

多吉美 NEXAVAR(索拉非尼[sorafenib])口服片使用说明书 2010 年 10 月 26 日第 7 版

译自: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021923s008s0091bl.pdf

汤教授注: 本品的说明书在 2007 和 2010 年先后由于增添适应证, 禁忌证和警告和注意事项等重要修改。

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用多吉美所需的资料。请参阅下文多吉美完整处方资料。

美国最初批准: 2005, 优先审评, 孤儿药物

-----最近重要改变----- 用红色表示

禁忌证(4) 10/2010

警告和注意事项(5.8, 5.13, 5.14) 10/2010

-----适应证和用途-----

多吉美是一种激酶抑制剂适用于治疗

- (1) 不可切除的肝细胞癌(1.1)
- (2) 晚期肾细胞癌(1.2)

-----剂量和给药方法-----

- (1) 400 mg(2 片)口服每天 2 次无食物。(2)
- (2) 为处理怀疑不良反应可能需要中断治疗和/或减低剂量。剂量可减低至 400 mg 每天 1 次或至 400 mg 每隔天 1 次。(2)

-----剂型和规格-----

200 mg 片(3)

-----禁忌证-----

- (1) 已知对索拉非尼或多吉美的任何其它组分患者中禁忌多吉美。(4)
- (2) 在鳞状细胞肺癌患者中禁忌联用多吉美与卡铂和紫杉醇。(4)

-----警告和注意事项-----

- (1) 可能发生心脏缺血和/或梗死。考虑暂时或永久终止多吉美。(5.1)
- (2) 可能发生出血, 如出血需要医学干预, 考虑终止多吉美。(5.2)
- (3) 高血压通常发生在治疗早期并用抗高血压治疗处理。需要在头 6 周和其后和治疗时定期监测血压(5.3)。
- (4) 常见手足皮肤反应和皮疹。处理可能包括局部治疗对症缓解, 暂时中断治疗和/或调整剂量, 或在或持久情况, 永久终止。(5.4)
- (5) 胃肠道穿孔是一种不常见不良反应。胃肠道穿孔事件中, 应终止多吉美治疗。(5.5)
- (6) 进行重要手术患者中建议暂时中断多吉美治疗。(5.7)
- (7) 当同时给予主要通过 UGT1A1 通路代谢/消除物质(例如, 伊立替康)时建议谨慎。(5.9, 7.2)
- (8) 当同时给药多西紫杉醇[docetaxel] 时建议谨慎。(5.10, 7.3)
- (9) 当同时给药阿霉素[doxorubicin]时建议谨慎。(5.11, 7.4)
- (10) 当给予妊娠妇女时多吉美可能引起胎儿危害。应忠告有生育能力妇女当用多吉美避免成为妊娠。(5.14)

-----不良反应-----

最常见不良反应($\geq 20\%$),被认为与多吉美相关是疲劳, 体重减轻, 皮疹/脱屑, 手足皮肤反应, 脱发, 腹泻, 厌食, 恶心和腹痛(6)。

为报告怀疑不良反应联系 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 公司电话 1-888-842-2937, 或 FDA 电话 1800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

-----药物相互作用-----

- (1) 卡铂和紫杉醇: 当索拉非尼和紫杉醇同时给药 AUC 增加, 谨慎。(4, 5.8, 7.1)
- (2) UGT1A1(例如, 伊立替康)和 UGT1A9 底物: 当与多吉美同时给药时药物 AUC 增加, 谨慎。(5.9, 7.2)
- (3) 多西紫杉醇: 多西紫杉醇当与多吉美同时给药时 AUC 增加。谨慎。(5.10, 7.3)
- (4) 阿霉素: 阿霉素当与多吉美同时给药时 AUC 增加。谨慎。(5.11, 7.4)
- (5) 氟尿嘧啶: 氟尿嘧啶[fluorouracil]当与多吉美同时给药时 AUC 变化。谨慎。(7.5)
- (6) CYP2B6 和 CYP2C8 底物: 当与多吉美同时给药时, 全身暴露预期增加。谨慎。(7.6)
- (7) CYP3A4 诱导剂: 预期增加索拉非尼的代谢和减低索拉非尼浓度。(2, 7.7)
- (8) 新霉素: 当与口服新霉素[neomycin] 索拉非尼 AUC 减低。谨慎。(5.13, 7.12)**

-----特殊人群中的使用-----

- (1) 肝受损: 在有 Child-Pugh A 和 B 肝受损 HCC 患者中无需调整剂量。未曾在有 Child-Pugh C 肝受损患者中研究多吉美。(8.6)
- (2) 肾受损: 未曾在正在进行透析患者中研究多吉美。(8.7)

完整处方资料

1 适应证和用途

1.1 肝细胞癌

多吉美适用于有不可切除肝细胞癌(HCC)患者的治疗。

1.2 肾细胞癌

多吉美适用于有晚期肾细胞癌(RCC)患者的治疗。

2 剂量和给药方法

推荐的多吉美每天剂量是 400 mg(2 × 200 mg 片)服用每天 2 次无食物(至少在进餐前 1 小时或后 2 小时), 应继续治疗直至患者从再也治疗无临床效益或直至发生不可接受毒性。

处理怀疑不良药物反应可能需要暂时中断和/或减低多吉美治疗剂量。当需减低剂量, 多吉美剂量可减低至 400 mg 每天 1 次, 如需要另外减低剂量, 多吉美可减低至单次 400 mg 剂量每隔天 1 次[见警告和注意事项(5)]。

表 1 中概述对皮肤毒性建议的剂量调整。

表1：对皮肤毒性建议的剂量调整

皮肤毒性级别	发生	建议的剂量调整
1级：麻木，感觉迟钝，感觉异常，麻刺感，无痛肿胀，红斑或手足不适不影响患者正常活动	任何次发生	继续用多吉美治疗和为缓解症状考虑局部治疗
2级：手或足疼痛性红斑和肿胀和/或不适影响患者正常活动	首次发生	如7天内无改善继续用多吉美治疗和为缓解症状考虑局部治疗，见以下
	7天内或第2或第3次发生	当恢复治疗，减低多吉美剂量1个剂量水平(400 mg每天或400 mg每隔天1次)
	第4次发生	终止多吉美治疗
3级：湿润脱屑，溃疡，起泡或手或足严重疼痛，或严重不适引起患者不能工作或进行日常生活活动	第1或第2次发生	中断多吉美治疗直至毒性解决至0-1级；恢复治疗，减低多吉美剂量1个剂量水平(400 mg每天或400 mg每隔天1次)
	第3次发生	终止多吉美治疗

无需根据患者年龄，性别，或体重调整剂量

同时强 CYP3A4 诱导剂：同时使用强 CYP3A4 诱导剂可减低索拉非尼血浆浓度和应避免(例如，圣约翰草，地塞米松[dexamethasone]，苯妥英[phenytoin]，卡马西平[carbamazepine]，利福平[rifampin]，利福布汀[rifabutin]，苯巴比妥[Phenobarbital])。虽然未曾研究过增加剂量，如必须同时强 CYP3A4 诱导剂给药，可考虑增加多吉美剂量。如多吉美剂量增加，应仔细监视毒性[见药物相互作用(7.7)]。

