

## 苹果酸舒尼替尼胶囊

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

苹果酸舒尼替尼胶囊警告：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”）

苹果酸舒尼替尼胶囊性状：本品为胶囊剂，内容物为黄色至橙色的颗粒。

### 苹果酸舒尼替尼胶囊用法用量

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

对于胰腺神经内分泌瘤，本品推荐剂量为 37.5mg，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 12.5mg 为梯度单位逐步调整剂量。每日最高剂量不超过 75mg，最低剂量为 25mg。

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 12.5mg 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 50mg。

根据患者个体的安全性和耐受性情况可能需要中断治疗。

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

**CYP3A4 诱导剂**（如利福平）可降低本品的血浆浓度。建议合并用药时选择对此类酶没有或只有最小诱导作用的药物。如果必须与 CYP3A4 诱导剂合并使用，应考虑增加本品的剂量，最大剂量不应超过 87.5mg，每日一次(胃肠间质瘤和肾细胞癌)，62.5 mg，每日一次

（胰腺神经内分泌瘤）。如果增加本品剂量，应仔细监测患者的毒性反应（见【药物相互作用】）。

#### 苹果酸舒尼替尼胶囊不良反应

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

欧美支持本品上市的关键临床研究的安全性数据：

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

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

#### 胃肠间质瘤（GIST）研究 A 中的不良反应

双盲研究中患者的中位治疗持续时间，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 比较了两组受试者治疗后出现的常见的（发生率≥10%）不良反应发生率，舒尼替尼组的发生率较高。

表 1. 在试验的双盲治疗期，研究 A 中舒尼替尼组和安慰剂组 GIST 受试者治疗后出现的不良反应列表（发生率≥10%）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 A 中舒尼替尼组或安慰剂组 GIST 受试者出现的实验室检查异常（发生率 $\geq 10\%$ ）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%）、手足综合症（5%）、恶心（4%）、腹痛（3%）、厌食（3%）、粘膜炎（2%）、呕吐（2%）、甲状腺功能减退（2%）。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究中的不良反应

晚期肾细胞癌（RCC）研究中，实际接受治疗的患者共 735 例，舒尼替尼组 375 例，IFN- $\alpha$  组 360 例。舒尼替尼组和 IFN- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  组治疗后常见的（ $\geq 10\%$ ）不良反应。

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

不良事件通用术语标准(CTCAE),版本 3.0

- a 舒尼替尼组 4 级不良反应包括背痛（1%）、关节痛（ $<1\%$ ）、呼吸困难（ $<1\%$ ）、乏力（ $<1\%$ ）、疲劳（ $<1\%$ ）、肢痛（ $<1\%$ ）和皮疹（ $<1\%$ ）。
- b IFN- $\alpha$  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 包括肋腹侧疼痛
- d 包括味觉丧失，味觉减退和味觉障碍
- e 包括食欲减退
- f 包括 1 例 5 级胃出血
- g 包括抑郁情绪

表 4 列出了治疗后出现的 3/4 级实验室检查异常。

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

不良事件通用术语标准(CTCAE),版本 3.0

- 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- $\alpha$  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%)。

### 胰腺神经内分泌瘤 3 期试验中的不良反应

舒尼替尼组治疗中位时间为 139 天（范围 13~532 天），安慰剂组为 113 天（范围 1~614 天）。舒尼替尼组 19 例受试者（23%）和安慰剂组 4 例（5%）受试者持续用药>1 年。25 例舒尼替尼组受试者（30%）和 10 例安慰剂组受试者（12%）发生停药。26 例（31%）舒尼替尼组受试者和 9 例（11%）安慰剂组受试者减低剂量。由于不良反应引起的停药率在舒尼替尼组和安慰剂组分别为 22%和 17%。

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

印度抗癌药品更多详情咨询

电话：0091-9205113743

电子邮箱：[lifesmarthealthcare@gmail.com](mailto:lifesmarthealthcare@gmail.com)

官网：[www.apolopharmacy.com](http://www.apolopharmacy.com)