M110 237

久裕企業股份有限公司　函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5
聯絡電話：02-82277999 分機 2201
聯 絡 人：顏嘉瑱

受文者：醫院/診所/藥局
發文日期：中華民國 110 年 05 月 21 日
發文字號：字第 11005035 號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：新包裝照片/新版仿單

SUT5

主旨：本公司經銷藥品 Sutent Capsules 12.5mg(紓癌特膠囊 12.5 毫克，衛署藥輸字第 024593 號)-包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為輝瑞大藥廠(股)公司之經銷商。

二、輝瑞藥品 Sutent Capsules 12.5mg(紓癌特膠囊 12.5 毫克，衛署藥輸字第 024593 號)，自批號 EL6920 起包裝上藥商地址變更為台北市信義區松仁路 100 號 42-43 樓。

三、新仿單版本為 USPI 201812-3。

四、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺
正本：醫院/診所/藥局
副本：

久裕企業股份有限公司
負 責 人：傅 輝 東

~新包裝照片~

Pfizer
紓癌特® 膠囊
12.5毫克
28 顆裝
儲存於25°C (77°F)，短期運送容許儲存於15-30°C (59-86°F)。
(見美國藥典控制室溫)
適應症、用法用量請詳閱藥品說明書
本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第024593號
製造廠：Pfizer Italia S.R.L.
Localita Marino del Tronto,
63100 Ascoli Piceno, Italy.
藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
台北市信義區松仁路100號42、43樓
4 719863 752242

紓癌特®膠囊 12.5 毫克，25 毫克，50 毫克

Sutent® Capsules 12.5mg, 25mg, 50mg

12.5 MG 衛署藥輸字第 024593 號
25 MG 衛署藥輸字第 024594 號
50 MG 衛署藥輸字第 024595 號

警語：肝毒性
在臨床試驗及上市後的使用經驗中都曾發現發生肝毒性反應的病例。肝毒性反應可能會相當嚴重，在一些情況下會致命。監測肝功能並按建議暫時停用、降低劑量或停止給藥。*[參見警語及注意事項(5.1)]*

1 適應症

1.1 腸胃道間質腫瘤(GIST)

SUTENT 適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。

1.2 晚期腎細胞癌 (RCC)

SUTENT 適用於治療晚期或轉移性腎細胞癌[病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma)]。

1.3 胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)

SUTENT 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病人。

1.4 腎細胞癌輔助治療

SUTENT 適用於高復發風險腎細胞癌的成人病人腎切除後的輔助治療。

[說明]

臨床試驗中預防復發的療效主要來自於 UCLA Integrated Staging System (UISS)高復發風險族群。應同時考量病患之 TNM stage、Fuhrman's grade 以及 ECOG 體能狀態，來決定是否使用本品做為輔助治療。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

2.1 胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)的建議劑量

SUTENT 用於胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)的建議劑量是 50 mg 口服，每天一次，按照治療 4 週接著停藥休息 2 週的時間表給藥(時間表 4/2)。SUTENT 可以隨餐服用，亦可空腹服用。

2.2 胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)的建議劑量

用於胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)的建議劑量是 37.5 mg 口服，每天一次，且沒有停藥期。SUTENT 可以隨餐服用，亦可空腹服用。

2.3 RCC 輔助治療之建議劑量

用於 RCC 的輔助治療之 SUTENT 建議劑量是 50 mg 口服，每天一次，按照治療 4 週接著停藥 2 週的時間表給藥(時間表 4/2)，共 9 個 6 週的週期。SUTENT 可以隨餐服用，亦可空腹服用。

2.4 劑量調整

建議依照個人的安全性與耐受性，暫時中斷給藥及（或）以每次增減 12.5 mg 來調整劑量。在 pNET 臨床試驗中，最高使用劑量是每天 50 mg。在 RCC 的輔助治療研究中，最低的給藥劑量為 37.5 mg。

CYP3A4 強抑制劑(如 ketoconazole)可能會**提高** sunitinib 的血漿濃度。建議選擇不會抑制此種酵素或抑制作用很小的替代藥品。倘若 SUTENT 必須與 CYP3A4 強抑制劑併用，應考慮降低 SUTENT 的劑量，胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)者最低劑量每天 37.5 mg，pNET 者則為每天 25 mg [見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.3)]。

CYP3A4 誘發劑(如 rifampin)可能會**降低** sunitinib 的血漿濃度。建議選擇不會誘發此種酵素或誘發作用很小的替代藥品。倘若 SUTENT 必須與 CYP3A4 誘發劑併用，應考慮增加 SUTENT 的劑量至最高劑量每天 87.5 mg(胃腸道間質腫瘤(GIST)及晚期腎細胞癌(RCC)病人)，或 62.5 mg (pNET 病人)。如果增加劑量，應小心監測病人是否發生毒性 [見藥物交互作用(7.2)及臨床藥理學(12.3)]。

3 劑型與含量

12.5 毫克膠囊

明膠硬膠囊，橙色膠囊帽，橙色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN 12.5 mg"之白色字樣。

25 毫克膠囊

明膠硬膠囊，淡褐色膠囊帽，橙色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN 25 mg"之白色字樣。

50 毫克膠囊

明膠硬膠囊，淡褐色膠囊帽，淡褐色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN 50 mg"之白色字樣。

4 禁忌症

無

5 警語及注意事項

5.1 肝毒性

SUTENT會引起嚴重的肝毒性，造成肝臟衰竭或死亡。在臨床試驗中，肝臟衰竭發生率小於1%。肝臟衰竭的徵兆包括黃疸、轉胺酶升高及(或)高膽紅素血症，並合併腦病變、凝血病變及(或)腎衰竭。請於開始治療前、每個治療週期期間、以及臨床上顯示有必要時進行肝功能監測(丙胺酸轉胺酶 [ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]，與膽紅素)。發生第3或第4級的藥物相關肝臟不良反應時，暫時停用SUTENT，若無任何解決方案應停用本藥。如果病人的後續肝功能檢查結果仍有嚴重的變化，或是出現其他的肝臟衰竭的徵兆及症狀，請勿重新使用SUTENT。

對 ALT 或 AST >2.5 倍正常值上限 (ULN)或因發生肝臟轉移而>5.0 倍 ULN 的病人，使用本品的安全性尚未確立。

5.2 心血管事件

若有嚴重性心衰竭(CHF)的臨床表現，停用SUTENT。對於沒有CHF的臨床跡象，心室射出分率>20%但<50%的基線值，或低於正常值下限(若無法獲得基線心室射出分率)的病人，暫時停止治療，且/或降低SUTENT的劑量。

沒有心臟風險因子的病人，應考慮做基線心室射出分率評估。正接受SUTENT時，應小心監測CHF的臨床徵象與症狀。正接受SUTENT的病人，也應考慮基線與定期評估左心室射出分率 (LVEF)。

過去報告的心血管事件，包括心衰竭、心肌病、心肌缺血和心肌梗塞，其中有些是死亡報告。

在使用 SUTENT 治療 GIST、晚期 RCC、RCC 輔助治療與胰臟神經內分泌腫瘤(pNET) 的病人 (N=7527)中，3%的病人有心衰竭；71%有心衰竭的病人通報已復原。<1%的病人通報有致死性心衰竭。

在 RCC 輔助治療研究中，每組各有 11 名病人出現心室射出分率降低，達到 CTCAE 標準的第二級 (LVEF 40-50%與比基線低 10-19%)。沒有病人的心室射出分率降低達到第三至四級。三位 SUTENT 治療組及 2 位安慰劑組的病人心室射出分率未回復至≥50%或在最後一次測量時回到基線。接受 SUTENT 的病人沒有被診斷出有 CHF。

投予 SUTENT 前 12 個月內發生過心臟事件的病人都被 SUTENT 的臨床試驗排除了，這些事件包括例如心肌梗塞(包括嚴重/不穩定性心絞痛)、冠狀/周邊動脈

統道手術、症狀性 CHF、腦血管意外或暫時性腦缺血、或肺栓塞。目前不知道有這些合併症的病人發生與藥物有關的左心室功能障礙的風險是否較高。

5.3 QT 間期延長與 Torsade de Pointes

SUTENT 會以與劑量相關的方式導致 QT 間期延長，以致發生心室性心律不整(包括 Torsade de Pointes)的風險增加。小於 0.1%接受 SUTENT 治療的病人中曾觀察到 Torsade de Pointes。

監測有 QT 間期延長病史的病人，正在服用抗心律不整藥、或者原本已有相關心臟疾病、心搏徐緩、或電解質障礙的病人。使用 SUTENT 時，應考慮定期監測心電圖和電解質(鎂、鉀)。與 CYP3A4 強抑制劑合併治療會使 sunitinib 的血漿濃度升高，也應考慮降低 SUTENT 的劑量 [見用法用量 (2.4)]。

5.4 高血壓

監測病人的高血壓，需要時以標準降血壓療法治療。如發生嚴重的高血壓，建議暫停使用 SUTENT，待高血壓受到控制之後，便可重新開始治療。

在使用 SUTENT 治療 GIST、晚期 RCC，RCC 輔助治療與 pNET 的病人 (N=7527)中， 29%的病人發生高血壓。7%的病人出現第三級高血壓，0.2%的病人出現第四級高血壓。

5.5 出血事件與臟器破裂

上市後使用經驗報告的出血事件，包括消化道，呼吸道，腫瘤，泌尿道和腦出血。其中有些是死亡報告。在使用 SUTENT 治療 GIST、晚期 RCC，RCC 輔助治療與 pNET 的病人 (N=7527)中，30%的病人發生出血事件，4.2%的病人發生第三級或第四級的事件。鼻出血是最常見的出血不良反應，而最常見的第 3 級及以上的事件是腸胃道出血。

腫瘤相關的出血曾見於接受 SUTENT 治療的病人。這些事件可能突然發生，在肺腫瘤的案例可能呈現嚴重且危及生命的咳血或肺出血。在臨床試驗中已觀察到並於上市後使用經驗中曾被通報，在接受 SUTENT 治療轉移性 RCC、GIST、轉移性肺癌的病人裡有肺出血的案例，而部分案例是致命的。SUTENT 未被核准用於肺癌病人。對出血事件的臨床評估應該包含一系列的全血球計數(CBCs)和理學檢查。

使用 SUTENT 治療腹腔內惡性腫瘤的病人曾出現嚴重且有時會致命的胃腸併發症，包括胃腸穿孔。

5.6 腫瘤溶解症候群 (TLS)

出現在臨床試驗中並於上市後使用經驗曾被通報，主要發生於接受 SUTENT 治療 RCC、GIST 的病人身上發生腫瘤溶解症候群，而部分案例是致命的。一般具有 TLS 風險的病人為治療前已有高腫瘤負擔(high tumor burden)的病人，密切監測這些病人並依臨床指示進行治療。

