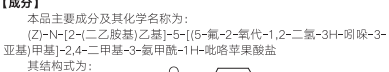


苹果酸舒尼替尼胶囊使用说明书

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
英文名：Sunitinib Malate Capsules
汉语拼音：Píngguānsuān Shùnnítīnì JīāoNáng
【成分】
本品主要成分及其化学名称为：



【性状】
本品为胶囊剂，内容为橙黄色至橙红色的颗粒或粉末。

【适应症】
1）不能手术的晚期肾细胞癌（RCC）；
2）甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤（GIST）；
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。

【规格】
12.5mg（以C₂₂H₂₈FN₃O₅计）

【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调整治疗。
与CYP3A4强抑制剂或诱导剂合用时的剂量调整
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抑制作用最小的药物。如必须与CYP3A4强抑制剂合并使用，应考虑降低本品的剂量，剂量可至37.5mg，每日一次（胃肠间质瘤和肾细胞癌），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），62.5mg，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】）。

终末期肾病（ESRD）血液透析患者的剂量调整
终末期肾病（ESRD）血液透析患者无需调整起始剂量。但考虑到与肾功能正常的患者相比暴露量有所下降，可根据安全性和耐受性将后续剂量逐渐增加至两倍（见【药代动力学】）。

【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。

支持本品上市的关键临床试验的安全性数据：
胃肠间质瘤（GIST）、晚期肾细胞癌（RCC）或胰腺神经内分泌瘤（pNET）患者最常出现的不良反应（≥20%）是疲劳、乏力、发热、腹泻、恶心、粘膜炎/口腔炎、呕吐、消化不良、便秘、高血压、水肿/周围水肿、手足综合征、皮肤褪色、皮肤干燥、毛发脱落/改变、味觉改变、头痛、背痛、关节疼痛、肢端疼痛、咳嗽、呼吸困难、厌食和口渴。关于潜在严重的不良反应：肝毒性、左心室功能降低、QT/QTc间延长、出血、高血压、甲状腺腺体不全、肾上腺腺体的讨论见【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）研究中发现的其他不良反应如下：
下列数据来自660例患者，其中胃肠间质瘤（GIST）双盲、安慰剂对照研究中的患者202例，晚期肾细胞癌（RCC）阳性药物对照研究中的患者有375例，胰腺神经内分泌瘤（pNET）安慰剂对照研究中的患者有83例。

胃肠间质瘤（GIST）
研究1中评价了舒尼替尼的安全性，这是一项随机、双盲、安慰剂对照试验，既往接受过GIST治疗的患者每日按照4/2给药方案接受舒尼替尼50mg（n=202）或安慰剂（n=102）。
双盲研究中的患者中位治疗持续时间，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比较了两组患者治疗后的常见的（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，研究中舒尼替尼组和安慰剂组GIST患者治疗后的不良反应发生率（发生率≥10%）*

不良反应	GIST			
	舒尼替尼 (N=202)		舒尼替尼 (N=102)	
	所有级别(%)	3/4级(%)	所有级别(%)	3/4级(%)
所有不良反应	94	56	97	51
胃肠道				
腹泻	40	4	27	0
粘膜炎/口腔炎	29	1	18	2
便秘	20	0	14	2
心脏				
心动过速	15	4	11	0
皮肤				
皮肤褪色	30	0	23	0
皮疹	14	1	9	0
手足综合征	14	4	10	3
肌肉骨骼系统				
肌腱/筋膜疼痛	21	0	12	0
代谢/营养				
厌食	33	1	29	5
乏力	22	5	11	3

* 不良事件通用术语标准(CTCAE)，版本3.0。
缩写词：GIST=胃肠间质瘤；N=患者人数
† 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%）患者发生皮肤改变；分别有10例（5%）患者和2例（2%）患者发生皮疹。

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，研究中舒尼替尼组或安慰剂组GIST患者出现的实验室检查异常（发生率≥10%）*

实验室检查	GIST			
	舒尼替尼 (N=202)		舒尼替尼 (N=102)	
	所有级别(%)	3/4级(%)	所有级别(%)	3/4级(%)
所有	34		22	
胃肠道				
AST / ALT	39	2	23	1
脂肪酶	25	10	17	7
碱性磷酸酶	24	4	21	4
淀粉酶	17	5	12	3
总胆红素	16	1	8	0
间接胆红素	10	0	4	0
心脏				
LVEF / 左室射血分数	11	1	3	0
肾脏/代谢				
肌酐	12	1	7	0
血钾下降	12	1	4	0
血钾升高	10	0	4	1
血液学				
中性粒细胞减少	53	10	4	0
淋巴细胞减少	38	0	16	0
血小板减少	38	5	4	0
血红蛋白减少	26	3	22	2

