性尚不确定。

肿瘤溶解综合征

在临床试验中曾发生致死性的肿瘤溶解综合征（TLS），而在上市后的应用中也有此类报道。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，给予 TLS 监测，并视情况予以治疗。

血栓微血管病

在舒尼替尼单药和联合贝伐珠单抗用药的临床试验和上市后经验中，发生过血栓微血管病（TMA），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。舒尼替尼未获批与贝伐珠单抗联合使用。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。

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

舒尼替尼可引发低血糖症，而低血糖症可能导致意识丧失，或需要住院治疗。在合并的安全性人群中，2% 接受舒尼替尼治疗的患者发生低血糖。在临床试验中，使用舒尼替尼治疗的2%的胃肠间质瘤（GIST，研究1）（n=577）和晚期肾细胞癌（RCC，研究3）患

者，和约10%的胰腺神经内分泌瘤（pNET，研究6）（n=83）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。

应在基线时，在治疗期间、出现临床体征时及在停用舒尼替尼后，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。

辅料

膳食钠

本品每粒胶囊含钠少于1 mmol（23mg），即基本上是“无钠的”。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果及其作用机制，妊娠女性使用本品时可对胎儿造成危害。（见【**药理毒理**】）

应告知妊娠女性使用本品对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在本品治疗期间及末次用药后4周内采取有效的避孕措施（见【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。

动脉瘤和动脉夹层

在有或没有高血压的患者中使用血管内皮生长因子（VEGF）通路抑制剂可能会促进动脉瘤和/或动脉夹层的形成。在给予舒尼替尼之前，具有如高血压或动脉瘤病史等风险因素的患者需谨慎考虑该风险。

对驾驶和使用机器能力的影响

本品对驾驶及操作机械能力的影响较小，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】

妊娠

风险总结

基于动物生殖研究及其作用机制，孕妇接受舒尼替尼治疗可能会伤害胎儿（见【**药理毒理**】）。尚无妊娠女性使用本品报告药物相关风险的可用数据。在动物发育和生殖毒性研究中，分别在患者50mg的每日推荐剂量（RDD）合并AUC（舒尼替尼加其活性代谢物的合并系统暴露量）的5.5和0.3倍剂量下，于器官形成期间向妊娠大鼠和家兔经口给予舒尼替尼后可见致畸性（胚胎死亡、颅面部和骨骼畸形）（见【**药理毒理**】）。应告知有生育能力的女性药物对胎儿的潜在危险。

对于育龄用药人群，重大出生缺陷和流产的估计背景风险未知。所有妊娠均有发生出生缺陷、流产或其他不良结果的背景风险。美国普通人群，在临床可识别妊娠中发生重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%-4%和15%-20%。

哺乳

没有关于舒尼替尼及其代谢物存在于人乳汁中的信息。当浓度高达12倍血浆水平时，舒尼替尼及其代谢物可分泌至大鼠乳汁中（见【**药理毒理**】）。由于乳儿可能发生潜在严重不良反应，故建议哺乳女性在治疗期间和末次用药后至少4周内不得哺乳。

具有生殖能力的女性和男性

妊娠女性使用本品可能对胎儿造成危害。

妊娠试验

目前尚有关于舒尼替尼及其代谢物存在于人乳汁中的信息。

避孕

女性

应告知具有生殖能力的女性在舒尼替尼治疗期间及最后一次给药后至少 4 周内采取有效的避孕措施。

男性

基于动物生殖研究结果，建议有生育能力女性伴侣的男性在接受本品治疗期间及最后一次给药后至少 7 周内采取有效避孕措施。

不育

根据动物研究相关发现，舒尼替尼可损害男性和女性的生育能力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

本品用于儿童患者的安全性和有效性尚未明确。

目前已有的数据见【不良反应】，但尚不推荐本品应用于该人群。

【老年用药】

在7527例接受舒尼替尼治疗的胃肠道间质瘤（GIST）、肾细胞癌（RCC）（晚期和辅助治疗）或胰腺神经内分泌瘤（pNET）患者中，32% 的患者年龄在65岁及65岁以上，7% 的患者年龄在75岁及75岁以上。65岁及以上患者的3级或4级不良反应发生率（67%）高于年龄小一些的患者（60%）。