3 剂型和规格

片含索拉非尼甲苯磺酸盐(274 mg)等同于 200 mg of 索拉非尼。

多吉美片为圆形，双凸，红薄膜包衣片，在一侧凹入“Bayer 十字”和在另一侧“200”。

4 禁忌证

已知对索拉非尼或多吉美的任何其它组分患者中禁忌多吉美。

鳞状细胞肺癌患者中禁忌联用多吉美与卡铂和紫杉醇 [见警告和注意事项(5.8)]。

5 警告和注意事项

5.1 心脏缺血和/或梗死的风险

在 HCC 研究中，多吉美患者中心脏缺血/梗死的发生率是 2.7%相比较安慰剂组为 1.3%；而在 RCC 研究 1 中，心脏缺血/梗死的发生率多吉美组(2.9%)与安慰剂组(0.4%)比较较高。此研究排除有不稳定冠状动脉疾病或最近心肌梗死患者。发生心脏缺血和/或梗死患者应考虑暂时或永久终止多吉美。

5.2 出血的风险

多吉美给药后可能发生出血风险增加。在 HCC 研究中，不管原因的过量出血不明显而多吉美患者中来自食道内脏出血率为 2.4% 和安慰剂患者为 4%。多吉美患者报道来自任何部位有致命结果的出血为 2.4% 而安慰剂患者为 4%。在 RCC 研究 1 中，多吉美组不管致病原因的出血被报道为 15.3% 和安慰剂组为 8.2%。多吉美患者中 CTCAE 3 和 4 级出血的发生率分别为 2% 和 0%，和安慰剂患者分别为 1.3% 和 0.2%。RCC 研究 1 中各治疗组均有 1 例致命出血。如任何出血需要医学干预，应考虑永久终止多吉美。

5.3 高血压的风险

多吉美治疗头 6 周和其后治疗时应每周监测血压 1 次，如需要，按照标准医疗实践，在 HCC 研究中，多吉美-治疗患者报道的高血压约 9.4% 而安慰剂组为 4.3%。在 RCC 研究 1 中，多吉美-治疗患者报道的高血压约 16.9% 而安慰剂组为 1.8% 患者。高血压通常是轻至中度，发生在治疗疗程早期，而且用标准抗高血压治疗处置。在严重持久高血压情况中，尽管开始抗高血压治疗，应考虑暂时或永久终止多吉美。在 HCC 研究中 1/297 例多吉美患者由于高血压永久终止，和在 RCC 研究 1 为 1/451 例多吉美患者。

5.4 皮肤学毒性的风险

手足皮肤反应和皮疹代表归咎于多吉美的最常见不良反应。皮疹和手足皮肤反应寻常是 CTCAE 1 级和 2 级和一般出现在用多吉美治疗的头 6 周期间。皮肤学毒性的处理可能包括局部治疗为对症缓解，暂时治疗中断和/或调整多吉美剂量，或在严重或持续病例终止多吉美。HCC 患者中多吉美患者 4/297 例发生由于手足皮肤反应永久终止治疗而 RCC 中为 3/451 例多吉美患者。

5.5 胃肠道穿孔的风险

胃肠道穿孔是一种不常见不良反应和服用多吉美患者曾报道小于 1%。在有些病例中这不是伴随明显腹腔内肿瘤，在胃肠道穿孔事件中，应终止多吉美治疗。

5.6 华法林同时给药

某些用华法林[warfarin]患者中当用多吉美治疗曾报道不常见出血或国际标准化比率(INR)中升高。患者同时用华法林应定期监测凝血酶原，INR 或临床出血发作的变化。

5.7 伤口愈合并发症

未曾进行正式研究多吉美对伤口愈合的影响。在进行重要手术患者中建议暂时中断多吉美治疗。重要手术干预后关于再次开始多吉美治疗的临床经验有限。所以，重要外科干预后应根据适当伤口愈合临床判断决定恢复多吉美治疗。

5.8 在非小细胞肺癌中多吉美与卡铂和紫杉醇联合使用

一项未化疗有期 IIIB-IV 非小细胞肺癌患者中随机化对照试验，进行卡铂和紫杉醇与或无索拉非尼的安全性和疗效比较，因为用添加索拉非尼不改善总生存被提早停止。在有鳞状细胞癌患者子组的分析中(前瞻性分层)，观察到有添加索拉非尼与单独卡铂和紫杉醇治疗比较死亡率较高(HR 1.81, 95% CI 1.19-2.74)。对这个发现未确定原因[见禁忌证(4)]。

5.9 与 UGT1A1 底物相互作用

索拉非尼可引起 UGT1A1 的底物药物血浆浓度增加。建议谨慎当给予多吉美与主要通过 UGT1A1 通路代谢/消除化合物(例如，伊立替康[irinotecan])[见药物相互作用(7.2)]。

5.10 与多西紫杉醇相互作用

索拉非尼可能引起多西紫杉醇血浆浓度增加。建议谨慎当多吉美与多西紫杉醇同时给药[见药物相互作用(7.3)]。

5.11 与阿霉素相互作用

索拉非尼阿霉素血浆浓度可能引起增加。建议谨慎当多吉美与阿霉素同时给药[见药物相互作用(7.4)]。

5.12 肝受损

肝受损可能引起索拉非尼的血浆浓度减低。跨越研究比较资料提示在 HCC 患者比非-HCC 患者(无肝受损) 索拉非尼水平较低。有轻度(Child-Pugh A)和中度(Child-Pugh B)肝受损 HCC 患者间索拉非尼的 AUC 相似。未确定在非-HCC 患者有肝受损的最佳剂量[见特殊人群中的使用(8.6)和临床药理学(12.3)]。

5.13 新霉素

同时口服给予新霉素引起索拉非尼暴露减低[见药物相互作用(7.12)]。

5.14 妊娠中使用

在妊娠妇女中没有用多吉美适当和对照良好研究。然而，根据其作用机制和动物中的发现，多吉美给予妊娠妇女时可能引起胎儿危害。在动物中，在母体暴露显著低于人在推荐剂量 400 mg 每天 2 次暴露时索拉非尼引起胚胎-胎儿毒性。应忠告有生育能力妇女当用多吉美时避免妊娠。如妊娠期间使用此药，或如服用此药时患者成为妊娠，应告知患者对胎儿潜在危害[见特殊人群中的使用(8.1)]。

6 不良反应

在警告和注意事项节中更详细讨论以下风险(5)：

- (1) 心脏缺血，梗死[见警告和注意事项(5.1)]
- (2) 出血[见警告和注意事项(5.2)]
- (3) 高血压[见警告和注意事项(5.3)]
- (4) 手足皮肤反应和皮疹[见警告和注意事项(5.4)]
- (5) 胃肠道穿孔[见警告和注意事项(5.5)]
- (6) 伤口愈合并发症[见警告和注意事项(5.7)]

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。

在节 6.1 和 6.2 叙述的数据反映参加在肝细胞癌(N=297)或晚期肾细胞癌(N=451)安慰剂对照研究在 748 例患者暴露于多吉美的数据。

在有 HCC 或 RCC 患者中最常见不良反应($\geq 20\%$)，被认为与多吉美相关，是疲劳，体重减轻，皮疹/脱屑，手足皮肤反应，脱发，腹泻，厌食，恶心和腹痛。

6.1 在 HCC 研究中不良反应

表 2 显示报道至少 10%患者和多吉美组比安慰剂组发生率更高经受不良反应 HCC 患者的百分率。接受多吉美患者报道 CTCAE 3 级不良反应为 39%与之比较接受安慰剂患者为 24%。接受多吉美患者 CTCAE 4 级不良反应是 6%与之比较接受安慰剂患者为 8%。