* 不良事件通用术语标准(CTCAE)，版本3.0。
缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸转氨酶；GIST=胃肠间质瘤；LVEF=左室射血分数；N=患者人数
† 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%）患者发生皮肤改变；分别有10例（5%）患者和2例（2%）患者发生皮疹。

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，研究中舒尼替尼组或安慰剂组GIST患者出现的实验室检查异常（发生率≥10%）*

实验室检查	GIST			
	舒尼替尼 (N=202)		舒尼替尼 (N=102)	
	所有级别(%)	3/4级(%)	所有级别(%)	3/4级(%)
所有	34		22	
胃肠道				
AST / ALT	39	2	23	1
脂肪酶	25	10	17	7
碱性磷酸酶	24	4	21	4
淀粉酶	17	5	12	3
总胆红素	16	1	8	0
间接胆红素	10	0	4	0
心脏				
LVEF / 左室射血分数	11	1	3	0
肾脏/代谢				
肌酐	12	1	7	0
血钾下降	12	1	4	0
血钾升高	10	0	4	1
血液学				
中性粒细胞减少	53	10	4	0
淋巴细胞减少	38	0	16	0
血小板减少	38	5	4	0
血红蛋白减少	26	3	22	2

* 不良事件通用术语标准(CTCAE)，版本3.0。
缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸转氨酶；GIST=胃肠间质瘤；LVEF=左室射血分数；N=患者人数
† 舒尼替尼组患者4级实验室检查异常包括碱性磷酸酶（1%），脂肪酶（2%），肌酐（1%），血钾下降（1%），中性粒细胞（2%），血红蛋白（2%）和血小板（2%）。

安慰剂组患者4级实验室检查异常包括淀粉酶（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。对241例接受舒尼替尼的患者，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，中位治疗时间从接受舒尼替尼开始计算为6个月（平均数7.7，范围1~37）。共有11例（46%）患者接受中断治疗，72例（28%）患者需要降低剂量。

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厌食（10%）、高血压（8%）、乏力（5%）、腹泻（5%）、手足综合征（5%）、恶心（4%）、厌食（3%）、粘膜炎（2%）、呕吐（2%）、甲状腺功能减退（2%）。

晚期肾细胞癌（RCC）
研究3中评价了舒尼替尼的安全性，这是一项双盲、活性对照试验，

有局部晚期或转移性RCC的既往未经治疗患者每日按照4/2给药方案接受舒尼替尼50mg（n=375）或IFN-α9百万国际单位（MIU）（n=360）。舒尼替尼组和IFN-α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-α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-α组分别有194例（52%）和98例（27%）患者需要降低剂量。舒尼替尼组和IFN-α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-α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-α组治疗后常见的（≥10%）不良反应。

表3.研究3中接受舒尼替尼或IFN-α治疗的RCC患者出现的不良反应（发生率≥10%）*

不良反应	初治的RCC			
	舒尼替尼(N=375)		IFN-α(N=360)	
	所有级别(%)	3/4级(%)	所有级别(%)	3/4级(%)
所有不良反应	99	77	99	55
全身性				
疲劳	62	15	56	15
乏力	22	11	22	<1
发热	22	1	37	<1
体重减轻	16	<1	17	1
寒战	14	1	31	0
胸痛	13	2	7	1
流感样疾病	5	0	15	<1
胃肠道				
腹泻	66	10	21	<1
恶心	58	6	41	2
粘膜炎/口腔炎	47	3	5	<1
呕吐	39	5	17	1
消化不良	34	5	4	0
腹痛	30	5	12	1
便秘	23	1	14	<1
口干	13	0	7	<1
GERD/反流性食道炎	12	<1	1	0
胃肠胀气	12	0	2	0
口渴	14	<1	1	0
舌痛	11	0	1	0
痔疮	10	0	2	0
心脏				
高血压	34	13	4	<1
外周水肿	24	2	5	1
血钾分数降低	16	3	5	2
皮肤				
皮疹	29	2	11	<1
手足综合征	29	8	1	0
皮肤褪色/皮肤发黄	25	<1	0	0
皮肤干燥	23	<1	7	0
毛发改变	20	0	<1	0
脱发	14	0	9	0
红斑	12	<1	1	0
瘙痒	12	<1	7	<1
神经系统				
味觉改变 [†]	47	<1	15	0
头痛	23	1	19	0
头晕	1	<1	14	1
肌肉骨骼				
背痛	28	5	14	2
关节痛	30	3	19	1
肢端疼痛/肢体不适	4	5	30	2
内分泌				
甲状腺功能减退	16	2	1	0
呼吸系统				
咳嗽	27	1	14	<1
呼吸困难	26	6	20	0
鼻咽炎	14	0	2	0
口腔痛	14	<1	2	0
上呼吸道感染	11	<1	2	0
代谢/营养				
厌食	48	3	42	2
出血/血运				
出血（所有部位）	37	4	10	1
精神				
失眠	15	<1	10	0
抑郁	11	0	14	1

