

症伴随脑病疾病、充血、和/或肾功能衰竭。在治疗开始前、每个治疗周期、以及临床需要时应监测肝功能(ALT、AST、胆红素)。当出现3级或4级药物相关的肝功能不良反应时应中断用药,若无法恢复应停止治疗。当患者在随后的肝功能化验中显示肝功能指标严重下降、或出现其他的肝功能衰竭征状时,不可重新开始随药治疗。

对于本品在ALT/AST>2.5×ULN或是肝氨基转移酶大于5.0×ULN的患者中的安全性未经确认。

左心室功能障碍

者出现充血性心力衰竭(CHF)的临床表现,建议停止使用本品。

无充血性心力衰竭临床证据的射血分数小于50%以及射血分数低于基线20%的患者也应停止本品治疗或减缓剂量。

上市后曾报告心血管事件,包括心衰、心肌功能衰竭和心肌梗死,部分为致死性。接受舒尼替尼治疗的胃肠道间质瘤和肾细胞癌患者中出现左心室射血分数下降的人数多于安慰剂组或IFN-α组。在胃肠道间质瘤(GIST)的研究A的双盲期,舒尼替尼组和安慰剂组分别有22/209例(11%)患者和3/102例(3%)患者出现了治疗相关的左心室射血分数(LVEF)低于正常值下限(LLN)。舒尼替尼组22例LVEF改变的患者中有9例未经处理自行恢复,5例患者经处理后恢复正常(1例患者或减低剂量,4例患者另给予抗高血压药或利尿剂治疗)。6例患者结束研究后没有恢复情况的记录。此外,舒尼替尼组各有1例患者(舒尼替尼组<1%,安慰剂组为1%)死于心力衰竭。而两组各有2例患者(舒尼替尼组为1%,安慰剂组为2%)治疗后死于心力衰竭。

在既往未经治疗的晚期肾细胞癌(RCC)患者的研究中,舒尼替尼组和IFN-α组分别有103/375例(27%)和54/360例(15%)的患者出现LVEF低于正常值下限(LLN),分别有26例(7%)和7例(2%)患者出现LVEF低于30%,且较基线值下降20%以上。舒尼替尼组4例(1%)患者出现左心室功能障碍,2例(<1%)患者诊断为充血性心力衰竭(CHF)。

在胰腺神经内分泌瘤3期研究中,舒尼替尼组83例患者中有2例(2%)报告发生心力衰竭,而安慰剂组患者无。其中1例患者死亡。

本品临床研究中断了治疗期间12个月内发生心脏事件的患者,如心肌梗死(包括严重或不稳定性心绞痛)、冠状动脉/外周动脉旁路移植术、有症状的充血性心力衰竭、脑血管意外或短暂性脑缺血发作、或肺性衰竭的患者。目前尚不明确伴随上述疾病的患者发展为药物相关性左心室功能障碍的风险是否会增高。建议医生权衡药物风险及其潜在获益。此类患者接受本品治疗时,应仔细监测其充血性心力衰竭的临床症状和体征,也应考虑进行基线和定期LVEF评估。对于没有心脏危险因素的患者,应考虑进行基线射血分数的评估。

QTc间期延长和尖端扭转型室性心动过速 研究显示本品可延长QTc间期,且呈剂量依赖性。QTc间期延长可能会导致室性心律失常的风险增加,包括尖端扭转型室性心动过速。接受本品治疗的患者中,观察到不到0.1%的患者出现尖端扭转型室性心动过速。

本品应慎用与已知有QTc间期延长病史的患者、服用抗心律失常药物的患者或者有相关基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。应用本品时,应考虑在治疗期间定期监测心电图和电解质(低钾和/或低镁)。与CYP3A4强抑制剂合用并用药时,可能会增加舒尼替尼血浆药物浓度,应慎用并考虑降低本品的剂量(见【用法和用量】)。

高血压

应对高血压患者进行血压监测,并根据需要进行治疗的降压治疗。如果发生严重高血压,建议暂时停用本品,直至高血压得到控制。晚期肾细胞癌(RCC)研究中,舒尼替尼组和IFN-α组分别有127/375例(34%)和13/360例(4%)的患者出现了高血压,其中3级高血压分别为50/375例(13%)和1/360例(<1%)。21/375例(6%)患者因高血压导致本品剂量降低或暂时延迟给药。4例因高血压导致中断治疗,其中1例是恶性肿瘤患者。

