

索坦 SUTENT<sup>®</sup>(舒尼替尼苹果酸盐[sunitinib malate])口服胶囊 2010 年 7 月修订版

CPPI CV 辉瑞公司

译自: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021938s010s011s014s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021938s010s011s014s015lbl.pdf)

#### 修改使用说明书历史:

07/01/2010 修改说明书; 07/01/2010 支持疗效的临床补充资料; 03/31/2009 质控补充;  
11/07/2008 修改说明书; 10/24/2008 修改说明书; 02/02/2007 修改说明书; 01/26/2006 批准说明书。

#### 警告: 肝毒性

见完整处方资料为完整黑框警告。

在临床试验中和上市后经验曾观察到肝毒性。曾报道这个肝毒性可能严重, 和死亡。[见警告和事项(5.1)]

#### 处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用索坦的所有资料。请参阅下文索坦的完整处方资料。

美国的初始批准: 2006 优先审评

-----最近重要变化----- 修改部分用红色表示

#### 黑框警告 7/2010

警告和注意事项, 肝毒性(5.1) 7/2010

警告和注意事项, 左心室功能不全 (5.3) 2/2010

警告和注意事项, 出血事件 (5.6) 2/2010

-----适应证和用途-----

索坦是一种激酶抑制剂适用于治疗:

- (1) 胃肠道间质瘤: 对伊马替尼甲磺酸盐后疾病进展或不能耐受。(1.1)
- (2) 晚期肾细胞癌。(1.2)

-----剂量和给药方法-----

- (1) 50 mg 口服每天 1 次, 有或无食物, 4 周治疗接着停药 2 周。(2.1)
- (2) 根据个体安全性和耐受性中断给药和/或调整 12.5 mg 推荐剂量。(2.2)

-----剂型和规格-----

- (1) 胶囊: 12.5 mg, 25 mg, 50 mg(3)

-----禁忌证-----

无(4)

-----警告和注意事项-----

- (1) 曾观察到肝毒性, 包括肝衰竭。开始治疗前, 每个治疗疗程期间, 和当临床有指示时  
监测肝功能试验。对 3 或 4 级药物相关肝不良事件应中断索坦和如没有解决应终止。不要  
再次开始索坦如患者随后经受肝功能试验中严重变化或有肝衰竭的其它征象和症状。(5.1)
- (2) 应告知生育能力妇女对胎儿的潜在危害和避免成为妊娠。(5.2)
- (3) 左心室射血分数已发生降低至低于正常低限。监测患者充血性心衰征象和症状。(5.3)
- (4) 曾观察到延长 QT 间期和尖端扭转型室性心动过速。对高危发生 QY 间期延长患者中  
谨慎使用。当使用索坦时, 应考虑治疗时监测心电图和电解质。(5.4)
- (5) 可能发生高血压。监测血压和需要时治疗。(5.5)

**(6) 已发生出血事件包括肿瘤-相关出血。进行系列全血细胞计数和体格检查。(5.6)**

(7) 可能发生甲状腺功能障碍。有提示甲状腺机能减退或甲状腺机能亢进体征和/或症状患者应进行实验室监测甲状腺功能和用标准医学治疗。(5.7)

(8) 在动物研究中观察到肾上腺出血。在应急时例如手术，创伤或严重感染情况监测肾上腺功能。(5.8)

-----不良反应-----

(1) 最常见不良反应( $\geq 20\%$ )是疲劳，虚弱，发热，腹泻，恶心，粘膜炎/口炎，呕吐，消化不良，腹痛，便秘，高血压，周边水肿，皮疹，手-足综合征，皮肤色素减退，干皮肤，头发颜色的变化，味觉改变，头痛，背痛，关节痛，肢体痛，咳嗽，呼吸困难，厌食，和出血。(6)

为报告怀疑不良反应，联系 Pfizer, Inc. 公司电话 1-800-438-1985 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

-----药物相互作用-----

(1) CYP3A4 抑制剂：当给予强 CYP3A4 抑制剂考虑减低索坦剂量。(7.1)

(2) CYP3A4 诱导剂：当给予强 CYP3A4 诱导剂考虑增加索坦剂量。(7.2)

**完整处方资料：**

**警告：肝毒性**

肝毒性曾观察到在临床试验中和上市后经验。曾报道这个肝毒性可能严重，和死亡。[见警告事项(5.1)]

**1 适应证和用途**

**1.1 胃肠道间质瘤(GIST)**

索坦适用于治疗用伊马替尼磷酸盐后疾病进展或不能耐受的胃肠道间质瘤。

**1.2 晚期肾细胞癌(RCC)**

索坦适用于晚期肾细胞癌的治疗。

**2 剂量和给药方法**

**2.1 推荐剂量**

对胃肠道间质瘤(GIST)和晚期肾细胞癌(RCC) 索坦的推荐剂量是 50 mg 剂量口服每天 1 次，按计划 4 周治疗接着停药 2 周(计划 4/2)。索坦可有或无食物服用。

**2.2 调整剂量**

建议根据个体安全性和耐受性中断给药和/或以 12.5 mg 增量或减量调整剂量。

强 CYP3A4 抑制剂例如酮康唑[ketoconazole]可能增加舒尼替尼血浆浓度。建议选择一种备用同时药物无或很小抑制潜能。如索坦必须与一种强 CYP3A4 抑制剂同用应考虑索坦剂量减低至最小 37.5 mg 每天[见药物相互作用(7.1)和临床药理学(12.3)]。

CYP3A4 诱导剂例如利福平[rifampin]可能减低舒尼替尼血浆浓度。选择一种备用同时药物无或很小诱导潜能。如索坦必须与一种强 CYP3A4 诱导剂同用应考虑索坦剂量增加至最大 87.5 mg 每天。如剂量增加，应仔细监视患者毒性[见药物相互作用(7.2)和临床药理学(12.3)]。

### 3 剂型和规格

#### 12.5 mg 胶囊

橙色帽和橙色体的硬明胶胶囊，印有白色帽上“Pfizer”和体上“STN 12.5 mg”。

#### 25 mg 胶囊

酱色帽和酱色体的硬明胶胶囊，印有白色帽上“Pfizer”和体上“STN 25 mg”。

#### 50 mg 胶囊

酱色帽和酱色体的硬明胶胶囊，印有白色帽上“Pfizer”和体上“STN 50 mg”。

### 4 禁忌证

无。

### 5 警告和注意事项

#### 5.1 肝毒性

索坦曾伴随肝毒性，可能导致肝衰竭或死亡。在临床试验和上市后经验中曾观察到肝衰竭(7/2281 例[0.3%])。肝衰竭征象包括黄疸，转氨酶升高和/或高胆红素血症连同脑病，凝血病，和/或肾衰竭。开始治疗前，每个治疗疗程期间，和当临床指示时监测肝功能试验(ALT, AST, 胆红素)。对 3 或 4 级药物相关肝不良事件如没有解决应中断和终止索坦。不要再次开始索坦如患者随后经受肝功能试验中严重变化或有肝衰竭的其它征象和症状。

未曾确定有 ALT 或 AST  $>2.5 \times \text{ULN}$  或，如由于肝转移， $>5.0 \times \text{ULN}$  患者中的安全性。