* 不良事件通用术语标准(CTCAE)，版本3.0。
缩写词：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸转氨酶；N=患者人数；pNET=胰腺神经内分泌瘤。
† 包括疲劳、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括便秘、乏力、味觉减退和味觉障碍。

舒尼替尼组4级不良反应包括腹泻（1%），关节痛（<1%），呼吸困难（<1%），乏力（<1%），疲劳（<1%），肢痛（<1%）和皮疹（<1%）。
IFN-α组4级不良反应包括呼吸困难（1%），疲劳（1%），腹泻（1%）和抑郁（<1%）。
† 包括

（RPLS）（<1%），部分为致死性。慢性发作和有RPLS相关临床症状/体征的患者，如出现高血压、头痛、眩晕下降、精神功能改变和视力丧失（包括皮质盲）应先进行医学诊断，包括脑电图，并建议暂时停用本品。此后，可依据医务人员判断考虑停药。

胰腺和肝功能

在既往未经治疗的晚期胃癌细胞癌（RCC）患者中，观察到舒尼替尼组与IFN-α组合分别有5例（1％）和1例（<1％）患者出现胰腺炎。胰腺炎组内分亚组患者中，舒尼替尼组和安慰剂组分别观察到1例患者出现胰腺炎。

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所引发，因此不能确切分析他们发生的频率，或确定和药物暴露量的因果关系。

血液和淋巴系统异常：血检血细胞低；血/血胶减少至相关的出血事件。推荐暂时停药舒尼替尼使用；经治疗后在医务人员指导下可考虑恢复用药。

肝脾异常：胆胰炎，尤其非结石胆胰炎。

免疫系统异常：过敏反应，包含血管性水肿。

感染和侵袭：严重感染（伴随或不伴随中性粒细胞减少），包括含阴在内的内环境细菌感染。接受本品治疗的患者最容易出现感染（如，肺炎、支气管炎）-常见，尿道感染-常见、皮肤感染（如，蜂窝织炎）-常见、脓毒血症/感染性休克-少见、及脓肿（如，口腔、生殖器、肛门直肠、皮肤、肢体、内腔）-常见。感染可能是细菌性、或真菌性感染、骨髓炎-常见、病毒性（如，鼻窦炎，口腔念珠菌）-常见、或真菌性（如口腔、食道念珠菌感染）-罕见。

代谢和营养状况异常：肿瘤溶解综合征（详见【注意事项】）、血糖降低已见于舒尼替尼治疗中报道。在某些情况下有临床提示。

骨骼肌肉和结缔组织异常：疲乏形成，有时与肿瘤坏死综合征“相关”；下肢骨坏死（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。发现肌病/肾衰或低钙的患者，应考虑停药。

心脏和泌尿系统异常：肾功能损伤和/或肾衰；蛋白尿；少数肾综合征。

推荐进行基础尿分析，监控患者蛋白尿出现或加重。对中重度蛋白尿患者持续舒尼替尼治疗的安全性，尚未系统评估。对肾病患者患者，应停止舒尼替尼治疗。

皮肤系统异常：痤疮样疹（详见【注意事项】），眼睑肿胀。

皮肤和下颌组织异常：非毒性皮肤病，包含去角质阳性；多形性红斑和Stevens-Johnson综合征（SJS）-罕见。

血管异常：动脉（包括主动脉）瘤、动脉炎展”和破裂”，动脉血栓栓塞事件”。最常见的的事件包括主动脉瘤、短暂时缺血发作及血栓。除了潜在的亚急性事件和/或>65岁以外，与动脉血栓栓塞事件相关的风险因素还包含高血压和糖尿病/糖尿病既往性检查异常。

