

核准日期:

修改日期:

甲苯磺酸索拉非尼片说明书

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: 甲苯磺酸索拉非尼片

英文名称: Sorafenib Tosylate Tablets

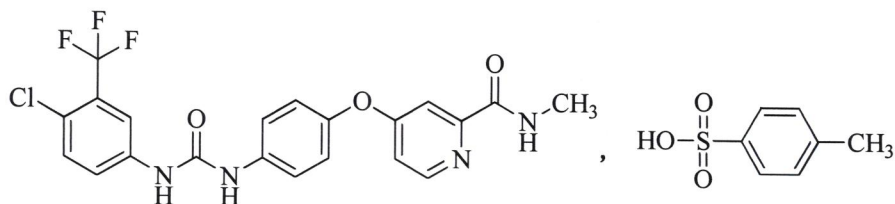
汉语拼音: Jiabenhuangshuan Suolafeini Pian

【成份】

主要成份: 甲苯磺酸索拉非尼

化学名称: 4-(4-{3-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯氧基)-N2-甲基吡啶-2-羧酰胺-4-甲苯磺酸盐

化学结构式:



分子式: $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量: 637.0

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显类白色至黄色。

【适应症】

- 1、治疗不能手术的晚期肾细胞癌。
- 2、治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌。

目前缺乏在晚期肝细胞癌患者中索拉非尼与介入治疗如肝动脉栓塞化疗 (TACE) 比较的随机对照临床研究数据, 因此尚不能明确本品相对介入治疗的优劣, 也不能明确对既往接受过介入治疗后患者使用索拉非尼是否有益。建议医生根据患者具体情况综合考虑, 选择适宜治疗手段。

- 3、治疗局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性分化型甲状腺癌。

【规格】

0.2g (以索拉非尼计)

【用法用量】

推荐剂量

推荐服用索拉非尼的剂量为每次0.4g (2×0.2g)、每日两次, 空腹或伴低脂、中脂饮食服用。

服用方法

口服，以一杯温开水吞服。

治疗时间

应持续治疗直至患者不能获得临床受益或出现不可耐受的毒性反应。

剂量调整及特殊使用说明

晚期肾细胞癌和肝细胞癌患者的剂量调整

对疑似不良反应的处理包括暂停或减少索拉非尼用量，如需减少剂量，索拉非尼的剂量减为每日一次，每次0.4g(2×0.2g)。

表1列出了肝细胞癌或肾细胞癌患者出现皮肤毒性时推荐的剂量调整。

表1：肝细胞癌或肾细胞癌患者出现皮肤毒性时推荐的剂量调整：

皮肤不良反应分级	不良反应发生频率	建议剂量调整
1级：麻痹，感觉迟钝，感觉异常，麻木感，无痛肿胀，手足红斑或不适但不影响日常活动	任何时间出现	继续使用索拉非尼，同时给予局部治疗以消除症状。
2级：伴疼痛的手足红斑和肿胀，和/或影响日常生活的手足不适	首次出现	继续使用索拉非尼，同时给予局部治疗以消除症状。7天之内如果症状没有改善，见下
	7天之内症状没有改善或第二次、第三次出现	中断索拉非尼治疗直到毒性缓解至0-1级。
		当重新开始索拉非尼治疗时，减少至单剂量（每日0.4g）
	第四次出现	终止索拉非尼治疗。
3级：湿性脱皮，溃疡，手足起疱、疼痛或导致患者不能工作和正常生活的严重手足不适。	第一次出现或第二次出现	中断索拉非尼治疗直到毒性缓解至0-1级。 当重新开始索拉非尼治疗时，减少至单剂量（每日0.4g）
	第三次出现	终止索拉非尼治疗。