胃肠道间质瘤(GIST)研究中,舒尼替尼组和安慰剂组各个级别高血压的发生情况相似。舒尼替尼组3级高血压为9/202例(4%);安慰剂组未观察到3级高血压。无患者因高血压而中断治疗。在胰腺神经内分泌瘤(pNET)3期研究中,22/83例(27%)舒尼替尼组患者和4/82例(5%)安慰剂组患者发生高血压。其中83例舒尼替尼组胰腺神经内分泌瘤患者中有9例(10%)报告3级高血压,而82例安慰剂组患者为1例(1%)。7/83例(8%)胰腺神经内分泌瘤患者因高血压导致本品剂量降低或暂时延迟给药。1例因高血压导致中断治疗。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌(RCC)研究中,舒尼替尼组32/375例(9%)和IFN-α组3/360例(1%)患者发生了严重高血压(收缩压>200mmHg或舒张压>110mmHg)。胃肠道间质瘤(GIST)研究中,舒尼替尼组8/202例(4%)和安慰剂组1/102例(1%)的患者发生了严重高血压。胰腺神经内分泌瘤研究中,舒尼替尼组8/80例(10%)和安慰剂组2/76例(3%)发生严重高血压。

出血事件

上市后报告中,曾报告出血事件,包括胃肠道、呼吸系统、肿瘤、泌尿道和脑出血,部分为致死性。

晚期肾细胞癌(RCC)研究中,舒尼替尼组140/375例(37%)和IFN-α组35/360例(10%)患者发生了出血事件。大部分为1级或2级,仅有1例既往未经治疗的患者发生5级出血事件。胃肠道间质瘤(GIST)研究A的双盲期,舒尼替尼组37/202例(18%)和安慰剂组17/102例(17%)患者发生了出血事件。两组分别有14/202例(7%)和9/102例(9%)患者发生3或4级出血事件。

此外,安慰剂组1例患者在治疗第2期出现致死性肾囊肿出血。在胰腺神经内分泌瘤(pNET)3期研究中,18/83例(22%)舒尼替尼组患者发生除鼻出血之外的出血事件,而安慰剂组为8/82例(10%),17/83例(21%)舒尼替尼组患者发生鼻出血,而安慰剂组为4例(5%)。胰腺神经内分泌瘤研究中,1/83例(1%)舒尼替尼组患者发生3级鼻出血,无一例患者发生其它3或4级出血事件。而安慰剂组患者3/82例(4%)发生3或4级出血事件。

鼻出血所报告的最常见的出血不良反应。晚期肾细胞癌(RCC)、胃肠道间质瘤(GIST)及胰腺神经内分泌瘤(pNET)患者中少见的出血不良反应包括直肠、牙龈、上消化道、生殖器和伤口出血。舒尼替尼治疗的患者中曾观察到肿瘤相关性出血。这些事件可能会突然发生,肺部肿瘤患者可能会发生严重和危及生命的咯血或脑出血。本品治疗转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的一项临床研究中2例患者发生致死性肺出血,组织学类型均为腺癌。尚未批准本品在转移性非小细胞肺癌患者中应用。胃肠道间质瘤(GIST)的研究A中,接受本品治疗的302例患者中有6例(3%)治疗后发现出现3或4级肺出血。肺出血最早发生在第1周期,最晚发生在第6周期。其中1例肺出血后未经进一步治疗,其余4例患者均未因肺出血而停止治疗或延迟治疗。胃肠道间质瘤(GIST)的研究A中,安慰剂组未观察到肺内出血。对于这些事件的临床评估应包括连续全血细胞计数(CBCs)和凝血。

严重且有时致死性的胃肠道并发症(包括胃肠穿孔)罕见于接受本品治疗的胰腺内分泌瘤患者。无4级高血压的报告。

甲狀腺功能低下 建议进行基线甲狀腺功能的实验室检查。甲狀腺功能低下的患者在接受本品治疗之前应给予相应的标准治疗。所有患者应在接受本品治疗时密切监测甲狀腺功能低下的症状和体征。对有甲狀腺功能低下症状和体征的患者应进行甲狀腺功能的实验室监测,并相应给予标准治疗。

胃肠道间质瘤(GIST)研究中,舒尼替尼组8例(4%)和安慰剂组1例(1%)患者治疗后出现甲狀腺功能低下。既往未经治疗的晚期肾细胞癌(RCC)研究中,舒尼替尼组6例(16%)和IFN-α组3例(1%)患者出现甲狀腺功能低下。胰腺神经内分泌瘤3期研究中,6/83例(7%)舒尼替尼组患者和1/82例(1%)安慰剂组患者报告了甲狀腺功能低下的不良事件。

临床试验和上市后用药经验也报道了一些甲狀腺功能亢进事件,部分后续有甲狀腺功能低下发生。

伤口愈合

接受舒尼替尼治疗的患者曾报告出现伤口愈合缓慢。建议在正在进行重大外科手术的患者暂停给药以预防该现象发生。对于重大外科手术术后何时开始治疗的临床经验有限,因此应根据接受重大外科手术术后患者的恢复程度、临床判断是否重新开始给药。

