

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

苹果酸舒尼替尼胶囊使用说明

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”)

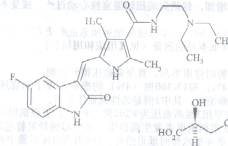
【药品名称】

通用名: 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 Shunitinib JiaoNang

【成份】

本品主要成份及其化学名称为:
(2)-N-[2-(乙胺基)乙基-5-[(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-3-氧甲酰-1H-吡咯苹果酸盐

其结构式为:



分子式: C₂₂H₂₇FN₃O₅·C₄H₇O₄

分子量: 532.6

辅料名称: 甘露醇、交联聚丙烯酸钠、羧维酮(K-25)和硬脂酸镁

【性状】

本品为胶囊剂, 内容为黄色至橙色的颗粒。

【适应症】

- 1) 甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃间质瘤(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。索坦作为一线治疗的经验有限。

【规格】

(1) 12.5mg, (2) 25mg, (3) 37.5mg, (4) 50mg

【用法用量】

本品治疗胃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。

剂量调整

安全性和耐受性

对于胃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。

CYP3A4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, 应考虑降低本品的剂量, 最小可至37.5mg, 每日一次(胃肠道间质瘤和肾细胞癌), 25mg, 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, 应考虑增加本品的剂量, 最大剂量不应超过87.5mg, 每日一次(胃肠道间质瘤和肾细胞癌), 62.5mg, 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】)。

【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例患者, 其中胃间质瘤(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。舒尼替尼治疗胃肠道间质瘤和肾细胞癌患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)。

胃肠道间质瘤(GIST)、晚期肾细胞癌(MRCC)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、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】。胃肠道间质瘤(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。

不良反应发生率的定义

以胃研究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A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 n (%)				不良反应	GIST n (%)			
	舒尼替尼 (n=202)		安慰剂 (n=102)			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		所有级别	3/4级	所有级别	3/4级
所有	114 (56)		52 (51)		所有	114 (56)		52 (51)	
胃肠道					手足综合征	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
腹泻	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)	神经系统				
粘膜炎/口腔炎	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)	味觉改变	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
便秘	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)	肌肉骨骼系统				
心脏					肌痛/背痛	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
高血压	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)	代谢/营养				
皮肤					厌食*	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
皮肤褪色	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)	乏力	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)
皮疹	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)					

*不包括食欲不振(CTCAE), 度3-4

不包括食欲下降

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%)患者发生脱发改变, 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中舒尼替尼组和安慰剂组GIST患者出现的实验室检查异常(发生率>10%)

实验室检查	GIST n (%)				实验室检查	GIST n (%)			
	舒尼替尼 (n=202)		安慰剂 (n=102)			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*		所有级别	3/4级*	所有级别	3/4级*
所有	68 (34)		22 (22)		所有	68 (34)		22 (22)	
胃肠道					肾脏/代谢				
AST /ALT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)	肌酐	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
脂肪酶	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)	血钾下降	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
碱性磷酸酶	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)	血钙升高	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
淀粉酶	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)	血液学				
总胆红素	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)	中性粒细胞	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
间接胆红素	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	淋巴细胞	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
心脏					血小板	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)
LVEF下降	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)	血红蛋白	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)

LVEF=左室射血分数

*不良事件通用术语标准(CTCAE), 度3-4

*舒尼替尼组患者4项实验室检查异常包括碱性磷酸酶(1%), 脂肪酶(2%), 胆红素(1%), 血钾下降(1%), 中性粒细胞(2%), 血红蛋白(2%), 和血小板(1%)

*安慰剂组患者4项实验室检查异常包括胆红素(1%), 脂肪酶(1%)和血红蛋白(2%)

中期分析后, 该试验提前。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