出血事件：肺、胃肠道、肿瘤、泌尿道和脑出血。

消化系统异常：肠炎常见，包括结肠炎。

内分泌异常：临床研究上上市后用药曾报告罕见甲状腺功能亢进、部分随后出现甲状腺功能减退；甲状腺功能亢进。

心脏异常：心导管、心肌梗死*、心肌梗死*。

胃肠道异常：食管炎-常见见。结肠炎-不常见

*包含一些致死性。

“急性冠状动脉综合征、心绞痛、不稳定心绞痛，冠状动脉阻塞，心肌梗死。“急性心肌梗死、心肌梗死、无症状性心肌梗死”。

“结肠炎和缺血性结肠炎”。

儿童患者

已根据一项I期剂量递增研究、一项II期开放性研究、一项I/II期单臂研究以及下文所述临床研究获得了舒尼替尼的安全性特征。

已在35例患有难治性实体瘤患者（包括30例舒尼替尼[3-17岁]和5例年轻成人患者[18-21岁]）中进行了一项I期口服舒尼替尼的I期剂量递增研究，入组的大多数患者是为肺转移诊断为肿瘤。所有研究参与者都出现药物不良反应；大多数为严重不良反应（毒性等级≥3），并包含生命危险。最常见的不良反应为胃肠道（GI）毒性较高、中性粒细胞减少、疲乏和ALT升高。与既往未暴露于心脏瓣膜和冠心类药物儿童患者相比，既往接受心脏病的儿童患者可能出现心脏药不良反应的风险更高。在这些既往未暴露于冠心类药或可能阻塞的儿童患者中，确定了最大耐受剂量（MTD）。

在2例患有复发性进行性难治性高分级胶质瘤(HGG)或室管膜瘤的患者[包括27岁利科患者[3-16岁]和2例年轻成人患者[18-19岁]]中进行了一项I期开放性研究。任一组中均未发生5级不良反应。最常见(>10%)的治疗相关不良反应事件为中性粒细胞计数降低[6例(20.7%)患者]和颅内出血[3例(10.3%)患者]。

在I期患者晚期不能手术切除GIST的儿科患者[13-16岁]中进行了一项I期剂量递增研究。最常发生的药物不良反应为腹泻、恶心、WBC计数降低、中性粒细胞减少和头痛[各发生在3例(50.0%)患者中]，严重程度最多为1级或2级+。在这6例患者中，4例(66.7%)发生了3-4级治疗相关不良反应[3例中度粒细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少[各发生在1例患者中]和1级或中度粒细胞减少[1例患者]]。本研究中未报告严重不良反应(SAE)或5级药物不良反应。在临床研究和出版物中，所得安全性特征与成人中的已知安全性特征一致。

【禁忌】

对本品或药物的非活性成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

应在有本品使用经验的医生指导下使用。

妊娠和母乳

皮肤着色是在临床试验中观察到的一种很常见的不良反应，可能因物质性的颜色（黄色）造成。应告知患者，用舒尼替尼治疗期间可能出现皮肤及面部皮肤着色。其可能的皮肤影响包括皮肤干燥、变厚或皮肤发红以及掌和脚底出现网状褐色斑斑。

上述不良反应没有累积效应，一般情况下可逆，通常不会导致治疗终止。

需要警惕慢性肾功能不全的严重不良反应反应。已报道病例包括多发性红斑（EM）、疑似Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。若出现疑似EM、SJS或TEN的症状或体征（如新出现皮疹、皮疹加重、常合并出现水疱或黏膜损伤），应暂停舒尼替尼治疗。如果确诊SJS或TEN，就必须停止舒尼替尼。疑似EM的病例中，在皮肤症状消退后，部分患者可再次接受开始剂量的舒尼替尼治疗；部分患者可接受舒尼替尼与皮质类固醇激素或抗组胺药的联合治疗。

毒性

本品可引起重度肝毒性，从而导致肝肾功能衰竭或死亡。已在临床研究中观察到肝胚衰竭的发生（发生率<1％）。肝胚衰竭的表现包括黄疸、氨基转移酶升高、和/或高胆红素血症伴随胆酶分离、凝血、和/或肾功能衰竭。在治疗开始期、每个治疗周期、以及临床期间应监测肝功异常（丙氨酸氨基转移酶[ALT]、天冬氨酸氨基转移酶[AST]，胆红素）。当出现3级或4级药物相关肝功异常时，应立即暂停舒尼替尼治疗。若无法恢复或停止治疗。当患者在接受治疗的过程中能化生严重肝功功能检查异常，或出现其他的肝功能衰竭症状时，可显示开始给药停药。

对于本品在ALT或AST>2.5倍正常上限值（ULN）或是氨基转移酶>5.0倍ULN的患者中的安全性未经验证。

若出现充血性心力衰竭(CHF)的临床表现，则停用使用本品。充血性心力衰竭临床证据但血红蛋白计数>20%且<50%贫血或者低于正常下限（如果未获得血红蛋白数）的患者也应中断本品治疗或/或减量治疗。