分化型甲状腺癌患者的剂量调整

存在可疑的药物不良反应时，可能需要暂停和/或减少索拉非尼剂量。

分化型甲状腺癌的治疗过程中需要减少剂量时，索拉非尼的剂量应减为每日0.6g，分次服用（两片0.2g和一片0.2g，间隔12小时服用）。

如果需要额外的剂量减少，索拉非尼可能被减到每日0.4g（两片0.2g片剂）。之后，减为每日0.2g（一片）。非血液学的不良反应改善后，索拉非尼的剂量可能会增加。

表2列出了分化型甲状腺癌患者出现皮肤毒性时推荐的剂量调整。

表2：分化型甲状腺癌患者出现皮肤毒性时推荐的剂量调整

皮肤毒性分级	发生频率	索拉非尼剂量调整 ¹
1级：麻痹、感觉迟钝、感觉异常、麻木感、无痛肿胀、手足红斑或不	任何时间出现	继续索拉非尼给药。

适但不会影响日常活动。		
2级：伴疼痛的手足红斑和肿胀，和/或影响日常生活的手足不适。	第一次出现	将索拉非尼剂量减少至0.6g/日。 如果7天内无改善，见下文。
	7天之内症状没有改善或第二次出现	中断索拉非尼直至消退或缓解至1级。 当重新使用索拉非尼时，降低一个剂量水平
	第三次出现	中断索拉非尼直至消退或缓解至1级 当重新使用索拉非尼时，降低一个剂量水平。
	第四次出现	永久性停用索拉非尼。
3级：湿性脱皮、溃疡、手足起疱或重度疼痛，引起患者无法工作或进行日常生活活动。	第一次出现	中断索拉非尼直至消退或缓解至1级。 当重新使用索拉非尼时，剂量降低一个剂量水平。
	第二次出现	中断索拉非尼直至消退或缓解至1级。 当重新使用索拉非尼时，降低两个剂量水平。
	第三次出现	永久性停用索拉非尼。

对于因发生2或3级皮肤毒性需要减少剂量的患者，如果在索拉非尼减少剂量给药至少28天后，皮肤毒性改善至0-1级，可增加索拉非尼一个剂量水平。在出现皮肤毒性而需要减少剂量的患者中，预计有50%左右的患者可以达到这个标准，从而以较高剂量继续治疗，他们之中预计有50%左右可耐受较高剂量（即维持较高剂量水平而且不会出现2级或更高级别皮肤毒性的复发）。

