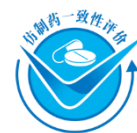


升福达®

核准日期：2020 年 05 月 07 日

修改日期：2022 年 06 月 27 日



苹果酸舒尼替尼胶囊说明书

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】

通用名称：苹果酸舒尼替尼胶囊

英文名称：Sunitinib Malate Capsules

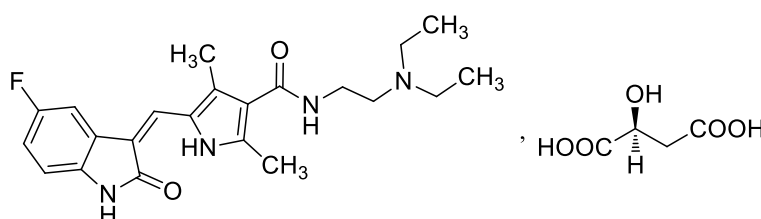
汉语拼音：Pingguosuan Shunitini Jiaonang

【成份】

本品主要成份为苹果酸舒尼替尼。

化学名称：(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

化学结构式为：



分子式：C₂₂H₂₇FN₄O₂·C₄H₆O₅

分子量：532.56

辅料：甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁

【性状】

本品为胶囊剂，内容物为黄色至橙色颗粒。

【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】

12.5mg（以舒尼替尼计）

【用法用量】

舒尼替尼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，舒尼替尼推荐剂量为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**舒尼替尼的血浆浓度。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，应考虑降低舒尼替尼的剂量，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**舒尼替尼的血浆浓度。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，应考虑增加舒尼替尼的剂量，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）。如果增加舒尼替尼剂量，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。

支持舒尼替尼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（GIST）

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23例（11%）患者发生了剂量减低，安慰剂组无患者发生剂量减低。舒尼替尼组和安慰剂组分别有59例（29%）患者和31例（30%）患者发生治疗中断；分别有7%和6%的患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比较了两组患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 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
心脏				
高血压	15	4	11	0
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
肌肉骨骼系统				
肌痛/肢痛	14	1	9	1
代谢/营养				
厌食 ^a	33	1	29	5
乏力	22	5	11	3

* 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。

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%）患者和3例（3%）患者发生非粘膜炎/口腔炎性的口腔疼痛；分别有15例（7%）患者和4例（4%）患者发生发色改变；分别有10例（5%）患者和2例（2%）患者发生脱发。

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	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		34		22
胃肠道				
AST / ALT	39	2	23	1
脂肪酶	25	10	17	7
碱性磷酸酶	24	4	21	4
淀粉酶	17	5	12	3
总胆红素	16	1	8	0
间接胆红素	10	0	4	0
心脏				
LVEF 下降	11	1	3	0
肾脏/代谢				
肌酐	12	1	7	0
血钾下降	12	1	4	0
血钠升高	10	0	4	1
血液学				
中性粒细胞	53	10	4	0
淋巴细胞	38	0	16	0
血小板	38	5	4	0
血红蛋白	26	3	22	2

* 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；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）。共有 118 例（46%）患者需要中断治疗，72 例（28%）患者需要减低剂量。20%患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患者最常见的 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%）。

晚期肾细胞癌 (RCC)

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IFN- α 9百万国际单位（MIU）（n=360）。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%）患者发生治疗中断。舒尼替尼组和IFN- α 组分别有194例（52%）和98例（27%）患者需要减低剂量。舒尼替尼组和IFN- α 组分别有20%和23%的患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%的患者报告有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. 研究 3 中接受舒尼替尼或 IFN- α 治疗的 RCC 患者出现的不良反应（发生率 $\geq 10\%$ ）*

不良反应	初治的 RCC			
	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 (%)
所有不良反应	99	77	99	55
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
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
GERD/返流性食道炎	12	<1	1	0
胃肠胀气	14	0	2	0
口痛	14	<1	1	0
舌痛	11	0	1	0
痔疮	10	0	2	0
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
神经系统				
味觉改变 ^d	47	<1	15	0

不良反应	初治的 RCC			
	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 (%)
头痛	23	1	19	0
头晕	1	<1	14	1
肌肉骨骼				
背痛	28	5	14	2
关节痛	30	3	19	1
肢端疼痛/肢体不适	4	5	30	2
内分泌				
甲状腺功能减退	16	2	1	0
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
代谢/营养				
厌食 ^c	48	3	42	2
大出血/出血				
出血（所有部位）	37	4 ^f	10	1
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。