5.7 血栓性微血管病變

過去在以 SUTENT 作為單一療法及合併使用 bevacizumab 的臨床試驗和上市後使用經驗中，出現血栓性微血管病變(thrombotic microangiopathy;TMA)，包括血栓性血小板減少紫斑症和溶血性尿毒症候群的案例，而且有時會引起腎衰竭或致死。發生 TMA 的病人請停用 SUTENT。在停用治療後， 曾觀察到 TMA 造成之影響的恢復。

5.8 蛋白尿

曾有蛋白尿與腎病症候群的病例報告，且部分病例造成腎衰竭及死亡。應監測病人是否發生蛋白尿或出現蛋白尿惡化的現象。治療期間應進行基準點與定期尿液檢查，臨床上若有需要時，應追蹤測量 24 小時尿蛋白。24 小時尿蛋白≥3 公克的病人，應暫時停用 SUTENT 並降低劑量。若病人有腎病症候群，或降低劑量後仍重複出現 24 小時尿蛋白≥3 公克，應停用 SUTENT。出現中至重度蛋白尿之病人繼續使用 SUTENT 治療的安全性，目前尚未進行過系統性的評估。

5.9 皮膚毒性

曾有嚴重皮膚反應的病例報告，包括多形性紅斑(EM)、史蒂文生氏-強生症候群(SJS)及毒性表皮壞死溶解症 (TEN) 的病例，有部分病人因而死亡。若有 EM、SJS 或 TEN 的病徵或症狀出現 (例如皮疹惡化，且往往伴有水泡或黏膜病灶) ，停止 SUTENT 治療。若診斷疑似 SJS 或 TEN，則不得再次使用 SUTENT 治療。

接受 SUTENT 治療的病人，曾有壞死性筋膜炎 (包括會陰部及瘻管引發的壞死性筋膜炎) 的病例報告，並有病人因而死亡。病人若出現壞死性筋膜炎，應停止 SUTENT 治療。

5.10 甲狀腺功能障礙

建議對於開始使用 SUTENT 的病人作基線實驗室檢查測量甲狀腺功能，對於甲狀腺機能低下或甲狀腺機能亢進的病人，應於開始 SUTENT 治療之前給予標準治療。當施行 SUTENT 治療時，應密切觀察病人有沒有甲狀腺功能障礙的表徵與症狀，包括甲狀腺機能低下、甲狀腺機能亢進與甲狀腺炎。病人出現疑似甲狀腺功能障礙的表徵與症狀時，應以實驗室檢查監測其甲狀腺功能，並且按照標準醫療作業治療。

經由臨床試驗及上市後使用經驗報告，有病人發生甲狀腺機能亢進，其中某些病人先出現甲狀腺機能亢進，隨後發生甲狀腺機能低下。

5.11 低血糖

SUTENT 會導致症狀性低血糖，可能會造成意識喪失或需要住院治療。在臨床試驗中，有 2%使用 SUTENT 治療的晚期 RCC 和 GIST 病人與約 10%使用

SUTENT 治療的 pNET 病人曾發生低血糖。在 RCC 輔助治療的試驗中，沒有病人在使用 SUTENT 時出現低血糖。當 pNET 病人在接受 SUTENT 治療時，並非所有出現低血糖症狀之病人體內皆存在既有之葡萄糖恆定異常。在糖尿病病人中，血糖濃度的降低可能會惡化。使用 SUTENT 治療期間和停止治療後，應定期檢查血糖濃度。評估是否需要調整抗糖尿病藥物的劑量，以盡量減少低血糖的風險。

5.12 顎骨壞死 (ONJ)

在臨床試驗中已觀察到並於上市後使用經驗曾被通報，接受 SUTENT 治療的病人發生顎骨壞死。伴隨暴露於其他風險因子下，如：雙磷酸鹽或牙科疾病，可能會增加顎骨壞死的風險。開始 SUTENT 治療之前可考慮牙科預防措施。可能的話，於 SUTENT 治療時避免進行侵入性牙科手術，尤其是在接受靜脈注射雙磷酸鹽療法的病人。

5.13 傷口癒合

曾有在使用 SUTENT 治療期間發生傷口癒合不良的病例報告。對進行重大手術的病人，為預防起見，建議暫時中斷 SUTENT 的治療。在進行重大手術後重新開始治療的時機方面，目前的臨床經驗極為有限。因此，在進行重大手術之後，應依據術後恢復情形的臨床判斷結果，來決定是否重新開始使用 SUTENT 治療。

5.14 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗及其作用機制的研究結果，在孕婦中投予 SUTENT 會造成胎兒傷害。在器官形成期分別給予懷孕大鼠和兔子每日建議劑量(RDD) 50 mg（相當於臨床上全身暴露量(AUC) 的 5.5 倍與 0.3 倍）的 sunitinib 具致畸性。

告知孕婦，對於胎兒的潛在風險。建議有生育能力的婦女於 SUTENT 治療期間和最後一次劑量後 4 週內使用有效之避孕方法*[見臨床藥理學（12.1）和特殊族群之使用（8.1,8.3）]*。

5.15 一般注意事項

針對依時間表 4/2 無法耐受 SUTENT 的病人，可能考慮以治療 2 週接著停藥休息 1 週的時間表給藥（時間表 2/1）。

6 不良反應

下列之嚴重不良反應將於標注的其他章節中詳細討論。

- 肝毒性 *[見警語及注意事項(5.1)]*
- 心血管事件 *[見警語及注意事項 (5.2)]*
- QT 間期延長與 Torsade de Pointes *[見警語及注意事項(5.3)]*

- 高血壓 *[見警語及注意事項(5.4)]*
- 出血事件 *[見警語及注意事項(5.5)]*
- 腫瘤溶解症候群(TLS) *[見警語及注意事項(5.6)]*
- 血栓性微血管病變 *[見警語及注意事項(5.7)]*
- 蛋白尿 *[見警語及注意事項(5.8)]*
- 皮膚毒性 *[見警語及注意事項(5.9)]*
- 甲狀腺功能障礙 *[見警語及注意事項(5.10)]*
- 低血糖 *[見警語及注意事項(5.11)]*
- 顎骨壞死 (ONJ) *[見警語及注意事項(5.12)]*
- 傷口癒合 *[見警語及注意事項(5.13)]*

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在差異很大的條件下進行的，所以在臨床試驗觀察到的藥品不良反應發生率不能與另一種藥品在臨床試驗中的發生率直接比較，也不能反映出實際的發生率。

在警語及注意事項中所述資料反應了 SUTENT 在 GIST、晚期 RCC、RCC 輔助治療與 pNET 中的使用情況(N=7527)*[見警語及注意事項(5.1, 5.13)]*。在此資料庫中，最常見的不良反應(≥25%)為疲勞/無力、腹瀉，黏膜炎/口腔炎、噁心、食慾減低/厭食、嘔吐、腹痛、手足症、高血壓、出血事件、味覺失調/味覺改變、消化不良和血小板減少症。

以下資料反應了 966 位 SUTENT 在 GIST(N=202)、晚期 RCC(N=375)、RCC 輔助治療(N=306)和 pNET(N=83)隨機分配試驗治療階段病人的使用情況 *[見臨床研究(14.1, 14.2, 14.3)]*。

<u>胃腸道間質腫瘤(GIST)</u>

研究 1 是一項針對之前接受過治療之 GIST 病人的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，該試驗對 SUTENT 的安全性進行了評估，試驗中病人按照時間表 4/2 接受每天 50 毫克的 SUTENT (N=202)或安慰劑(N=102)。

進行期間分析時，盲性研究中治療持續時間中位數在接受 SUTENT 治療的病人是 2 個週期(平均：3.0；範圍：1-9)，接受安慰劑的病人是 1 個週期(平均：1.8；範圍：1-6)。劑量減低的情況發生於 23 名接受 SUTENT 的病人 (11%)，接受安慰劑者則無此情況。劑量中斷的情況發生於 59 名接受 SUTENT 的病人 (29%) 及 31 名接受安慰劑的病人 (30%)。治療時發生非致死性不良反應以致永久停藥的比率，SUTENT 組為 7%，安慰劑組為 6%。

在兩個研究組治療出現的不良反應的嚴重度大多是第一級或第二級。在這項試驗的雙盲治療期間，第三級或第四級治療出現不良反應的發生率於 SUTENT 組是 56%，安慰劑組是 51%。表 1 比較接受 SUTENT 治療者常發生(>10%)且比接受安慰劑者較常見的治療出現不良反應發生率。

表 1. 在研究 1 雙盲治療期間，≥10%接受 SUTENT 的 GIST 病人通報發生且

比接受安慰劑者常見的不良反應*

	GIST			
	SUTENT (N=202)		安慰劑 (N=102)	
不良反應	**全部等級 %**	**第三-四級[a] %**	**全部等級 %**	**第三-四級 %**
任何不良反應	94	56	97	51
胃腸道				
腹瀉	40	4	27	0
黏膜炎/口腔炎	29	1	18	2
便秘	20	0	14	2
心臟				
高血壓	15	4	11	0
皮膚				
皮膚變色	30	0	23	0
皮疹	14	1	9	0
手足症候群	14	4	10	3
神經				
味覺改變	21	0	12	0
肌肉骨骼				
肌肉痛/四肢疼痛	14	1	9	1
代謝/營養				
厭食[a]	33	1	29	5
無力	22	5	11	3

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫: GIST=胃腸道間質腫瘤；N=病人數。
[a]包括食慾減低。

有 12 名服用 SUTENT 的病人(6%)發生黏膜炎/口腔炎以外的口腔疼痛，服用安慰劑者則在 GIST 研究 1 的雙盲治療期間，有 3 人(3%)。有 15 名服用 SUTENT 的病人(7%)毛髮顏色改變，服用安慰劑者則有 4 人(4%)。有 10 名服用 SUTENT 的病人(5%)禿髮，服用安慰劑者則有 2 人(2%)。表 2 列出常見的治療出現實驗室檢查異常(≧10%)。

表 2. 在研究 1 雙盲治療期間，≥10%接受 SUTENT 或安慰劑的 GIST 病人通報的實驗室檢查異常

	SUTENT (N=202)		安慰劑 (N=102)	
不良反應	**全部等級* %**	**第三-四級*,[a] %**	**全部等級* %**	**第三-四級*,[b] %**
任何一種		68 (34)		22 (22)
胃腸				
AST / ALT	39	2	23	1
脂肪酶	25	10	17	7

鹼性磷酸酶	24	4	21	4
澱粉酶	17	5	12	3
總膽色素	16	1	8	0
間接膽色素	10	0	4	0
心臟				
LVEF 減少	11	1	3	0
腎臟/代謝				
肌酸酐	12	1	7	0
血鉀降低	12	1	4	0
血鈉升高	10	0	4	1
血液學				
嗜中性白血球	53	10	4	0
淋巴球	38	0	16	0
血小板	38	5	4	0
血紅素	26	3	22	2

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫：ALT =丙胺酸轉胺酶; AST =天冬胺酸轉胺酶; GIST =胃腸道間質瘤; LVEF =左心室射出分率; N =病人數。
[a] 服用 SUTENT 者之第四級實驗室檢查異常包括鹼性磷酸酶(1%)、脂肪酶(2%)、肌酸酐(1%)、血鉀降低(1%)、嗜中性白血球 (2%)、血紅素 (2%)、及血小板 (1%)。
[b] 服用安慰劑者之第四級實驗室檢查異常包括澱粉酶(1%)、脂肪酶(1%)、及血紅素(2%)。