表2 HCC研究中报道至少10%患者和多吉美组比安慰剂组中较高率的不良反应

不良反应NCI-CTCAEv3 类别/名称	多吉美 N=297			安慰剂 N=302		
	所有级别%	3级%	4级%	所有级别%	3级%	4级%
任何不良反应	98	39	6	96	24	4
全身症状						
疲劳	46	9	1	45	12	1
体重减轻	30	2	0	10	1	0
皮肤学/皮肤						
皮疹/脱屑	19	1	0	14	0	0
瘙痒	14	<1	0	11	<1	0
手足皮肤反应	21	8	0	3	<1	0
干皮肤	10	0	0	6	0	0
脱发	14	0	0	2	0	0
胃肠道						
腹泻	55	10	<1	25	2	0
厌食	29	3	0	18	3	0
恶心	24	1	0	20	3	0
呕吐	15	2	0	11	2	0
便秘	14	0	0	10	0	0
肝胆/胰						
肝功能不全	11	2	1	8	2	0
疼痛						
腹痛	31	9	0	26	5	0

用多吉美治疗患者报道高血压为 9%和安慰剂治疗患者为 4%。多吉美治疗患者报道 CTCAE 3 级高血压为 4%而安慰剂治疗患者为 1%。任何治疗组均无患者报道 CTCAE 4 级反应。

接受多吉美报道出血为 18%和安慰剂患者为 20%。安慰剂组 CTCAE 3 和 4 级出血率也较高 (多吉美 CTCAE 3 级 – 3%和安慰剂为 5%和多吉美 CTCAE 4 级 –为 2%和安慰剂为 4%)。多吉美治疗患者中报道来自食道内脏出血为 2.4%而安慰剂治疗患者为 4%。

用多吉美治疗患者报道肾衰竭<1%和安慰剂治疗患者为 3%。

多吉美和安慰剂组二组导致永久终止不良反应率相似(包括那些伴随进展疾病)(多吉美患者为 32%而安慰剂患者为 35%)。

实验室异常

在 HCC 患者中观察到以下实验室异常：

低磷酸盐血症是一种常见实验室发现，在多吉美-治疗患者观察到 35%与之比较安慰剂患者为 11%；多吉美-治疗患者 CTCAE 3 级低磷酸盐血症(1–2 mg/dL)发生 11%而安慰剂组中 2%；安慰剂组报道 1 例 CTCAE 4 级低磷酸盐血症(<1 mg/dL)。不知道伴随多吉美低磷酸盐血症的病因学。

用多吉美治疗 40%患者中观察到脂肪酶升高与之比较安慰剂组患者中为 37%。在各组中 9%患者发生 CTCAE 3 或 4 级脂肪酶升高。用多吉美治疗 34%患者观察到淀粉酶升高相比较安慰剂组患者中为 29%。各组患者报道的 CTCAE 3 或 4 级淀粉酶升高均为 2%。许多脂肪酶和淀粉酶升高时短暂的，而且大多数病例没有中断多吉美治疗。报道 1/297 例多吉美-治疗患者(CTCAE 2 级)临床胰腺炎。

研究 2 组间肝功能检验升高有可比性。多吉美-治疗 59%患者观察到低白蛋白血症而安慰剂患者 47%；任何一组均未观察到 CTCAE 3 或 4 级低白蛋白血症。

在 42%的多吉美-治疗患者和 34%的安慰剂患者观察到 INR 升高；在 4%的多吉美-治疗患者和 2%的安慰剂患者报道 CTCAE 3 级 INR 升高；任何 1 组均无 CTCAE 4 级 INR 升高。

多吉美-治疗 47%患者观察到淋巴细胞减少而安慰剂患者为 42%。

多吉美-治疗患者 46%和安慰剂患者 41%观察到血小板减少；报道多吉美-治疗患者 4%和安慰剂患者小于 1%有 CTCAE 3 或 4 级血小板减少。

6.2 在 RCC 研究 1 中的不良反应

表 3 显示 RCC 患者报道至少 10%患者和发生率多吉美组高于安慰剂组经受不良反应的百分率。报道 31%的接受多吉美患者有 CTCAE 3 级不良反应相比较接受安慰剂患者为 22%。接受多吉美患者 7%报道 CTCAE 4 级不良反应与之比较接受安慰剂患者为 6%。

表3 RCC研究1报道至少10%患者和多吉美组比安慰剂组中较高率的不良反应

不良反应NCI-CTCAEv3 类别/名称	多吉美N=451			安慰剂N=451		
	所有级别%	3级%	4级%	所有级别%	3级%	4级%
任何不良反应	95	31	7	86	22	4
心血管，一般						
高血压	17	3	<1	2	<1	
全身症状						
疲劳	37	5	<1	28	3	
体重减轻	10	<1	0	6	0	
皮肤学/皮肤						
皮疹/脱屑	40	<1	0	16	<1	
手足皮肤反应	30	6	0	7	0	
脱发	27	<1	0	3	0	
瘙痒	19	<1	0	6	0	
干皮肤	11	0	0	4	0	
胃肠道症状						
腹泻	43	2	0	13	<1	
恶心	23	<1	0	19	<1	
厌食	16	<1	0	13	1	
呕吐	16	<1	0	12	1	
便秘	15	<1	0	11	<1	
出血						
出血 – 所有位点	15	2	0	8	1	
神经学						
神经病变-感觉	13	<1	0	6	<1	
疼痛						
腹痛	11	2	0	9	2	
关节疼痛	10	2	0	6	<1	
头痛	10	<1	0	6	<1	
肺						
呼吸困难	14	3	<1	12	2	

多吉美和安慰剂组导致永久终止的不良反应率(包括伴进展疾病)相似(多吉美患者 10%而安慰剂患者 8%)。

实验室异常

在 RCC 患者研究 1 中观察到以下实验室异常：

低磷酸盐血症是一种常见实验室发现，多吉美-治疗患者中观察到 45%相比较安慰剂患者为 11%。多吉美-治疗患者发生 CTCAE 3 级低磷酸盐血症(1–2 mg/dL)13%而安慰剂组患者中 3%。多吉美或安慰剂患者两者均无 CTCAE 4 级低磷酸盐血症(<1 mg/dL)病例报道。不知道伴多吉美低磷酸盐血症的病因学。

用多吉美治疗 41%患者观察到脂肪酶升高与之比较安慰剂组患者中为 30%。多吉美组患者发生 12%的 CTCAE 3 或 4 级脂肪酶升高与之比较安慰剂组患者中 7%。用多吉美治疗患者观察到淀粉酶升高 30%相比安慰剂组患者中为 23%。多吉美组患者中报道的 CTCAE 3 或 4 级淀粉酶升高为 1%相比安慰剂组患者中为 3%。许多脂肪酶和淀粉酶升高是短暂的，和大多数病例中未中断多吉美治疗。多吉美-治疗患者报道 3/451 例临床胰腺炎(1 例 CTCAE 2 级和 2 例 4 级)和安慰剂组报道 1/451 例患者(CTCAE 2 级)。

多吉美-治疗患者观察到 23%淋巴细胞减少而安慰剂患者为 13%。多吉美-治疗患者中报道 CTCAE 3 或 4 级淋巴细胞减少 13%而安慰剂患者为 7%。多吉美-治疗患者观察到中性粒细胞减少 18%而安慰剂患者为 10%。多吉美-治疗患者中报道 CTCAE 3 或 4 级中性粒细胞减少 5%而安慰剂患者为 2%。