下颌骨坏死(ONJ)

临床研究中未见ONJ,上市后用药曾报告ONJ。大部分出现ONJ的患者均既往或伴随双膦酸盐静脉给药,这是已确认的可能引起ONJ的风险因素。因此无论合并或序贯给予舒尼替尼和双膦酸盐静脉给药,均需谨慎注意。

侵入性牙科手术也被确认为会引起ONJ的风险因素。在给予舒尼替尼治疗前应考虑进行牙科检查及适当的预防性措施。既往或伴随双膦酸盐静脉给药、侵入性牙科手术的患者应避免接受舒尼替尼治疗。

肿瘤溶解综合征(TLS)

临床研究中未见肿瘤溶解综合征,部分伴致命后果,上市后用药经验也曾报告。这部分风险患者通常为接受舒尼替尼治疗前具有肿瘤负荷高,应给予严密监测,依照临床实践给药。

肾上腺功能减退

对于经历应做手术、创伤或严重感染的患者,建议医生在对本品开具处方时监测患者的肾上腺功能的情况。大鼠和猴的14天至9个月的重复给药的非临床研究未发现舒尼替尼有肾上腺毒性。其血药暴露量为临床研究观察到的AUC的0.7倍。肾上腺组织学变化的特征为出血、坏死、充血、肥大和炎症。临床研究中,获得3/36例患者的CT/AR数据,这些患者接受2个或多个周期舒尼替尼治疗。未发现肾上腺出血或坏死。在本品的多个临床研究中将近400例患者进行了ACTH刺激测试,在ACTH刺激测试基线检查正常的患者中,1例患者在治疗期间发展为持续的ACTH刺激测试结果异常,但无法解释其原因,可能与本品的治疗有关。另外11例ACTH刺激测试基线检查正常的患者,未检查检查结果异常,刺激后的达峰峰值为12-16μg/dl(正常值>18μg/dl)。没有临床证据表明这些患者有肾上腺功能不全。

实验室检查

接受本品治疗的患者应在每个治疗周期开始时检查全血细胞计数(CBCs)、血小板计数、生血化(包括血清)。【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

由于血药形成是胚胎和胎儿发育的关键,舒尼替尼抑制血管形成,可能对妊娠产生不良作用。未在孕妇中对本品进行充分的、严格对照的研究。如果患者妊娠期间使用本品或接受本品治疗期间妊娠,应告知患者药物对胎儿的潜在危害。育龄妇女接受本品治疗时应避孕。

在妊娠大鼠(0.3、1.5、3.0、5.0mg/kg日剂量)和妊娠家兔(0.5、1、5、20mg/kg日剂量)中评价了舒尼替尼对胚胎的影响。5mg/kg日剂量时(约为人推荐剂量(RDD)AUC的5.5倍),观察到大量的胚胎死亡和发育异常的发生率明显增加。家兔实验中,5mg/kg日剂量时发现胚胎死亡发生率明显增高,当剂量>1mg/kg日时(约为人推荐剂量AUC的3倍)发现发育异常,对发育的影响包括大胎儿的肋骨和椎骨的骨骼畸形发生率增加。家兔实验中,1mg/kg日剂量未观察到畸变,5mg/kg日(约为人推荐剂量AUC的2.7倍)观察到骨骼畸形和畸变。大鼠实验中,当剂量<3mg/kg日时(约为人推荐剂量AUC的2.3倍)未见胎仔流产或畸形。

哺乳期妇女

舒尼替尼或其代谢物能从大鼠乳汁分泌。给予泌乳的雌性大鼠15mg/kg舒尼替尼,舒尼替尼及其代谢物大量地从乳汁中分泌,其在乳汁中的浓度高达其在血浆中浓度的12倍。但尚不知舒尼替尼及其主要活性代谢物是否进入人乳汁中分泌。由于药物通常可从人乳汁中分泌,并且药物对乳儿有潜在不良反应,哺乳期妇女接受药物治疗时,在考虑药物对母亲的重要性的同时,应权衡决定是否停止哺乳或停止治疗。

儿童用药

本品用于儿童患者的安全性和有效性尚未明确。

老年用药

接受本品治疗的825例胃肠道间质瘤(GIST)和晚期肾细胞癌(RCC)患者中有277例(34%)年龄在65岁或65岁以上。在胰腺神经内分泌瘤3期研究中,22例(27%)接受舒尼替尼治疗的患者为65岁及65岁以上。未发现年轻患者与老年患者在安全性或有效性方面有差异。