在期間分析完成之後，研究即進入非盲性階段，而安慰劑組的病人也有機會可以接受開放標記的 SUTENT 治療*[參見臨床研究(14.1)]*。就 241 位於隨機分組後進入 SUTENT 組的病人(包括 139 位在雙盲治療期與開放標記治療期都接受 SUTENT 治療的病人)而言，使用 SUTENT 治療的中位時間為 6 個週期(平均：8.5；範圍：1–44)。就 255 位最後接受開放標記之 SUTENT 治療的病人而言，於進入非盲性研究階段後使用研究藥物治療的中位時間為 6 個週期(平均：7.8；範圍：1–37)。共有 118 位病人(46%)必須中斷給藥，並有 72 位病人(28%)必須降低劑量。在治療期間出現並導致永久停藥之不良反應的發生率為 20%。在開放標記治療階段接受 SUTENT 治療的病人中，最常出現的第 3 或第 4 級治療相關不良反應為疲倦(10%)、高血壓(8%)、無力(5%)、腹瀉(5%)、手足症候群(5%)、噁心(4%)、腹痛(3%)、厭食(3%)、黏膜炎(2%)、嘔吐(2%)、以及甲狀腺機能低下(2%)。

<u>晚期腎細胞癌 (RCC)</u>

研究 3 是一項針對之前未治療的局部晚期或轉移性 RCC 病人的雙盲、活性對照試驗，該試驗對 SUTENT 的安全性進行了評估，試驗中病人按照時間表 4/2 接受每天 50 毫克的 SUTENT (N=375)或 9 百萬國際單位(MIU) IFN-α (N=360)的治療。SUTENT 治療組的中位治療時間為 11.1 個月(範圍：0.4–46.1)，IFN-α治療組則為 4.1 個月(範圍：0.1–45.6)。有 202 位(54%)使用 SUTENT 治療的病人及 141 位(39%)使用 IFN-α 治療的病人必須中斷給藥。有 194 位(52%)使用 SUTENT 治療的病人及 98 位(27%)使用 IFN-α 治療的病人必須降低劑量。在

SUTENT 組中，因發生不良反應而停藥的病人比例為 20%，IFN-α 組則為 24%。在兩個研究組，治療出現的不良反應的最重度大多是第一級或第二級。第三級或第四級治療出現的不良反應的發生率於 SUTENT 組是 77%，IFN-α 組是 55%。

接受 SUTENT 與接受 IFN-α治療之病人中常見的(≧10%)於治療期間出現之不良反應的發生率如表 3 所示。

表 3. 在研究 3，≥10%接受 SUTENT 或 IFN-α 治療之 RCC 病人通報的不良反應[a]

不良反應	從未治療的 RCC			
	SUTENT (N=375)		IFN-α (N=360)	
	全部等級 %	第 3-4 級[a] %	全部等級 %	第 3-4 級[b] %
任何不良反應	99	77	99	55
體質				
疲倦	62	15	56	15
無力	26	11	22	6
發燒	22	1	37	<1
體重減輕	16	<1	17	1
寒顫	14	1	31	0
胸痛	13	2	7	1
類流感症狀	5	0	15	<1
胃腸道				
腹瀉	66	10	21	<1
噁心	58	6	41	2
黏膜炎/口腔炎	47	3	5	<1
嘔吐	39	5	17	1
消化不良	34	2	4	0
腹痛[c]	30	5	12	1
便秘	23	1	14	<1
口乾	13	0	7	<1
胃食道逆流(GERD)/逆流性食道炎	12	<1	1	0
脹氣	14	0	2	0
口腔疼痛	14	<1	1	0
舌痛	11	0	1	0
痔瘡	10	0	2	0
心臟				
高血壓	34	13	4	<1
周邊水腫	24	2	5	1
射出分率降低	16	3	5	2

皮膚				
皮疹	29	2	11	<1
手足症候群	29	8	1	0
皮膚變色/皮膚泛黃	25	<1	0	0
皮膚乾燥	23	<1	7	0
毛髮顏色改變	20	0	<1	0
禿髮	14	0	9	0
紅斑	12	<1	1	0
搔癢	12	<1	7	<1
神經				
味覺改變[d]	47	<1	15	0
頭痛	23	1	19	0
頭暈	11	<1	14	1
肌肉骨骼				
背痛	28	5	14	2
關節痛	30	3	19	1
四肢疼痛/四肢不適	40	5	30	2
內分泌				
甲狀腺機能低下	16	2	1	0
呼吸				
咳嗽	27	1	14	<1
呼吸困難	26	6	20	4
鼻咽炎	14	0	2	0
口咽疼痛	14	<1	2	0
上呼吸道感染	11	<1	2	0
代謝/營養				
厭食[e]	48	3	42	2
出血/流血				
所有部位的出血	37	4[f]	10	1
精神				
失眠	15	<1	10	0
抑鬱[g]	11	0	14	1

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫: ARs=不良反應； IFN=干擾素-α；N=病人數；RCC=腎細胞癌。
[a] 在接受 SUTENT 的病人中，第四級不良反應包括背痛(1%)、關節痛 (<1%)、呼吸困難 (<1%)、無力(<1%)、脫水(<1%)、疲倦(<1%)、四肢疼痛(<1%)與皮疹 (<1%)。
[b] 在接受 IFN-α 的病人中，第四級不良反應包括呼吸困難 (1%)、疲倦 (1%)、腹痛(<1%)與抑鬱(<1%)。
[c] 包括腹窩痛
[d] 包括味覺喪失、味覺減退與味覺異常。
[e] 包括食慾減低
[f] 包括一名發生第五級胃出血的病人
[g] 包括情緒低落

治療出現的第三級至第四級實驗室檢查異常列於表 4。

表 4. 在研究 3，≥10%接受 SUTENT 或 IFN-α 治療之從未治療 RCC 病人通報的實驗室檢查異常

實驗室參數	從未治療的 RCC			
	SUTENT (N=375)		IFN-α (N=360)	
	全部等級* %	第 3-4 級*,[a] %	全部等級* %	第 3-4 級*,[b] %
胃腸道				
AST	56	2	38	2
ALT	51	3	40	2
脂肪酶	56	18	46	8
鹼性磷酸酶	46	2	37	2
澱粉酶	35	6	32	3
總膽紅素	20	1	2	0
間接膽紅素	13	1	1	0
腎臟/代謝				
肌酸酐	70	<1	51	<1
肌胺酸激酶	49	2	11	1
尿酸	46	14	33	8
血鈣降低	42	1	40	1
磷	31	6	24	6
白蛋白	28	1	20	0
葡萄糖升高	23	6	15	6
血鈉降低	20	8	15	4
葡萄糖降低	17	0	12	<1
血鉀升高	16	3	17	4
血鈣升高	13	<1	10	1
血鉀降低	13	1	2	<1
血鈉升高	13	0	10	0
血液學				
嗜中性白血球	77	17	49	9
血紅素	79	8	69	5
血小板	68	9	24	1
淋巴球	68	18	68	26
白血球	78	8	56	2

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫: ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；IFN=干擾素-α；N=病人數；RCC=腎細胞癌。
[a] 在接受 SUTENT 的病人中，第四級實驗室檢查異常包括尿酸(14%)、脂肪酶(3%)、嗜中性白血球(2%)、淋巴球(2%)、血紅素(2%)、血小板(1%)、澱粉酶(1%)、ALT (<1%)、肌酸激酶(<1%)、肌酸酐(<1%)、葡萄糖升高(<1%)、血鈣降低(<1%)、磷(<1%)、血鉀升高(<1%)與血鈉降低(<1%)。

[b] 在接受 IFN-α 的病人中，第四級實驗室檢查異常包括尿酸(8%)、淋巴球(2%)、脂肪酶(1%)、嗜中性白血球(1%)、澱粉酶(<1%)、血鈣升高(<1%)、葡萄糖降低 (<1%)、血鉀升高(<1%)與血紅素(<1%)。

用於 RCC 的長期安全性

九個已完成的臨床研究，對 SUTENT 的長期安全性在轉移性 RCC 病人進行了分析，這些臨床研究是在第一線、bevacizumab 治療無效與細胞激素治療無效的治療設置下進行。此分析包含 5739 名病人，其中 807 位(14%)接受了至少 2 年的治療，365 位(6%)接受了至少 3 年的治療。延長的 SUTENT 治療似乎與新增的不良反應無關。在稍晚的時間點出現的不良反應的年發生率也並未增加。甲狀腺功能低下在治療的第二年增加(新病例的報告最多到第四年)。

RCC 的輔助治療

S-TRAC 是一項針對進行過根除性腎切除術的 RCC 病人的隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，該試驗對 SUTENT 的安全性進行了評估，試驗中病人按照時間表 4/2 接受每天 50 毫克的 SUTENT (N=306)或安慰劑(N=304)。接受 SUTENT 病人的中位治療時間為 12.4 個月(範圍：0.13-14.9 個月)，接受安慰劑的為 12.4 個月(範圍：0.03-13.7 個月)。SUTENT 組與安慰劑組分別有 28%和 6%的病人因發生不良反應而永久停藥。導致永久停藥的不良反應在> 2%病人包含手足症候群和疲勞/無力。166 位(54%)使用 SUTENT 的病人和 84 位(28%)使用安慰劑的病人有發生中斷或延遲給藥。306 位 SUTENT 組中的 140 位(45.8%)病人和 304 位安慰劑組中的 15 位(5%)病人有降低劑量。

比較接受 SUTENT 與接受安慰劑治療之病人，常見(≧10%)的治療後出現不良反應的發生率如表 5 所示。

表 5. 在 S-TRAC 中，≥10% 接受 SUTENT 治療之 RCC 病人通報發生的且比接受安慰劑者常見的不良反應*

不良反應	RCC 的輔助治療			
	SUTENT (N=306)		安慰劑 (N=304)	
	全部等級 %	第 3-4 級 %	全部等級 %	第 3-4 級 %
任何不良反應	99	60	88	15
體質				
疲倦/無力	57	8	34	2
局部水腫[a]	18	<1	<1	0
發熱	12	<1	6	0
胃腸道				
黏膜發炎/口腔炎[b]	61	6	15	0
腹瀉	57	4	22	<1
噁心	34	2	15	0
消化不良	27	1	7	0
腹痛[c]	25	2	9	<1
嘔吐	19	2	7	0
便秘	12	0	11	0
心臟				
高血壓[d]	39	8	14	1
水腫/局部水腫	10	<1	7	0
皮膚				
手足症候群	50	16	10	<1
毛髮顏色改變	22	0	2	0
皮疹[e]	24	2	12	0
皮膚變色/皮膚泛黃	18	0	1	0
皮膚乾燥	14	0	6	0
神經				
味覺改變[f]	38	<1	6	0
頭痛	19	<1	12	0
肌肉骨骼				
四肢疼痛	15	<1	7	0
關節痛	11	<1	10	0
內分泌				
甲狀腺機能低下/TSH 增加	24	<1	4	0
代謝/營養				
厭食/食慾減低	19	<1	5	0
出血/流血				
出血事件，所有部位[g]	24	<1	5	<1