在胃肠道间质瘤（GIST）研究中，73例（30%）接受舒尼替尼治疗的患者年龄在65岁及65岁以上。在转移性肾细胞癌研究中，152 例（41%）接受舒尼替尼治疗的患者年龄为65岁及65岁以上。未发现上述患者与年龄较小一些的安全性或有效性方面存在差异。

在胰腺神经内分泌瘤（pNET）研究中，22例（27%）接受舒尼替尼治疗的患者为65岁及65岁以上。在舒尼替尼的临床研究没有入组足够数量的 pNET 患者，以确定 65 岁及以上患者的应答是否与年龄较小一些的患者不同。

【药物相互作用】

其他药物对舒尼替尼的影响

CYP3A4 强抑制剂:

与CYP3A4强抑制剂合用可能会增加舒尼替尼的血浆浓度（见【药理毒理】）。应选择对此类酶没有或抑制作用最小的合并用药。在与 CYP3A4 强抑制剂合用时，应考虑减少本品剂量（见【用法用量】）。

CYP3A4 强诱导剂:

与 CYP3A4 强诱导剂合用可能会降低舒尼替尼的血浆浓度（见【药理毒理】）。应选择对此类酶没有或诱导作用最小的合并用药。必须与 CYP3A4 诱导剂合用时，应考虑增加本品剂量（见【用法用量】）。

延长 QT 间期的药物:

舒尼替尼与QTc间期延长有关（见【注意事项】）。对需要使用可延长QT间期的药物进行治疗的患者，使用ECG监测QT间期的频率应更高。

乳腺癌耐药相关蛋白（BCRP）抑制剂: 有关舒尼替尼与BCRP抑制剂相互作用的临床数据有限，无法排除舒尼替尼与其他BCRP抑制剂相互作用的可能性（见【药代动力学】）。

【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。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）患者、晚期肾细胞癌（RCC）患者及胰腺神经内分泌瘤（p-NET）患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 1

研究1（NCT#00075218）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）患者的随机、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）。该研究中患者以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。患者出现疾病进展时揭盲，安慰剂组的患者随后可进入开放的舒尼替尼组，而舒尼替尼组患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例患者，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岁的患者分别为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%的患者不能耐受伊马替尼，分别有17%和16%的患者在距开始治疗6个月内出现疾病进展，超过6个月以上疾病进展的患者两组分别为78%和80%。

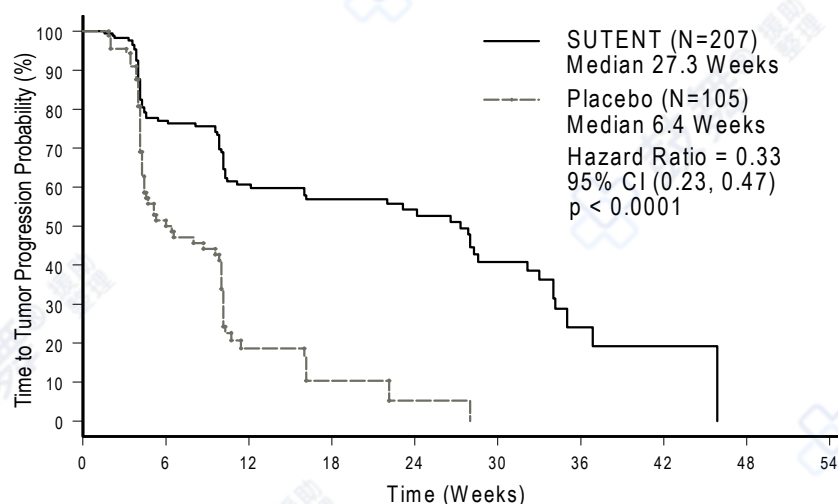
按计划已在149例疾病进展事件发生后进行了中期疗效和安全性分析。舒尼替尼组的研究终点（TTP）明显优于安慰剂组，具有显著性统计学意义，达到主要研究终点。疗效结果总结于表9，TTP的Kaplan-Meier曲线见图1。