#### 5.2 妊娠

##### 妊娠类别 D

因为血管生成是胚胎和胎儿发育关键性成分，索坦给药后血管生成的抑制预期导致对妊娠不良作用。索坦在妊娠妇女中没有适当和对照良好的研究。妊娠期间如使用药物，或如患者接受次药成为妊娠，应告知患者对胎儿的潜在危害。建议生育能力妇女接受索坦治疗应避免成为妊娠。在妊娠大鼠中评价舒尼替尼(0.3, 1.5, 3.0, 5.0 mg/kg/day)和兔(0.5, 1, 5, 20 mg/kg/day)对胚胎的影响。大鼠中，剂量 5 mg/kg/day 时(约为患者给推荐每天剂量的全身暴露[舒尼替尼+主要活性代谢物联合 AUC]5.5 倍)观察到胚胎致死发生率和结构异常的显著增加。兔中 5 mg/kg/day 观察到胚胎致死显著增加而在 1 mg/kg/day 时观察到发育效应(约为患者给推荐每天剂量 50 mg/day 时 AUC 的约 0.3 倍)。大鼠中发育效应由致死性肋骨和脊椎骨骼异常组成。在兔中，在 1 mg/kg/day 时观察到唇裂和 5 mg/kg/day 时观察到腭裂 (约为患者给推荐每天剂量 AUC 2.7 倍)。大鼠中剂量 3 mg/kg/day 时(约为患者给推荐每天剂量 AUC 的 2.3 倍)未观察到胎畜丢失也未观察到异常。

#### 5.3 左心室功能不全

在存在充血性心衰(CHF)的临床表现时建议终止索坦。在患者无 CHF 的临床证据但有射血分数 $<50\%$ 和低于基线 $>20\%$ 时索坦的给药应被中断和/或减低。

通过上市后经验曾报道**心血管事件，包括心衰，心肌疾病和心肌病，其中有些是致命性。**用索坦治疗患者经受左心室射血分数(LVEF)下降比患者接受安慰剂或干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )更多。在 GIST 研究 A 的双盲治疗期，用索坦 22/209 例患者(11%)和用安慰剂患者 3/102 例(3%)有治疗-出现 LVEF 值低于正常低限(LLN)。用索坦 9/22 例 GIST 患者无干预有 LVEF 变化恢复。5 例患者有记录的 LVEF 恢复干预后(剂量减低：1 例患者；增加抗高血压或利尿药：4 例患者)。6 例患者离开研究没有记录恢复。此外，3 例用索坦患者左心室收缩功能有 3 级减低至 LVEF <40%；这些患者中 2 例死亡未进一步接受研究药物。No 用安慰剂 GIST 患者没有 3 级减低的 LVEF。在 GIST 研究 A 的双盲治疗期，1 例用索坦患者和 1 例用安慰剂患者死于诊断的心衰；2 例用索坦患者和 2 例用安慰剂患者死于治疗-出现的心脏停止。

在从未治疗过 RCC 研究中，103/375 例(27%)和 54/360 例(15%)用索坦和 IFN- $\alpha$  患者分别有 LVEF 值低于 LLN。26 例用索坦患者(7%)和 7 例用 IFN- $\alpha$ (2%)经受 LVEF 降低至低于基线 >20%和低于 50%。4 例接受索坦患者中报道左心室功能不全(1%)和在 2 例患者中 CHF(<1%)。

索坦临床研究中排除索坦给药前 12 个月内患者存在心脏事件事件，例如心肌梗死(包括严重/不稳定性心绞痛)，冠状动脉/周边动脉搭桥术，症状性慢性心衰，脑血管意外或短暂性缺血发作，或肺栓塞。不知道患者有这些同时情况是否可能处在发生药物相关左心室功能不全高危。建议医生权衡药物的这个风险和潜在效益。这些患者当接受索坦时应小心监查 CHF 的临床征象和症状。当这些患者正在接受索坦时也应考虑基线和定期评价 LVEF。在无心脏风险因子患者应考虑评价射血分数基线。

#### 5.4 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速

索坦曾显示以依赖剂量方式延长 QT 间期，可能导致对室性心律失常包括 Torsade de Pointes[尖端扭转型室性心动过速]风险增加。暴露索坦-患者中曾观察到<0.1%。

有 QT 间期延长史患者中应谨慎使用索坦，用抗心律失常药患者，或有关预先存在的心脏疾病，心动过缓，或电解质紊乱患者。当使用索坦，应考虑用-治疗时定期监测心电图和电解质(镁，钾)。用强 CYP3A4 抑制剂同时治疗，可能增加舒尼替尼血浆浓度，应考虑谨慎使用和减低索坦剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。

#### 5.5 高血压

应监查患者高血压和当需要时用标准抗高血压治疗。严重高血压情况中，建议暂停索坦直至高血压控制。

对从未治疗过 RCC 患者接受索坦中，127/375 例患者(34%)接受索坦与之比较 13/360 例患者(4%)用 IFN- $\alpha$  经受高血压。在从未治疗过 RCC 患者中用索坦 50/375 例(13%)观察到 3 级高血压相比较用 IFN- $\alpha$  为 1/360 例患者(<1%)。而在 GIST 中，用索坦患者与安慰剂比较所有级别高血压相似，用索坦 GIST 患者报道 3 级高血压 9/202 例(4%)，而用安慰剂 GIST 患者无报道。无 4 级高血压报道。未治疗过-RCC 研究 21/375 例患者(6%)索坦给药减低或高血压暂时延迟。4 例从未治疗过 RCC 患者，包括 1 例有恶性高血压，而没有 GIST 患者由于高血压终止治疗。用索坦 GIST 患者中 8/202 例(4%)发生严重高血压(收缩压>200 mmHg 或舒张压 110 mmHg)，用安慰剂 GIST 患者为 1/102 例(1%)，和在从未治疗过 RCC 用索坦患者中 32/375 例(9%)和用 IFN- $\alpha$  患者为 3/360 例(1%)。

## 5.6 出血事件

通过上市后经验报道**出血事件，其中有效是致命性，曾包括胃肠道，呼吸，肿瘤，泌尿道和脑出血**。在一项从未治疗过 RCC 临床试验中，接受索坦患者中 140/375 例患者(37%)有出血事件相比较接受 IFN- $\alpha$  有 35/360 例患者(10%)。在 GIST 研究 A 的双盲治疗期，接受索坦发生出血事件 37/202 例患者(18%)，相比较接受安慰剂患者为 17/102 例(17%)。鼻出血是报道的最常见出血不良事件。在 GIST 或 RCC 患者中较不常见出血事件包括直肠，牙龈，上胃肠道，生殖器，和伤口出血。在 GIST 研究 A 的双盲治疗期，接受索坦 14/202 例患者(7%)和用安慰剂 9/102 例患者(9%)有 3 或 4 级出血事件。此外，在 GIST 研究 A 中 1 例患者用安慰剂在第 2 疗程期间有致命性胃肠道出血事件。在 RCC 患者中大多数事件是 1 或 2 级；1 例从未治疗过患者中有 5 级胃出血事件。

用索坦治疗患者中曾观察到肿瘤-相关出血。这些事件可能突然发生，和在肺肿瘤情况中可能存在为严重和危及生命咯血或肺出血。在一项有转移非小细胞肺癌(NSCLC)患者临床试验 2 例接受索坦患者发生致命性肺出血。两例患者都有鳞状细胞组织学。有 NSCLC 患者中未批准使用索坦。对研究 A 接受索坦 GIST 中 5/202 例(3%)患者发生治疗-出现 3 和 4 级肿瘤出血。早在第 1 疗程和晚至第 6 疗程观察到肿瘤出血。这 5 例之一患者接受肿瘤出血后没有进一步药物。其它 4 例患者没有由于肿瘤出血而终止治疗或经历延迟给药。在研究 A 中安慰剂组 GIST 患者中未观察到进行肿瘤内出血。这些事件的临床评估应包括系列全血细胞计数(CBCs)和体格检查。

在有腹腔内恶性病用索坦治疗患者中已罕见地发生严重，有时致命性胃肠道并发症包括胃肠道穿孔。

## 5.7 甲状腺功能障碍

开始索坦治疗前，建议测定甲状腺功能的实验室基线和甲状腺机能减退或甲状腺机能亢进患者应如按标准医学实践治疗。用索坦治疗所有患者应对甲状腺功能障碍征象和症状严密观察。有提示甲状腺功能障碍体征和/或症状患者应进行实验室监测甲状腺功能和按标准医学实践治疗。

