

核准日期：2020年12月29日

索凡替尼胶囊说明书

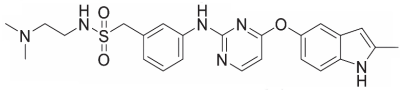
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：索凡替尼胶囊
商品名称：苏泰达®/SULANDA®
英文名称：Surufatinib Capsules
汉语拼音：Suofantini Jiaonang

【成份】

本品活性成份为索凡替尼
化学名称：*N*-[2-(二甲氨基)乙基]-1-[3-({4-[(2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)氧基]嘧啶-2-基)氨基)苯基]甲磺酰胺
化学结构式：



分子式：C₂₄H₂₈N₆O₃S
分子量：480.59

【性状】

本品内容物为类白色粉末。

【适应症】

本品单药适用于无法手术切除的局部晚期或转移性、进展期非功能性、分化良好（G1、G2）的非胰腺来源的神经内分泌瘤。

【规格】

50 mg。

【用法用量】

本品应在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。

推荐剂量和服用方法

每次300 mg（6粒），每日1次；连续服药（每4周为一个治疗周期）。本品可随低脂餐（500千卡，约20%脂肪）同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每日同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

治疗时间

按治疗周期持续服药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

剂量调整

在用药过程中医生应密切监测患者，根据患者个体的安全性和耐受性调整用药，包括暂停用药、降低剂量或永久停用本品。剂量调整应遵循“先暂停用药再下调剂量”的原则。

暂停用药后，如4周内不良反应恢复至≤1级，建议在医生指导下调整剂量：第一次剂量调整至每日250 mg（5粒）；第二次剂量调整至每日200 mg（4粒）；若仍不耐受，则可以考虑200 mg每日一次服药3周停药1周或永久停药。剂量调整基本原则见表1；针对蛋白尿的剂量调整原则见表2；针对肝功能异常的剂量调整原则见表3。

表1 剂量调整基本原则

不良反应	剂量调整方案
•≥3级的出血； •任何胃肠道穿孔； •肾病综合征或高血压危象； •动脉血栓。	永久停药。
•其他3级或4级不良反应。	暂停用药； 4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平或根据医生判断考虑永久停药。
•2级任何部位的出血； •2倍正常值上限或基线值<肌酐 ≤3倍正常值上限或基线值。	暂停用药； 4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平。

备注：不良反应的严重程度采用美国国立癌症研究所（NCI）常见不良反应事件评价标准（CTCAE）4.03版进行分级。

表2 发生蛋白尿的剂量调整原则

不良反应	剂量调整方案
24小时尿蛋白定量检测≥2.0g	第一次出现 暂停用药； 4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到250 mg。
	第二次出现 暂停用药； 4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到200 mg。
	第三次出现 暂停用药； 4周内恢复至≤1级的，需降低一个剂量水平到200 mg，服用3周停药1周。或根据医生判断考虑永久停药。

表3 肝功能异常的剂量调整原则

不良反应	剂量调整方案
3倍正常值上限≤转氨酶<5倍正常值上限，且胆红素<2倍正常值上限	暂停用药；4周内恢复至≤1级或用药前水平的，维持原剂量治疗。
3倍正常值上限≤转氨酶<5倍正常值上限，且胆红素≥2倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。
5倍正常值上限≤转氨酶<20倍正常值上限，且胆红素<2倍正常值上限	暂停用药，积极保肝治疗并密切监测肝功能，4周内能恢复至≤1级或用药前水平，需降低一个剂量水平。
5倍正常值上限≤转氨酶<20倍正常值上限，且胆红素≥2倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。
转氨酶≥20倍正常值上限	建议永久停药或根据医生的评估决定。

特殊患者人群

肝功能不全患者

目前尚无本品对肝功能不全患者影响的相关数据，轻中度肝功能不全患者须在医生指导下慎用本品并严密监测肝功能，重度肝功能不全患者禁用。

肾功能不全患者

目前尚无本品对肾功能不全患者影响的相关数据，轻度肾功能不全患者无需调整起始剂量，中重度肾功能不全患者须在医生指导下慎用本品。

【不良反应】

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由索凡替尼引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

索凡替尼的安全性数据来自6项临床研究，总计407例晚期肿瘤患者接受推荐起始剂量为每次300 mg，每日1次，连续服药的用药方案；其中129例患者来自一项随机双盲安慰剂对照SANET-ep研究。在407例患者中，140（34.4%）例患者因不良反应暂停治疗，导致暂停治疗的不良反应（≥2%）为蛋白尿（12.0%）、高血压（4.7%）、血胆红素升高（4.2%）、腹痛（3.7%）、出血（实验室检查异常除外）（3.7%）、恶心/呕吐（2.7%）、腹泻（2.5%）、外周水肿（2.0%）；118（29.0%）例患者因不良反应减量，导致减量的不良反应（≥2%）为蛋白尿（15.0%）和高血压（6.1%）；52（12.8%）例患者因不良反应永久停药，导致永久停药的不良反应（≥2%）为蛋白尿（3.2%）、血胆红素升高（2.2%）、出血（实验室检查异常除外）（2.2%）和天门冬氨酸氨基转移酶升高（2.0%）。