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫：ARs=不良反應；N=病人數；RCC=腎細胞癌
[a] 包括局部水腫、臉部水腫、眼瞼水腫、周邊水腫、臉浮腫與眼部水腫。
[b] 包括黏膜炎、口腔炎口腔潰瘍、口潰瘍、舌潰瘍、口咽痛與口腔痛。
[c] 包括腹部疼痛、下腹痛及上腹痛。
[d] 包括高血壓、血壓升高、收縮壓增加、舒張壓增加與高血壓危象。
[e] 包括皮膚炎、乾癬性皮膚炎、剝落性皮疹、生殖器皮疹、皮疹、紅斑性皮疹、滴泡性皮疹、廣泛性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、與搔癢性皮疹。
[f] 包括味覺喪失、味覺減退與味覺異常。
[g] 包括鼻出血、牙龈出血、直腸出血、咳血、肛門出血、上消化道出血與血尿。

在 SUTENT 組病人的第四級不良反應包括手足症候群（1%）、疲勞（<1%）、腹痛（<1%）、口腔炎（<1%）和發熱（<1%）。在安慰劑組病人的第四級不良反應包括無力（<1%）和高血壓（<1%）。

≥2%接受 SUTENT 的病人中出現第三級至第四級的實驗室檢查異常，包括嗜中性白血球低下（13%）、血小板減少（5%）、白血球減少（3%）、淋巴球減少（3%）、丙胺酸轉胺酶升高（2%）、天冬胺酸轉胺酶升高（2%）、高血糖（2%）和高鉀血症（2%）。

晚期胰臟神經內分泌腫瘤(pNET)

研究 6 是一項針對進展性 pNET 病人進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，該試驗對 SUTENT 的安全性進行了評估，試驗中病人接受每日持續 37.5 毫克的 SUTENT (N=83)或安慰劑(N=82)。接受 SUTENT 治療之病人的中位治療天數為 139 天(範圍：13-532 天)，接受安慰劑治療的病人則為 113 天(範圍：1-614 天)。有 19 位(23%)使用 SUTENT 治療的病人和 4 位(5%)使用安慰劑治療的病人參與研究的時間>1 年。有 25 位(30%)使用 SUTENT 治療的病人和 10 位(12%)使用安慰劑治療的病人中斷給藥。有 26 位(31%)使用 SUTENT 治療的病人和 9 位(11%)使用安慰劑治療的病人降低劑量。在 SUTENT 組中，因發生不良反應而停藥的比率為 22%，安慰劑組則為 17%。

在兩個研究組中，於治療期間出現的不良反應大部份都屬於第一級或第二級。在 SUTENT 治療組中，於治療期間出現之第三級或第四級不良反應的發生率為 54%，安慰劑組則為 50%。在接受 SUTENT 治療之病人中經常發生(≥10%)，且在 SUTENT 組中之發生率高於安慰劑組的於治療期間出現之不良反應的發生率如表 6 所示。

表 6. 在 pNET 研究 6 中，有≥10%接受 SUTENT 治療之病人通報且發生率高於接受安慰劑治療病人的不良反應*

不良反應	pNET			
	SUTENT (N=83)		安慰劑(N=82)	
	全部等級 %	第 3-4 級[a] %	全部等級 %	第 3-4 級 %
任何不良反應	99	54	95	50
體質				
無力	34	5	27	4
疲倦	33	5	27	9
體重減輕	16	1	11	0
胃腸道				
腹瀉	59	5	39	2
口腔炎/口腔症候群[b]	48	6	18	0
噁心	45	1	29	1
腹痛[c]	39	5	34	10
嘔吐	34	0	31	2
消化不良	15	0	6	0
心臟				
高血壓	27	10	5	1
皮膚				
毛髮顏色改變	29	1	1	0
手足症候群	23	6	2	0
皮疹	18	0	5	0
皮膚乾燥	15	0	11	0
神經				
味覺異常	21	0	5	0
頭痛	18	0	13	1
肌肉骨骼				
關節痛	15	0	6	0
精神				
失眠	18	0	12	0
出血/流血				
出血事件[d]	22	0	10	4
鼻出血	21	1	5	0

*不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版
縮寫：N=病人數；pNET=胰臟神經內分泌腫瘤
[a] 在接受 SUTENT 治療的病人中，第四級不良反應包括疲倦(1%)。
[b] 包括口瘡性口腔炎、牙龈疼痛、牙龈炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、口腔不適、口腔疼痛、舌頭潰瘍、黏膜乾燥、黏膜發炎、以及口腔乾燥。
[c] 包括腹部不適、腹部疼痛及上腹痛。
[d] 包括吐血、便血、血腫、咳血、出血、黑便、以及子宮出血。

表 7 所示為常見的(≥10%)於治療期間出現的實驗室檢查異常。

表 7. 在 pNET 研究 6 中，有≥10%接受 SUTENT 治療之病人通報的實驗室檢查異常

實驗室參數	pNET					
	SUTENT			安慰劑		
	N	全部等級 * %	第 3-4 級 *,[a] %	N	全部等級 * %	第 3-4 級 *,[b] %
胃腸道						
AST 升高	82	72	5	80	70	3
ALT 升高	82	61	4	80	55	3
鹼性磷酸酶升高	82	63	10	80	70	11
總膽紅素升高	82	37	1	80	28	4
澱粉酶升高	74	20	4	74	10	1
脂肪酶升高	75	17	5	72	11	4
腎臟/代謝						
血糖升高	82	71	12	80	78	18
白蛋白降低	81	41	1	79	37	1
血磷降低	81	36	7	77	22	5
血鈣降低	82	34	0	80	19	0
血鈉降低	82	29	2	80	34	3
肌酸酐升高	82	27	5	80	28	5
血糖降低	82	22	2	80	15	4

血鉀降低	82	21	4	80	14	0
血鎂降低	52	19	0	39	10	0
血鉀升高	82	18	1	80	11	1
血液學						
嗜中性白血球降低	82	71	16	80	16	0
血紅素降低	82	65	0	80	55	1
血小板降低	82	60	5	80	15	0
淋巴球降低	82	56	7	80	35	4

* 不良事件常用術語標準(CTCAE)，3.0 版。
縮寫：ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；N=病人數；pNET=胰臟神經內分泌腫瘤
[a] 在接受 SUTENT 治療的病人中，第四級實驗室檢查異常包括肌酸酐(4%)、脂肪酶(4%)、血糖降低(2%)、血糖升高(2%)、嗜中性白血球(2%)、ALT (1%)、AST (1%)、血小板(1%)、血鉀升高(1%)、以及總膽紅素(1%)。
[b] 在接受安慰劑治療的病人中，第四級實驗室檢查異常包括肌酸酐(3%)、鹼性磷酸酶(1%)、血糖升高(1%)及脂肪酶(1%)。

<u>靜脈血栓栓塞性事件</u>

在使用 SUTENT 治療 GIST、晚期 RCC、RCC 輔助治療與 pNET 的病人(N=7527)中，有 3.5%的病人發生靜脈血栓栓塞事件，其中 2.2%的病人為第三級至第四級事件。

<u>可逆性後大腦白質病變症候群</u>

有些(<1%)病人呈現癲癇發作，經放射線檢查證實有可逆性後大腦白質病變症候群(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)的報告，其中有些導致死亡。對於病人有癲癇發作及與 RPLS 一致的徵象/症狀如高血壓、頭痛、視覺性減少、心智功能改變、失明(包括皮質盲)，應以內科處置加以控制，例如控制高血壓。建議暫時停用 SUTENT；俟症狀消失以後，可按照醫師的決定重新開始治療。

<u>胰臟功能</u>

在從未治療的 RCC 病人，有 5 位(1%)接受 SUTENT 與 1 位(<1%)接受 INF-α 病人觀察到胰臟炎。在一項針對接受 RCC 輔助治療的病人進行的試驗中，有一位(<1%)接受 SUTENT 治療的病人發生胰臟炎，無安慰劑組病人發生胰臟炎。曾在 1 名(1%)接受 SUTENT 治療和 1 名(1%)接受安慰劑治療的 pNET 病人中觀察到胰臟炎。

6.2 上市後的使用經驗

在 SUTENT 獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此通常無法確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物間的因果關係。

血液與淋巴系統異常：血小板減少引發的出血*。建議暫停使用 SUTENT，待症狀緩解後由醫師判斷是否繼續進行治療。

胃腸道異常：食道炎

肝膽異常：膽囊炎，尤其是非結石性膽囊炎。

免疫系統異常：過敏反應，包括血管水腫。

感染與寄生蟲感染：嚴重感染(併有或未併有嗜中性白血球減少症)*。接受 SUTENT 治療時最常見的感染包括呼吸道、泌尿道、皮膚感染、和敗血症/敗血性休克。

肌肉骨骼與結締組織異常：發生瘻管形成，有時伴有腫瘤壞死及/或縮小*、肌肉病變及/或橫紋肌溶解症(併有或未併有急性腎衰竭)*。對出現肌肉毒性之徵兆或症狀的病人，應依照標準醫療常規進行處置。

腎臟與泌尿道異常：腎功能不全及/或腎衰竭*。

呼吸道異常：肺栓塞*、肋膜積液*。

皮膚與皮下組織異常：壞疽性膿皮症，包括陽性停藥反應、史蒂文生氏-強生症候群(SJS)及毒性表皮壞死溶解症(TEN)。

血管異常：動脈血栓栓塞事件*。最常發生的事件包括腦血管意外、暫時性腦缺血及腦梗塞。

*有些是致命的

7 藥品交互作用

7.1 CYP3A4 抑制劑

CYP3A4 強抑制劑(如 ketoconazole)可能會**提高** sunitinib 的血漿濃度。建議選擇不會抑制此種酵素或抑制作用很小的替代藥品。對健康的自願者投予一次 SUTENT 劑量之研究中，同時投予 SUTENT 和 CYP3A4 強抑制劑(ketoconazole)會使 sunitinib 及其主要活性代謝產物的聯合 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分別增加 49%和 51%。SUTENT 與 CYP3A4 強抑制劑(例如 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、indinavir、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin、voriconazole)併用可能會增加 sunitinib 的濃度。葡萄柚也會增加 sunitinib 的血漿濃度。倘若 SUTENT 必須與 CYP3A4 強抑制劑併用，應考慮降低 SUTENT 的劑量[見用法用量(2.4)]。