缩略词：AR=不良事件；IFN=干扰素；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 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.研究3中接受舒尼替尼或 IFN- 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 $\geq 10\%$)

实验室检查	初治的 RCC			
	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	56	2	38	2
ALT	51	3	40	2
脂肪酶	56	18	46	8
碱性磷酸酶	46	2	37	2
淀粉酶	35	6	32	3
总胆红素	20	1	2	0
间接胆红素	13	1	1	0
肾脏/代谢				
肌酐	70	<1	51	<1
肌酸激酶	49	2	11	1
尿酸	46	14	33	8
血钙下降	42	1	40	1
血磷	31	6	24	6
白蛋白	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
血液学				
中性粒细胞	77	17	49	9
血红蛋白	79	8	69	5
血小板	68	9	24	1
淋巴细胞	68	18	68	26
白细胞	78	8	56	2

* 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；IFN=干扰素；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 IFN- 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 (pNET)

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的患者每日接受舒尼替尼37.5 mg连续给药 (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。25例舒尼替尼组患者 (30%) 和10例安慰剂组患者 (12%) 发生停药。26例 (31%) 舒尼替尼组患者和9例 (11%) 安慰剂组患者减低剂量。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%的患者报告有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研究 6 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			
	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
全身性				
乏力	34	5	27	4
疲劳	33	5	27	9
体重减轻	16	1	11	0
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
呕吐	34	0	31	2
消化不良	15	0	6	0
腹痛 ^c	39	5	34	10
心脏				
高血压	27	10	5	1
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
神经系统				
味觉障碍	21	0	5	0
头痛	18	0	13	1
骨骼肌肉				
关节痛	15	0	6	0
精神				
失眠	18	0	12	0
大出血/出血				
出血事件 ^d	22	0	10	4
鼻衄	21	1	5	0

* 不良事件常用术语标准 (CTCAE), 版本 3.0。

缩略词: 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 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研究 6 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					
	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	72	5	80	70	3
ALT 升高	82	61	4	80	55	3
碱性磷酸酶升高	82	63	10	80	70	11
总胆红素升高	82	37	1	80	28	4
淀粉酶升高	74	20	4	74	10	1
脂肪酶升高	75	17	5	72	11	4
肾脏/代谢						
血糖升高	82	71	12	80	78	18
白蛋白下降	81	41	1	79	37	1
血磷下降	81	36	7	77	22	5
血钙下降	82	34	0	80	19	0
血钠下降	82	29	2	80	34	3
肌酐升高	82	27	5	80	28	5
血糖下降	82	22	2	80	15	4
血钾下降	82	21	4	80	14	0
血镁下降	52	19	0	39	10	0
血钾升高	82	18	1	80	11	1
血液学						
中性粒细胞减少	82	71	16	80	16	0
血红蛋白减少	82	65	0	80	55	1
血小板减少	82	60	5	80	15	0
淋巴细胞减少	82	56	7	80	35	4

* 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%)，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 (≥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 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 IFN- 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 级颈静脉栓塞。

可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

罕见病性发作和有放射影像学证据的可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）（<1%），部分为致死性。病性发作和有 RPLS 相关症状/体征的患者，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，并建议暂时停用舒尼替尼。此后，可根据医务人员的判断考虑恢复治疗。

胰腺和肝功能

在既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）患者中，观察到舒尼替尼组和 IFN- α 组分别有 5 例（1%）和 1 例（<1%）患者出现胰腺炎。胰腺神经内分泌瘤患者中，舒尼替尼组和安慰剂组分别观察到 1 例患者出现胰腺炎。

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*。推荐暂停舒尼替尼使用；经治疗后在医务人员指导下可考虑恢复用药。

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：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*。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**】），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。主动脉瘤和夹层*-发生频率未知

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。

*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文献中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（毒性分级≥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/难治性高级别胶质瘤（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（≥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】

对舒尼替尼或非活性成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

建议在有舒尼替尼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。

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 EM，SJS 或 TEN 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