最常见的（≥20%）不良反应包括：蛋白尿（71.3%）、高血压（58.0%）、血胆红素升高（55.5%）、腹泻（44.0%）、血红蛋白降低（42.0%）、血甘油三酯升高（38.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（36.6%）、血促甲状腺激素升高（29.0%）、腹痛（26.5%）、疲乏/乏力（26.3%）、血尿酸升高（26.3%）、丙氨酸氨基转移酶升高（25.1%）、出血（实验室检查异常除外）（24.8%）、骨骼肌肉疼痛（24.8%）、恶心/呕吐（23.1%）、潜血阳性（23.1%）、外周水肿（23.1%）、贫血（22.6%）、血钙降低（21.1%）、白细胞计数降低（21.1%）和心电图T波及ST-T改变（20.1%）。

发生率≥2%的3级及以上不良反应包括：高血压（29.5%）、蛋白尿（15.2%）、血胆红素升高（8.6%）、贫血（6.9%）、血尿酸升高（5.4%）、血甘油三酯升高（4.7%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（4.2%）、出血（实验室检查异常除外）（3.4%）、腹泻（3.2%）、血钾降低（3.2%）、丙氨酸氨基转移酶升高（2.7%）、白细胞计数降低（2.5%）、血钠降低（2.2%）和血磷降低（2.0%）。

发生率≥5%的所有级别不良反应或发生率≥2%的3级及以上不良反应见表4。

表4 在索凡替尼起始剂量为300 mg的患者中的常见不良反应

不良反应	索凡替尼 (N=407) n (%)	
	所有级别	3级及以上
胃肠道系统疾病		
腹泻	179 (44.0)	13 (3.2)

腹痛 ¹	108 (26.5)	5 (1.2)
恶心/呕吐	94 (23.1)	4 (1.0)
腹胀	57 (14.0)	1 (0.2)
便秘	47 (11.5)	1 (0.2)
肾脏及泌尿系统疾病		
蛋白尿 ²	290 (71.3)	62 (15.2)
血管与淋巴管类疾病		
高血压 ³	236 (58.0)	120 (29.5)
出血（实验室检查异常除外） ⁴	101 (24.8)	14 (3.4)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲乏/乏力	107 (26.3)	5 (1.2)
外周水肿 ⁵	94 (23.1)	7 (1.7)
胸痛	23 (5.7)	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 ⁶	101 (24.8)	4 (1.0)
血液及淋巴系统疾病		
贫血 ⁷	92 (22.6)	28 (6.9)
内分泌系统疾病		
甲状腺功能减退症 ⁸	78 (19.2)	0
心脏器官疾病		
窦性心动过缓	25 (6.1)	0
各类检查		
血胆红素升高 ⁹	226 (55.5)	35 (8.6)
血红蛋白降低 ¹⁰	171 (42.0)	0
血甘油三酯升高 ¹¹	156 (38.3)	19 (4.7)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	149 (36.6)	17 (4.2)
血促甲状腺激素升高	118 (29.0)	0
血尿酸升高 ¹²	107 (26.3)	22 (5.4)
丙氨酸氨基转移酶升高	102 (25.1)	11 (2.7)
潜血阳性	94 (23.1)	0
血钙降低 ¹³	86 (21.1)	6 (1.5)
白细胞计数降低 ¹⁴	86 (21.1)	10 (2.5)
心电图T波及ST-T改变 ¹⁵	82 (20.1)	0
血小板计数降低 ¹⁶	78 (19.2)	5 (1.2)
血钾降低 ¹⁷	64 (15.7)	13 (3.2)
尿中带血 ¹⁸	57 (14.0)	0
肌酐升高	53 (13.0)	1 (0.2)
血糖升高 ¹⁹	46 (11.3)	2 (0.5)
体重降低	45 (11.1)	1 (0.2)
血钠降低 ²⁰	44 (10.8)	9 (2.2)
血磷降低 ²¹	21 (5.2)	8 (2.0)
血糖降低 ²²	21 (5.2)	3 (0.7)