注意到在 8 例用索坦 GIST 患者(4%)有治疗-出现获得性甲状腺机能减退相比较用安慰剂 1 例(1%)。在从未治疗过 RCC 研究用索坦报道 81 例(16%)患者甲状腺机能减退不良反应而在 IFN- $\alpha$  组中 3 例(1%)患者。在临床试验中和经上市后经验曾报道甲状腺机能亢进，有些接着甲状腺机能减退病例。

## 5.8 肾上腺功能

建议开索坦处方医生在经受应急例如手术，创伤或严重感染患者中监查肾上腺功能不全。

大鼠和猴中在 14 天至 9 个月的非-临床重复给药研究，在血浆暴露低至临床研究中观察到 AUC 的 0.7 倍时注意到肾上腺毒性。肾上腺组织学变化特征为出血，坏死，充血，肥大和炎症。在临床研究中，obtained 在 336 例患者在暴露至 1 个或更多疗程索坦后得到 CT/MRI 检查证实无肾上腺出血或坏死的证据。跨越多个索坦临床试验在约 400 例患者中进行 ACTH 刺激试验。有正常基线 ACTH 刺激试验患者中，1 例患者治疗期间发生始终如一的异常试验结果是不能解释和可能与索坦治疗有关。另外 11 例患者有正常基线试验在最后进行试验异



常，刺激后有皮质醇峰水平 12-16.4  $\mu\text{g/dL}$ (正常 $>18 \mu\text{g/dL}$ )。这些患者无 1 例报道有肾上腺功能不全的临床证据。

## 5.9 实验室检验

接受用索坦治疗患者每个治疗疗程开始应进行 CBCs 与血小板计数和血清化学包括磷。

## 6 不良反应

下面描述数据反映参加一项安慰剂-对照试验( $n=202$ )为治疗 GIST 双盲治疗期中 577 例暴露于索坦患者[见临床研究(14.1)]或一项阳性-对照试验( $n=375$ )为治疗 RCC[见临床研究(14.2)]。患者开始接受口服剂量 50 mg 每天在重复疗程中按计划 4/2。

GIST 或 RCC 患者中最常见不良反应( $\geq 20\%$ )是疲劳，虚弱，发热，腹泻，恶心，粘膜炎/口炎，呕吐，消化不良，腹痛，便秘，高血压，周边水肿，皮疹，手-足综合征，皮肤色素减退，干皮肤，头发颜色的变化，味觉改变，头痛，背痛，关节痛，肢体痛，咳嗽，呼吸困难，厌食，和出血。在警告和注意事项(5)中讨论潜在肝毒性严重不良反应，左心室功能不全，QT 间期延长，出血，高血压，甲状腺功能障碍，和肾上腺功能。下面讨论发生在 GIST 和 RCC 研究的其它不良反应。

因为临床试验是在广泛不同条件性进行，在某药临床试验中观察到不良反应率不能直接与另一药物临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

### 6.1 在 GIST 研究 A 中不良反应

盲态研究治疗的中位时间是两个疗程，在中期分析时对用索坦患者(均数 3.0，范围 1-9)和对用安慰剂患者 1 个疗程(均数 1.8，范围 1-6)。在用索坦中 23 例患者(11%)发生剂量减低和用安慰剂无。用索坦 59 例患者(29%)发生中断给药而用安慰剂 3 例患者(30%)。治疗-出现非-致命不良反应导致永久终止率，索坦和安慰剂组分别为 7%和 6%。

在两研究组中大多数治疗-出现不良反应都是严重程度 1 或 2 级。在试验的双盲治疗期用索坦相比较安慰剂，治疗-出现 3 或 4 级不良反应分别报道 56%相比 51%患者。表 1 比较对接受索坦患者常见( $\geq 10\%$ )和接受索坦患者比接受安慰剂患者更常报道的治疗-出现不良反应的发生率。

表1.研究A中至少10%接受索坦GIST患者在双盲治疗期和比给予安慰剂患者更常见报道的不良反应

不良反应，数(%)	GIST			
	索坦(n=202)		安慰剂(n=102)	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
任何		114 (56)		52 (51)
胃肠道				
腹泻	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
粘膜炎/口炎	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)
皮肤学				
皮肤色素减退	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)
神经学				
味觉改变	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
肌肉骨骼				
机体/肢体痛	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
代谢/营养				
厌食 <sup>a</sup>	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
虚弱	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

<sup>a</sup>不良事件常用名词标准(CTCAE)，版本3.0

<sup>a</sup> 包括食欲减退

在 GIST 研究 A 的双盲治疗期，用索坦口腔痛以外粘膜炎/口炎发生 12 例患者(6%)相比较用安慰剂 3 例(3%)，用索坦 15 患者(7%)发生头发颜色的变化相比较用安慰剂为 4 例(4%)。用索坦观察到 10 例患者(5%)脱发相比用安慰剂 2 例(2%)。

表 2 提供治疗-常(≥10%)出现的实验室异常。

表2. 在研究A双盲治疗期中至少10%接受索坦或安慰剂GIST患者报告的实验室异常\*

实验室参数, 数(%)	GIST			
	索坦(n=202)		安慰剂(n=102)	
	所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
任何		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减低	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
肾/代谢				
肌酐	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
钾减低	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
钠增高	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
血液学				
嗜中性	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=左心室射血分数

\*不良事件常用名词标准(CTCAE), 版本3.0

<sup>a</sup> 用索坦患者中4级实验室异常包括碱性磷酸酶(1%), 脂肪酶(2%), 肌酐(1%), 钾减低(1%), 肌酐(1%), 血红蛋白(2%), 和血小板(1%)。

<sup>b</sup> 用安慰剂患者中4级实验室异常包括淀粉酶(1%), 脂肪酶(1%), 和血红蛋白(2%)。

一项中期分析后, 研究被揭盲, 而用安慰剂组患者被给予接受开放索坦治疗的机会[见临床研究(14.1)]。对 241 例随机化至索坦组患者, 包括 139 例在双盲和开放治疗期都接受索坦, 索坦的中位治疗时间是 6 个疗程(均数 8.5, 范围 1–44)。对 255 例患者最终接受开放索坦治疗, 从揭盲时间开始研究治疗中位时间是 6 个疗程(均数 7.8, 范围 1–37)。总共 118 例患者(46%)需要中断给药, 和总共 72 例患者(28%)需要减低剂量, 治疗-出现不良反应导致永久终止的发生率是 20%。在开放治疗期接受索坦患者经受最常见 3 或 4 级治疗相关不良反应是(10%), 高血压(8%), 虚弱(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%), 和甲状腺机能减退(2%)。

## 6.2 在从未治疗过 RCC 研究中不良反应

当-被治疗患者人群为未治疗过-RCC 研究包括 735 例患者, 375 例随机化至索坦和 360 例随机化至 IFN- $\alpha$ , 对索坦治疗中位治疗时间为 11.1 个月(范围: 0.4 – 46.1)和对 IFN- $\alpha$  治疗 4.1 个月(范围: 0.1 – 45.6)。用索坦 202 例(54%)患者发生中断给药和用 IFN- $\alpha$  141 例患者(39%)。用索坦 194 例(52%)患者发生减低剂量和用 IFN- $\alpha$  有 98 例患者(27%)。对索坦由于不良反应终止率为 20%和对 IFN- $\alpha$  为 24%。在两研究组中大多数治疗-出现不良反应严重程度为 1 或