表 9. 研究 1 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	

* 当P值<0.00417时（O’Brien Fleming停止边界），则认为具有统计学意义。缩写词：CI=置信区间；GIST=胃肠道间质瘤；HR=风险比；N=患者人数；PR=部分缓解。
^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1疾病进展时间的Kaplan-Meier曲线（意向性治疗人群）



缩略词：CI=置信区间；GIST=胃肠道间质瘤；N=患者人数；TTP=疾病进展时间。

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，安慰剂组患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患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，舒尼替尼组患者的中位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 2

研究2是一项在伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）患者中进行的开放性、多中心、单组的剂量递增研究。在确定了推荐给药方案（4/2给药方案，50 mg，每日一次）后，该研究中55例患者按4/2方案，50mg/日剂量接受本品治疗，其中5例患者获得部分缓解[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：

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

共 47 例患者（安全性分析集中的 79.7%）发生客观进展（41 例患者[69.5%]）或发生没有客观进展的死亡（6 例患者，[10.2%]）。PFS 的中位时间为 46.6 周（95%CI：33.6，53.1）。PP 人群的 58 例患者中共 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 例患者（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 中国患者的疗效结果

	A6181177
终点指标	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）

研究3（NCT#00083889）是一项国际多中心、随机临床研究比较了单药舒尼替尼和干扰素-α对既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）患者的疗效和安全性。主要研究目的是比较舒尼替尼组和干扰素-α组治疗患者的无进展生存期（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例患者按照1:1比例随机接受舒尼替尼50mg，每日一次，4/2方案治疗，或者是干扰素-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例患者，舒尼替尼组和干扰素-α组各375例。两组的人口学特征是均衡的，包括基线年龄（舒尼替尼组和干扰素-α组≤65岁的患者分别为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%）。大部分患者在基线时有2个或2个以上的转移灶（分别为80%与77%）。

结果显示本品比干扰素-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)	干扰素-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

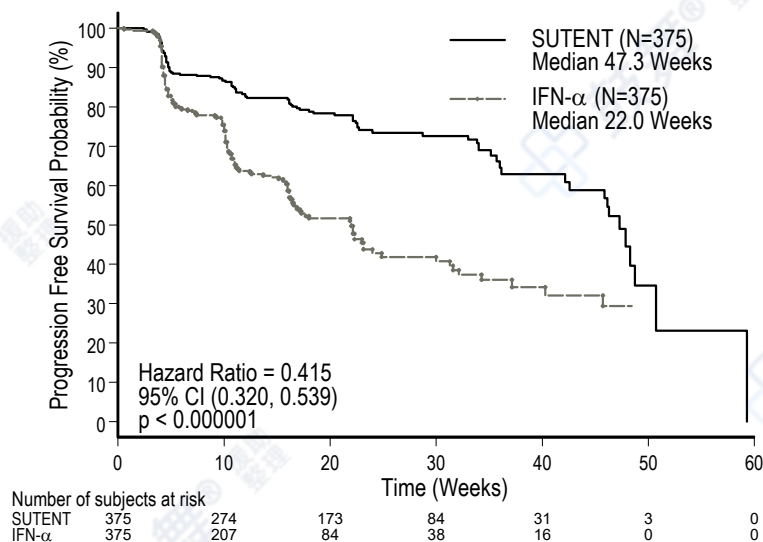
缩略词：CI=置信区间；HR=风险比；N=患者人数；NA=不适用；RCC=肾细胞癌。

^a 盲态的中心影像学实验室评价；分析时90例患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）



缩略词：CI=置信区间；IFN-α=干扰素α；N=患者人数；PFS=无进展生存期；RCC=肾细胞癌。

在该研究最初设定的OS最终分析中，舒尼替尼组与干扰素-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)]。干扰素-α组中位总生存期的分析包含25例由于疾病进展而中断干扰素-α治疗并交叉使用舒尼替尼治疗的患者，以及干扰素-α组121例（32%）患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）患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。进入研究的患者均为细胞因子作为基础治疗失败的患者。研究4（NCT#00077974）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（干扰素-α、白介素-2或干扰素-α+白介素-2；干扰素-α单药治疗的患者至少治疗28天），依据RECIST或WHO标准，有疾病进展的影像学证据。研究5