多吉美-治疗患者观察到贫血 44%而安慰剂患者为 49%。多吉美-治疗患者报道 CTCAE 3 或 4 级贫血 2%而安慰剂患者为 4%。

多吉美-治疗患者观察到血小板减少 12%而安慰剂患者 5%。多吉美-治疗患者报道 CTCAE 3 或 4 级血小板减少 1%而安慰剂患者为 0%。

6.3 来自多个临床试验另外资料

下列附加药物-相关不良反应和实验室异常来自多吉美的临床试验报道(非常常见 10%或更多，常见 1 至小于 10%，不常见 0.1%至小于 1%)：

心血管：常见：充血性心衰，*? 不常见：高血压危象*，心肌缺血和/或梗死。*

?公司承办的临床试验，用索拉非尼治疗患者(N= 2276)报道充血性心衰为一种不良事件 1.9%。在研究 11213(RCC)，用索拉非尼治疗报道不良事件与充血性心衰一致为 1.7%和接受安慰剂为 0.7%。在研究 100554(HCC)，用索拉非尼报道的这些事件 0.99%和接受安慰剂为 1.1%。

皮肤学：非常常见：红斑 常见：剥脱性皮炎，痤疮，脸红 不常见：毛囊炎，湿疹，多形性红斑，角化棘皮瘤/皮肤鳞状细胞癌，史蒂文斯 - 约翰逊综合征

消化：非常常见：脂酶增加，淀粉酶增加 常见：粘膜炎症，口腔炎(包括口干和舌痛)，消化不良，吞咽困难不常见：胰腺炎，胃肠道返流，胃炎，胃肠道穿孔*，胆囊炎，胆管炎

注释：脂肪酶升高非常常见(41%，见下)；胰腺炎的诊断不应仅仅在异常实验室异常值基础上诊断。

一般疾患：非常常见：出血(包括胃肠道*和呼吸道*和不常见脑出血病例*)，虚弱，疼痛(包括口，骨，和肿瘤痛) 常见：减低食欲，流感样-疾患，发热 不常见：感染

血液学：非常常见：白细胞减少，淋巴细胞减少 常见：贫血，中性粒细胞减少，血小板减少 不常见：INR 异常。

超敏性：不常见：超敏性反应(包括皮肤反应和荨麻疹)

代谢和营养：非常常见：低磷酸盐血症 常见：转氨酶短暂增加 不常见：脱水，低钠血症，碱性磷酸酶短暂增加，胆红素增加(包括黄疸)，甲状腺机能减退，甲状腺机能亢进

肌肉骨骼：常见：关节痛，肌痛

神经系统和精神病学：常见：抑郁 不常见：耳鸣，可逆性后部白质脑病综合征*

肾和泌尿生殖系统：常见：肾衰竭

生殖：常见：勃起功能障碍 不常见：男子女性型乳房

呼吸：常见：嘶哑 不常见：鼻溢，类似间质性肺疾病事件(包括 reports of 肺炎，放射性肺炎，急性呼吸窘迫症，间质性肺炎，肺炎和肺炎症报道)

*不良反应可能有危及生命或致死结局。

此外，多吉美的临床试验期间下列医疗意义不良反应是不常见：短暂性脑缺血发作，心律失常，血栓栓塞。对这些不良反应，未曾确定与多吉美因果关系。

7 药物相互作用

7.1 卡铂和紫杉醇

与多吉美(400 mg 每天 2 次)同时使用卡铂(AUC=6 mg/ml²·min)和紫杉醇(225 mg/m²)每 3 周 1 次导致紫杉醇 AUC 增加 30%，索拉非尼 AUC 增加 50%，而卡铂 AUC 无变化。在鳞状细胞肺癌患者中，由于观察到增添索拉非尼比较单独卡铂和紫杉醇治疗增加死亡率，禁忌索拉非尼与卡铂和紫杉醇联用。这个发现的原因尚未确定。[见禁忌证(4)和警告和注意事项(5.8)]。

7.2 UGT1A1 和 UGT1A9 底物

当给予多吉美与主要被 UGT1A1 通路代谢/消除的化合物(例如，伊立替康)建议要谨慎。索拉非尼通过 UGT1A1 抑制葡萄糖苷酸化(K_i 值：1 微克分子浓度)和 UGT1A9 通路(K_i 值：2 微克分子浓度)。当与多吉美同时给药时，全身暴露至 UGT1A1 和 UGT1A9 的底物可能增加[见警告和注意事项(5.9)]。

在临床研究中，当多吉美与伊立替康给药时，其活性代谢物 SN-38 进一步被 UGT1A1 通路代谢，SN-38 的 AUC 增加 67–120%和伊立替康的 AUC 增加 26–42%。这些发现的临床意义还不清楚。

7.3 多西紫杉醇

多西紫杉醇(75 或 100 mg/m² 每 21 天给药)与多吉美(200 或 400 mg 每天 2 次)同时使用，在多西紫杉醇的给药期间有 3 天中断期，导致多西紫杉醇 AUC 增加 36–80%和多西紫杉醇的 C_{max} 增加 16–32%。建议当多吉美与多西紫杉醇同时给药需谨慎[见警告和注意事项(5.10)]。

7.4 阿霉素

与多吉美同时治疗时导致阿霉素的 AUC 增加 21%。当给予阿霉素与多吉美建议谨慎。这些发现临床意义不清楚[见警告和注意事项(5.11)]。

7.5 氟尿嘧啶

与多吉美同时治疗时观察到氟尿嘧啶的 AUC 增加(21%–47%)又减低(10%)。当多吉美与氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸[leucovorin]同时给药建议谨慎。

7.6 CYP2B6 和 CYP2C8 底物

索拉非尼在体外抑制 CYP2B6 和 CYP2C8 以 K_i 值分别为 6 和 1–2 微克分子浓度。当与多吉美同时给药时全身暴露至 CYP2B6 和 CYP2C8 的底物预期增加。CYP2B6 和 CYP2C8 的底物与多吉美给药时建议谨慎。

7.7 CYP3A4 诱导剂

连续同时给予多吉美和利福平[rifampicin]导致索拉非尼 AUC 平均减低 37%。其它 CYP3A4 活性的诱导剂(例如, *Hypericum perforatum* 也称为圣约翰草[St. John's wort], 苯妥英, 卡马西平, 苯巴比妥, 和地塞米松)也可能增加索拉非尼的代谢因而减低索拉非尼浓度[见剂量和给药方法(2)]。

7.8 CYP3A4 抑制剂和 CYP 同工酶底物

体外资料表明索拉非尼通过 CYP3A4 和 UGT1A9 通路被代谢。酮康唑[Ketoconazole](400 mg), 一种强 CYP3A4 抑制剂, 在健康志愿者中每天给予 1 次共 7 天不改变单次口服 50 mg 剂量索拉非尼平均 AUC。所以, 索拉非尼代谢很可能不受 CYP3A4 抑制剂影响。

用人肝微粒体研究证实索拉非尼是 CYP2C19, CYP2D6, 和 CYP3A4 的一种竞争性抑制剂如 K_i 值分别为 17 微克分子浓度, 22 微克分子浓度, 和 29 微克分子浓度所示。给予多吉美 400 mg 每天 2 次共 28 天不改变同时给予咪达唑仑[midazolam](CYP3A4 底物), 右美沙芬[dextromethorphan](CYP2D6 底物), 和 omeprazole(CYP2C19 底物)的暴露。这表明在体内索拉非尼很可能不改变代谢这些酶底物。