2 级。索坦与 IFN- $\alpha$  比较。报道的 3 或 4 级治疗-出现不良反应分别是 77%和 55%。

表 3 受索坦相比较 IFN- $\alpha$  患者常见( $\geq 10\%$ )治疗-出现不良反应发生率的比较。

表3.至少10%接受索坦或IFN- $\alpha$ 的RCC患者报道的不良反

不良反应, 数(%)	从未治疗过RCC			
	索坦(n=375)		IFN- $\alpha$ (n=360)	
	所有级别	3/4级 <sup>a</sup>	所有级别	3/4级 <sup>a</sup>
任何	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
原发性				
疲劳	233 (62)	55 (15)	202 (56)	54 (15)
虚弱	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)
流感样疾患	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/口炎	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	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/反流性食管炎	47 (12)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)
肠胃气胀	52 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
口腔痛	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)
周边水肿	91 (24)	7 (2)	17 (5)	2 (1)
射血分数减低	61 (16)	10 (3)	19 (5)	6 (2)
皮肤学				
皮疹	109 (29)	6 (2)	35 (10)	1 (<1)
手足综合征	108 (29)	32 (8)	3 (1)	0 (0)
皮肤色素减退/黄色皮肤	94 (25)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
干皮肤	85 (23)	1 (<1)	25 (7)	0 (0)
头发颜色的变化	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)	2 (<1)	24 (7)	1 (<1)
神经学				
味觉改变	178 (47)	1 (<1)	54 (15)	0 (0)
头痛	86 (23)	3 (1)	69 (19)	0 (0)
眩晕	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)
肢体疼痛/肢体不适	150 (40)	50 (13)	107 (30)	7 (2)
内分泌				
甲状腺机能减退	61 (16)	6 (2)	3 (1)	0 (0)
呼吸				
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 <sup>b</sup>	182 (48)	11 (3)	153 (42)	7 (2)
出血				
出血, 所有部位	140 (37)	16 (4)	35 (10)	3 (1)
精神				
失眠	57 (15)	3 (<1)	37 (10)	0 (0)
抑郁	40 (11)	0 (0)	51 (14)	5 (1)

<sup>a</sup>不良事件常用名词标准(CTCAE), 版本3.0

<sup>b</sup>用索坦患者4级不良反应包括背痛(1%), 关节痛(<1%), 呼吸困难(<1%), 虚弱(<1%), 疲劳(<1%), 肢体痛(<1%)

和皮疹(<1%)。

<sup>c</sup>用IFN- $\alpha$ 患者4级不良反应中包括呼吸困难(1%), 疲劳(1%), 腹痛(<1%)和抑郁(<1%)。

<sup>d</sup>包括腰痛

<sup>e</sup>包括味觉缺失, 味觉减退和味觉障碍

<sup>f</sup>包括食欲减退

<sup>g</sup>包括1例患者有5级胃出血

<sup>h</sup>包括抑郁情绪

表 4 中展示治疗-出现的 3/4 级实验室异常。

表4. 至少10%接受索坦或IFN- $\alpha$ 从未治疗过RCC患者报道的实验室异常

实验室参数, 数(%)	从未治疗过RCC			
	索坦(n=375)		IFN- $\alpha$ (n=360)	
	所有级别	3/4级 <sup>a</sup>	所有级别	3/4级 <sup>b</sup>
任何	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
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/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)
钙减低	156 (42)	4 (1)	145 (40)	4 (1)
磷	116 (31)	22 (6)	37 (10)	23 (6)
白蛋白	106 (28)	4 (1)	72 (20)	0 (0)
葡萄糖增加	86 (23)	21 (6)	55 (15)	22 (6)
钠减低	75 (20)	31 (8)	55 (15)	13 (4)
葡萄糖减低	65 (17)	0 (0)	43 (12)	1 (<1)
钾增高	61 (16)	13 (3)	61 (17)	15 (4)
钙增高	50 (13)	2 (<1)	35 (10)	5 (1)
钾减低	49 (13)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
钠增高	48 (13)	0 (0)	38 (10)	0 (0)
血液学				
嗜中性	282 (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)

<sup>a</sup>不良事件常用名词标准(CITCAE), 版本3.0

<sup>a</sup> 用索坦患者中4级实验室异常包括尿酸(14%), 脂肪酶(3%), 嗜中性(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%), 葡萄糖增加(<1%), 钙减低(<1%), 磷(<1%), 钾增高(<1%), 和钠减低(<1%)。

<sup>b</sup> 用IFN- $\alpha$ 患者中4级实验室异常包括尿酸(8%), 淋巴细胞(2%), 脂肪酶(1%), 嗜中性(1%), 淀粉酶(<1%), 钙增高(<1%), 葡萄糖减低(<1%), 钾增高(<1%), 和血红蛋白(<1%)。

### 6.3 静脉血栓栓塞性事件

在GIST研究A的双盲治疗期用索坦有7例(3%)患者和用安慰剂无患者经受静脉血栓栓塞性事件; 5/7例为3级深静脉血栓形成(DVT), 和2例是1或2例。这7例GIST患者中4例在首次DVT观察后终止治疗。

对从未治疗过RCC接受索坦患者13例(3%)报道静脉血栓栓塞性事件。这些患者的7例(2%)有肺栓塞, 1例为2级和6例为4级, 和7例(2%)患者有DVT, 包括3例3级。1例患者由于肺栓塞被永远撤出索坦; 有肺栓塞患者发生2例中断给药和1例有DVT, 在从未治疗过RCC患者中接受IFN- $\alpha$ , 发生6例(2%)静脉血栓栓塞性事件; 1例患者 (<1%)经受3级DVT

和 5 例患者(1%)有肺栓塞，所有都是 4 级。

#### 6.4 可逆性后脑白质脑病综合征

曾有罕见(<1%)受试者报道存在癫痫发作和可逆性后脑白质脑病综合征(RPLS)的放射学证据。这些受试者无 1 例对该事件有致命的结果。有癫痫发作和征象/症状与 RPLS 一致的患者，例如高血压，头痛，警觉性减低，心理机能的改变，和视力丧失，包括皮质盲应用医药处理控制包括控制高血压。建议暂停索坦；解决后由经治医生判定，可能恢复治疗。

#### 6.5 胰腺和肝功能

如存在胰腺炎或肝衰竭的症状，患者应终止索坦。从未治疗过 RCC 胰腺炎患者接受索坦观察到 5 例(1%)相比接受 IFN- $\alpha$  患者为 1 例(<1%)。接受索坦患者中观察到肝毒性[见黑框警告和警告和注意事项(5.1)]。

#### 6.6 上市后经验

索坦的批准使用后期间曾鉴定以下不良反应。因为这些反应是从人群大小不确定自愿报道，并非总可能可靠估计其频率或确定与药物暴露的因果相互关系。

曾报道严重感染病例(有或无中性粒细胞减少)，有些病例有致命的结果。

曾报道肌病变和/或横纹肌溶解有或无急性肾衰竭病例，有些有致命的结果。肌肉毒性征象或症状患者应按标准医疗实践处理。

用索坦患者曾报道血栓栓塞微血管病，建议暂停索坦；解决后可在治疗医生判定恢复治疗。

曾报道致命性出血伴随血小板减少病例。

曾报道肺栓塞，有些病例有致命的结果。

曾报道肾受损和/或衰竭病例，有些有致命的结果。

曾报道蛋白尿病例和罕见肾病综合征病例。建议基线尿分析，和应监视患者蛋白尿发展或恶化。未曾系统评价有中度至严重蛋白尿患者中继续索坦治疗的安全性。在有肾病综合征患者中终止索坦。

曾报道超敏性反应，包括血管水肿。

曾报道瘰管形成病例，有时伴随肿瘤坏死和/或消退，在有些病例有致命的结果。

### 7 药物相互作用

#### 7.1 CYP3A4 抑制剂

强 CYP3A4 抑制剂例如酮康唑可能增加舒尼替尼血浆浓度。建议选择另外无或酶抑制潜能小的同时药物。索坦与强 CYP3A4 抑制剂，酮康唑同时给药，导致在健康志愿者中单剂量索坦后(舒尼替尼 + primary 活性代谢物)联合 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub>值分别增加 49%和 51%。索坦与 CYP3A4 家族的强制剂共同给药(如，酮康唑，伊曲康唑[itraconazole]，克拉霉素

[clarithromycin], 阿扎那韦[atazanavir], 印地那韦[indinavir], 奈法唑酮[nefazodone], 那非那韦[nelfinavir], 利托那韦[ritonavir], 沙奎那韦[saquinavir], 泰利霉素[telithromycin], 伏立康唑[voriconazole])可能增加舒尼替尼浓度。葡萄柚也可能增加舒尼替尼的血浆浓度。当必须同时与强 CYP3A4 抑制剂共同给药时应考虑减低索坦剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。