（NCT#00054886）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4和研究5分别入组了106例和63例患者，按4/2给药方案，50mg/日接受舒尼替尼的治疗。治疗持续至患者符合退出标准或出现疾病进展。研究4和研究5之间的患者的基线年龄、性别、人种和ECOG体力状态是可比的。两项研究中86~94%患者为白人，65%为男性。所有研究患者的中位年龄为57岁，年龄范围为24~87岁。所有患者筛选时的ECOG体力状态评分<2分。

研究4和研究5患者的恶性肿瘤病史和既往治疗史在基线时都是可比的。两项研究总患者人群中，95%的患者组织学上至少有透明细胞的成分。研究4的所有患者要求组织学上有透明细胞的成分。大多数患者既往接受过肾脏切除手术（总患者人群的97%），研究4要求接受过肾脏切除手术的患者才能入组。所有患者均接受过一个疗程的细胞因子治疗。入组时81%患者有肺转移。研究4中肝转移较常见（为27%，研究5中为16%）；而研究5中骨转移较常见（为51%，研究4为25%）。总患者人群中52%的患者至少有3个转移灶。两项研究均排除了已知脑转移或脑膜疾病的患者。

研究4和5中的客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DR）见表12。研究4中，中心影像学实验室评价有36例患者获得部分缓解，客观缓解率（ORR）为34.0%（95%CI 25.0, 43.8）。研究5中经研究者评价有23例患者获得部分缓解，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4中截至到数据截止日，36例有效患者中只有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. 研究 4 和 5 中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4 (N=106)	研究5 (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)

* 数据尚未成熟，无法得到置信区间的上限值。
缩写词：CI=置信区间；DR=缓解持续时间；N=患者人数；NR=未达到；RCC=肾细胞癌。
^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：

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 例患者，其中 54 例患者（安全性分析集中的 51.4%）出现客观进展（51 例患者[48.6%]）或者无进展的死亡（3 例患者，[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 例患者包括在 PP 人群中。其中 31 例患者（30.1%）获得 PR，1 例患者（<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 中国患者的疗效结果

	A6181132
终点指标	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

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患者的疗效和安全性[50 mg，每日一次，给药 4 周，停药 2 周（4/2 方案）]。在 66 例胰岛细胞瘤亚组患者中观察到 17%的客观缓解率。

3 期研究

研究 6（NCT#00428597）是一项舒尼替尼单药治疗不可切除的胰腺神经内分泌瘤患者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床研究。患者须在之前 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，患者随机（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患者和安慰剂组患者的无进展生存期（PFS）。其他研究终点包括总生存期（OS），客观缓解率（ORR），患者报告的结果（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患者的人口统计学特征相似。此外，49%的舒尼替尼组患者和52%的安慰剂组患者为非功能性肿瘤，且两组患者中有92%发生了肝转移。66%的舒尼替尼组患者和72%安慰剂组患者既往曾接受系统治疗。此外，35%的舒尼替尼组患者和38%的安慰剂组患者曾接受生长抑素类似物治疗。患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，患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例患者死亡，而安慰剂组有21例患者死亡。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. 胰腺神经内分泌瘤研究 6 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

缩写词：CI=置信区间；HR=风险比；N=患者人数；NA=不适用；pNET=胰腺神经内分泌瘤。^a 双侧未分层 log-rank 检验。
^bFisher's 精确检验。