特殊人群

儿童患者

尚无儿童患者应用索拉非尼的安全性及有效性资料。

老年人（65岁以上），性别和体重

不需根据患者的年龄（65岁以上）、性别或体重调整剂量。

肝损害患者

轻度或中度肝损害患者（Child-Pugh A和B）无需调整剂量。尚未进行重度肝损害患者（Child-Pugh C）应用索拉非尼的研究。

肾损害患者

轻度、中度或不需要透析的重度肾功能损害的患者无需调整剂量。尚未进行透析患者应用索拉非尼的研究。对于可能有肾损害危险的患者，建议对其体液平衡和电解质平衡进行监测。

【不良反应】

以下数据主要来自索拉非尼在晚期肝细胞癌和晚期肾细胞癌临床试验中获得的安全性数据，包括欧美和亚洲国家的数据。

因为临床试验是在广泛多样的条件下进行的，在某个临床试验中观察到的不良反应发生率不能与在其他临床试验中的发生率进行直接比较，也不能反映实际观察到的发生率。

欧美关键的支持索拉非尼上市的临床研究的安全性数据：

最常见的不良反应有腹泻，乏力，脱发，感染，手足皮肤反应（国际医学用语词典（MedDRA）对应为掌跖红肿疼痛综合征），皮疹。

表3来自于试验11213中索拉非尼作为单一药物治疗的451位肾癌患者与451位使用安慰剂的肾癌患者（以白种人为主，包括少数非裔、亚裔、西班牙人及其他人种）。

表3：试验11213任一治疗组至少5%患者出现的不良反应

（采用国立癌症研究所常见毒性反应术语及分级标准 NCI CTCAE 3.0版）

系统器官	症状	索拉非尼 N=451			安慰剂 N=451		
		所有级别 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	3级 %	4级 %
代谢和营养疾病	厌食	9	<1	0	5	<1	0
神经系统疾病	头痛	6	0	0	3	0	0
血管疾病	高血压	12	2	<1	1	<1	0
	面部潮红	6	0	0	2	0	0
胃肠道疾病	腹泻	38	2	0	9	<1	0
	恶心	16	<1	0	12	<1	0
	呕吐	10	<1	0	6	<1	0
	便秘	6	0	0	3	0	0
皮肤和皮下组织疾病	皮疹	28	<1	0	9	<1	0
	脱发	25	<1	0	3	0	0
	手足皮肤反应	19	4	0	3	0	0
	瘙痒	17	<1	0	4	0	0
	红斑	15	0	0	4	0	0
	皮肤干燥	11	0	0	2	0	0
骨骼肌，结缔组织和骨疾病	脱皮	7	<1	0	2	0	0
	肢体疼痛	6	<1	0	3	0	0
全身疾病和给药部位状况	关节痛	6	<1	0	3	0	0
	乏力	15	2	0	12	<1	0
	虚弱	9	<1	0	4	<1	0

表4来自于试验100554中索拉非尼作为单一药物治疗的297位肝细胞癌患者和使用安慰剂治疗的302位肝细胞癌患者的安全性数据（以白种人为主，包括少数非裔、亚裔和西班牙人）。

表4：试验100554任一治疗组至少5%患者出现的不良反应

（采用国立癌症研究所常见毒性反应术语及分级标准 NCI CTCAE 3.0版）

系统器官	症状	索拉非尼 N=297			安慰剂 N=302		
		所有级别 %	3级 %	4级 %	所有级别 %	3级 %	4级 %
代谢和营养疾病	厌食	11	<1	0	3	<1	0
胃肠道疾病	腹泻	39	8	0	11	2	0
	恶心	11	<1	0	8	1	0
	腹痛	7	2	0	3	<1	0
	呕吐	5	1	0	3	<1	0
皮肤和皮下组织疾病	手足皮肤反应	18	7	0	2	0	0
	脱发	14	0	0	2	0	0
	皮疹	11	<1	0	8	0	0
	瘙痒	8	0	0	7	<1	0
	皮肤干燥	8	0	0	4	0	0
全身疾病和给药部位状况	乏力	17	2	<1	13	3	<1
	虚弱	6	1	<1	2	<1	0
实验室检查	体重减轻	9	2	0	<1	0	0
呼吸, 胸和纵隔疾病	声嘶	5	0	0	<1	0	0

表5列出了多个临床试验和上市后使用中, 根据不同系统器官 (MedDRA) 和发生率报告的 药物相关的不良事件 (按照欧洲药品管理局 (EMA) 人用药品委员会 (CHMP) 关于药品说明书的指导原则)。发生率定义为: 非常常见 ($\geq 1/10$), 常见 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 少见 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 罕见 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 未知 (不能根据已有数据进行评价)。

在每个发生率组, 不良反应按严重程度降序排列。

表5: 多个临床试验或上市后报告的 药物不良反应 (按照MedDRA编码)

系统器官分类	非常常见	常见	少见	罕见	未知
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$, $< 1/10$	$\geq 1/1000$, $< 1/100$	$\geq 1/10000$, $< 1/1000$	
传染和感染	感染	毛囊炎			
血液和淋巴系统疾病	淋巴细胞减少	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、			

		血小板减少			
免疫系统疾病			过敏反应、超敏反应（包括皮肤反应和荨麻疹）		血管性水肿
内分泌疾病		甲状腺功能减退	甲状腺功能亢进		
营养代谢疾病	厌食、低磷血症	低钙血症、低钾血症、低钠血症	脱水		
精神疾病		抑郁			
神经系统疾病		外周感觉神经病变、味觉障碍	可逆性后部白质脑病*		
耳和迷路疾病		耳鸣			
心脏疾病		充血性心力衰竭*、心肌缺血和/或心肌梗死*		QT间期延长	
血管疾病	出血(包括胃肠道出血*、呼吸道出血*及脑出血*)、高血压	面部潮红	高血压危象*		
呼吸，胸和纵隔疾病		鼻溢、发声困难	间质性肺病样事件*（包括肺炎，放射性肺炎，急性呼吸窘迫，间质性肺炎，肺炎合并肺部炎症）		
胃肠道疾病	腹泻、恶心、呕吐、便秘	口腔炎（包括口干和舌痛）、消化不良、吞咽困难、胃食管返流	胰腺炎、胃炎、胃肠道穿孔*		