在没有有心脏风险因素的患者中，应评估左心室射血分数。此类患者接受本品治疗时，应仔细监测其CHF的临床体征和体征，也应考虑进行基础左心室射血分数（LVEF）评估。

上市后曾报告心血管事件，包括充血、心脏病、心肌梗死和心梗死事件，可能导致死亡。

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1次给药期，舒尼替尼组和安慰剂组分别有22/209例（11％）患者与3/102例（3％）患者出现了治疗相关的左心室射血分数（LVEF）低于正常下限（LLN）。舒尼替尼组22例LVEF改变的患者中有9例未接受处理自行恢复；5例患者经治疗后恢复严重（1例患者降低剂量；4例患者给予补高血药剂量和利尿剂治疗）；6例患者结果研究但没有恢复情况的记录。此外，舒尼替尼组有3例（1％）患者出现3级左心室收缩功能下降至LVEF<40%，其中2例患者在接受舒尼替尼治疗期间死亡。安慰剂组无患者出现3级LVEF下降。在肾细胞癌瘤（GIST）研究的双盲期，两组各有1例患者（舒尼替尼组<1％；安慰剂组0％）死亡心力衰竭，两组各有2例患者（舒尼替尼组1％；安慰剂组2％）治疗期间死亡心力衰竭。

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组合分别有103/375例（27％）和54/360例（15％）的患者出现LVEF低于正常下限（LLN）；分别有26例（7％）和例（2％）的患者出现LVEF值低50%，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）。

在胰腺神经内分泌肿瘤3期研究中，舒尼替尼组83例患者中有2例（2％）报告发生心脏衰竭且导致死亡，而安慰剂组患者无。

在临床研究中排除了治疗前12个月内发生心血管事件的患者，如心肌梗死（包括严重/不稳定性心绞痛）、冠状动脉粥样硬化性动脉粥样硬化、有症状的心充血性心力衰竭、脑血灌注异常或缺血发作或肺栓塞的患者。某些研究还排除除了既往接受过类固醇类药物或心脏放射治疗的患者。目前尚不能明确排除上述症状的患者发展为本品相关性左心室功能障碍的风险是否会增加。建议处方医生自行权衡药物疗效及其潜在的风险。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体征和体征，也应考虑进行基础性和定期LVEF评估。对于没有心脏危险因素的患者，应考虑进行基础射血分数的评估。

QT间期延长和尖端扭转型室性心动过速

本品可引起QT间期延长，且呈剂量依赖性。QT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，观察到约0.1%的患者出现尖端扭转型室性心动过速。

监测有QT间期延长病史的患者、服用抗心律失常药或可延长QT间期药物的患者或者有相关基础性疾病、心动过缓或电解质紊乱的患者。应用本品时，应考虑在治疗期间定期监测心电图和电解质（镁和钾）。与CYP3A4 强抑制剂合用并用药物时，可能会增加舒尼替尼血浆药物浓度，应考虑降低本品剂量（见【用法用量】）。

高血压

监测患者是否发生高血压，并根据需要进行标准的降压治疗。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。

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究，舒尼替尼组和IFN-α组合分别有27/375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例是恶性肿瘤性高血压。

胃肠道间质瘤（GIST）研究，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。

在胰腺神经内分泌肿瘤（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例舒尼替尼组患者和4例分亚组患者中有8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。

4级高血压的报告

既往未经治疗的晚期肾细胞癌（RCC）研究，舒尼替尼组32/375例（9％）和IFN-α组合33/360例（1％）患者发生了严重高血压（收缩压>200mmHg或舒张压>110mmHg）。在胰腺神经内分泌肿瘤（GIST）研究，舒尼替尼组18/202例（9％）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27/60（3％）发生严重高血压。

出血事件和肾囊肿

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

胃肠道异常（RCC）研究，舒尼替尼组140/375例(37%)和IFN-α组合35/360（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。

肾间质质瘤（GIST）研究1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，安慰剂组有1例患者在第2周期出现致死性肾囊肿出血事件。

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颅内出血之外的出血事件，而安慰剂组为8/82例（10％）。17/83例（20％）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。

鼻出血是最常见的出血性不良反应，而胃肠道出血是最常见的≥3级事件。

舒尼替尼治疗的患者中曾观察到肿瘤相关出血。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/或生命的咯血或肺栓塞。对于使用舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌、肾脂肪肉瘤或转移性肺癌的患者，在临床试验中曾观察到肺出血病例，其中某些是致命性的。这种情况在上市后使用过程中也有报告。尚未批准本品在肺病患者中应用。对于出血事件的临床评估应包括连续全血细胞计数（CBCs）和体检。

严重且有时致死性的胃肠道并发症（包括肾肠穿孔）曾报告于接受本品治疗的腹腔内肿瘤患者。

胃肠道事件

恶心、腹泻、口腔炎、消化不良和呕吐是最常报告的治疗相关性胃肠道不良反应。针对需要治疗的胃肠道不良反应的支持性护理可包括止吐药。

胰腺炎

在舒尼替尼临床试验中，曾报告过胰腺炎。在接受舒尼替尼治疗的各种实体瘤患者中曾观察到血清脂肪酶和淀粉酶升高量的情况。在患有各种实体瘤患者中，脂肪酶水平升高是暂时性的，一般情况下并不伴随有胰腺炎的症状或体征。如果出现胰腺炎症状，患者应停用舒尼替尼，并接受适当的支持性护理。