图 3. 胰腺神经内分泌瘤研究 6 中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线

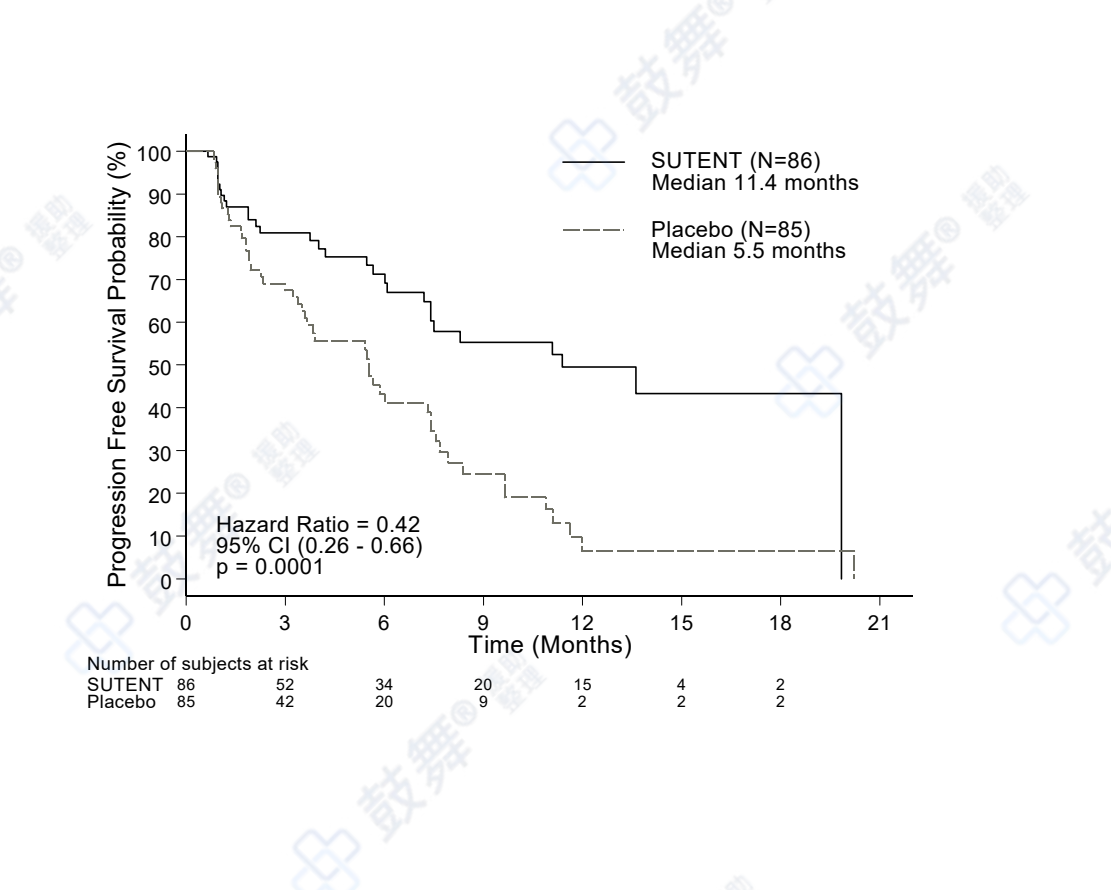
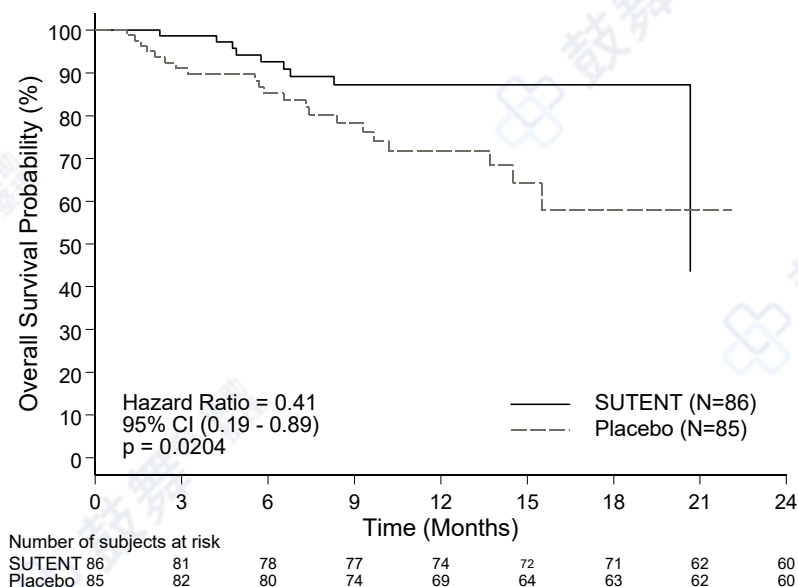