肝胆系统疾病			胆红素升高和黄疸、胆囊炎、胆管炎	药物诱导肝炎*	
皮肤和皮下组织疾病	皮疹、脱发、手足皮肤反应**、瘙痒、红斑、皮肤干燥	角化棘皮瘤/皮肤鳞状上皮细胞癌、剥脱性皮炎、痤疮、皮肤脱屑、皮肤角化症	湿疹、多形性红斑		辐射性皮炎、白细胞分裂性血管炎、Stevens-Johnson 综合征、毒性表皮坏死松解症
骨骼肌，结缔组织和骨疾病	关节痛	肌痛、肌肉痉挛			横纹肌溶解
肾脏和泌尿系统疾病		肾衰、蛋白尿		肾病综合征	
生殖系统和乳房疾病		勃起功能障碍	男性乳房发育		
全身疾病和给药部位状况	乏力、疼痛(包括口痛、腹痛、骨痛、头痛和癌痛)、发热	虚弱、流行性感冒症状、粘膜炎症			
实验室检查	体重减轻、淀粉酶升高、脂肪酶升高	转氨酶短暂升高	碱性磷酸酶短暂升高、凝血时间国际标准化比值(INR)异常、凝血酶原异常		

*上述不良反应可危及患者生命或导致患者死亡。此类事件少见或发生频率低于少见。

**MedDRA收录为“掌跖红肿疼痛综合征”。

一项包括638名接受索拉非尼治疗患者(包括202名肾细胞癌患者,137名肝细胞癌

患者和299名其他癌症患者)的II期临床研究中也对安全性进行了评估。在接受索拉非尼治疗的患者中,被报告的最常见的药物相关的不良事件是皮疹(38%),腹泻(37%),手足皮肤反应(35%)和乏力(33%)。在接受索拉非尼治疗的患者中,CTC(V2.0版)3级和4级的药物相关的不良事件发生率分别为37%和3%。

几种药物不良反应的更多信息

充血性心力衰竭:在拜耳公司申办的临床研究中,服用索拉非尼患者充血性心力衰竭的发生率为1.9%(N=2276)。在11213研究中(肾癌研究),所报告的充血性心力衰竭的发生率在索拉非尼组和安慰剂组患者中分别为1.7%和0.7%。在100554研究(肝癌研究)中,索拉非尼组和安慰剂组患者充血性心力衰竭的发生率分别为0.99%及1.1%。

两个安慰剂随机对照研究比较了索拉非尼联合双铂为基础的化疗方案(卡铂/紫杉醇和吉西他滨/顺铂)与单独使用双铂为基础的化疗方案对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的安全性和有效性。这两项研究没有达到其延长总生存的主要终点指标而提前终止了。研究中的安全性事件与之前的研究所报告的一致。而在肺鳞癌患者中接受索拉非尼联合双铂为基础的化疗方案的死亡率高于仅接受双铂为基础的化疗方案(紫杉醇/卡铂 HR 1.81, 95% CI 1.19-2.74; 吉西他滨/顺铂: HR 1.22, 95% CI 0.82-1.80)。这一结果的确原因仍不清楚。

实验室检查异常

在肾细胞癌患者中的实验室检查异常(试验11213):

服用索拉非尼后通常会出现脂肪酶和淀粉酶升高。在研究11213中,索拉非尼组12%的患者为CTCAE 3或4级脂肪酶升高,安慰剂组患者为7%。索拉非尼组有1%的患者出现CTCAE 3或4级淀粉酶升高,安慰剂组患者为3%。在研究11213中,451例服用索拉非尼的患者发生胰腺炎有2例(CTCAE 4级)而安慰剂组451例有1例发生(CTCAE 2级)。

低磷血症是很常见的实验室检查结果,在索拉非尼组中的发生率为45%,在安慰剂组中的发生率为11%。CTCAE 3级低磷血症(1-2mg/dL)在索拉非尼组中的发生率为13%,在安慰剂组中的发生率为3%。索拉非尼组和安慰剂组均未报告CTCAE 4级的低磷血症(<1mg/dL)病例。低磷血症与索拉非尼的病因学关系尚不明确。