甲状腺功能不全

建议进行基础甲状腺功能的实验室检查，甲状腺功能减退或亢进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状腺功能不全的症状和体征，包含甲状腺功能减退。甲状腺功能减退和/或甲状腺功能亢进，与甲状腺功能不全状态和体征的患者应进行甲状腺功能的实验室监测，并应给予标准治疗。

临床试验中上市后用药也报道了一些甲状腺功能亢进事件，对于出市患者有甲状腺疾病可能发生。

男性不育

在舒尼替尼的临床研究中，具有勃起转移对学证的患者出现了病理性勃起。此外，有极少数（<1％）患者出现病理性勃起和可逆性后部白膜综合征在RPLS的勃起试验中，部分为致死性。如果患者病理性勃起或出现符合RPLS的症状/体征（如高血压、头痛、警觉下降、心理机能改变和视力丧失，包括视力丧失），应通过医疗管理控制确定，包括持续用药、手术、建议暂时停用舒尼替尼；在症状缓解后，可根据主治医师的判断继续治疗。

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。建议正在进行治疗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短期内开始治疗的经验有限。因此应根据接受重大外科手术术后患者的康复程度，由临床医师重新评估重新开始给药。

下颌骨坏死（ONJ）

临床研究中罕见ONJ，上市后用药曾报告ONJ。大部分出现ONJ的患者既往或伴随双膦酸盐静脉给药，这是公认的引起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，均需特别注意。

侵入性牙科手术也可能被认为会引起ONJ的风险因素。在给予舒尼替尼治疗前应进行牙科检查和/或适当的预防性措施。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）

在临床试验中曾发生致死性的肿瘤溶解综合征TLS，而在上市后的应用中也有此类报道。接受舒尼替尼治疗前肿瘤负荷较高的患者发生TLS的风险较高，应严密监测，根据病情酌情停药。

血检微血管病

在舒尼替尼单药和联合免疫检查点抑制剂临床试验和上市后经验中，发生过血检微血管病（TMA），包括血栓性血小板减少性紫癜、溶血性贫血综合征，有时甚至导致肾功能衰竭或致命性。出现TMA的患者应终止舒尼替尼治疗。停药后应密切监测TMA病情变化。

坏死性筋膜炎

曾报告罕见的包括含阴在内的坏死性筋膜炎病例，部分为致死性。出现坏死性筋膜炎的患者应立即终止舒尼替尼治疗，并立即接受适当的医疗。

蛋白尿

曾有蛋白尿和肾衰竭病例的报道。有些病例会导致肾功能衰竭和致命性。应监控患者蛋白尿出现或加重。治疗期间应进行基础和定期尿分析。根据临床指征进行24小时尿蛋白量后随访测定。对24小时尿蛋白量≥3g的患者，中断舒尼替尼治疗并降低剂量。对肾病综合征患者或降低尿蛋白量后尿蛋白≥3g仍重复出现的患者，终止舒尼替尼治疗。尚未系统评价中度至重度蛋白尿患者持续舒尼替尼治疗的安全性。

低血糖症

舒尼替尼可引发低血糖症，而低血糖症可能导致意识丧失，或需要住院治疗。在临床试验中，使用舒尼替尼治疗的2％的肾间质质瘤（GIST）和晚期肾细胞癌（RCC）患者、和约10％的胰腺神经内分泌瘤（pNET）的患者发生低血糖。对于使用舒尼替尼治疗胰腺神经内分泌肿瘤（pNET）的患者，已存在的低血糖事件性发生所有经历了低血糖的患者，糖尿病病史的患者血糖降低可能更为严重。应在舒尼替尼治疗中停药后，定期检测血糖水平。评估是否需要调整至糖尿病药物剂量，以降低低血糖风险。

胚胎-胎儿毒性

基于动物研究结果及其作用机制，妊娠女性使用本品可能对胎儿造成危害。（见【药理学】）

应告知妊娠女性使用本品对胎儿的潜在风险。建议有生育能力的女性在本品治疗期间及末次用药后4周内采取有效的避孕措施（见【药理学】和【孕妇及哺乳妇女用药】）。

动脉瘤和动脉炎

在有或没有高血压的患者中使用血管内生长因子(VEGF)通路抑制剂可能促进动脉瘤和/或动脉炎层的形成。给予舒尼替尼之前，具有如高血压或动脉瘤或动脉炎病史的患者需谨慎考虑该风险。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶或操作机械能力的影响较小。应告知患者在服用舒尼替尼治疗期间可能会中毒。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