图 4. 胰腺神经内分泌瘤研究 6 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



4 期研究

一项多国家、多中心、单臂、开放性、IV 期临床研究，评估了舒尼替尼治疗进行性、晚期/转移性、分化良好、不可切除 pNET 患者的疗效和安全性。

106 例患者（初治队列和既往经治队列分别有 61 例和 45 例患者）按照连续每日给药（CDD）方案，每日一次口服舒尼替尼 37.5 mg。

在总人群（95% CI: 10.9, 16.7）和初治队列（95% CI: 7.4, 16.8）中，研究者评估的中位 PFS 均为 13.2 个月。

【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。激酶（80 多种激酶）抑制活性评价结果显示，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）。生化和细胞试验结果显示舒尼替尼可抑制上述受体酪氨酸激酶的活性，并在细胞增殖试验中可见抑制作用。生化和细胞试验结果显示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，舒尼替尼可抑制多个受体酪氨酸激酶（PDGFR β 、VEGFR2、KIT）的磷酸化；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。体外试验结果显示苹果酸舒尼替尼可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，体内试验结果显示其可抑制 PDGFR β -和 VEGFR2-依赖的肿瘤血管形成。

毒理研究

遗传毒性：舒尼替尼 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变和大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

雌性生育力和早期胚胎发育毒性试验中, 雌性大鼠在交配前 21 天至交配后 7 天经口给予舒尼替尼 (0.5、1.5、5 mg/kg/天)。5 mg/kg/天剂量时 (约为人体日推荐剂量 (RDD) 50 mg 时合并 AUC 的 5 倍) 可见胚胎死亡 (着床前丢失)。≤1.5 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg/kg 时合并 AUC 的 1 倍) 未见对生育力的不良影响。此外, 猴 3 个月经口重复给药毒性试验中 (2、6、12 mg/kg/天), 雌性生殖系统可见不良影响。12 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 5 倍) 可见雌性动物卵巢卵泡发育下降; ≥2 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 0.4 倍) 可见子宫内膜萎缩。猴 9 个月重复给药毒性试验中 (0.3、1.5 和 6 mg/kg/天, 连续给药 28 天, 停药 14 天), 6 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时 AUC 的 0.8 倍), 除对子宫、卵巢的不良影响外, 还可见阴道萎缩。

雄性生育力试验中, 雄性大鼠与未给药的雌性大鼠交配前, 连续 58 天经口给予舒尼替尼 1、3 或 10 mg/kg/天, ≤10 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 26 倍), 生育力、交配、受孕指数和精子检查 (形态学、浓度和活力) 未见明显影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期经口给予舒尼替尼, 剂量分别为 0.3、1.5、3、5 mg/kg/天和 0.5、1、5、20 mg/kg/天。大鼠在 5 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 5.5 倍), 可见胚胎死亡及肋骨和椎骨畸形。大鼠在 ≤3 mg/kg/天剂量下 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 2 倍), 对胎仔未见不良影响。兔在 5 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 3 倍) 可见胚胎死亡, 在 ≥1 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 0.3 倍) 可见颅面畸形 (唇裂和腭裂)。

大鼠围产期毒性试验中, 舒尼替尼剂量为 0.3、1、3 mg/kg/天。≥1 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 0.5 倍), 妊娠期和哺乳期母体体重增长下降。3 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 2 倍), 可见雌性和雄性子代出生至离乳前体重下降, 雄性子代离乳后仍可见体重下降。≤1 mg/kg/天剂量时, 未见不良发育影响。

雌性大鼠给予舒尼替尼 15 mg/kg, 舒尼替尼及其代谢物可见乳汁分泌, 其在乳汁中的浓度达血浆中浓度的 12 倍。

致癌性:

在 rasH2 转基因小鼠和 SD 大鼠中进行了致癌性试验, 可见相似的阳性结果。

rasH2 转基因小鼠每天一次连续 1 个月或 6 个月给予舒尼替尼, ≥25 mg/kg/天剂量时可见胃十二指肠癌和/或胃粘膜增生, 以及血管肉瘤发生率增加; 8 mg/kg/天剂量时未见增生性改变。