舒尼替尼可引起重度肝毒性，从而导致肝脏功能衰竭或死亡。已在临床研究中观察到肝脏衰竭的发生（发生率<1%）。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（丙氨酸氨基转移酶[ALT]，天冬氨酸转氨酶[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严重的肝功能检查异常，或出现其他的肝功能衰竭征状时，不可重新开始给药治疗。

对于舒尼替尼在 ALT 或 AST > 2.5 倍正常上限值（ULN）或是氨基转移酶 > 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，则暂停使用舒尼替尼。无充血性心力衰竭临床证据但射血分数 $>20\%$ 且 $<50\%$ 基线值或者低于正常下限（如果未获得基线射血分数）的患者也应中断舒尼替尼治疗和/或减低剂量。

在没有心脏风险因素的患者中，应考虑评估基线射血分数。此类患者接受舒尼替尼治疗时，应仔细监测其 CHF 的临床症状和体征，也应考虑进行基线和定期左心室射血分数（LVEF）评估。

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 IFN- 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 IFN- 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。

舒尼替尼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舒尼替尼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。此类患者接受舒尼替尼治疗时，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

舒尼替尼可引起 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。接受舒尼替尼治疗的患者中，观察到不到

0.1%的患者出现尖端扭转型室性心动过速。

监测有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。应用舒尼替尼时，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，应考虑降低舒尼替尼的剂量（见【用法和用量】）。

高血压

监测患者是否发生高血压，并根据需要进行标准的降压治疗。如果发生严重高血压，建议暂时停用舒尼替尼，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%）患者因高血压导致舒尼替尼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舒尼替尼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%）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。

出血事件和胃肠穿孔

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%）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 级事件。

舒尼替尼治疗的患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，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。尚未批准舒尼替尼在肺癌患者中应用。对于出血事件的临床评估应包括连续全血细胞计数（CBCs）和体检。

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

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

建议进行基线甲状腺功能的实验室检查，甲状腺功能减退或亢进的患者在接受舒尼替尼治疗之前应给予相应的标准治疗。所有患者应在接受舒尼替尼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。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。

临床试验和上市后用药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减退发生。

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患者出现了痫性发作。此外，有极少数（ $<1\%$ ）患者出现痫性发作和可逆性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，上市后用药曾报告 ONJ。大部分出现 ONJ 的患者均既往或伴随双膦酸盐静脉给药，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盐静脉给药，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。既往或伴随双膦酸盐静脉给药、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）

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。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。

胚胎-胎儿毒性

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

应告知妊娠女性使用舒尼替尼对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在舒尼替尼治疗期间及末次用药后4周内采取有效的避孕措施（见【**药理毒理**】和【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。

主动脉瘤和夹层

曾报告主动脉瘤和/或夹层（含致命性结果）病例。在给予舒尼替尼治疗之前，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

舒尼替尼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**】）。尚无妊娠女性使用舒尼替尼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，分别在患者每日推荐剂量（RDD）AUC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害。

对于适应人群，重大出生缺陷和流产的背景风险未知。但是在美国普通人群中，临床确认妊娠中的重大出生缺陷的背景风险估计值为2%-4%，流产的背景风险为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**】）。由于舒尼替尼在乳儿中存在潜在严重不良反应，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

基于动物生殖研究及其作用机制，妊娠女性使用舒尼替尼可能对胎儿造成危害（见【**药理毒理**】）。

妊娠试验

对于具有生殖潜能的女性，应在开始舒尼替尼治疗前进行妊娠试验。

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患者在接受舒尼替尼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,舒尼替尼治疗可损害男性和女性的生育能力(见【**药理毒理**】)。

【**儿童用药**】

舒尼替尼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**】,但尚不推荐舒尼替尼应用于该人群。

【**老年用药**】

接受舒尼替尼治疗的 825 例胃肠间质瘤(GIST)或转移性肾细胞癌(RCC)患者中有 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。未发现年轻患者与老年患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、阿扎那韦、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,需要考虑降低舒尼替尼剂量(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、利福布丁、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,需要考虑增加舒尼替尼剂量(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。

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**】

处理舒尼替尼药物过量的方法包括一般的支持性措施。无治疗舒尼替尼过量的特效解毒剂。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。