基于动物生殖研究及其作用机制，孕妇接受舒尼替尼治疗可能会伤害胎儿（见【药理学】）。尚无妊娠女性使用本品报告相关风险的可用数据。在动物发育和生殖毒性研究中，分别在患者每日推荐剂量(RD)AUC0.5和0.3倍剂量下，于器官形成期间给予大鼠患者等效剂量给药。妊娠后期可见致畸性(胚胎死亡、颅面部和骨骼畸形)（见【药理学】）。应告知有生育能力的女性药物对胎儿的潜在危害。

对于亚人群，重大出生缺陷和高流产的背景风险未知。但是在美国普通人群中，临床提示妊娠中的女性出生缺陷的背景风险估计值为2%-4%，流产的背景风险为15%-20%。

哺乳

没有关于舒尼替尼及其代谢物存在于乳汁中的信息。当处于哺乳期12倍血浆水平时，舒尼替尼或其代谢物可分泌入大量乳汁中（见【药理学】）。由于本品在乳汁中不存在在严重不良反应，故建议哺乳女性在治疗期间和末次用药后至少4周内不得哺乳。

具有生殖能力的女性和男性

基于动物生殖研究及其作用机制，妊娠女性使用本品可能对胎儿造成危害（见【药理学】）。

妊娠试验

对于具有生殖潜能的女性，应在开始本品治疗前进行妊娠试验。男性应告知具有生殖能力的女性在舒尼替尼治疗期间及最后一次给药后至4周内采取有效的避孕措施。

基于动物生殖研究结果，建议有生育能力女性伴侣的男性患者在接受舒尼替尼治疗期间及最后一次给药后至至少7周内采取有效避孕措施。

根据动物研究及相关发现，舒尼替尼治疗可损害男性和女性的生育能力（见【药理学】）。

【儿童用药】

本品用于儿童患者的安全性和有效性尚未明确。

目前已有的数据见【不良反应】，尚不推荐本品应用于该人群。

【老年用药】

接受本品治疗的822例肾间质质瘤（GIST）和转移性肾细胞癌（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。未观察到年轻患者与老年患者在安全性或有效性方面存在差异。

【药物相互作用】

其他药物对本品的影响

CYP3A4强抑制剂：

与CYP3A4强抑制剂合用可能会增加舒尼替尼的血浆浓度[见【药理学】]。应选择对此类药物没有或抑制作用最小的合并用药。在与

CYP3A4强抑制剂合用时，应考虑减少本品剂量[见【用法和用量】]。

CYP3A4强诱导剂：

与CYP3A4强诱导剂合用可能会降低舒尼替尼的血浆浓度[见【药理学】]。应选择对此类药物没有或诱导作用最小的合并用药。必须与CYP3A4诱导剂合用时，应考虑增加本品剂量[见【用法和用量】]。

药物毒理学相关数据（BCRP）抑制：有关舒尼替尼与BCRP抑制剂相剂相互作用的数据有限，无法排除舒尼替尼与其它BCRP抑制剂相互作用的可能性（见【药代动力学】）。

【药物过毒】

处理本品药物过毒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。曾报告意外的药物不良反应。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。一例为为的药物过毒由于摄取舒尼替尼1500mg因自杀引起，但并无不良反应。非临床研究中有500mg/kg（300mg/m²）/日，最少给药5天即观察到大量死亡。在此剂量水平，毒性反应征象包括颅内压增高、呕吐、活动减少、眼睛分泌物、乏力和胃肠道不适。在更低剂量水平但未延长治疗持续时间时观察到类似和/或相似毒性反应征象。

【药理学】

药理作用

苹果酸舒尼替尼是一种能抑制多个受体酪氨酸激酶（RTK）的小分子，其中某些受体酪氨酸激酶参与肿瘤生长、病理血管形成和肿瘤转移的过程。受体（80多种激酶）抑制活性可产生预期，舒尼替尼可抑制血小板板衍生生长因子受体(PDGRα和PDGRβ)、血管内皮生长因子受体（VEGFR1、VEGFR2和VEGR3）、千细胞因子受体（KIT）、Fms样酪氨酸激酶-3（FLT3）、1型酪氨酸激酶受体（CSF-1R）和神经胶质瘤系衍生的神经生长因子受体（RET）。生化 and 细胞试验结果显示舒尼替尼可抑制上述受体酪氨酸激酶的活性，并在细胞增殖试验中可见舒尼替尼抑制。在体外受体酪氨酸激酶试验主要与舒尼替尼活性相似。在涉及受体酪氨酸激酶通路中的肿瘤模型体内试验中，舒尼替尼可抑制多个受体酪氨酸激酶（PDGRα、VEGFR2、KIT）的磷酸化。在某些动物肿瘤模型中显示出抑制肿瘤生长或导致肿瘤消退、和/或抑制肿瘤转移的作用。体外试验结果显示苹果酸舒尼替尼能可抑制靶向受体酪氨酸激酶（PDGR、RET或KIT）表达失活的肿瘤细胞生长，体内试验结果显示可抑制PDGRβ和/VEGFR2-依赖的肿瘤血管形成。