用人肝微粒体研究证实索拉非尼是一种 CYP2C9 竞争性抑制剂其 K_i 值 7–8 微克分子浓度。通过间接测定 PT-INR 评估索拉非尼对 CYP2C9 底物华法林代谢可能的影响。多吉美患者与安慰剂患者比较 PT-INR 从基线的平均变化不较高, 提示索拉非尼在体内不抑制华法林代谢[见警告和注意事项(5.6)]。

7.9 P-糖蛋白底物

在体外索拉非尼是 P-糖蛋白的抑制剂, 所以可能增加同时给予 P-糖蛋白底物药物的浓度。

7.10 体外研究: CYP 酶诱导作用

培养的人肝细胞发用索拉非尼处理后 CYP1A2 和 CYP3A4 活性没有变化, 表明索拉非尼很可能不是 CYP1A2 或 CYP3A4 诱导剂、

7.11 与其它抗肿瘤药物联用

在临床研究中, 多吉美曾与各种各样其它抗肿瘤药物在它们常用给药方案给药, 包括吉西他

滨[gemcitabine], 奥沙利铂[oxaliplatin], 阿霉素, 多西紫杉醇, 和伊立替康。索拉非尼对吉西他滨或奥沙利铂的药代动力学没有影响[见药物相互作用(7.2, 7.3, 7.4 和 7.5)对关于与相互作用伊立替康, 多西紫杉醇, 阿霉素和氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸[leucovorin]资料。]

7.12 新霉素

在健康志愿者中首先接受新霉素 1 g 每天口服 3 次共 5 天。索拉非尼的平均血浆暴露(AUC)减低 54%。所以, 应仔细考虑索拉非尼与口服新霉素同时给药。尚未研究其它抗菌素对索拉非尼药代动力学的影响[见警告和注意事项(5.13)]。

8 特殊人群中的使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见‘警告和注意事项’节]。

根据其作用机制和在动物中发现, 当多吉美给予妊娠妇女可能引起胎儿危害。在动物中在母体暴露显著低于人推荐剂量 400 mg 每天 2 次暴露索拉非尼引起胚胎-胎儿毒性。在用多吉美妊娠妇女中没有适当和对照良好的研究。应忠告有生育能力妇女当用多吉美时避免成为妊娠。如妊娠期间使用此药, 或如患者服用此药成为妊娠, 应告知患者潜在危害胎儿。

当大鼠和大鼠器官形成期给药, 索拉非尼是致畸胎性和诱发胚胎-胎儿毒性(包括增加植入后丢失, 再吸收, 骨骼延迟, 和延迟胎儿体重)。在剂量低于推荐人用剂量 400 mg 每天 2 次(在体表面积基础上约 500 mg/m²/day)相当大发生此效应。大鼠中在剂量 ≥ 0.2 mg/kg/day(1.2 mg/m²/day)和在兔中 0.3 mg/kg/day(3.6 mg/m²/day)见到不良子宫内发育效应。这些剂量导致暴露(AUC)为在推荐人用剂量患者所见 AUC 约 0.008 倍。对任何物种均未确定一个 NOAEL(无观察到不良效应水平), 因为没有测试更低剂量。

8.3 哺乳母亲

不知道索拉非尼是否排泄在人乳中。因为许多药物排泄在人乳中和因为哺乳婴儿来自多吉美的潜在严重不良反应, 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。

放射性标记索拉非尼给予哺乳 Wistar 大鼠, 约 27%放射性倍分泌至乳汁。乳汁与血浆 AUC 比值约为 5:1。

8.4 儿童使用

未曾确定多吉美在儿童患者中安全性和有效性。

年青和正在生长犬重复给予索拉非尼在每天索拉非尼剂量 ≥ 600 mg/m² (推荐人用剂量时 AUC 约 0.3 倍)导致股骨生长板不规则增厚, 在 200 mg/m²/day(推荐人用剂量时 AUC 约 0.1 倍), 和在 600 mg/m²/day 时牙本质组成改变, 成年犬给药 4 周或更少未观察到相似效应。

8.5 老年人使用

共计 59%用多吉美治疗 HCC 患者年龄 65 岁或以上, 和 19%为 75 和以上, 共计 32%用多吉美治疗 RCC 患者年龄 65 岁或以上, 和 4%为 75 和以上。较老和较年轻患者间未观察到安全性或疗效差别, 而其它报道的临床经验未曾确定较老和较年轻患者间反应差别, 但不能除外有些老年个体敏感度更高。

8.6 肝受损患者

体外和体内数据表明索拉非尼主要通过肝脏代谢。跨越研究数据比较提示患者有轻(Child-Pugh A)和中度(Child-Pugh B)肝受损有索拉非尼 AUCs 可能是比有正常功能受试者较低 23– 65%。在有 Child-Pugh A 和 B 肝受损 HCC 患者中全身暴露和安全性资料有可比性。未曾在有 Child-Pugh C 肝受损患者中研究多吉美[见警告和注意事项(5.12)和临床药理学(12.3)]。

8.7 肾受损患者

未曾在正在进行透析患者中研究多吉美。当给予多吉美至轻，中，或正在进行透析严重肾受损患者无需调整剂量[见临床药理学(12.3)]。

建议在肾功能不全风险患者中监视液体平衡和电解质。

10 药物过量

对多吉美过量无专门治疗。

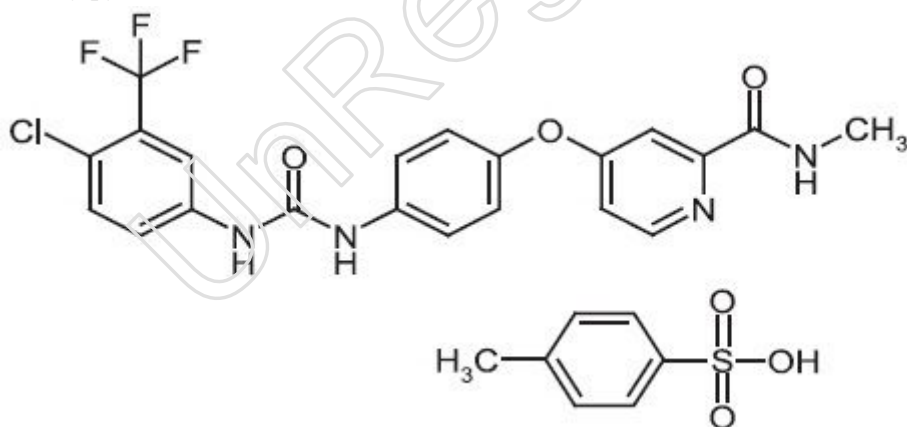
临床上被研究的多吉美最高剂量是 800 mg 每天 2 次，在这个剂量观察到不良反应主要是腹泻和皮肤学。在动物中因为在口服急性毒性研究中吸收饱和和无急性过量资料可供利用。

怀疑过量的情况中，应停用多吉美和开始支持治疗。

11 一般描述

多吉美，一种激酶抑制剂，是索拉非尼的甲苯磺酸盐。

索拉非尼甲苯磺酸盐有化学名 4-(4-{3-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]ureido}phenoxy)N2methylpyridine-2-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate 和结构式是：