## 7.2 CYP3A4 诱导剂

CYP3A4 诱导剂例如利福平[rifampin]可能减低舒尼替尼血浆浓度。建议选择另外无或酶诱导潜能小的同时药物。索坦与强 CYP3A4 诱导剂的同时给药, 利福平, 在健康志愿者中单剂量索坦后导致(舒尼替尼 + 主要活性代谢物)联合 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub>值分别减低 23% 和 46%。索坦与 CYP3A4 诱导剂家族 (如, 地塞米松[dexamethasone], 苯妥英[phenytoin], 卡马西平[carbamazepine], 利福平[rifampin], 利福布丁[rifabutin], 利福喷丁[rifapentin], 苯巴比妥[Phenobarbital], 圣约翰草[St. John's Wort])共同给药可能减低舒尼替尼浓度。圣约翰草努科预测地减低舒尼替尼血浆浓度。

接受索坦患者不应同时服圣约翰草。当必须共同给予 CYP3A4 诱导剂应考虑增加索坦剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。

## 7.3 CYP 抑制作用和诱导作用的体外研究

体外研究表明舒尼替尼不诱导或抑制主要 CYP 酶。在体外研究, 人肝微粒体和肝细胞的 CYP 同工酶 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, 和 CYP4A9/11 的活性表明舒尼替尼和其活性代谢物与可能被这些酶代谢的药物很可能没有临床意义的药物-药物相互作用。

## 8 特殊人群中使用

### 8.1 妊娠

妊娠类别 D[见警告和注意事项(5.2)]。

### 8.3 哺乳母亲

舒尼替尼及其代谢物被排泄在大鼠乳汁。哺乳此信大鼠给予 15 mg/kg, 舒尼替尼及其代谢物被广泛排泄至乳汁在浓度直至较高血浆 12-倍。不知道舒尼替尼或其活性代谢物是否排泄在人乳汁中。因为药物常排泄在人乳汁中和因为在哺乳婴儿潜在严重不良反应, 应做出决策是否终止哺乳或终止药物, 考虑药物对母亲的重要性[见非临床毒理学(13.1)]。

### 8.4 儿童使用

未曾确定儿童患者中索坦的安全性和疗效。

食蟹猴中观察到骨骼发育不良与开放生长板处理≥3 个月(3 个月给药 2, 6, 12 mg/kg/day; 8 疗程给药 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day)用舒尼替尼剂量根据全身暴露(AUC)是人>推荐每天剂量 0.4 倍。在发育大鼠中连续处理 3 个月(1.5, 5.0 和 15.0 mg/kg)或 5 疗程(0.3, 1.5, 和 6.0 mg/kg/day), 骨异常由股骨骨髓软骨增厚和在剂量≥5 mg/kg(根据 AUC 人推荐每天剂量约 10 倍)胫骨骨折增加。另外, 大鼠中在>5 mg/kg 观察到龋齿。骨骼发育不良的发生率和严重性是剂量依赖和停止治疗可逆; 但是, 牙齿发现不是。在猴连续处理 3 个月中未观察到无效应水平, 单间歇处理 8 个疗程为 1.5 mg/kg/day。大鼠中骨中无效应水平为≤2 mg/kg/day。

## 8.5 老年人使用

临床研究 825 例接受索坦 GIST 和 RCC 患者中 277 例 (34%) 为 65 和以上。较年轻和老年患者间未观察到安全性和有效性总体差别。

## 8.6 肝受损

有 Child-Pugh Class A 或 B 肝受损患者给予索坦无需调整剂量。舒尼替尼及其主要代谢物主要被肝脏代谢。有轻度或中度(Child-Pugh A 和 B 类)肝受损受试者与正常肝功能受试者比较单剂量索坦后全身暴露相似。未在有严重(Child-Pugh C 类)肝受损受试者研究。在癌症患者中研究索坦已排除 ALT 或 AST  $>2.5 \times \text{ULN}$  或, if 由于肝转移,  $>5.0 \times \text{ULN}$  患者。

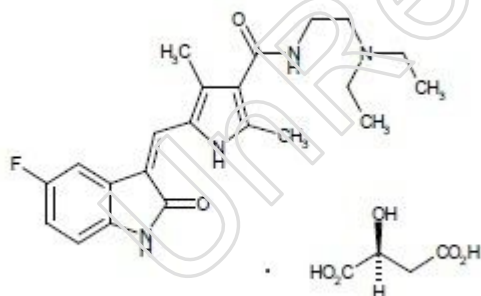
## 10 药物过量

用索坦过量的治疗应由一般支持疗法组成。对用索坦药物过量没有专门解毒药。如有适应症, 应用呕吐或洗胃消除未吸收药物。曾报道少数意外过量病例; 这些病例伴随不良反应与索坦已知安全性谱形一致, 或无不良反应。一例企图自杀故意过量摄入 15,00 mg 索坦被报道无不良反应。在大鼠中少至 5 天每天给药 500 mg/kg(3000 mg/m<sup>2</sup>)后观察到非-临床研究死亡率。在这个剂量, 毒性征象包括肌肉协调受损, 摇头, 活动减低, 眼分泌, 毛发直立和胃肠道痛苦。当长期给药时相似较低剂量观察到死亡率和毒性相似征象。

## 11 一般描述

索坦, 一种口服多-激酶抑制剂, 是舒尼替尼[sunitinib]的苹果酸盐。舒尼替尼苹果酸盐化学上描述为 Butanedioic acid, hydroxy-, (2S)-, 化合物有 N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(Z)-(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (1:1)。分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 和分子量为 532.6 道尔顿。

舒尼替尼苹果酸盐的化学结构是:



舒尼替尼苹果酸盐是一种黄至橙色粉有 pKa 8.95。舒尼替尼苹果酸盐在水性介质中的溶解度在 pH 范围 1.2 至 pH 6.8 是超过 25 mg/mL。在 pH 7 分配系数(辛醇/水)的对数是 5.2。

索坦(sunitinib malate)胶囊在印硬壳胶囊供应含舒尼替尼苹果酸盐等同于 12.5 mg, 25 mg 或 50 mg 舒尼替尼与甘露醇, 交联羧甲基纤维素钠, 聚乙烯吡啶酮(K-25)和硬脂酸镁作为无活性成分。

橙色明胶胶囊壳含二氧化钛, 和红色氧化铁。酱色明胶胶囊壳含二氧化钛, 和红色氧化铁, 黄色氧化铁和黑色氧化铁。白色印油墨含虫胶, 丙烯乙二醇, 氢氧化钠, 聚乙烯吡啶酮和二氧化钛。



## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

舒尼替尼是一个小分子，抑制多种受体酪氨酸激酶(RTKs)，其中有些涉及肿瘤生长，病理性血管生成，和癌症转移进展。舒尼替尼评价对各种各样激酶(>80 种激酶)的抑制活性和被鉴定为血小板衍生生长因子受体(PDGFR $\alpha$  和 PDGFR $\beta$ )，血管内皮生长因子受体(VEGFR1, VEGFR2 和 VEGFR3)，干细胞因子受体(KIT)，fms 样酪氨酸激酶受体 3(FLT3)，集落刺激因子受体类型 1(CSF-1R)，和神经胶质细胞系衍生神经营养因子受体(RET)的抑制剂。在生化和细胞分析中曾显示舒尼替尼抑制这些受体酪氨酸激酶 RTKs 的活性和在细胞增殖分析中曾显示功能的抑制作用。在生化和细胞分析中主要代谢物表现出与舒尼替尼比较相似效力。