CTCAE 3级和4级淋巴细胞减少在索拉非尼组中的发生率为13%,在安慰剂组中的发生率为7%;中性粒细胞减少在索拉非尼组中的发生率为5%,在安慰剂组中的发生率为2%;贫血在索拉非尼组中的发生率为2%,在安慰剂组中的发生率为4%;血小板减少在索拉非尼组中的发生率为1%,在安慰剂组中的发生率为0%。

低钙血症在索拉非尼治疗组中的发生率为12%,在安慰剂组的发生率为7.5%。大多数低钙血症事件级别较低(CTCAE 1级和2级)。CTCAE 3级低钙血症(6.0-7.0mg/dL)在索拉非尼治疗组中的发生率为1.1%,在安慰剂组的发生率为0.2%;CTCAE 4级低钙血症(<6.0mg/dL)在索拉非尼治疗组中的发生率为1.1%,在安慰剂组的发生率为0.5%。低钙血症与索拉非尼的病因学关系尚不明确。

低钾血症在索拉非尼治疗组中的发生率为5.4%,在安慰剂组的发生率为0.7%。大多数低钾血症的报告都是低级别的(CTCAE 1级)。CTCAE 3级低钾血症在索拉非尼治疗组中的发生率为1.3%,在安慰剂组的发生率为0.2%。未有CTCAE 4级低钾血症的报告。

在肝细胞癌患者中的实验室检查异常(试验100554):

脂肪酶升高在索拉非尼组中的发生率为40%,在安慰剂组中的发生率为37%。两组均有9%的患者出现CTCAE 3级或4级脂肪酶升高。淀粉酶升高在索拉非尼组中的发生率为34%,在安慰剂组中的发生率为29%。两组均有2%的患者被报告出现CTCAE 3级或4级

淀粉酶升高。许多病例的脂肪酶和淀粉酶升高是短暂性的，并且多数病例没有因此中断索拉非尼治疗。297例服用索拉非尼的患者中有1例发生胰腺炎（CTCAE 2级）。

低磷血症是常见的实验室检查结果。该症在索拉非尼组中的发生率为35%，在安慰剂组中的发生率为11%；CTCAE 3级低磷血症（1-2mg/dL）在索拉非尼组中的发生率为11%；在安慰剂组中的发生率为2%。安慰剂组报告1例CTCAE 4级低磷血症（<1mg/dL）。低磷血症与索拉非尼的病因学关系尚不明确。

在试验组和对照组之间，肝功能检测指标的升高情况相当。AST（天门冬氨酸氨基转移酶）升高在索拉非尼组中的发生率为94%，在安慰剂组中的发生率为91%。CTCAE 3级或4级的AST升高在索拉非尼组中的发生率为16%，在安慰剂组中的发生率为17%。ALT（丙氨酸氨基转移酶）升高在索拉非尼组中的发生率为69%，在安慰剂组中的发生率为68%。CTCAE 3级或4级的ALT升高在索拉非尼组中的发生率为3%，在安慰剂组中的发生率为8%。胆红素升高在索拉非尼组中的发生率为47%，在安慰剂组中的发生率为45%。CTCAE 3级或4级的胆红素升高在索拉非尼组中的发生率为10%，在安慰剂组中的发生率为11%。血清白蛋白降低在索拉非尼组中的发生率为59%，在安慰剂组中的发生率为47%。两组均未观察到CTCAE 3级或4级的血清白蛋白降低。

碱性磷酸酶升高在索拉非尼组中的发生率为82.2%，在安慰剂组中的发生率为82.5%。CTCAE 3级的碱性磷酸酶升高在索拉非尼组中的发生率为6.2%，在安慰剂组中的发生率为8.2%。两组均未观察到CTCAE 4级的碱性磷酸酶升高。

INR升高在索拉非尼组中的发生率为42%，在安慰剂组中的发生率为34%。CTCAE 3级的INR升高在索拉非尼组中的发生率为4%，在安慰剂组中的发生率为2%。两组均未观察到CTCAE 4级的INR升高。