索拉非尼甲苯磺酸盐是一种白色至黄或棕色固体有分子式 $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \times C_7H_8O_3S$ 和一个分子量 637.0 g/mole。索拉非尼甲苯磺酸盐特别不溶于水性介质，轻微溶于乙醇和溶于 PEG 400。

各红，圆形多吉美薄膜包衣片含索拉非尼甲苯磺酸盐(274 mg)等同于 200 mg 索拉非尼和以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠，微晶纤维素，羟丙甲纤维素，十二烷基硫酸钠，硬脂酸镁，聚乙二醇，二氧化钛和三氧化二铁。

12 临床药理学

12.1 作用机制

索拉非尼是一种激酶抑制剂在体外减低肿瘤细胞增殖。索拉非尼显示抑制多种细胞内(CRAF, BRAF 和 mutant BRAF)和细胞表面激酶(KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3,和 PDGFR-?)。这些激酶的几种被认为涉及肿瘤细胞内信号, 血管生成, 和凋亡。在免疫功能低下小鼠中索拉非尼抑制人肝细胞癌和肾细胞癌和几种其它人肿瘤异种移植的肿瘤生长和血管生成。

12.3 药代动力学

多吉美片给药后, 当与一种口服同药比较时平均相对生物利用度是 38-49%。索拉非尼的平均消除半衰期约为 25-48 小时。多吉美多次给药 7 天导致比单次给药积蓄 2.5-至 7-倍。在 7 天内达到稳态血浆索拉非尼浓度, 峰-与-谷平均浓度比值小于 2。

吸收和分布

口服给药后, 约在 3 小时中索拉非尼达到血浆峰水平。当给予中等脂肪餐(30%脂肪; 700 卡路里), 生物利用度与空腹相似。与高脂肪餐(50%脂肪; 900 卡路里), 索拉非尼生物利用度比空腹状态减低 29%。建议无食物给予多吉美[见剂量和给药方法(2)]。

超过剂量 400 mg 口服给药每天 2 次平均 C_{max} 和 AUC 增加小于正比例。

体外索拉非尼与人血浆蛋白的结合是 99.5%。

代谢和消除

索拉非尼主要在肝脏中代谢, 进行由 CYP3A4 介导的氧化代谢, 以及由 UGT1A9 介导的葡萄糖酸化。

在稳态时索拉非尼占在血浆中循环被分析物约 70-85%。曾鉴定 8 种索拉非尼的代谢物, 其中在血浆中被检测到 5 个。在血浆中索拉非尼的主要循环代谢物, the N-氧化嘧啶, 显示体外效力相似于索拉非尼。在稳态时这个待希望组成约 9-16%循环被分析物。

口服给予 100 mg 剂量索拉非尼的溶液制剂后, 96%剂量在 14 天内被回收, 有 77%剂量在粪中被排泄, 和 19%剂量在尿中以葡萄糖醛酸化代谢物排泄。在粪中发现未变化索拉非尼占剂量 51%, 但不是尿。

特殊人群

年龄

人口统计指标数据分析提示无需为年龄调整剂量。

性别

人口统计指标数据分析提示无需为性别调整剂量。

种族

一项索拉非尼药代动力学研究表明在亚裔(N=78)中索拉非尼的平均 AUC 是较低于高加索(N=40)30%。

儿童

在儿童患者中无药代动力学资料。

肝受损

索拉非尼主要通过肝脏清除。

跨越研究提示数据的比较提示在有轻度(Child-Pugh A)或中等(Child-Pugh B)肝受损 HCC 患者中,400 mg 剂量索拉非尼似乎伴随 AUC 值低于其它无肝受损受试者 AUC 值 23 值 65%。有轻度(Child-Pugh A)和中等(Child-Pugh B)肝受损 HCC 患者间索拉非尼的 AUC 相似。未曾研究有严重(Child-Pugh C)肝受损患者索拉非尼药代动力学[见警告和注意事项(5.12)和特殊人群中的使用(8.6)]。

肾受损

在一项药物处置研究中健康受试者单次口服放射性标记索拉非尼,尿中排泄 19%的索拉非尼给药剂量。

在一项临床药理学研究,在给予单次 400 mg 剂量至有正常肾功能受试者,和轻度($\text{CrCl} > 50\text{--}80\text{ ml/min}$),中度($\text{CrCl} 30\text{--}50\text{ ml/min}$),或不是正在进行透析的严重($\text{CrCl} < 30\text{ ml/min}$)肾受损受试者后评价索拉非尼的药代动力学。索拉非尼暴露和肾功能间未观察到相互关系。无需根据轻度,中度,或不是正在进行透析严重肾受损调整剂量[见特殊人群中的使用(8.7)]。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生,突变发生,生育力受损

未曾用索拉非尼进行致癌性研究。

当在体外哺乳动物细胞分析(中国仓鼠卵巢)存在代谢激活试验时索拉非尼是致染色体断裂的。在体外 Ames 细菌细胞分析或致染色体断裂的在体内小鼠微核分析中索拉非尼无致突变性,在制造过程中的一个中间体,它也存在与最终药物物质中($<0.15\%$),在体外细菌细胞分析(Ames test)当独立试验突变发生时是阳性。

在动物中未曾用索拉非尼进行专门研究评价对生育力的影响。但是,来自重复给药毒性研究提示存在索拉非尼损伤生殖功能和生育力的潜能。在雄性和雌性生殖器官观察到多种不良效应,大鼠比小鼠和犬更敏感。大鼠中典型变化由睾丸萎缩或变性,附睾,前列腺,和精囊的变性,黄体中央坏死和滤泡发育停止组成。在大鼠每天口服剂量 $\geq 5\text{ mg/kg}$ (30 mg/m^2)表现索拉非尼对生殖器官-相关效应。这个剂量导致暴露(AUC)为推荐人用剂量患者 AUC 的约 0.5 倍。犬在 30 mg/kg/day ($600\text{ mg/m}^2/\text{day}$)显示睾丸细管变性。这个剂量导致暴露为推荐人用剂量 AUC 的约 0.3 倍。犬在 60 mg/kg/day ($1200\text{ mg/m}^2/\text{day}$)索拉非尼观察到精子减少。

治疗期间和完成治疗后至少 2 周应使用适当避孕。

14 临床研究

肝细胞癌(HCC)和肾细胞癌(RCC)患者中曾研究多吉美的临床安全性和疗效。

14.1 肝细胞癌

HCC 研究是在不可切除的肝细胞癌患者中的一项 3 期，国际，多中心，随机化，双盲，安慰剂-对照试验。总生存是主要终点。总共 602 例患者被随机化；299 例至多吉美 400 mg 每天 2 次而 303 例至匹配安慰剂。

多吉美和安慰剂组间人口统计指标和基线疾病特征关于年龄，性别，种族，体能状态，病因学(包括乙型肝炎，丙型肝炎和酒精性肝病)，TNM 期(期 I: <1%相比较<1%；期 II: 10.4%相比较 8.3%；期 III: 37.8%相比较 43.6%；期 IV: 50.8%相比较 46.9%)，缺乏宏观血管侵犯和肝外肿瘤扩散二者(30.1%相比较 30.0%)，和巴塞罗那临床肝癌期(期 B: 18.1%相比较 16.8%；期 C: 81.6%相比较 83.2%；期 D: <1%相比较 0%)相似。多吉美和安慰剂组间按 Child-Pugh 评分肝受损有可比性(类别 A: 95%相比较 98%；B: 5%相比较 2%)。只有 1 例患者有 Child-Pugh 类别 C 被纳入。既往治疗包括外科切除手术(19.1%相比较 20.5%)，局部治疗(包括射频消融，经皮酒精注射和动脉栓塞化学疗法；38.8%相比较 40.6%)，放疗(4.3%相比较 5.0%)和全身治疗(3.0%相比较 5.0%)。

