

表6.舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌癌的3期试验中常见(≥10%)的实验室检查异常

实验室检查指标	胰腺神经内分泌癌 n (%)						胰腺神经内分泌癌 n (%)					
	舒尼替尼			安慰剂			舒尼替尼			安慰剂		
	例数	所有等级*	等级3/4**	例数	所有等级*	等级3/4**	例数	所有等级*	等级3/4**	例数	所有等级*	等级3/4**
胃肠道												
AST	82	59 (72)	4 (5)	80	56 (70)	2 (3)	82	24 (29)	2 (2)	80	27 (34)	2 (3)
ALT	82	50 (61)	3 (4)	80	44 (55)	2 (3)	82	22 (27)	4 (5)	80	22 (28)	4 (5)
碱性磷酸酶	82	52 (63)	8 (10)	80	56 (70)	9 (11)	82	18 (22)	2 (2)	80	12 (15)	3 (4)
总胆红素	82	30 (37)	1 (1)	80	22 (28)	3 (4)	82	17 (21)	3 (4)	80	11 (14)	0 (0)
淀粉酶	74	15 (20)	3 (4)	74	7 (10)	1 (1)	52	10 (19)	0 (0)	39	4 (10)	0 (0)
脂肪酶	75	13 (17)	4 (5)	72	8 (11)	3 (4)	82	15 (18)	1 (1)	80	9 (11)	1 (1)
肾脏/代谢												
血糖升高	82	58 (71)	10 (12)	80	62 (78)	14 (18)	82	58 (71)	13 (16)	80	13 (16)	0 (0)
蛋白	81	33 (41)	1 (1)	79	29 (37)	1 (1)	82	53 (65)	0 (0)	80	44 (55)	1 (1)
血清磷	81	29 (36)	6 (7)	77	17 (22)	4 (5)	82	49 (60)	4 (5)	80	12 (15)	0 (0)
血钙下降	82	38 (34)	0 (0)	80	15 (19)	0 (0)	82	46 (56)	6 (7)	80	28 (35)	3 (4)

*不良事件为本品标准。(CIAQ)。数据n=30。

**严重程度的定义为治疗开始时出现的任何级别的不良事件，包括轻度(1级)，中度(2级)，重度(3级)和非常重度(4级)。

†数据为治疗开始时出现的任何级别的不良事件，包括轻度(1级)，中度(2级)，重度(3级)和非常重度(4级)。

中国人群安全性数据。

中国人群肿瘤患者研究A6181177的安全性数据(数据截止至2011年6月1日)(未公开)。

以下中国研究数据初步分析结果，目前尚未得到最终研究结果。

A6181177研究是一项单臂、开放、多中心、4期研究，目的在于评估苹果酸伊马替尼作为二线治疗中国胰腺癌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道间质瘤(GIST)患者的有效性和安全性。本研究在中国进行且仍在进行中。患者服用苹果酸伊马替尼，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。研究筛选了62例接受A61811004的患者组。

参照研究A61811004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的胃肠道间质瘤患者。该研究在美国、澳大利亚、英国、法国、新加坡、西班牙、加拿大、荷兰、比利时和瑞典进行。

苹果酸伊马替尼在常规剂量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、少尿症、血小板减少症、血红蛋白减少症、皮炎、痤疮、其中大多数不良事件的严重程度为3级或4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发生率较低，研究中发生率最高的3种不良事件为手足综合征(50.8%)、疲乏(49.2%)和腹泻(49.2%)。同参照研究A61811004的患者比较，舒尼替尼在A6181177研究中患者治疗中的总的安全性是相似的。至今无非预期的不良事件发生。两个研究的安全性方面差异为：A6181177研究的中国患者手足综合症和一些液体潴留性毒副作用率略高于西方患者，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受试者耐受性良好，不良事件通过中断用药、减量或减低剂量是可以控制的。

表7.研究A6181177中国患者和参照研究A61811004西方患者之间治疗相关不良事件的比较

不良事件	A6181177 (n=59)		A61811004 (n=375)		不良事件	A6181177 (n=59)		A61811004 (n=375)	
	所有等级 (%)	3/4级 (%)	所有等级 (%)	3/4级 (%)		所有等级 (%)	3/4级 (%)	所有等级 (%)	3/4级 (%)
白细胞减少	62.7	13.6	56	4	白细胞减少	33.9	0	25	0
手足综合征	50.8	10.2	13	4	高血圧	28.8	3.4	11	3
疲乏	49.2	5.1	34	10	中性粒细胞计数减少	27.1	8.5	-	-
中性粒细胞减少症	47.5	17	51	5	蛋白尿	27.1	0	-	-
血小板计数减少	42.4	13.3	-	-	贫血	25.4	3.4	62	4
大便松散	35.6	3.4	-	-	腹泻	25.4	1.7	29	3
血小板减少症	33.9	5.1	-	-	血小板减少	25.4	8.5	40	5

中国肾癌患者研究A6181132的安全性数据(临床研究报告日期2012年4月28日)