淋巴细胞减少在索拉非尼组中的发生率为47%，在安慰剂组中的发生率为42%。CTCAE 3级或4级的淋巴细胞减少在两组中的发生率均为6%。

中性粒细胞减少在索拉非尼组中的发生率为11%，在安慰剂组中的发生率为14%。CTCAE 3级或4级的中性粒细胞减少症在两组中的发生率均为1%。

贫血在索拉非尼组中的发生率为59%，在安慰剂组中的发生率为64%。CTCAE 3级或4级的贫血在两组中的发生率均为3%。

血小板减少在索拉非尼组中的发生率为46%，在安慰剂组中的发生率为41%。CTCAE 3级或4级的血小板减少症在索拉非尼组中的发生率报告为4%，在安慰剂组中的发生率小于1%。

低钙血症在索拉非尼治疗组中的发生率为26.5%，在安慰剂组的发生率为14.8%。大多数低钙血症事件级别较低（CTCAE 1级和2级）。CTCAE 3级低钙血症（6.0-7.0mg/dL）在索拉非尼治疗组的发生率为1.8%，在安慰剂组的发生率为1.1%；CTCAE 4级低钙血症（<6.0mg/dL）在索拉非尼治疗组的发生率为0.4%，在安慰剂组的发生率为0%。低钙血症与索拉非尼的病因学关系尚不明确。

低钾血症在索拉非尼治疗组中的发生率为9.4%，在安慰剂组的发生率为5.9%。大多数低钾血症的报告都是低级别的（CTCAE 1级）。CTCAE 3级低钾血症在索拉非尼治疗组中的发生率为0.3%，在安慰剂组的发生率为0.7%。未有CTCAE 4级低钾血症的报告。

亚洲人安全性数据：

试验11515是在日本进行的一项非随机、非对照、开放的索拉非尼治疗晚期肾细胞癌的II期临床研究，共有131名患者至少接受过一次索拉非尼治疗。与欧美关键的临床研究相比较，试验中报告的与药物相关的不良事件是相似的，最常见的有：脂肪酶升

高(56.5%),手足皮肤反应(55%),脱发(38.9%),淀粉酶升高(38.2%),皮疹/脱屑(37.4%)和腹泻(33.6%)。

试验11559是一项在亚洲进行的索拉非尼治疗晚期肾细胞癌的多中心、非随机的III期临床研究,包括中国大陆和台湾。在所有的至少接受过一次索拉非尼治疗的39名患者中,36名患者(92.3%)发生了与药物相关的不良事件,常见的为手足皮肤反应(64.1%),脱发(35.9%),腹泻(28.2%),疼痛(23.1%),乏力(20.5%)等。表6列出了发生率至少5%、≥3级的药物相关不良事件。

在所有接受治疗的患者中,10例患者共发生16起严重不良事件(SAE),其中3例患者的5起事件,经研究者和拜耳公司总部判断与研究药物有关,但严重程度均≤CTCAE 3级。

表6: 试验11559中发生率至少5%, ≥3级药物相关不良事件 (安全性人群分析)

不良事件		N=39	
NCI CTCAE 3.0版	分类/术语	n	(%)
任何事件		17	(43.6)
血液 / 骨髓	血红蛋白	3	(7.7)
心血管	高血压	3	(7.7)
出血 - 任何事件		2	(5.1)
代谢 / 实验室	AST	2	(5.1)
	ALT	2	(5.1)
	高尿酸血症	2	(5.1)
皮肤学 / 皮肤	手足皮肤反应	5	(12.8)

试验11849是一项在亚洲进行的索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的国际多中心、随机、安慰剂对照的III期临床试验,包括中国大陆、台湾和韩国。在所有的至少接受过一次索拉非尼治疗的149名患者中,121名患者(81.2%)发生了与药物相关的不良事件。除恶心和呕吐外,研究者判断与药物相关的不良事件在索拉非尼组患者发生率均明显高于安慰剂组。索拉非尼组最常见的5种药物相关不良事件依次为:手足皮肤反应(44.3%)、脱发(24.2%)、腹泻(22.8%)、皮疹(18.8%)和乏力(18.8%)。表7所列为研究中所观察到的发生率≥5%的与药物相关的不良事件。