在预先指定的第二期中期对生存的分析后显示显示多吉美总生存超过安慰剂显著统计优点(HR: 0.69, p= 0.00058)(见表 4 和图 1)对疗效试验停止。跨越所有子组分析优点一致。

根据来自较早时间点(由独立放射评审)数据多吉美组至肿瘤进展时间(TTP)的最终分析也显著较长(HR: 0.58, p=0.000007)(见表 4)。

表4:来自HCC研究疗效结果

疗效参数	多吉美(N=299)	安慰剂(N=303)	危害比 ¹ (95% CI)	P-值(对数秩检验)
中位总生存, 月 (95% CI) 事件数	10.7 (9.4, 13.3) 143	7.9 (6.8, 9.1) 178	0.69 (0.55, 0.87)	0.00058
中位至进展时间 ³ , 月 (95% CI) 事件数	3.5 (4.1, 6.9) 107	2.8 (2.7, 3.9) 156	0.58 (0.45, 0.74)	0.000007

CI=可信区间

1. 危害比，索拉非尼/安慰剂，分层Cox模型
2. 分层对数秩(对中期生存，中止边界单侧 $\alpha = 0.0077$)
3. 至进展时间(TTP)分析，根据独立放射学评审，是根据来比生存分析较早时间点数据。

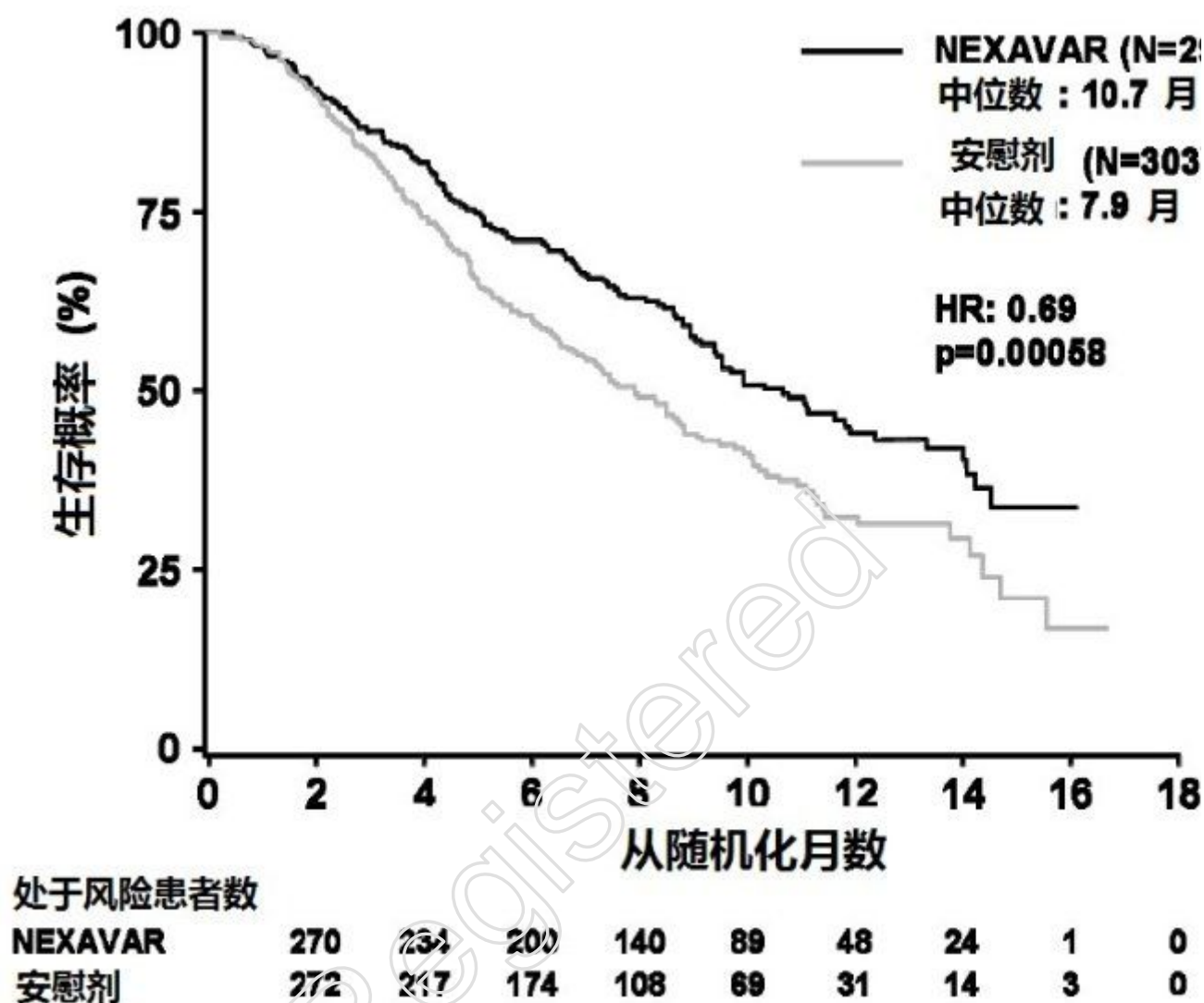


图 1：在 HCC 研究中(意向治疗人群)总生存 Kaplan-Meier 曲线

14.2 肾细胞癌

在以下两项随机化对照临床试验中研究晚期肾细胞癌(RCC)治疗中多吉美的安全性和疗效。

RCC 研究 1 是在有晚期肾细胞癌曾接受一种既往全身治疗患者中的一项 3 期，国际，多中心，随机化，双盲，安慰剂-对照试验。主要研究终点包括总生存和无进展生存(PFS)。肿瘤反应率是一个终点。PFS 分析包括 769 例患者 stratified 用 MSKCC(纪念斯隆-凯特琳癌症中心[Memorial Sloan Kettering Cancer Center])预后风险类别(低或中)和国家分层并随机化至多吉美 400 mg 每天 2 次(N=384)或至安慰剂(N=385)。

表 5 总结被分析研究人群的人口统计指标和疾病特征。对两个治疗组基线人口统计指标和疾病特征被充分平衡。对多吉美和安慰剂组自初诊 RCC 至随机化的中位时间分别是 1.6 和 1.9 年。

表5: RCC研究1人口统计和疾病特征

特征	多吉美N=384		安慰剂N=385	
	n	(%)	n	(%)
性别				
男性	267	(70)	287	(75)
女性	116	(30)	98	(25)
种族				
白人	276	(72)	278	(73)
黑人/亚裔/西班牙裔/其它	11	(3)	10	(2)
未报道 ^a	97	(25)	97	(25)
年龄				
< 65岁	255	(67)	280	(73)
≥ 65岁	127	(33)	103	(27)
基线时ECOG体能状态				
0	184	(48)	180	(47)
1	191	(50)	201	(52)
2	6	(2)	1	(<1)
未报道	3	(<1)	3	(<1)
MSKCC预后风险类别				
低	200	(52)	194	(50)
中	184	(48)	191	(50)
既往IL-2和/或白介素				
是	319	(83)	313	(81)
否	65	(17)	72	(19)