A6181132研究是一项单臂、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伊马替尼一线治疗中国转移性肾癌患者的有效性和安全性。本研究在中国开展，目前研究已完成。患者服用苹果酸伊马替尼胶囊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。研究入选了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癌的一线治疗的疗效。该研究在澳大利亚、巴西、加拿大、法国、意大利、波兰、俄罗斯、斯洛伐克、美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%受试者出现)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。白细胞计数减少和疲乏。

同A6181034研究中的患者比较，舒尼替尼在A6181132研究中患者中的安全性特征同参照研究相似，至今无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，但也有所不同。A6181132研究中的治疗相关的严重不良事件发生率为42.4%，A6181034研究为23.7%，疲乏和皮疹在两个研究中都是常见的AE，发生率都较高，在A6181132研究中发生率为前3位的AE分别是：手足综合征(63.8%)，白细胞计数减少(52.4%)，疲乏(51.4%)。A6181034研究中发生率为前三位的AE分别是：腹泻(65.8%)，白细胞计数减少(52.4%)，疲乏(51.4%)。A6181034研究中发生率为前三位的AE分别是：腹泻(65.8%)，白细胞计数减少(52.4%)，疲乏(51.4%)。A6181034研究中发生率为前三位的AE分别是：腹泻(65.8%)，白细胞计数减少(52.4%)，疲乏(51.4%)。

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、减量或减低剂量是可以控制的。

表8.研究A6181132中国患者和参照研究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)		不良事件	A6181132 (n=105)		A6181034 (n=375)	
	所有等级 (%)	3/4级 (%)	所有等级 (%)	3/4级 (%)		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	血红蛋白减少	37.1	10.5	46.4	0.3
白细胞计数减少	52.4	8.6	10.7	3.5	口腔溃疡	28.6	1.9	19.7	3.5
疲乏	51.4	6.7	62.1	14.7	味觉障碍	27.6	0	29.1	1.6
血小板计数减少	51.4	21.9	19.2	9.1	白细胞减少症	27.6	1.9	-	-
腹泻	48.6	6.7	12	2.4	皮疹	26.7	4.8	16.3	1.6
食欲减退	42.9	4.8	18.7	10.9	血促甲状腺激素增高	24.8	1.9	10.7	3.5
中性粒细胞计数减少	39.0	14.3	21.6	8.5	甲状腺功能降低	24.8	0	62.1	14.7
高血压	37.1	7.6	30.4	1.3					

*不良事件为本品标准。(CIAQ)。数据n=105。

**见研究A6181132的临床研究报告(2012年4月28日)及参照研究A6181034的临床研究报告(2009年5月1日)。

静脉血栓事件

在治疗的双盲期，胃肠道间质瘤(GIST)研究A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(IVT)，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停止治疗。安慰剂组无静脉血栓事件。

既往未接受治疗的晚期胃肠道间质瘤(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2级)。1例患者因肺栓塞退出舒尼替尼治疗研究，2例患者因肺栓塞，1例患者因深静脉血栓事件暂停治疗。在IFN-a组中，6例(2%)患者出现肺栓塞，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胃肠道间质瘤患者有1例(1%)发生深静脉血栓事件，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，其中一例为3级，另1例为肺栓塞，1例为4级。1例发生3级深静脉血栓。

可逆性后颅脑综合征(RPLS)

罕见患者发作和有放射摄影学证据的可逆性后颅脑综合征(RPLS)<1%。部分为致命性，病理性发作和RPLS相关症状/体征的患者，如出现高血压、头痛、警觉降低、精神功能改变和视力丧失。

少见患者发作和有放射摄影学证据的可逆性后颅脑综合征(RPLS)<1%。部分为致命性，病理性发作和RPLS相关症状/体征的患者，如出现高血压、头痛、警觉降低、精神功能改变和视力丧失。

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，或确定药物暴露之间的因果关系。

血液和淋巴系统异常：血栓性微血管病；血小板减少症相关的出血事件。推荐暂停舒尼替尼使用，经治疗后在医师指导下可恢复用药。

免疫系统异常：超敏反应，包括血管性水肿。

感染和侵染：严重感染(伴随或不伴随中性粒细胞减少症)，包括会阴部的坏死性筋膜炎。接受舒尼替尼治疗的患者最常出现的感染包括呼吸道感染(如，肺炎、支气管炎)、常见、尿路感染、常见、皮肤感染(如，蜂窝织炎)、脓肿、腹毒血症/感染性休克、少见、及眼部感染(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，链球菌、大肠杆菌)、真菌性(如，念珠菌)或病毒性(如，单纯疱疹病毒)。

代谢和营养状况异常：肿瘤溶解综合征(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。发现肌肉中毒症状或体质的患者，应避免药物治疗。

骨髓抑制和结缔组织病：痤疮样皮炎，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。

肾脏和膀胱功能障碍：心机梗。心机梗，包括缺血性心脏病。

内分泌异常：月经失调；月经紊乱。

心脏异常：房颤。

【禁忌】

对本品或药物的活性成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

尚缺乏充分的中国人临床研究数据，建议在有本品使用经验的医生指导下使用。

肝毒性

本品具有肝毒性，可能导致肝功能衰竭或死亡，已在临床研究中(7/228[0.3%])及上市后临床应用中观察到肝功能衰竭的发生。肝功能衰竭的表现包括黄疸、氨基转移酶升高、和/或高胆红素