7.2 CYP3A4 誘發劑

CYP3A4 誘發劑(如 rifampin)可能會**降低** sunitinib 的血漿濃度。建議選擇不會誘發此種酵素或誘發作用很小的替代藥品。對健康的自願者投予一次 SUTENT 劑量之研究中，同時投予 SUTENT 與 CYP3A4 強誘發劑 rifampin，會使 sunitinib 及其主要活性代謝產物的聯合 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分別減少 23%和 46%。SUTENT 與 CYP3A4 誘發劑(例如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentin、phenobarbital、聖約翰草) 併用可能會降低 sunitinib 的濃度(見臨床藥理學)。聖約翰草(St. John`s Wort)可能會不可預料地降低 SUTENT 的血漿濃度，因此接受 SUTENT 治療的病人不可同時使用聖約翰草。當 SUTENT

必須與 CYP3A4 的強誘發劑併用時，應考慮增加 SUTENT 的劑量[見用法用量(2.4)]。

7.3 抑制與誘發 CYP 之體外試驗

體外試驗顯示，sunitinib 不會誘發或抑制主要的 CYP 酵素。在人類肝臟微粒體和肝細胞針對 CYP 同功酶 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、CYP4A9/11 等之活性體外試驗顯示，sunitinib 及其主要代謝產物不大可能與被這些酵素代謝的藥物產生任何臨床相關藥品交互作用。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

<u>風險摘要</u>

根據動物生殖研究與其作用機制，對孕婦投予 SUTENT 可能會造成胎兒傷害*[見臨床藥理學(12.1)]*。沒有使用於孕婦的資料以告知藥品相關的風險。在動物發育與生殖毒理學研究中，於整個器官形成期間，分別口服給予懷孕大鼠和兔子 sunitinib 達病人每日建議劑量(RDD) 之全身暴露量(AUC) 5.5 倍與 0.3 倍時引起致畸性(胚胎致死、顱面和骨骼畸形)*(見資料)*。告知孕婦或有生育能力婦女對胎兒的潛在危害。

特定人群的主要出生缺陷和流產的背景風險尚未知。然而，美國一般人口主要出生缺陷的預估風險為 2%-4%，流產為臨床確認懷孕的 15%-20%。

<u>資料</u>

動物資料

在雌性生育力和早期胚胎發育研究中，雌性大鼠在交配前 21 天和交配後 7 天口服 sunitinib(每天 0.5、1.5、5 mg/kg)。在每天 5mg/kg 組(約病人 RDD 50mg/天之 AUC 的 5 倍時)發現胚胎致死。

在胚胎致死發育毒性研究中，於器官形成期間給予口服 sunitinib 於懷孕的大鼠(每天 0.3、1.5、3、5 mg/kg)和兔子(每天 0.5、1、5、20 mg/kg)。在大鼠中，投予每天 5 mg/kg 的劑量時 (約為給予病人 RDD 之全身暴露量[sunitinib + 主要活性代謝產物的聯合 AUC]的 5.5 倍)，發現胚胎致死率和肋骨與脊椎骨骼畸形。對大鼠投予每天≤ 3 mg/kg(約為病人 RDD 之 AUC 的 2 倍時)，無不良致死作用。在兔子，投予每天 5 mg/kg(約為給予病人 RDD 之 AUC 的 3 倍時)，發現胚胎致死。在每天≧1 mg/kg(約為病人使用 RDD 50 mg/天之 AUC 的 0.3 倍)發現顱面畸形(唇裂和顎裂)。

曾在一項以懷孕大鼠所進行的出生前後發育研究中評估過 sunitinib (0.3、1、3 mg/kg/天)的影響。在每天≥1 mg/kg(約給予病人 RDD 之 AUC 的 0.5 倍)的劑量下，懷孕期間與授乳期間的母體體重增加幅度有減小的現象，在每天 3 mg/kg 的劑量下(約為病人使用 RDD 之 AUC 的 2 倍)，兩種性別的新生仔鼠在出生時都有體重較輕的現象，且此現象會一直持續到斷乳前期，公仔鼠甚至會一直持

續到斷乳後期。在每天≤ 1 mg/kg 的劑量下未發現不良發育作用。

8.2 哺乳

沒有關於 sunitinib 與其代謝物會存在於人類乳汁的資訊。Sunitinib 與其代謝物會分泌至大鼠乳汁中，濃度高達血漿濃度的 12 倍*(見資料)*。因可能會使哺餵之嬰兒因 SUTENT 產生嚴重的不良反應，建議哺乳婦女於 SUTENT 治療期間至最後一次服藥後至少 4 週內不要哺乳。

<u>資料</u>

動物資料

對授乳的雌大鼠投予 15 mg/kg，sunitinib 及其代謝產物會分泌到乳汁中，濃度高達血漿濃度的 12 倍高。

8.3 具生育能力之女性與男性

根據動物生殖研究與其作用機制，對孕婦投予 SUTENT 可能會造成胎兒傷害*[見懷孕(8.1)與臨床藥理學(12.1)]*。

<u>驗孕</u>

具生育能力婦女應在 SUTENT 治療開始前驗孕。

<u>避孕</u>

女性

建議具生育能力婦女於 SUTENT 治療期間使用有效避孕法，並持續到最後一劑最少 4 週後。

男性

根據動物生殖研究，建議有具生育能力女性伴侶的男性病人於 SUTENT 治療期間使用有效避孕法，並持續到最後一劑最少 7 週後。

<u>生育力</u>

根據動物的研究結果，用 SUTENT 治療可能會損害男性及女性的生育力*[見非臨床毒理學(13.1)]*。

8.4 兒童之使用

SUTENT 用於兒童病人的安全性和有效性尚未確立。

對生長板仍處於開放性的猴猴投以超過 3 個月的 sunitinib (2、6、12 mg/kg/天，投予 3 個月；0.3、1.5、6.0 mg/kg/天，投予 8 個週期)，投予之劑量以全身暴露量(AUC)計算，大於 RDD 的 0.4 倍，結果觀察到生長板發育不良。對發育中的大鼠連續投予 sunitinib 3 個月(1.5、5.0、15.0 mg/kg)或 5 個週期 (0.3、1.5、6.0 mg/kg/天)，在≧5 mg/kg 的劑量時(以 AUC 計算，約為 RDD 的 10 倍)，骨骼異常包含股骨的骨骺軟骨增厚及脛骨骨折增多。此外，大鼠在> 5 mg/kg 的劑量時

有蛀牙的現象。生長板發育不良的發生率和嚴重性與劑量相關，停止治療後該現象是可逆的，但對牙齒的影響則無法逆轉。在連續治療 3 個月的猴子研究中並未觀察到對骨骼無影響的劑量，但是當以間歇的方式治療 8 個週期時，對骨骼無影響的劑量是 1.5 mg/kg/天。在大鼠，對骨骼無影響的劑量是≦2 mg/kg/天。

8.5 老年人之使用

在臨床試驗接受 SUTENT 的 825 名 GIST 或轉移性 RCC 病人中，有 277 人(34%)的年齡在 65 歲以上。在 pNET 研究中，有 22 位(27%)接受 SUTENT 治療之病人的年齡為 65 歲(含)以上。在年輕與年老的病人之間，安全性與療效並無整體差異。在接受 SUTENT /安慰劑輔助治療 RCC 年齡至少 65 歲的 158 位病人中，無疾病存活期的風險比為 0.59 (95%CI：0.36,0.95)。接受 SUTENT/安慰劑輔助治療 RCC 年齡為 65 歲(含)以上的病人中，50 位(16%)SUTENT 組病人發生第 3-4 級不良反應，而安慰劑組有 15 位(5%)病人。

8.6 肝功能不全

SUTENT 用於有 Child-Pugh A 或 B 類肝功能不全的病人，無須調整起始劑量。Sunitinib 及其主要代謝產物主要由肝臟代謝。對有輕度或中度(Child-Pugh A 或 B 類)肝功能不全的受試者投予一次 SUTENT 劑量後，兩者的全身暴露量相似。對癌症病人進行的研究排除了 ALT 或 AST >2.5 x ULN，或因肝臟轉移導致 ALT 或 AST >5.0 x ULN 的病人。

SUTENT 未在嚴重肝功能不全(Child-Pugh C 類)病人進行研究，因此嚴重肝功能不全的病人不建議使用。

8.7 腎功能不全

對輕度(CLcr 50-80 mL/min)、中度(CLcr 30-<50 mL/min)或重度(CLcr <30 mL/min)未做透析之腎功能不全的病人投予 SUTENT 時，並不須調整起始劑量。對接受血液透析治療的末期腎病(ESRD)病人，並不須調整起始劑量。不過，在接受血液透析治療的 ESRD 病人中，sunitinib 的曝藥量會比腎功能正常者低 47%。因此，可能必須依據安全性與耐受性的表現將後續劑量逐步提高至 2 倍。

10 過量

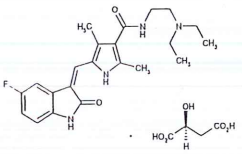
SUTENT 過量的治療應該包含一般支持性療法，然而沒有特定的解毒劑。需要時，可催吐或洗胃以排除未吸收的藥品。曾有意外使用過量的病例報告；這些病例所發生的不良反應都與 SUTENT 的已知安全性概況相符，或是未發生不良反應。有一個故意使用過量的病例報告，該病例是因企圖自殺而服用 1500 毫克的 SUTENT，但並未發生不良反應。在完成的臨床試驗中，沒有發生 SUTENT 用藥過量的報告。在非臨床研究中，大鼠只要接受 5 次 500 mg/kg (3000 mg/m^2)的每日劑量就會死亡。在此劑量下，毒性徵象包括肌肉協調功能受損、搖頭、

活動過少、有眼分泌物、毛髮豎起、胃腸不適。在較低的劑量下，若投藥期間更長，即可有致死或引發類似的毒性徵象。

11 成分

SUTENT®是 sunitinib 的蘋果酸鹽 (sunitinib malate)，是一種口服多激酶抑制劑。Sunitinib malate 的化學名為 Butanedioic acid, hydroxy-, (2S)-, compound with *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidine)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (1:1)，分子式是 $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \bullet C_4H_6O_5$，分子量為 532.6 道爾頓。

Sunitinib malate 的化學結構如下：



Sunitinib malate 是一種黃色至橙色粉末，pKa 值 8.95。在 pH 值 1.2 至 6.8 的水性介質中，sunitinib malate 的溶解度超過 25 mg/mL。當 pH 值為 7 時，辛醇與水的分配係數對數值是 5.2。

SUTENT (sunitinib malate) 膠囊是硬膠囊，表面印有文字，膠囊內含有 sunitinib malate 相當於 12.5 mg、25 mg 或 50 mg 的 sunitinib，另含甘露醇、交聯甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、povidone (K-25) 及硬脂酸鎂等非活性成分。