大鼠 2 年致癌试验中 (连续给药 28 天, 停药 7 天), 在低至 1 mg/kg/天剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 0.9 倍), 可见十二指肠癌。在 3 mg/kg/天高剂量时 (约为 RDD 50 mg 时合并 AUC 的 7.8 倍), 可见十二指肠肿瘤发生率增加, 并伴有胃粘膜细胞增生以及嗜铬细胞瘤和肾上腺增生的发生率增加。

幼龄动物毒性:

生长板开放的食蟹猴连续 3 个月或 3 个月以上给予舒尼替尼 (给药 3 个月的剂量为 2、6、12 mg/kg/天; 给药 8 个周期的剂量为 0.3、1.5、6.0 mg/kg/天) 治疗, 在暴露量大于接受 50 mg 日推荐剂量患者合并 AUC (舒尼替尼与其活性代谢物的合并系统暴露量) 的 0.4 倍时, 出现骨骺发育不良。在接受 8 个周期间歇性给药的猴中, 无作用水平 (NOEL) 为 1.5 mg/kg/天, 但在接受连续 3 个月给药的猴中, 该水平未确定。发育期大鼠连续 3 个月 (1.5、5.0 和 15.0 mg/kg) 或 5 个周期 (0.3、1.5 和 6.0 mg/kg/天) 给予舒尼替尼, ≥5 mg/kg 剂量时 (约为接受 50 mg RDD 患者合并 AUC 的 10 倍), 可见骨骼异常, 包括股骨的骺软骨增厚, 胫骨骨折增加。此外, 大鼠在 >5 mg/kg 剂量下可见龋齿。骨骺发育不良的发生率和严重程度与剂量相关, 停药可恢复, 但龋齿除外。大鼠试验中骨骼的无毒性效应剂量为 ≤2 mg/kg/天。

【药代动力学】

已在健康受试者和实体瘤患者中评价了舒尼替尼和苹果酸舒尼替尼的药代动力学。

在 25 mg -100 mg（获批推荐日剂量 50 mg 每日一次的 0.5 至 2 倍）的剂量范围内，舒尼替尼血浆药时曲线下面积（AUC）及最大血浆浓度（ C_{max} ）随剂量成正比增加。健康受试者和实体瘤患者（包括 GIST 和 RCC 患者）具有相似的药代动力学。在重复每日给药时或重复周期给药时，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。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 63~101 ng/ml。

吸收

在口服舒尼替尼后，至达到最大血浆浓度的时间（ T_{max} ）在 6 至 12 小时范围内。

食物的影响

健康受试者随高脂高卡路里餐（包含约 150 蛋白质卡路里以及 500 至 600 脂肪卡路里）使用单剂量舒尼替尼 50 mg 时，舒尼替尼或其活性代谢物的暴露量没受到具有临床意义的影响。

分布

舒尼替尼的表观分布容积（ V_d/F ）是 2230 L。在体外试验中，舒尼替尼及其主要活性代谢物与人血浆蛋白的结合率分别为 95% 和 90%，且在 100 至 4000 ng/mL 的范围内，结合率无浓度依赖性。

清除

健康受试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约 40 至 60 小时和 80 至 110 小时。舒尼替尼总口服清除率（ CL/F ）在 34 L/h 至 62 L/h 范围内，患者间的变异性为 40%。

代谢

舒尼替尼主要由 CYP3A4 代谢为其主要活性代谢物被 CYP3A4 进一步代谢。其主要活性代谢物占总暴露量的 23% 至 37%。在给予一个带放射性标记的剂量后，舒尼替尼及其活性代谢物是在血浆中发现的主要的化合物，占放射活性的 92%。