^a. 在法国纳入的186例患者由于当地管理条例未收集种族资料。其它有8例在分析时未得到种族资料。

无进展生存[PFS]，被定义为由盲态独立放射评审委员会用 RECIST 标准评价的从随机化至任何原因所致进展或死亡的时间，无论哪一个发生较早。

图 2: RCC 研究 1 无进展生存 Kaplan-Meier 曲线。

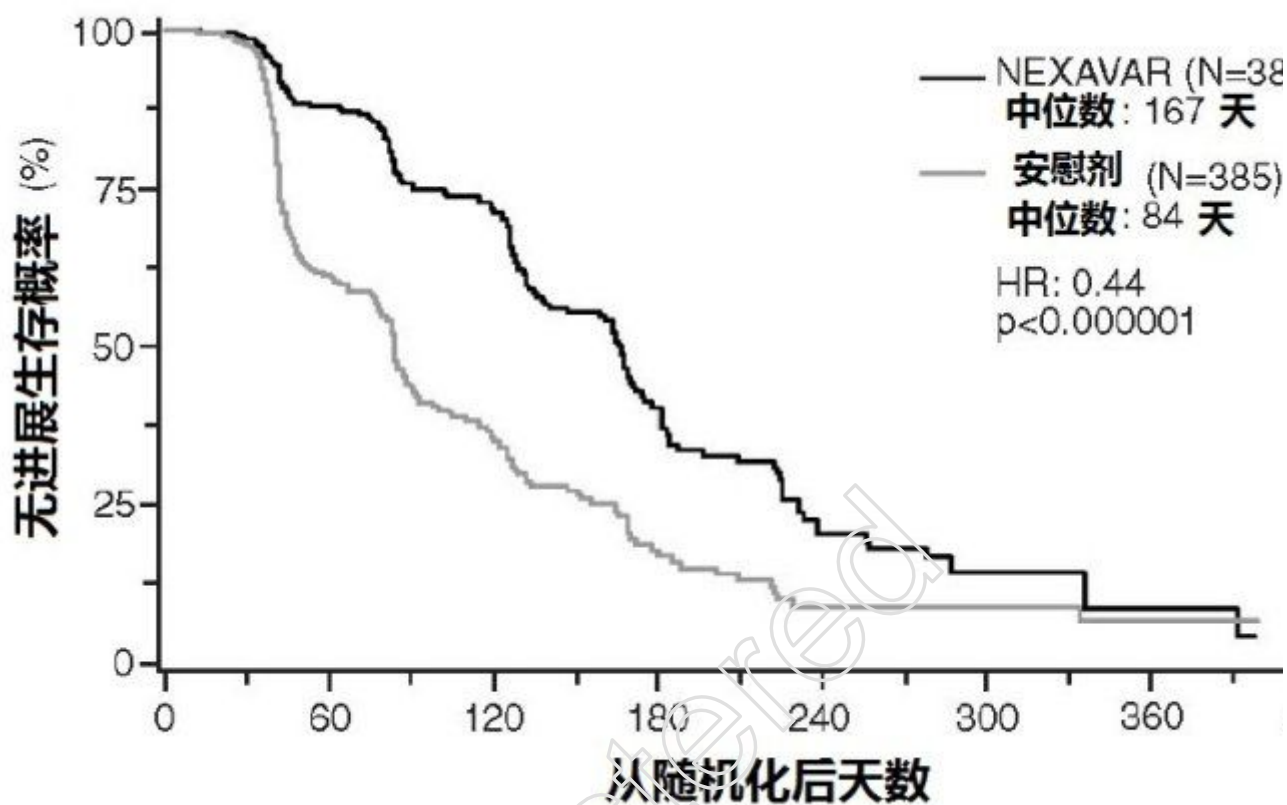


图2 描绘对无进展生存 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线。PFS 分析是根据按 MSKCC 预后风险类别和国家分层进行双侧 Log-Rank 检验。

注释：HR 是来自 Cox 回归模型用以下协变量：MSKCC 预后风险类别和国家。P-值是按 MSKCC 预后风险类别和国家分层来自双侧 Log-Rank 检验。

中位 PFS 对随机化至多吉美患者为 167 天相比较对随机化至安慰剂患者为 84 天。估算的危害比(用多吉美与安慰剂比较进展的风险)为 0.44(95%CI: 0.35, 0.55)。

在 PFS 开拓性单变量分析中检查了一系列子组患者。子组包括年龄 65 岁以上或以下, ECOG PS 为 0 或 1, MSKCC 预后风险类别, 既往治疗是否是进展性转移疾病或一种早期疾病情况, 和自诊断的时间小于或大于 1.5 年。跨越这些子组多吉美对 PFS 的影响一致, 包括患者无既往 IL-2 或干扰素治疗(N=137; 65 例患者接受多吉美和 72 例安慰剂), 对多吉美中位无进展生存 PFS 为 172 天相比较安慰剂为 85 天。

由独立放射评审按照 RECIST 标准确定肿瘤反应。总之, 672 例之中可评价反应的患者, 7(2%) 多吉美患者和 0(0%) 安慰剂患者有证实的部分反应。因此在多吉美-治疗患者中 PFS 增加主要反映这个稳定疾病人群。

在计划中期生存分析的时间, 根据 220 例死亡, 多吉美比安慰剂总生存较长有危害比(多吉

美超过安慰剂)0.72。这个分析不符合预先指定统计显著性的标准。计划当生存数据成熟进行另外分析。

RCC 研究 2 是一项在有转移恶性病，包括 RCC 患者中 2 期随机化终止试验。主要终点是在第 24 周时随机化患者保持无进展的百分率。头 12 周所有患者接受多吉美。在第 12 周报道放射学评估。肿瘤二维测量从基线的变化 $<25\%$ 患者被随机化至多吉美或安慰剂进一步 12 周。被随机化至安慰剂患者被允许交叉至开放多吉美至进展。肿瘤皱缩 $\geq 25\%$ 患者继续用多吉美，而当患者肿瘤生长 $\geq 25\%$ 终止治疗。

202 例有晚期 RCC 患者被纳入至 RCC 研究 2，包括未曾接受既往治疗患者和患者有肿瘤组织学除透明细胞癌。在初始 12 周多吉美治疗后，79 例 RCC 患者继续开放用多吉美，和 65 例患者被随机化至多吉美或安慰剂。在另外 12 周后，在第 24 周时，对 65 例随机化患者中，随机化至多吉美患者无进展率(16/32, 50%)比随机化至安慰剂患者(6/33, 18%)显著较高($p=0.0077$)。多吉美组无进展生存时间(163 天)比安慰剂组(41 天)显著较长($p=0.0001$, HR=0.29)。

16 如何供应/贮存/处置

被供应的多吉美片为圆形，双凸，红薄膜包衣片，在一侧凹入“Bayer 十字”和“200”在另一侧，各含索拉非尼甲苯磺酸盐等同于 200 mg 索拉非尼。

120 片瓶 NDC 50419-488-58

贮存

贮存在 $25^{\circ}\text{C}(77^{\circ}\text{F})$ ；外出时允许至 $15\text{--}30^{\circ}\text{C}(59\text{--}86^{\circ}\text{F})$ (见美国药典 USP 控制室温)。贮存在干处。