橙色明膠膠囊殼含有二氧化鈦及紅色氧化鐵。淡褐色明膠膠囊殼也含有黃色氧化鐵和黑色氧化鐵。印刷油墨含有虫膠、丙二醇、氫氧化鈉、povidone 和二氧化鈦。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Sunitinib malate 是一個小分子，可抑制多種酪胺基酸激酶接受體(RTK)，其中有些 RTK 與腫瘤生長、病理性血管新生、癌細胞轉移有關。評估 sunitinib 對於多種激酶(超過 80 種激酶)的抑制活性後發現，它是血小板衍生生長因子接受體(PDGFRα 和 PDGFRβ)、血管內皮生長因子接受體(VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3)、幹細胞因子接受體(KIT)、類 Fms 酪胺酸激酶-3(Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3)、群落刺激因子接受體第一型 (CSF-1R)、以及株化膠細胞衍生神經滋養因子接受體 glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET) 的抑制劑。以生化及細胞分析證實 sunitinib 會抑制這些 RTK 的活性；也以細胞增生分析證實 sunitinib 會抑制其功能。其主要代謝產物在生化及細胞分析中的效價與 sunitinib 類似。

Sunitinib 在表現 RTK 標靶之腫瘤異種移植的活體實驗中顯示它能抑制多種 RTK (PDGFRβ、VEGFR2、KIT) 的磷酸化，也在一些癌症的實驗模型顯示它能直接抑制腫瘤的生長，使腫瘤萎縮且/或抑制轉移的進展。體外實驗顯示 sunitinib 能抑制表現調節不良之標靶 RTK (PDGFR、RET、KIT) 的腫瘤細胞生長，活體試驗也顯示它能抑制對 PDGFRβ和 VEGFR2 有依賴性的腫瘤血管生成。

12.3 藥動學

Sunitinib 和 sunitinib malate 的藥動學曾在 135 名健康的自願受試者以及超過 266 名實體腫瘤病人做過評估。

口服投藥後通常可在 6-12 小時(達最高血漿濃度的時間[T_{max}])達到 sunitinib 的最高血漿濃度(C_{max})。食物對 sunitinib 的生體可用率沒有影響。SUTENT 可以隨餐服用，亦可空腹服用。

在體外試驗，sunitinib 及其主要代謝產物與人類血漿蛋白質結合的比率分別是 95% 及 90%，且在 100-4000 ng/mL 的範圍內其結合率不受濃度影響。Sunitinib 的擬似分佈體積(Vd/F)是 2230 公升。在 25-100 mg 的劑量範圍內，AUC 和 C_{max} 隨劑量成正比地增加。

Sunitinib 主要經由細胞色素 P450 酵素—CYP3A4 代謝，產生它的主要活性代謝產物，後者又被 CYP3A4 進一步代謝。主要活性代謝產物約佔總暴露的 23-37%。主要經由糞便排除。一項以 [^{14}C] sunitinib 所進行的人體質量平衡研究中顯示，本品有 61% 經由糞便排除，腎臟排除佔投予劑量的 16%。在血漿、尿液、糞便中認可被辨認的主要藥物相關化合物是 sunitinib 及其主要活性代謝產物，上述檢體在集合樣本中的放射活性分別為 91.5%、86.4%、73.8%。次要代謝產物也在尿液和糞便中被認出，但通常不會在血漿中被發現。總口服清除率(CL/F) 是 34-62 L/h，病人間的變異度是 40%。

健康的自願受試者服用一次口服劑量之後，sunitinib 及其主要活性代謝產物的最終半衰期分別是 40-60 小時及 80-110 小時。重複每天投藥，sunitinib 之血漿濃度會蓄積 3-4 倍，而它的主要代謝產物會蓄積 7-10 倍。Sunitinib 及其主要活性代謝產物之血漿濃度在 10-14 天內達到穩定狀態。到第 14 天，sunitinib 及其主要活性代謝產物的聯合血漿濃度為 62.9-101 ng/mL。重複每天投藥或以測試的劑量重複投予幾個週期之後，sunitinib 及其主要活性代謝產物的藥動學於兩種投藥方式下都沒有顯著的變化。

Sunitinib 的藥動學在健康自願者與受試的實體腫瘤病人群間之比較結果相似，這些患有實體腫瘤者包括胃腸道間質腫瘤(GIST)與腎細胞癌(RCC)。

<u>在特殊族群之藥動學</u>

人口學資料的族群藥動學分析顯示，年齡、體重、肌酸酐清除率、種族、性別或美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)評分對 SUTENT 或其活性代謝產物的藥動學沒有臨床上相關之影響。

*兒童之使用：*目前未對兒童病人評估 SUTENT 的藥動學。

*腎功能不全：*對嚴重腎功能不全(CL_{cr}<30 毫升/分鐘)的病人投予單劑 SUTENT 之後，所達到的 sunitinib 全身曝藥量和腎功能正常者(CL_{cr}>80 毫升/分鐘)大致相

當。雖然 sunitinib 並不會經由血液透析排出體外，但在接受血液透析治療的 ESRD 病人中，sunitinib 的全身曝藥量會比腎功能正常者低 47%。

*肝功能不全：*對有輕度、仍有外分泌腺功能(Child-Pugh A 類)或中度(Child-Pugh B 類)肝功能不全的病人投予一次 SUTENT 劑量之後，兩者的全身暴露量類似。

12.4 心臟電氣生理學

SUTENT 會導致 QT 間期延長，具劑量相關性，以致發生心室性心律不整（包括 Torsade de Pointes）的風險增加 *[見警語及注意事項(5.3)]*。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力之損害

Sunitinib 的致癌性曾利用兩個物種評估：rasH2 基因轉殖小鼠與 Sprague-Dawley 大鼠。兩個物種均獲得相似的陽性反應。在 rasH2 基因轉殖小鼠中，達續 1 或 6 個月期間每天投藥之後，在≥25 mg/kg/天的劑量下觀察到胃十二指腸癌及(或)胃黏膜增生，以及背景血管肉瘤發生率升高的現象。在每天 8 mg/kg 的劑量下，rasH2 基因轉殖小鼠並未出現任何增生性的變化。為期 2 年的大鼠致癌性試驗亦獲得相似結果，以 28 天為週期，之後停藥 7 天的試驗中，低至 每天 1 mg/kg 的劑量下(約為病人 RDD 50 mg /天之 AUC 的 0.9 倍)曾觀察到十二指腸癌。劑量高達每天 3 mg/kg(約為病人 RDD 50 mg/天之 AUC 的 8 倍)時，十二指腸腫瘤的發生率提高，同時併有胃黏膜增生，且嗜鉻細胞瘤與腎上腺增生的發生率亦提高。在體外分析(細菌突變[Ames 測試]、人類淋巴細胞染色體異常)和活體內大鼠骨髓微核試驗中測試時，sunitinib 並未造成基因傷害。

在雌性生育力和早期胚胎發育研究中，雌性大鼠在交配前 21 天和交配後 7 天口服 sunitinib (每天 0.5、1.5、5 mg/kg)。在給予每天 5 mg/kg (約給予病人 RDD 50mg /天之 AUC 的 5 倍)的雌性動物中發現著床失敗。在每天≤1.5 mg/kg 的劑量下(約 RDD 50 mg/天之臨床 AUC 的 1 倍)對生育力無不良影響。此外，一項為期三個月的口服重複投藥之猴子實驗(2、6、12 mg/kg/天)，確認了本藥對雌性生殖系統的影響，卵巢的變化(濾泡發育減少)在 12 mg/kg/天之劑量下出現(約為病人服用 RDD 之 AUC 的 5 倍)，而子宮的變化(內膜萎縮)在≧2 mg/kg/天之劑量下出現(約為病人使用 RDD 之 AUC 的 0.4 倍)。在為期 9 個月的猴子實驗中(每天投予 0.3、1.5、6 mg/kg[約給予病人 RDD 之 AUC 的 0.8 倍]之劑量，持續 28 天，接著暫停 14 天)，除了陰道萎縮的變化，也在 6 mg/kg/天之劑量下重現對子宮與卵巢的影響。

在男性生育力研究中，雄大鼠在與未給藥處理治療的雌大鼠交配之前先接受口服 sunitinib 每天 1、3 或 10 mg/kg 治療 58 天，其生殖能力未受影響。Sunitinib 在每天≦10 mg/kg 之劑量下(約為給予病人 RDD 之 AUC 的≧26 倍)，對生育力、交配、受孕指數及精子評估(形態、濃度及活動力)均無影響。

14 臨床研究

14.1 胃腸道間質腫瘤(GIST)

研究 1

研究 1 (NCT#00075218)是 SUTENT 用於 GIST 病人的二組、多國、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。這些病人在先前使用 imatinib 治療期間出現疾病惡化，或者對該藥物出現不能忍受之情況。研究 1 的主要目的是比較接受 SUTENT 合併最佳支持性照護的病人與接受安慰劑合併最佳支持性照護的病人之疾病開始惡化的時間(TTP)。次要目的包括無惡化存活期(PFS)、客觀反應率(ORR)和整體存活期(OS)。該研究將病人隨機分成兩組(2：1)，一組口服 50 mg SUTENT，另一組口服安慰劑，每天一次，以治療 4 週之後休息 2 週為一個療程(時間表 4/2)，持續治療直到疾病開始惡化或因其他原因退出研究為止。當疾病開始惡化，就將所試驗之治療藥物解盲；被隨機分到安慰劑組的病人改以開放標記方式的使用 SUTENT 治療；被隨機分到 SUTENT 組的病人可以根據研究者的判斷繼續使用 SUTENT 治療。

在進行預設的期間分析時，意圖治療(ITT)族群包含 312 位病人，其中 207 人被隨機分到 SUTENT 組，105 人被隨機分到安慰劑組。在安慰劑組與 SUTENT 組之間，人口學資料在年齡(年齡<65 歲的病人：SUTENT 組有 69%，安慰劑組有 72%)、性別(男性：64%比 61%)、種族(白人，兩組都是 88%；亞洲人，兩組都是 5%；黑人，兩組都是 4%，其餘未報告)及體能狀態(ECOG 0：44%比 46%；ECOG 1：55%比 52%；ECOG 2：1%比 2%)都相當；先前的治療包括手術(94%比 93%)與放射線治療(8%比 15%)。兩組先前的 imatinib 治療結果也相當：不能耐受(4%比 4%)，開始治療後 6 個月內疾病惡化(17%比 16%)，或者超過 6 個月後疾病惡化(78%比 80%)均相等。

預定的期間療效與安全性分析在發生 149 個 TTP 事件之後進行。達到主要的終點指標時，SUTENT 在 TTP 方面的表現在統計上明顯勝過安慰劑。療效結果摘述於表 8，TTP 的 Kaplan-Meier 曲線列於圖 1。

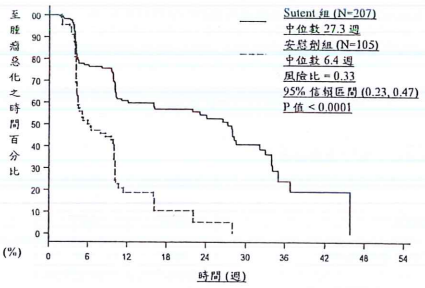
表 8　研究 1 的 GIST 療效結果(雙盲治療期)

療效參數	SUTENT (N=207)	安慰劑 (N=105)	p 值 (log-rank test)	HR (95% CI)
至腫瘤惡化之時間[a] [中位數，週(95% CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001*	0.33 (0.23, 0.47)
無惡化存活期[b] [中位數，週(95% CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	<0.0001	0.33 (0.24, 0.47)
客觀反應率 (PR) [% (95% CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006[c]	