舒尼替尼在体内异种移植肿瘤表达 RTK 靶点中抑制多种 RTKs(PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT)的磷酸化和在某些实验性癌症模型中显示肿瘤生长或肿瘤消退的抑制作用和/或抑制转移。在体外舒尼替尼显示抑制表达失调[dysregulated]靶 RTKs(PDGFR, RET, 或 KIT)肿瘤细胞的生长的能力和在体内抑制 PDGFR $\beta$ -和 VEGFR2-依赖肿瘤的血管生成。

### 12.3 药代动力学

在 135 例健康志愿者和在 266 例实体瘤患者中曾评价舒尼替尼和舒尼替尼苹果酸盐的药代动力学。

一般在口服给药后 6 和 12 小时( $T_{max}$ )观察到舒尼替尼的最大血浆浓度( $C_{max}$ )，食物对舒尼替尼的生物利用度没有影响，索坦可能与或无食物服用。

在体外舒尼替尼和其主要活性代谢物与人血浆蛋白的结合分别是 95%和 90%，在 100 – 4000 ng/mL 范围无浓度依赖性。舒尼替尼的表观分布容积( $V_d/F$ )是 2230 L。在给药 25 - 100 mg 范围，血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)和  $C_{max}$  与剂量成正比例。

舒尼替尼主要被细胞色素 P450 酶，CYP3A4，代谢产生其主要活性代谢物，它进一步被 CYP3A4 代谢。主要活性代谢物组成总暴露的 23 至 37%。主要经粪消除。在一项人[14C]舒尼替尼物料平衡研究中，61%的剂量在粪中消除，与肾消除占 16%的给药剂量。舒尼替尼和其主要活性代谢物是在血浆，尿和粪中被鉴定的主要药物相关化合物，分别代表合并样品放射性的 91.5%，86.4%和 73.8%。在尿和粪中被鉴定的次要代谢物，但一般在血浆中没有发现。总口服清除(CL/F)范围从 34 至 62 L/hr 与患者间变异性 40%。

健康志愿者单次口服剂量的给药后，舒尼替尼及其主要活性代谢物的末端半衰期分别是约 40 至 60 小时和 80 至 110 小时。每天重复给药，舒尼替尼蓄积 3- to 4-倍 while the 主要代谢物蓄积 7- to 10-倍。稳态浓度 of 舒尼替尼及其主要活性代谢物达到 within 10 to 14 days. By Day 14, combined 血浆浓度 of 舒尼替尼和 its 活性代谢物范围从 62.9 – 101 ng/mL. No significant changes in the 药代动力学 of 舒尼替尼或主要活性代谢物 were observed 每天重复给药或 with repeated cycles in the dosing regimens tested.

在健康志愿者和实体瘤患者受试人群，包括有 GIST 和 RCC 患者中药代动力学相似。

## 在特殊人群中药代动力学

人口统计指标数据的群体药代动力学分析表明年龄，体重，肌酐清除率，种族，性别，或 ECOG 计分对索坦或主要活性代谢物的药代动力学无临床意义的影响。

儿童使用：在儿童患者中尚未评价索坦的药代动力学。

肾功能不全：在有肾功能受损患者中未进行索坦的临床研究。研究进行排除血清肌酐  $> 2.0 \times$  ULN 患者。群体药代动力学分析曾显示计算的肌酐清除率在范围 42–347 mL/min 患者中舒尼替尼药代动力学无改变。

肝功能不全：在有轻度(Child-Pugh 类 A)或中度(Child-Pugh 类 B)肝受损受试者与正常肝功能受试者比较单剂量索坦后全身暴露相似。

## 12.4 心脏电生理学

见警告和注意事项(5.4)。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

虽然用舒尼替尼未曾完成确定性致癌性研究，在 H2ras 转基因小鼠给药剂量 0, 10, 25, 75, 或 200 mg/kg/day 共 28 天曾观察到在测试的最高剂量十二指肠的 Brunner 腺癌和增生。当在体外分析(细菌突变[AMES 分析]，人淋巴细胞染色体畸变)和体内大鼠骨髓微核试验测试时舒尼替尼不致遗传损伤。

在一项 3 个月重复给药猴研究(2, 6, 12 mg/kg/day)中确定对雌性生殖系统的影响，注意到其中卵巢变化(滤泡发育减低)是在 12 mg/kg/day(患者给推荐每天剂量时 AUC 的约 5.1 倍)，在  $\geq 2$  mg/kg/day 时(患者给推荐每天剂量 AUC 的约 0.4 倍)注意到子宫变化(内膜萎缩)。在 6 mg/kg/day 在 9-个月猴研究中(0.3, 1.5 和 6 mg/kg/day 给药每天共 28 天接着 14 天休息；6 mg/kg 剂量产生平均 AUC 是患者给推荐每天剂量 AUC 的约 0.8 倍)除阴道萎缩，子宫和卵巢效应重现。在 3 个月研究中未确定无效应水平；在猴中给舒尼替尼共 9 个月时 1.5 mg/kg/day 代表无效应水平。

虽然大鼠中生育力没有影响，在人中索坦可能损伤生育力。在雌性大鼠中，在剂量  $\leq 5.0$  mg/kg/day[(0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/day)给予共 21 天直至妊娠第 7 天；5.0 mg/kg 剂量产生 AUC 是约患者给推荐每天剂量时 AUC 的 5 倍]未观察到生育力的影响。但是在 5.0 mg/kg 剂量观察到明显胚胎致死。在雄性大鼠与未处理雌性交配前给予(1, 3 或 10 mg/kg/day)共 58 天未观察到生殖影响。舒尼替尼在剂量 10 mg/kg/day 时(10 mg/kg/day 剂量产生平均 AUC 是患者给推荐每天剂量中 AUC 的约 25.8 倍)生育力，交配，怀孕指数，和精子评价(形态学，浓度，和运动)不受影响。

## 14 临床研究

在对伊马替尼甲磺酸盐进展或不能耐受后的胃肠道间质瘤(GIST)患者，和肾细胞癌(RCC)患者中曾研究索坦的临床安全性和疗效。

### 14.1 胃肠道间质肿瘤

GIST 研究 A

研究 A 是在伊马替尼甲磺酸盐(imatinib)以前治疗时疾病进展或对伊马替尼不能耐受的 GIST 患者中，一项索坦的 2 组，国际，随机化，双盲，安慰剂-对照试验。目的是在接受索坦加最佳的支持疗法患者与接受安慰剂加最佳支持疗法患者中比较至肿瘤进展时间(TTP)。其他目的包括无进展生存(PFS)，客观缓解率(ORR)，和总生存(OS)。患者被随机化(2:1)接受或 50 mg 索坦或安慰剂口服，每天 1 次，按照计划 4/2 直至疾病进展或另外原因撤出研究。在疾病进展时对治疗揭盲。然后随机化至安慰剂患者提供交叉至开放索坦，而随机化至索坦患者由研究者判断允许继续治疗。

在预先指定中期分析时，意向治疗(ITT)人群包括 312 例患者。207 例患者被随机化至索坦组，和 105 例患者被随机化至安慰剂组。索坦和安慰剂组间人口统计指标有可比性：关于年龄(<65 岁对索坦相比安慰剂分别为 69%相比 72%)，性别(男性：64%相比 61%)，种族(白种人：两组均 88%，亚裔：两组均 5%，黑种人：两组均 4%，其余未报道)，和体能状态(ECOG 0：44%相比 46%，ECOG 1：55%相比 52%，和 ECOG 2：1 相比 2%)。既往治疗包括手术(94%相比 93%)和放疗(8%相比 15%)。组间既往伊马替尼治疗的结果与耐受性也有可比性(4%相比 4%)，开始治疗的 6 个月内进展(17%相比 16%)，或 6 个月以后进展(78%相比 80%)均平衡。

在 149 例 TTP 事件已发生后进行计划的中期疗效和安全性分析。在 TTP 索坦超过安慰剂有统计显著益处，符合主要终点。表 5 中总结疗效结果和图 1 中显示 TTP 的 Kaplan-Meier 曲线。