排泄

在给予一个带放射性标记的剂量后，粪便中的回收率为 61%，尿液中的回收率为 16%。

舒尼替尼及其主要活性代谢物是在尿液和粪便中发现的主要化合物，分别占放射活性的 86% 和 74%。

与属于 BCRP 抑制剂的药物合用

在体外，舒尼替尼是外排型转运体 BCRP 的底物。在研究 A6181038 中，与 BCRP 抑制剂吉非替尼合用没有对舒尼替尼或总药物（舒尼替尼+代谢物）的 C_{max} 和 AUC 产生具有临床相关的影响（见【药物相互作用】）。该研究是一项多中心、开放性、I/II 期研究，其目的是在 MRCC 患者中评估舒尼替尼与吉非替尼合用的安全性/耐受性、最大耐受剂量和抗肿瘤活性。次要研究目的是评估吉非替尼（每天 250 mg）和舒尼替尼（每天 37.5 mg [队列 1, n=4] 或 50 mg [队列 2, n=7]，按用药 4 周再停药 2 周的计划给药）合用时两者的药代动力学。舒尼替尼药代动力学参数的改变没有临床意义，且没有提示任何药物间相互作用；但考虑到患者人数相对较少（即 N=7+4），且药代动力学参数的患者间变异性为中度至高度，需谨慎解读该研究得出的药代动力学药物相互作用分析结果。

特殊人群

没有观察到舒尼替尼或其活性代谢物的药代动力学因以下因素而出现具有临床意义的差异：年龄（18至84岁）、体重（34至168 kg）、种族（白人、黑人、亚洲人）、性别、美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分、轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝损伤。

肝功能损害患者

与肝功能正常的患者相比，在轻度外分泌肝功能损害（Child-Pugh A级）或中度肝功能损害（Child-Pugh B级）的患者中，没有预测或观察到舒尼替尼或其活性代谢物的药代动力学出现具有临床意义的差异。

轻度（Child-Pugh A级）或中度（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。未在重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者进行研究。

肾功能损害患者

与肾功能正常（CLcr >80 mL/min）的患者相比，在患有轻度（CLcr 50 至 80 mL/min）、中度（CLcr 30 至 <50 mL/min）或重度（CLcr <30 mL/min）肾损伤且没有在接受透析治疗的患者中，没有预测或观察到舒尼替尼或其活性代谢物的药代动力学出现具有临床意义的差异。

轻度（CLcr 50-80 mL/min）、中度（CLcr 30-<50 mL/min）或重度（CLcr <30 mL/min）肾功能损害且未接受透析的患者接受舒尼替尼治疗不推荐调整初始剂量。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）不推荐调整初始剂量。虽然舒尼替尼不是通过血液透析来清除，但与肾功能正常的患者相比，接受血液透析治疗的终末期肾病（ESRD）患者的舒尼替尼系统总暴露量降低47%。

种族

PK 研究 RTKC-0511-009 在新加坡进行，患者为 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主要代谢产物的暴露（ 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 $P=0.353$ ）。

药物相互作用研究

临床研究

CYP3A4 强抑制剂对舒尼替尼的影响：在健康受试者中，舒尼替尼单剂量与酮康唑（CYP3A4 强抑制剂）合用使舒尼替尼及其活性代谢物两者合并的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别增加 49% 和 51%。

CYP3A4 强诱导剂对舒尼替尼的影响：在健康受试者中，舒尼替尼单剂量与利福平（CYP3A4 强诱导剂）合用使舒尼替尼及其活性代谢物两者合并的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别减少 23% 和 46%。

体外研究

体外人肝细胞和肝微粒体研究显示，临床相关浓度的舒尼替尼及其主要活性代谢物不诱导 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A4/5，也不抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 和 CYP4A9/11。

【贮藏】

保存于 25℃；允许范围为 15~30℃

【包装】

1) 瓶装

包装规格：14粒/瓶；28粒/瓶；30粒/瓶

2) 铝箔/PVC/Aclar水泡眼包装

包装规格：28粒/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20060174

【批准文号】

(1) 12.5mg: 国药准字 HJ20171137; 国药准字 HJ20171138

(2) 25mg: 国药准字 HJ20171139; 国药准字 HJ20171140

(3) 37.5mg: 国药准字 HJ20171141; 国药准字 HJ20171142

(4) 50mg: 国药准字 HJ20171143; 国药准字 HJ20171144

【药品上市许可持有人】

名称: PFIZER EUROPE MA EEIG

注册地址: Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称: Pfizer Italia S.r.l.

生产地址: Località Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy

国内联系地址:

北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编: 100010

电话: 010-85167000

产品咨询热线: 400 910 0055