* 若 p 值 < 0.00417 則該比較被視為具有統計意義 (O'Brien Fleming 停止界限)
縮寫：CI=信賴區間；GIST=胃腸道間質腫瘤；HR=風險比；N=病人數；PR=部分反應。
[a] 從隨機分配開始至腫瘤惡化之時間；在證明腫瘤惡化前死亡的案例是在最後一次放射線評估時做檢查。
[b] 從隨機分配開始至腫瘤惡化或因任何原因死亡之時間。

[c] Pearson 卡方檢定。

圖 1　GIST 研究 1 TTP 的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療族群)



縮寫：CI=信賴區間；GIST=胃腸道間質腫瘤；HR=風險比；N=病人數；TTP=至腫瘤惡化之時間。

參加此項研究之雙盲治療期的最終 ITT 族群包括 243 位被隨機分配進入 SUTENT 組的病人，以及 118 位被隨機分配進入安慰劑組的病人。在期間分析達到終點指標之後，研究即進入非盲性階段，而安慰劑組的病人亦可接受開放標記的 SUTENT 治療。有 99 位原先被隨機分配進入安慰劑組的病人在開放標記治療期換成使用 SUTENT 治療。在計劃書預設的最終 OS 分析中，SUTENT 組的中位 OS 為 72.7 週，安慰劑組則為 64.9 週[風險比(HR)=0.876，95% 信賴區間(CI) (0.679, 1.129)]。

研究 2

研究 2 是一個開放標記、多中心、單組、劑量漸次增加之研究，以在使用 imatinib 治療期間出現疾病惡化，或者對該藥物出現不能忍受之情況的 GIST 病人為對象。在確認建議劑量法之後(50 mg 每天一次，按照時間表 4/2 進行)，本研究有 55 位病人按照治療時間表 4/2 接受 SUTENT 50 mg 的劑量。這 55 名病人當中有 5 人達到部分反應(PR)(9.1% PR 率：95% CI： 3.0%, 20.0%)。

14.2 腎細胞癌

從未治療之 RCC

研究 3 (NCT#00083889) 為一個多中心多國隨機研究比較 SUTENT 單一藥物與 IFN-α 對未曾治療之 RCC 病人的效果，其目的是比較接受 SUTENT 治療者與接

受 IFN-α 治療者的 PFS。其他療效指標包括 ORR、OS 與安全性。本研究有 750 位病人隨機(1：1) 按照治療時間表 4/2 接受 SUTENT 50 mg 每天一次或接受 IFN-α 9 MIU 皮下注射，每週三次。病人持續接受治療直到疾病惡化或退出研究為止。

意圖治療(ITT)族群包含 750 位病人，其中 375 人被隨機分到 SUTENT 組，375 人被隨機分到 IFN-α 組。在 SUTENT 組與 IFN-α 組之間，人口學資料在年齡(年齡<65 歲的病人：SUTENT 組有 59%，安慰劑組有 67%)、性別(男性：71%比 72%)、種族(白人：94%比 91%；亞洲人：2%比 3%，黑人，1%比 2%，其餘未報告)及體能狀態(ECOG 0：62%比 61%；ECOG 1：兩組都是 38%；ECOG 2：0%比 1%)都相當；先前的治療包括腎切除(91%比 89%)與放射線治療(兩組都是 14%)。篩檢時最常見的轉移部位是肺(78%比 80%)、其次是淋巴結(58%比 53%)及骨骼(兩組都是 30%)；大部分病人在基線時已有多處轉移(兩處或更多)(80%比 77%)。

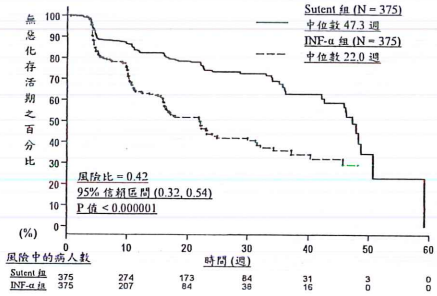
SUTENT 在 PFS 的療效指標上明顯勝過 IFN-α(見表 9 與圖 2)。在預定分層因子乳酸脫氫酶(LDH) (>1.5 ULN 比≦1.5 ULN)、ECOG 體能狀態(0 比 1)、以及先前的腎切除(有比無)方面，由風險比(hazard ratio)證實 SUTENT 優於 IFN-α。SUTENT 的客觀反應率(ORR)比較高(見表 9)。

表 9 從未治療之 RCC 的療效結果(期間分析)

療效參數	SUTENT (N=207)	IFN-α (N=375)	p 值 (log-rank test)	HR (95% CI)
無惡化存活期[a] [中位數，週(95% CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.000001[b]	0.415 (0.320, 0.539)
客觀反應率 (PR)[a] [% (95% CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	0.001[c]	NA

縮寫：CI=信賴區間；HR=風險比；N=病人數；IFN-α=干擾素-α；NA=不適用；RCC=腎細胞癌。
[a] 由盲性核心放射線檢查室評估，分析時尚未判讀 90 位病人的掃瞄結果
[b] 若 p 值 < 0.0042 則該比較被視為具有統計意義 (O'Brien Fleming 停止界限)
[c] Pearson 卡方檢定。

圖 2. 從未治療之 RCC 研究 3 的 PFS Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療族群)



縮寫：CI=信賴區間；IFN-α=干擾素-α；N=病人數；PFS=無惡化存活期；RCC=腎細胞癌。

在計劃書預設的最終 OS 分析中，SUTENT 組的中位 OS 為 114.6 週，IFN-α 組則為 94.9 週(HR=0.821；95% CI：0.673, 1.001)。IFN-α 組的中位 OS 包含 25 位因病情惡化而停用 IFN-α並換成使用 SUTENT 治療的病人，以及 121 位(32%)使用 SUTENT 進行研究後癌症治療的 IFN-α組病人。

細胞激素治療無效之 RCC

有兩個單組多中心研究調查 SUTENT 單一藥劑在治療細胞激素治療無效之 RCC 的效用。所有進入這些研究的病人先前都有以細胞激素為主的治療失敗的經歷。在研究 4 (NCT#00077974)，先前的細胞激素治療失敗是根據放射線檢查證明按照實體腫瘤反應評估標準(RECIST)或世界衛生組織(WHO)標準，在細胞激素治療期間或完成一次細胞激素治療後的九個月內(IFN-α，interleukin-2，或 IFN-α合併 interleukin-2；單獨使用 IFN-α治療的病人必須至少治療 28 天)疾病惡化。在研究 5 (NCT#00054886)，先前細胞激素治療失敗的定義是疾病惡化或出現不能接受的治療相關毒性。這兩個研究的主要指標都是客觀反應率(ORR)，也評估了治療反應持續時間(DR)。

研究 4 招收了 106 位病人，研究 5 招收了 63 位病人。病人按照治療時間表 4/2 接受 SUTENT 50 mg。治療持續到病人符合退出標準或疾病開始惡化為止。研究 4 與研究 5 的病人基線年齡、性別、種族及 ECOG 體能狀態類似。在這兩個研究中，約有 86-94%的病人是白人，男性佔合併 SUTENT 族群的 65%。病人的年齡中位數是 57 歲，範圍從 24 歲到 87 歲。所有進入研究的病人在篩檢時 ECOG 體能狀態評分都小於 2。

研究 4 與研究 5 病人之間基線惡性病和以往的治療史相當。在這兩個研究中，95%的合併病人群的組織學分類至少有一些亮細胞(clear-cell)的成分。研究 4 所有病人的組織學分類都必須有亮細胞的成分。大多數進入研究的病人做過腎切

除手術(集合族群的 97%)；進入研究 4 的病人先前必須做過腎切除手術。病人都已接受過一次細胞激素治療。進入研究時存在的轉移性疾病包括 81%病人的肺轉移；肝轉移在研究 4 較為常見(27%，研究 5 則為 16%)，骨轉移在研究 5 較為常見(51%，研究 4 則為 25%)；在集合族群中，52%的病人至少有 3 處轉移。這兩個研究皆排除已知有腦轉移或軟腦膜疾病的病人。

研究 4 與研究 5 的客觀反應率(ORR)和反應持續時間(DR)資料列於表 10。在研究 4 經核心放射線檢查室評估，有 36 例 PR，ORR 是 34.0% (95% CI：25.0%, 43.8%)。在研究 5 經研究人員評估，有 23 例 PR，ORR 為 36.5% (95% CI：24.7%, 49.6%)。大多數(>90%)客觀疾病反應在最初 4 個治療週期內出現；也有遲至第 10 個週期才出現。從研究 4 得到的 DR 資料還不成熟，因為在資料截止時，36 名對治療有反應的病人中只有 9 人(25%)經歷疾病惡化或死亡。

表 10. 細胞激素治療無效之 RCC 療效結果

療效參數	研究 4 (N=106)	研究 5 (N=63)
客觀反應率[% (95% CI)]	34.0[a] (25.0, 43.8)	36.5[b] (24.7, 49.6)
反應持續時間 [中位數，週(95% CI)]	NR* (42.0, **)	54[b] (34.3, 70.1)

**資料不夠成熟，無法決定信賴區間上限
縮寫：CI=信賴區間；N=病人數；NR=未達到；RCC=腎細胞癌。
[a] 由盲性核心放射線檢查室評估
[b] 由研究人員評估

RCC 輔助治療

S-TRAC (NCT#00375674) 為一項針對腎切除後高復發風險 RCC 病人進行的多中心、多國、隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，該試驗對 SUTENT 作為輔助治療的療效進行了研究。病人要有亮細胞(clear cell)癌組織學特徵且高復發風險之定義為≥T3 和/或 N+。615 位病人依 1：1 隨機分配，按時間表 4/2 接受每天一次 50 mg SUTENT 或安慰劑。病人接受 9 個週期治療 (將近一年)，或直到疾病復發、不可接受的毒性或撤回同意書。

在 SUTENT 組與安慰劑組之間，兩組人口統計學資料，在年齡(平均年齡為 58 歲)、性別(73%為男性)、種族(白人 84%、亞洲人 12%與其他人種 4%)方面相似。在受試者隨機分配時，大多數病人 ECOG 表現狀態為 0 (SUTENT 組為 74%，安慰劑組為 72%)。其餘病人 ECOG 表現狀態為 1；SUTENT 組中有 1 名病人的表現狀態為 2。

接受 SUTENT 和安慰劑的病人主要療效結果指標為無疾病存活期(DFS)，由盲性中央獨立審查會(BICR)進行評估。整體存活期是另外一個指標。與安慰劑相比，接受 SUTENT 治療的病人的 DFS 具有統計學上顯著的改善(表 11 和圖 3)。事先設定的子研究群分析列於表 12。在 DFS 分析時有 141/615 (23%)名病人死亡，整體存活期數據不夠成熟。

表 11. 在 RCC 輔助治療的 BICR 評估無疾病存活期 (DFS) (意圖治療族群)