表7. 试验11849中治疗期间任一组发生率≥5%的与药物相关的不良事件

不良事件 NCI CTCAE 3.0 版	分类/术语	CTCAE 级别	索拉非尼组 (N=149)	安慰剂组 (N=75)
			n (%)	n (%)
所有事件		3级	34 (22.8%)	3 (4.0%)
		4级	6 (4.0%)	1 (1.3%)
		5级	1 (0.7%)	0 (0.0%)

		所有级别	121 (81.2%)	29 (38.7%)
血液/骨髓	白细胞	所有级别	9 (6.0%)	2 (2.7%)
	血小板	所有级别	11 (7.4%)	2 (2.7%)
心血管	高血压	3级	2 (1.3%)	0 (0.0%)
		所有级别	27 (18.1%)	1 (1.3%)
全身状况	乏力	3级	4 (2.7%)	1 (1.3%)
		所有级别	28 (18.8%)	6 (8.0%)
皮肤	脱发	所有级别	36 (24.2%)	1 (1.3%)
	其它皮肤反应	3级	2 (1.3%)	0 (0.0%)
		所有级别	8 (5.4%)	0 (0.0%)
	手足皮肤反应	3级	15 (10.1%)	0 (0.0%)
		所有级别	66 (44.3%)	2 (2.7%)
	瘙痒	所有级别	12 (8.1%)	2 (2.7%)
	皮疹/脱皮	所有级别	28 (18.8%)	5 (6.7%)
胃肠反应	厌食	所有级别	19 (12.8%)	2 (2.7%)
	腹泻	3级	7 (4.7%)	0 (0.0%)
		所有级别	34 (22.8%)	4 (5.3%)
	恶心	3级	0 (0.0%)	1 (1.3%)
		所有级别	17 (11.4%)	8 (10.7%)
	呕吐	3级	0 (0.0%)	1 (1.3%)
		所有级别	12 (8.1%)	5 (6.7%)
代谢/实验室	ALT	3级	2 (1.3%)	0 (0.0%)
		所有级别	12 (8.1%)	2 (2.7%)
	AST	3级	2 (1.3%)	1 (1.3%)
		所有级别	9 (6.0%)	2 (2.7%)
	高胆红素血症	3级	4 (2.7%)	1 (1.3%)
		4级	1 (0.7%)	1 (1.3%)
		所有级别	11 (7.4%)	2 (2.7%)
	脂肪酶	3级	2 (1.3%)	0 (0.0%)
		所有级别	13 (8.7%)	1 (1.3%)

截至2007年3月19日,该试验中共发生严重不良事件95例,安慰剂组32例(42.7%),

索拉非尼组63例(42.3%)，两组患者发生率相近。其中经研究者判断与治疗相关的严重不良事件共20例，安慰剂组1例(1.3%)，索拉非尼组19例(12.7%)。除2例上消化道出血(4级)和1例肺炎(5级)外，其余与索拉非尼相关的严重不良事件均≤CTCAE 3级。表8为与索拉非尼相关的严重不良事件。

表8：试验11849中任一治疗组治疗期间至少1%患者出现的严重不良事件发生率

不良事件		索拉非尼组	安慰剂组
NCI CTCAE 3.0版	分类/术语	(N=149)	(N=75)
所有事件		63 (42.3%)	32 (42.7%)
心血管	其它常见心脏疾病	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	心肺功能衰竭	1 (0.7%)	1 (1.3%)
全身状况	乏力	2 (1.3%)	2 (2.7%)
	发热	4 (2.7%)	2 (2.7%)
死亡	疾病进展*	10 (6.7%)	5 (6.7%)
	多器官功能衰竭*	3 (2.0%)	2 (2.7%)
	猝死*	2 (1.3%)	0 (0.0%)
胃肠反应	腹水	7 (4.7%)	2 (2.7%)
	腹泻	4 (2.7%)	0 (0.0%)
	腹胀	1 (0.7%)	2 (2.7%)
	其它胃肠反应	1 (0.7%)	1 (1.3%)
出血	其它部位出血	2 (1.3%)	0 (0.0%)
	食管**	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	肛门**	2 (1.3%)	0 (0.0%)
	肝**	1 (0.7%)	1 (1.3%)
	上消化道**	6 (4.0%)	4 (5.3%)
	食管静脉曲张出血**	3 (2.0%)	1 (1.3%)
肝胆/胰腺	其它肝胆疾病	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	肝功能不全	6 (4.0%)	8 (10.7%)
感染	其它感染	2 (1.3%)	1 (1.3%)
	ANC (中性粒细胞计数) 不明的胆道感染	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	ANC (中性粒细胞计数) 不明的肺部感染	1 (0.7%)	1 (1.3%)
代谢/实验室	高胆红素血症	2 (1.3%)	1 (1.3%)