【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

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：

在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/日）。5 mg/kg/日剂量时（约为RDD时AUC的5倍）观察到着床前丢失。在 ≤ 1.5 mg/kg/日剂量时（约为RDD时AUC的1倍）未观察到对生育力的不良影响。3个月猴重复经口给药毒性试验（2、6、12 mg/kg/日）中，12 mg/kg/日剂量（约为RDD时AUC的5倍）下可见雌性动物卵巢卵泡发育下降；在 ≥ 2 mg/kg/日剂量（约为RDD时AUC的0.4倍）下可见子宫内膜萎缩。9个月猴重复给药毒性试验（0.3、1.5和6 mg/kg/日，连续给药28天，停药14天）中，6 mg/kg/日剂量（约为RDD时AUC的0.8倍）时除阴道萎缩外，还对子宫和卵巢有影响。

在雄性生育力试验中，雄性大鼠在与未给药的雌性大鼠交配前，经口给予舒尼替尼1、3或10 mg/kg/日，连续58天。舒尼替尼剂量 ≤ 10 mg/kg/日（约为RDD时AUC的26倍）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）未见明显影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠和妊娠兔于器官形成期经口给予舒尼替尼，剂量分别为0.3、1.5、3、5 mg/kg/日和0.5、1、5、20 mg/kg/日。大鼠在5 mg/kg/日剂量时（约为RDD时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/日剂量时（约为RDD时AUC的2倍），对胎仔未见不良影响。兔在5 mg/kg/日剂量时（约为RDD时AUC的3倍）可见胚胎死亡，且在 ≥ 1 mg/kg/日剂量下（约为RDD时AUC的0.3倍）可见唇裂和腭裂。

大鼠围产期毒性试验中，舒尼替尼剂量为0.3、1、3 mg/kg/日。在 ≥ 1 mg/kg/日剂量（约

为RDD时AUC的0.5倍)时,孕期和哺乳期母体体重增长下降。3 mg/kg/日(约为RDD时AUC的2倍)时,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。剂量≤1 mg/kg/日时,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从乳汁中泌出,其在乳汁中的浓度高达血浆中浓度的12倍。

生长板开放的食蟹猴给予舒尼替尼≥3个月(给药3个月的剂量为2、6、12 mg/kg/日;给药8个周期的剂量为0.3、1.5、6.0 mg/kg/日),根据系统暴露(AUC)推算,大于RDD时的0.4倍,可见骨骼发育不良。对发育期大鼠给予舒尼替尼连续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/日),在剂量≥5 mg/kg(约为RDD的10倍)时,可见骨骼异常,包括股骨的骺软骨增厚,胫骨骨折增加。此外,大鼠中在>5 mg/kg剂量时可见龋齿发生率增加。骨骼发育不良的发生率和严重程度与剂量相关,停止给药可恢复,但牙齿除外。猴连续给药3个月试验未观察到无毒性效应剂量,但间歇给药8周期试验的无毒性效应剂量为1.5 mg/kg/日。大鼠试验中骨骼的无毒性效应剂量为≤2 mg/kg/日。

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转基因小鼠给予舒尼替尼连续1个月或6个月,≥25 mg/kg剂量下可见胃十二指肠癌和/或胃粘膜增生,以及血管肉瘤发病率增加;8 mg/kg/日剂量下未见增生性改变。

大鼠2年致癌试验中,给药28天停药7天为一周期重复,在剂量低至1mg/kg/日(约为RDD时AUC的0.9倍)时可见十二指肠癌。高剂量3 mg/kg/日(约为RDD时AUC的7.8倍)时,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发生率增加。

【药代动力学】

已在135例健康志愿者和266例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。

吸收、分布、代谢和排泄

一般在口服给药后6~12小时(达到最大血浆浓度的时间[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[¹⁴C]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，患者间的变异系数为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患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）患者。

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、性别或美国东部肿瘤协作组（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。与肝功能正常的患者相比，单剂舒尼替尼在轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害的患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）的患者相比，单剂舒尼替尼在重度肾功能损害（CL_{Cr} < 30 ml/分钟）的患者中系统暴露量是相似的。

轻度（CL_{Cr} 50-80 mL/min）、中度（CL_{Cr} 30-50 mL/min）或重度（CL_{Cr} < 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，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 $P=0.353$ ）。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

PVC 铝塑包装，外套复合膜袋；7 粒/板×1 板/袋×2 袋/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH01272020

【批准文号】

国药准字 H20203186

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

80898B02