表5. 来自研究A(双盲治疗期) GIST疗效结果

疗效参数	索坦 (n=207)	安慰剂 (n=105)	P-值 (logrank检验)	HR (95% CI)
至肿瘤进展时间 <sup>a</sup> [中位数, 周(95% CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001*	0.33 (0.23, 0.4)
无进展生存 <sup>b</sup> [中位数, 周(95% CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	<0.0001	0.33 (0.24, 0.4)
客观缓解率(PR) [%; (95% CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006c	

CI=可信区间, HR=风险比, PR=部分缓解

\*如p-值< 0.00417 (O'Brien Fleming停止边界)比较被认为统计显著

<sup>a</sup> 从随机化至进展时间；死亡早于记录最后放射影像学评价时进展被截止。

<sup>b</sup> 从随机化至进展时间或由于任何原因死亡

<sup>c</sup> Pearson chi-方检验。

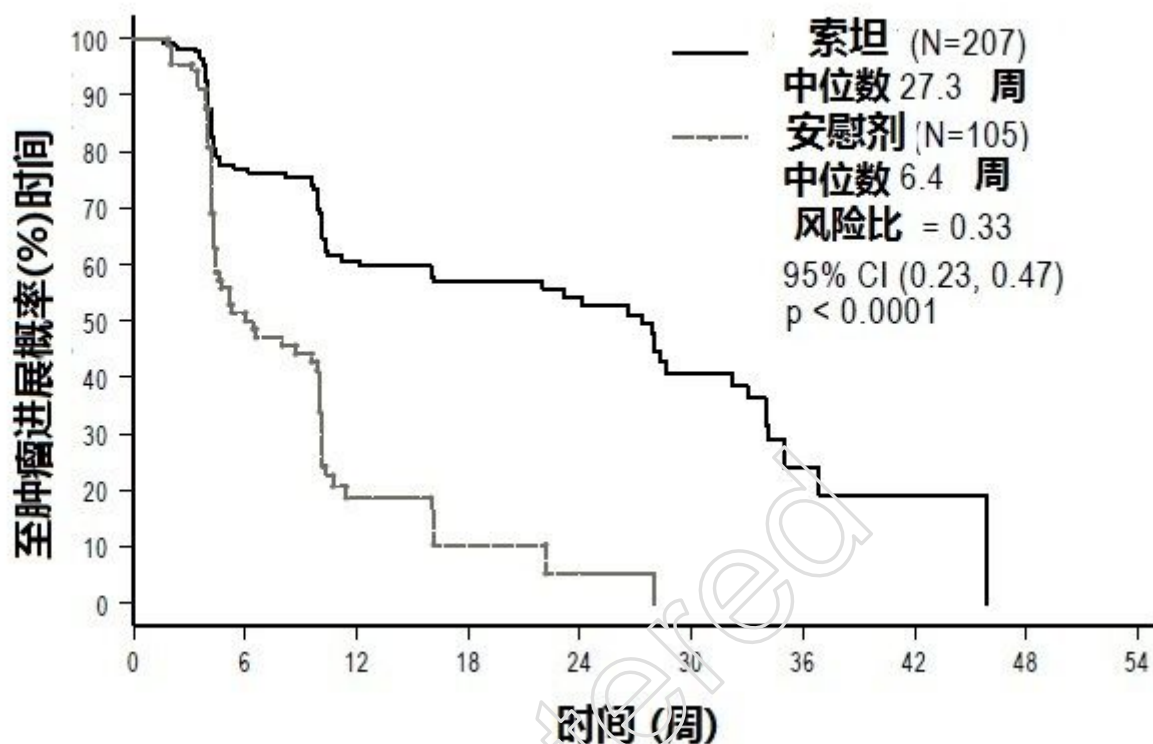


图 1. 在 GIST 研究 A (意向治疗人群)TTP 的 Kaplan-Meier 曲线

纳入研究双盲治疗期最终 ITT 人群包括 243 例患者随机化至索坦组和 118 例患者随机化至安慰剂组。在中期分析时主要终点符合后，研究被揭盲，而安慰剂组患者被提供开放索坦治疗。在开放治疗期最初随机化至安慰剂的 99 例患者交叉接受索坦。在方案指导最终 OS 分析，索坦组中位 OS 为 72.7 周和安慰剂组为 64.9 周[HR= 0.876, 95% CI(0.679, 1.129)]。

#### 研究 B

研究 B 是对伊马替尼进展或不能耐受后 GIST 患者中进行的一项开放，多中心，单组剂量递增研究。推荐的 2 期方案确定后(50 mg 每天 1 次按计划 4/2)，在这项研究中 55 例患者接受 50 mg 剂量索坦按治疗计划 4/2。在 5/55 例患者中观察到部分缓解[9.1%PR 率，95%CI(3.0, 20.0)]。

#### 14.2 肾细胞癌

##### 从未治疗过 RCC

一项多中心，国际随机化研究在从未治疗过 RCC 患者中进行单药索坦与 IFN- $\alpha$  的比较。目的是在接受索坦患者与接受 IFN- $\alpha$  患者中比较无进展生存(PFS)。其它终点包括客观缓解率(ORR)，总生存(OS)和安全性。750 例患者被随机化(1:1)接受或 50 mg 索坦每天 1 次按计划 4/2 或接受 IFN- $\alpha$  皮下给予 9 MIU 一周 3 次。治疗患者直至疾病进展或撤出研究。

ITT 人群包括 750 例患者，375 例随机化至索坦和 375 例随机化至 IFN- $\alpha$ 。索坦和 IFN- $\alpha$  组间人口统计指标是有可比性的：关于年龄(<65 岁索坦相比 IFN- $\alpha$  分别为 59%相比 67%)，性

别(男性: 71%相比 72%), 种族(白种人: 94%相比 91%, 亚裔: 2%相比 3%, 黑种人: 1%相比 2%, 其余未报道), 和体能状态(ECOG 0: 62%相比 61%, ECOG 1: 38%各组, ECOG 2: 0 相比 1%)。既往治疗包括肾切除(91%相比 89%)和放疗(14%各组)。存在最常见转移部位在筛选时是肺(分别 78%相比 80%), 接着是淋巴结(分别 58%相比 53%)和骨(30%各组); 在基线时大多数患者有多个(2 或更多)转移部位(分别 80%相比 77%)。

在 PFS 终点中索坦超过 IFN- $\alpha$  益处有统计显著性(见表 6 和图 2)。在预先指定的分层因子 LDH(>1.5 ULN 相比 $\leq$ 1.5 ULN), ECOG 体能状态(0 相比 1), 和既往肾切除(是相比否), 风险比有利于索坦超过 IFN- $\alpha$ 。索坦组的客观缓解率 ORR 较高(见表 6)。

**表6. 从未治疗过RCC疗效结果(中期分析)**

疗效参数	索坦 (n=375)	IFN- $\alpha$ (n=375)	P-值 (logrank检验)	HR (95% C
无进展生存 <sup>a</sup> [中位数, 周(95% CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.6)	<0.000001b	0.415 (0.320, 0.5
客观缓解率 <sup>a</sup> [% , (95% CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001c	NA