毒理研究

遗传毒性

舒尼替尼Ames试验、人淋巴细胞染色体畸变和大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌性生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠在交配前21天至交配后7天经口给予舒尼替尼剂量0.5、1.5、5 mg/kg/天）、5mg/kg/天剂量时(约为人体推荐剂量(RD)50mg/kg时系统暴露量(AUC)的5倍)可见胚胎死亡(着床前丢失)。≤1.5mg/kg/天剂量时(约为RD50mg/kg/天剂量AUC的1倍)未见对生育力的不良影响。此外，孵3个月经口重复给药毒性试验中[2、6、12mg/kg/天]，雌性生殖系统可见不良影响。12mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的5倍)可见雌性动物卵巢卵泡发育下降；≥2mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的6倍)可见子宫内胎萎缩。孵9个月重复给药毒性试验中[0.3、1.5和6mg/kg/天，连续给药28天，停药14天），6mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的0.8倍），除对子宫、卵巢的不良影响外，还可引起阴道萎缩。

雄性生育力试验中，雄性大鼠与未给药的雌性大鼠交配前，连续58天经口给予舒尼替尼1、3.3或10mg/kg/天。≤10mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的26倍），生育力、交配、受孕指数和精子检查(经生态学、浓度和活力)未见到明显影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期经口给予舒尼替尼，剂量分别为0.3、1.5、3、5mg/kg/天和0.5、1、5、20 mg/kg/天。大鼠在5mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC[合并舒尼替尼和主要活性代谢物的AUC]的5.5倍)，可见胚胎死亡及胎前和椎骨畸形。大鼠在≤3mg/kg/天剂量下(约为RD0.84天AUC的2倍)，对胎仔未见不良影响。兔在5mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的3倍)可见胎前死亡（在≥1mg/kg/天剂量时为约RD 50mg/day时AUC的0.3倍)可见胎前死亡(骨骼和肾脏)。

大鼠围产期毒性试验中，舒尼替尼暴露量为0.3、1、3mg/kg/天。≥1mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的0.5倍），妊娠期哺乳雌性体重增长下降。3mg/kg/天剂量时(约为RD0.84天AUC的2倍)，可见雌性体重子代出生至离乳前体重下降。雄性子代离乳后仍可见体重下降。≤1mg/kg/天剂量时，未见不良发育影响。

雌性大鼠给予舒尼替尼15mg/kg，舒尼替尼及其代谢物可见乳汁分泌，其在乳汁中的浓度高达血浆浓度的12倍。

致毒性

在rasH2转基因小鼠和SD大鼠中进行了致癌性试验，可见相似的阳性结果。

rasH2转基因小鼠每天一次连续1个月或6个月给予舒尼替尼，≥25mg/kg/天剂量时可见肩1-2指瘤癌和/或肾癌瘤结节，以及血管内瘤发生率增高；8mg/kg/天剂量时未见致癌性改变。

大鼠在2年致癌试验中连续给药28天，停药7天），在低至1mg/kg/天剂量时(约为RD50mg/kg/天AUC的0.9倍），可见1-2指瘤癌。在3mg/kg/天高剂量时(约为RD50mg/kg/天AUC的7倍），可见1-5指瘤癌瘤发生率增加，并伴有肾髓质癌瘤增生以及嗜铬细胞瘤和肾上腺增生发生的发生率增加。

幼龄动物毒性

生长前发育的食物暴露连续3个月或3个月以上给予舒尼替尼(给药3个月的剂量为2、6、12mg/kg/天；给药3个月期的剂量为0.3、1.5、6.0mg/kg/天），在暴露量大于RD0.4倍时可见骨髓发育不良。发育期大鼠连续3个月1.5、5.0和15.0mg/kg/天或3个月0.3、1.5和6.0mg/kg/天给予舒尼替尼，≥5mg/kg/剂量时(约为RD0.84天AUC的10倍)，可见骨髓萎缩，包括股骨的软骨骨增殖、股骨骨折增加。此外，大鼠在<5mg/kg剂量下可见颌结。骨髓发育不良的发生率和严重程度与剂量相关，停药可恢复，但颌结除外。连续给药3个月给药试验未见有毒性效应剂量，但颌结给药8周测试量的无毒性效应剂量为1.5mg/kg/天。大鼠试验中骨髓的无毒性效应剂量为<2mg/kg/天。

【药代动力学】

已在健康志愿者和实体瘤患者中评价了舒尼替尼和苹果酸舒尼替尼的药代动力学。