备注：

本说明书在确定不良反应的发生率时采用的是报告的所有不良事件（无论相关性）的发生率。

- 腹痛包括：腹痛、上腹痛、下腹痛、胃肠道痛
- 蛋白尿包括：蛋白尿、尿蛋白检出、尿蛋白
- 高血压包括：高血压、血压升高、高血压急症
- 出血包括：血尿症、牙龈出血、便血、鼻衄、咯血、上消化道出血、阴道出血、胃肠出血、大脑海出血、喉部出血、月经过多、小脑出血、结膜出血、弥漫性血管内凝血、胃出血、出血性胃炎、血肿、出血性疾病、痔疮出血、血胸、肝出血、腹内出血、大肠出血、下消化道出血、黑粪症、子宫出血、口腔出血、紫癜、视网膜出血、外伤性血肿
- 外周水肿包括：外周水肿、面部水肿、眼睑水肿、水肿、全身水肿、局部水肿、面部、眼部水肿
- 骨骼肌肉疼痛包括：背痛、肢体疼痛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、骨骼肌肉胸痛、颈痛、非心源性胸痛
- 贫血包括：贫血、血红蛋白降低、红细胞计数降低、缺铁性贫血、低色素性贫血、网织红细胞计数降低
- 甲状腺功能减退症包括：甲状腺功能减退症、游离甲状腺素降低、游离三碘甲状腺原氨酸降低、三碘甲状腺原氨酸降低、甲状腺素降低
- 血胆红素升高包括：血胆红素升高、高胆红素血症、结合胆红素升高、血非结合胆红素升高
- 血红蛋白降低包括：血红蛋白降低、低蛋白血症、低蛋白血症
- 血甘油三酯升高包括：血甘油三酯升高、高甘油三酯血症
- 血尿酸升高包括：高尿酸血症、血尿酸升高
- 血钙降低包括：血钙降低、低钙血症
- 白细胞计数降低包括：白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、淋巴细胞计数降低
- 心电图T波及ST-T改变包括：心电图T波异常、心电图ST-T段变化、心电图ST-T段异常
- 血小板计数降低包括：血小板计数降低、血小板减少症
- 血钾降低包括：血钾降低、低钾血症
- 尿中带血包括：尿中带血、尿红细胞阳性、尿红细胞
- 血糖升高包括：血糖升高、高糖血症
- 血钠降低包括：血钠降低、低钠血症
- 血磷降低包括：血磷异常、低磷血症
- 血糖降低包括：血糖降低、低糖血症

重要不良反应

肝脏功能异常

在407例接受索凡替尼起始剂量为300 mg的患者中，肝脏功能异常主要表现为血胆红素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高及丙氨酸氨基转移酶升高，多为1~2级，见表4；≥3级事件的发生率为13.3%，因肝脏功能异常而永久停药的发生率为3.4%，因肝脏功能异常而暂停用药的发生率为5.9%，因肝脏功能异常而减量用药的发生率为2.9%。有1例（0.2%）因肝损伤死亡。

出血

在407例接受索凡替尼起始剂量为300 mg的患者中，出血主要表现为血尿、牙龈出血及便血，多为1~2级，见表4；≥3级事件的发生率为3.4%，主要为消化道出血（1.5%）和脑出血（0.5%）；因出血而永久停药的发生率为2.2%，因出血而暂停用药的发生率为3.9%，因出血而减量用药的发生率为2.0%。有2例（0.5%）患者因出血死亡，分别为大脑海出血和弥漫性血管内凝血（各1例）。

高血压

在407例接受索凡替尼起始剂量为300 mg的患者中，高血压多为1~2级，常在服药后2周出现，见表4；≥3级事件的发生率为29.5%，有1例（0.2%）高血压急症，因高血压而永久停药的发生率为1.0%，因高血压而暂停用药的发生率为4.7%，因高血压而减量用药的发生率为6.1%。

蛋白尿

在407例接受索凡替尼起始剂量为300 mg的患者中，蛋白尿多为1~2级，常在服药后4周出现，见表4；≥3级事件的发生率为15.2%，因蛋白尿而永久停药的发生率为3.2%，因蛋白尿而暂停用药的发生率为12.0%，因蛋白尿而减量用药的发生率为15.0%。

【禁忌】

对本品任何成分过敏者禁用。

严重活动性出血、活动性消化道溃疡、未愈合的胃肠穿孔或消化道瘘患者禁用。重度肝功能不全患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

【注意事项】

肝脏功能异常

临床研究中观察到本品可能引起血胆红素升高、转氨酶升高及肝脏功能异常，并有肝损伤死亡病例。（见【不良反应】）

在本品用药前需检测肝功能（转氨酶和胆红素），治疗的前两个月建议每两周监测肝功能，之后每月或根据临床需要监测肝功能。当患者在用药期间出现转氨酶升高或胆红素升高或其它肝损伤的临床表现时，应及时暂停、减量或停用本品，积极实施保肝处理并提高肝功能监测频率至每周一次或两次，直至转氨酶和/或胆红素恢复到≤1级或用药前水平（见【用法用量】）。