CI=可信区间, NA=不适用

<sup>a</sup>由盲态核心放射实验室评估; 在分析时未曾读90例患者扫描。

<sup>b</sup>如p-值< 0.0042 (O'Brien Fleming停止边界)比较被认为统计显著

<sup>c</sup> Pearson Chi-方检验。



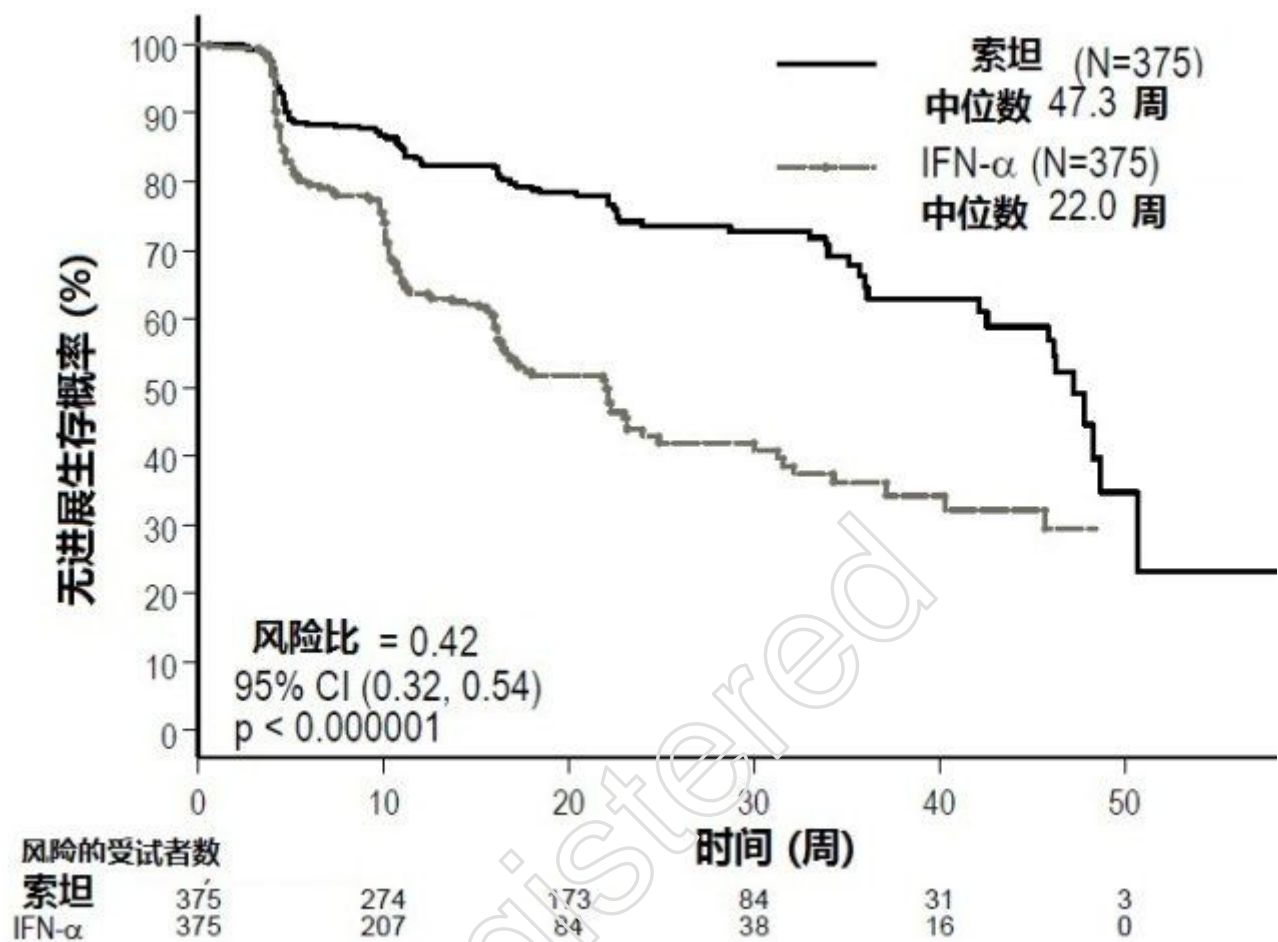


图 2. 在从未治疗过 RCC 研究(意向治疗人群)中的 PFS Kaplan-Meier 曲线

在方案指定的总生存 OS 最终分析中,索坦组的中位 OS 是 114.6 周和 IFN-α 组为 94.9 周[HR=0.821, 95% CI (0.673, 1.001)]。IFN-α 组的中位 OS 包括 25 例患者因为疾病进展和交叉至用索坦治疗终止 IFN-α 治疗以及用 IFN-α 组 121 例患者(32%)接受用索坦研究后癌症治疗。

#### 细胞因子-难治性 RCC

在 2 项单-组, 多中心研究中研究了使用单药索坦治疗细胞因子-难治性 RCC。所有患者纳入这些研究经受既往基于细胞因子治疗的失败。在研究 1, 既往细胞因子治疗的失败是根据疾病进展的放射影像学证据按 RECIST 或世界卫生组织(WHO)标准定义 1 种细胞因子治疗治疗 (IFN-α, 白介素-2, 或 IFN-α 加白介素-2; 患者用单独 IFN-α 治疗必须已接受治疗至少 28 天)期间或完成 9 个月内。在研究 2 中, 既往细胞因子治疗的失败被定义为疾病进展或不能接受治疗-相关毒性。两项研究的终点不是客观缓解率 ORR, 也评价缓解时间(DR)。

研究 1 纳入 106 例患者, 和研究 2 纳入 63 例患者。患者按计划 4/2 接受 50 mg 索坦。治疗继续直至患者符合撤出标准或有进展性疾病。研究 1 和 2 间基线年龄, 性别, 种族和患者 ECOG 体能状态有可比性。2 项研究中约 86-94% 患者是白种人。男性组成 65% 的合并人群。这些研究中中位年龄是 57 岁和范围从 24 至 87 岁。所有患者在筛选访问时有 ECOG 体能状态 < 2。

研究 1 和 2 间患者的基线恶性病和既往治疗史相当。跨越 2 项研究，95% 合并人群的患者有至少有某些透明细胞组织学[clear-cell histology]成分。在研究 1 所有患者要求有组织学透明细胞组分。纳入研究的大多数患者(97% 合并人群)曾进行肾切除术；在研究 1 中要求纳入患者既往肾切除。所有患者曾接受 1 次既往细胞因子方案。研究纳入时存在转移疾病包括在 81% 患者肺转移。在研究 1 肝转移是更常见(27% 相比研究 2 中 16%)和研究 2 中骨转移更常见(51% 相比研究 1 中 25%)；在合并人群中 52% 患者至少有 3 个转移部位。已知有脑转移或软脑膜疾病患者被排除研究外。

在表 7 中提供来自研究 1 和 2 的 ORR 和 DR 数据。由核心放射学实验室评估研究 1 有 36 例 PRs, ORR 为 34.0%(95% CI 25.0, 43.8)。由研究者评估研究 2 有 23 例 PRs 而 ORR 为 36.5% (95% CI 24.7, 49.6)，在第一个四疗程时观察到大多数(>90%)客观疾病缓解；在第 10 疗程观察到最后报道的缓解。来自研究 1 的 DR 数据是过早因为在数据截止时只有 9/36 例患者(25%) 对治疗反应已经历疾病进展或死亡。

表7. 细胞因子-难治性RCC疗效结果

疗效参数	研究1 (N=106)	研究2 (N=63)
客观缓解率 [% , (95% CI)]	34.0 <sup>a</sup> (25.0, 43.8)	36.5 <sup>b</sup> (24.7, 49.6)
缓解时间(DR) [中位数, 周(95% CI)]	* (12.0, **)	54 <sup>b</sup> (34.3, 70.1)

CI=可信区间

\*还未达到中位DR。

\*\* 数据不够成熟不能确定可信上限。

<sup>a</sup> 由盲态核心放射实验室评估。

<sup>b</sup> 由研究者评估。

16 如何供应/贮存和处置

12.5 mg 胶囊

橙色帽和橙色体硬明胶胶囊，帽上印有白色“Pfizer”体上“STN 12.5 mg”；可得到：28 胶囊瓶：  
NDC 0069-0550-38

25 mg 胶囊

酱色帽和酱色体硬明胶胶囊，帽上印有白色“Pfizer”体上“STN 25 mg”；可得到 27 胶囊瓶：  
NDC 0069-0770-38

50 mg 胶囊

酱色帽和酱色体硬明胶胶囊，帽上印有白色“Pfizer”体上“STN 50 mg”；可得到：28 胶囊瓶：  
NDC 0069-0980-38

贮存在 25°C(77°F)；外出允许至 15-30°C(59-86°F)[见美国药典控制室温]。