	SUTENT N=309	安慰劑 N=306	p 值[a]	HR[a] (95% CI)
中位 DFS [年 (95% CI)]	6.8 (5.8, NR)	5.6 (3.8, 6.6)	0.03	0.76 (0.59, 0.98)
DFS 事件	113 (36.6%)	144 (47.1%)		
5 年 DFS 率	59.3%	51.3%		

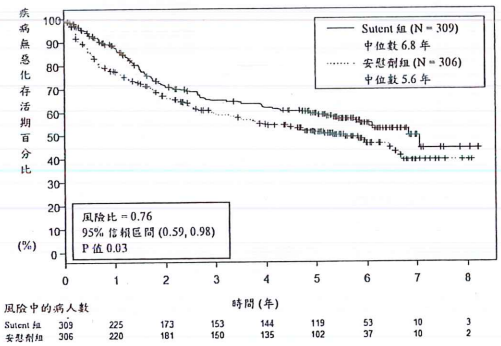
[a] p 值根據加州大學洛杉磯分校整合分期系統(UISS)預後組分層 log-rank test；HR 根據 Cox 等比風險模型，依 UISS 預後組分層。
縮寫：BICR=盲性中央獨立審查會；CI=信賴區間；DFS=無疾病存活期； HR=風險比；N=病人數； RCC=腎細胞癌。

表 12 依據基線疾病特徵之無疾病存活期

	事件數/全部 n/N		中位 DFS [年 (95% CI)]		HR[a] (95% CI)
	SUTENT	安慰劑	SUTENT	安慰劑	
T3 中度[b]	35/115	46/112	NR (5.2, NR)	6.4 (4.7, NR)	0.82 (0.53, 1.28)
T3 高度[c]	63/165	79/166	6.8 (5.0, NR)	5.3 (2.9, NR)	0.77 (0.55, 1.07)
T4/淋巴結陽性[d]	15/29	19/28	3.5 (1.2, NR)	1.7 (0.4, 3.0)	0.62 (0.31, 1.23)

縮寫：CI=信賴區間；DFS=無疾病存活期； HR=風險比；N=病人數；n=事件數；NR=未達到。
[a] HR 根據 Cox 等比風險模型。
[b] T3 中度：T3、N0 或 NX、 M0、任一 Fuhrman's 等級、ECOG PS 0；或者，T3、N0 或 NX、M0、Fuhrman's 等級 1、ECOG PS ≥1。
[c] T3 高度：T3、N0 或 NX、M0、Fuhrman's 等級 ≥2、ECOG PS ≥1。
[d] T4/淋巴結陽性：T4、N0 或 NX、M0、任一 Fuhrman's 等級、任一 ECOG PS；或者，任一 T、N1-2、 M0、任一 Fuhrman's 等級、任一 ECOG PS。

圖 3. BICR 評估的無疾病存活時間 (DFS) 的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療族群)



縮寫： BICR=盲性中央獨立審查會；CI=信賴區間；N=病人數。

14.3 胰臟神經內分泌腫瘤

研究 6 (NCT#00428597)乃是一項針對無法切除之 pNET 病人使用單一藥物 SUTENT 治療的多中心、跨國、隨機、雙盲、安慰劑對照研究。病人必須在過去 12 個月內有經過證實符合 RECIST 之定義的病情惡化現象，並於隨機分組(1:1)後分別接受每日一次 37.5 mg SUTENT (N=86)或安慰劑(N=85)的治療，且沒有停藥期。主要指標為比較接受 SUTENT 治療與接受安慰劑治療之病人的 PFS。其它指標包括 OS、ORR 及安全性。這項研究允許使用 somatostatin 類似物。

SUTENT 組與安慰劑組的人口統計學概況大致相當。此外，有 49%之 SUTENT 組病人和 52%之安慰劑組病人的腫瘤為無功能性腫瘤，且兩組都有 92%的病人併有肝轉移。共有 66%的 SUTENT 組病人和 72%的安慰劑組病人先前曾接受全身性療法的治療，並有 35%的 SUTENT 組病人和 38%的安慰劑組病人曾使用 somatostatin 類似物治療。病人都持續接受治療到出現疾病惡化的現象或退出研究為止。在出現疾病惡化的現象或研究結束時，病人可進入一項獨立的延長研究中接受 SUTENT 的治療。

由於獨立資料監督委員會的建議，此研究在預設的中間分析之前即提早終止。這可能會導致 PFS 方面的治療效果的高估。試驗主持人與獨立評估人員都發現，SUTENT 在 PFS 方面可達到超越安慰劑且具臨床意義的改善效果。在依納入評估之基礎特性分群的所有子研究群中，所觀察到的風險比都較有利於 SUTENT。OS 方面的資料在進行分析時尚未完善。在 SUTENT 組中有 9 個死亡病例，在安慰劑組中有 21 個死亡病例。在 ORR 方面，和安慰劑相比較有具統計意義且較有利於 SUTENT 的差異。療效相關結果摘列於表 13，PFS 的

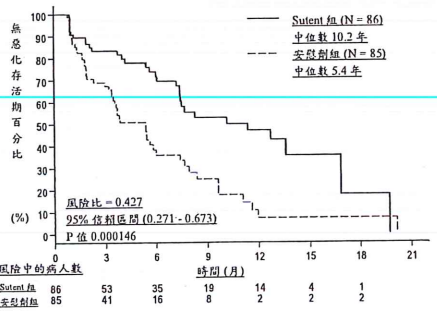
Kaplan-Meier 曲線如圖 4 所示。

表 13. 研究 6 的 pNET 療效相關結果

療效參數	SUTENT (N=86)	安慰劑 (N=85)	p 值	HR (95% CI)
無惡化存活時間[中位數，月 (95% CI)]	10.2 (7.4, 16.9)	5.4 (3.4, 6.0)	0.000146[a]	0.427 (0.271, 0.673)
客觀反應率 [%, (95% CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066[b]	NA

縮寫：CI=信賴區間；HR=風險比；N=病人數；NA=不適用；pNET=胰臟神經內分泌腫瘤。
[a] 雙邊未分層對數等級檢定(log-rank test)
[b] 費氏精確檢定(Fisher's Exact test)

圖 4. pNET 研究 6 之 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線



縮寫：CI=信賴區間；N=病人數；PFS=無惡化存活期；pNET=胰臟神經內分泌腫瘤。

16 包裝/儲存與處理

包裝：

12.5 毫克膠囊：

明膠硬膠囊，橙色膠囊帽，橙色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN

12.5 mg" 之白色字樣。8~1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

25 毫克膠囊：

明膠硬膠囊，淡褐色膠囊帽，橙色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN 25 mg" 之白色字樣。4~1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

50 毫克膠囊：

明膠硬膠囊，淡褐色膠囊帽，淡褐色膠囊體，膠囊帽上有"Pfizer"，膠囊體上有"STN 50 mg" 之白色字樣。2~1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

儲存與處理：

儲存於 25°C (77°F)，短期運送容許儲存於 15 -30°C (59 -86°F)。(見美國藥典控制室溫)

17 病人用藥須知

肝毒性

告知病人肝毒性的徵兆和症狀。一旦有肝毒性的徵兆和症狀，建議病人立即聯絡醫療專業人員 *[見警語及注意事項(5.1)]*。

心血管事件

若病人出現心衰竭的症狀時，建議病人聯絡其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.2)]*。

QT 間期延長與 Torsade de Pointes

告知病人 QT 間期延長的徵兆和症狀。當發生暈厥，暈厥前症狀和心悸時建議病人立即聯絡其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.3)]*。

高血壓

告知病人高血壓的徵兆和症狀。建議病人進行例行血壓監測，若血壓升高或有高血壓的徵兆或症狀時，請聯絡其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.4)]*。

出血事件

告知病人 SUTENT 會導致嚴重出血。若有出血或出血的症狀時，建議病人立即聯絡其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.5)]*。

胃腸障礙

告知病人在 SUTENT 治療期間可能會出現腹瀉、噁心、嘔吐及便秘等胃腸障礙。因服用 SUTENT 的病人有胃腸道穿孔和瘻管的病例報告，若病人有持續或嚴重腹痛，應立即就醫*[見警語及注意事項(5.5)和不良反應(6.1)]*。

皮膚作用與毒性

告知病人因藥品的顏色(黃色)，使用 SUTENT 治療期間毛髮或皮膚可能會變色。其他可能出現的皮膚反應包括皮膚乾燥、增厚或皸裂，在手掌和腳掌上出現水泡或皮疹。曾有嚴重皮膚毒性的病例報告，包括史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、多形性紅斑及壞死性筋膜炎。建議病人若有嚴重皮膚反

應發生，須立刻告知其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.9)和不良反應(6.1)]*。

甲狀腺功能障礙

告知病人 SUTENT 會造成甲狀腺功能障礙。若出現甲狀腺功能異常的症狀時，建議病人聯絡其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.10)]*。

低血糖

告知病人 SUTENT 會造成嚴重低血糖且服用抗糖尿病藥物的糖尿病病人可能會發生更嚴重的低血糖。告知病人低血糖相關的徵兆、症狀與風險。告知病人若有嚴重低血糖的徵兆或症狀發生，須立刻告知其醫療專業人員*[見警語及注意事項(5.11)]*。

頜骨壞死

告知病人在 SUTENT 治療前，考慮預防性牙科處置。告知接受 SUTENT 治療的病人，特別是接受雙磷酸鹽治療者，盡可能避免侵入性牙科手術*[見警語及注意事項(5.12)]*。

接受 SUTENT 治療，特別是接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的病人，盡可能避免侵入性牙科手術。

併用藥物

建議病人將一切併用藥物告知提供醫療照護者，包括成藥和膳食補充品*[參見藥品交互作用(7)]*。

胚胎-胎兒毒性

若婦女懷孕或發現懷孕，建議告知其醫療專業人員。告知女性病人對胎兒的風險和流產的可能性*[見特殊族群之使用(8.1)]*。

建議有生育能力的婦女於 SUTENT 治療期間和最後一次劑量後 4 週內使用有效避孕法*[見警語及注意事項(5.14)和特殊族群之使用(8.1,8.3)]*。

建議有具生育能力女性伴侶的男性病人於 SUTENT 治療期間和最後一次劑量 SUTENT 後 7 週使用有效避孕法*[見警語及注意事項(5.14)和特殊族群之使用(8.1,8.3)]*。

哺乳

建議哺乳婦女於 SUTENT 治療期間和最後一次劑量後最少 4 週內不要哺餵母乳*[見特殊族群之使用(8.2)]*。

生育力

告知病人 SUTENT 治療可能會損害男性及女性的生育力*[見特殊族群之使用(8.3)和非臨床毒理學(13.1)]*。

漏服藥物

建議漏服一劑 SUTENT 不超過 12 小時的病人，立即服用漏服的劑量。建議漏服一劑 SUTENT 超過 12 小時的病人，依平常時間服用下一劑。

版本：USPI 201812-3

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

地　址：Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy.

藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地　址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