药物相互作用

CYP3A4抑制剂: CYP3A4强抑制剂,如氟康唑,可增加舒尼替尼的血浆浓度。建议选择对此类酶没有或抑制作用最小的合并用药。如果必须与CYP3A4强抑制剂同时应用时,需要至少降低本品剂量。健康志愿者服用单剂量苹果酸舒尼替尼,同时给予CYP3A4强抑制剂(酮康唑),可导致总体(舒尼替尼及其主要活性代谢产物)的C_{max}和AUC₀₋₂₄分别增加49%和51%。舒尼替尼与CYP3A4强抑制剂同时应用时,需考虑降低本品剂量(见【用法和用量】)。

CYP3A4诱导剂: CYP3A4诱导剂,如利福平,可降低舒尼替尼的血浆浓度。建议选择对此类酶没有或诱导作用最小的合并用药。健康志愿者服用单剂舒尼替尼,同时给予CYP3A4强诱导剂(利福平),可导致总体(舒尼替尼及其主要活性代谢产物)的C_{max}和AUC₀₋₂₄分别降低23%和46%。舒尼替尼与CYP3A4酶系诱导剂(例如:地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平、利福布丁、利福喷丁、来比妥、圣约翰草)同时应用时,可降低舒尼替尼浓度。圣约翰草可能会突然降低舒尼替尼的血药浓度,患者在接受舒尼替尼治疗时不能同时服用圣约翰草。如果必须与CYP3A4诱导剂同时应用时,需要至少增加本品剂量(见【用法和用量】)。

CYP抑制和诱导的体外研究: 体外研究结果表明舒尼替尼不会诱导或抑制主要的CYP酶。对人肝微粒体和肝细胞CYP亚型(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4和CYP4A11)的体外研究表明舒尼替尼和其活性代谢物不会与依赖这些酶代谢的药物发生临床意义的相互作用。

药物过量

处理本品药物过量的方法包括一般的支持性措施。无治疗本品过量的特效解毒剂。如果有临床指征时,应采用催吐或洗胃清除未吸收的药物。曾报告少数患者的药物过量事件,这些病例或者与舒尼替尼已知的不利反应相符,或者无不良反应。一例人为的药物过量由于摄取舒尼替尼1500mg试图自杀引起,但并无不良反应。非临床研究显示在500mg/kg(3000mg/m²)/日,最少给药5天即观察到大鼠死亡。在此剂量水平,毒性反应包括括约肌协调障碍、摇头、活动减少、腹泻和胃肠道不适,在更低剂量水平但更长治疗持续时间时也观察到死亡及相似的毒性反应现象。

临床试验

在对甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤(GIST)患者、晚期肾细胞癌(RCC)患者及胰腺神经内分泌瘤(pNET)患者中已经进行了舒尼替尼的安全性和有效性研究。欧美支持本品上市的胃肠道间质瘤(GIST)关键临床研究数据。

研究A

研究A是一项舒尼替尼治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤(GIST)患者的随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心III期临床研究。研究目的是比较舒尼替尼+最佳支持治疗组与安慰剂+最佳支持治疗组的疾病进展时间(TTP)。其他目的包括无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和总生存期(OS)。该研究中患者以2:1比例随机分配到每日一次口服500mg舒尼替尼组或安慰剂组,服药4周、停药2周、6周为一个治疗周期(42给药方案),直至疾病进展或因其他原因退出研究为止。患者出现疾病进展时停药,安慰剂组的患者随后可进入开放的舒尼替尼组,而舒尼替尼组患者则根据研究者的判断继续接受治疗。

在既往设定的中期分析中,意向性治疗(ITT)人群共312例患者。舒尼替尼组207例,安慰剂组105例。两组的人口学特征是均衡的,包括基线年龄(舒尼替尼组和安慰剂组<65岁的患者分别为55%和72%),性别(两组男性分别为64%和61%)、种族(两组白人均88%;亚洲人5%;黑人4%;其余不详)及ECOG体力状态(两组的ECOG评分0,分别为44%和46%;ECOG评分1,分别为69%和72%)。性别(两组男性分别为94%和93%)。既往治疗(两组分别为8%和15%)。两组既往伊马替尼的治疗结果也具有可比性,均有44%的患者不能耐受伊马替尼,分别有17%和16%的患者在距开始治疗6个月内出现疾病进展,超过6个月以疾病进展的患者两组分别为78%和80%。

按计划已在149例疾病进展事件发生后进行了中期疗效和安全性分析。舒尼替尼组的研究终点(TTP)明显优于安慰剂组,具有显著性统计学意义,达到主要研究终点。疗效结果总结于表9,TTP的Kaplan-Meier曲线见图1。