不良事件		索拉非尼组	安慰剂组
NCI CTCAE 3.0版	分类/术语	(N=149)	(N=75)
神经系统	中枢神经系统缺血	2 (1.3%)	0 (0.0%)
	脑病	1 (0.7%)	3 (4.0%)
	运动神经疾病	2 (1.3%)	0 (0.0%)
	晕厥 (眩晕)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	疼痛		
疼痛	腹痛	4 (2.7%)	3 (4.0%)
	背痛	1 (0.7%)	1 (1.3%)
	骨痛	0 (0.0%)	1 (1.3%)
肺/上呼吸道	气促	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	呼吸困难 (气短)	4 (2.7%)	1 (1.3%)
	肺炎	3 (2.0%)	0 (0.0%)
	其它	3 (2.0%)	1 (1.3%)

*与CTCAE术语无关的死亡

**消化道出血

分化型甲状腺癌研究中的不良反应

在一项双盲临床试验中，对416名患者安全性进行了评价，该试验入选了放射性碘（RAI）难治性、局部复发或转移的进行性分化型甲状腺癌患者，这些患者被随机分配接受索拉非尼 0.4g、每日两次（n=207），或对应的安慰剂（n=209），直到出现疾病进展或不可耐受的毒性。下文描述的数据反映的索拉非尼中位暴露时间为46周（范围为0.3 - 135）。接受索拉非尼治疗的患者中，50%为男性，而且该人群的中位年龄为63岁。

66%接受索拉非尼的患者因不良事件而中断给药，64%的患者减少剂量。14%的给予索拉非尼患者报告导致停药的药物相关不良反应，与之相比，给予安慰剂患者为1.4%。

表9显示了分化型甲状腺癌研究的双盲期内出现以下不良反应的患者百分比：索拉非尼治疗组中发生率高于安慰剂治疗组的不良反应。53%接受索拉非尼给药患者报告了CTCAE 3级不良反应，与之相比，接受安慰剂治疗患者为23%。12%接受索拉非尼给药患者报告了CTCAE 4级不良反应，与之相比，接受安慰剂治疗患者为7%。

表9：接受索拉非尼给药患者中报告的，且比安慰剂给药患者更常见的药物不良反应的发生率[组间差异 $\geq 5\%$ （所有分级）¹或 $\geq 2\%$ （3和4级）]

MedDRA主要系统器官分类 & 首选术语	索拉非尼 N = 207		安慰剂 N = 209	
	所有分级 (%)	3和4级 (%)	所有分级 (%)	3和4级 (%)
胃肠道疾病				

腹泻	68	6	15	1
恶心	21	0	12	0
腹痛 ²	20	1	7	1
便秘	16	0	8	0.5
口炎 ³	24	2	3	0
呕吐	11	0.5	6	0
口腔疼痛 ⁴	14	0	3	0
全身疾病和给药部位状况				
乏力	41	5	20	1
虚弱	12	0	7	0
发热	11	1	5	0
实验室检查				
体重减轻	49	6	14	1
代谢和营养疾病				
食欲下降	30	2	5	0
各种肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肢体疼痛	15	1	7	0
肌肉痉挛	10	0	3	0
良性、恶性和性质不明的肿瘤				
皮肤鳞状细胞癌	3	3	0	0
神经系统疾病				
头痛	17	0	6	0
味觉障碍	6	0	0	0
呼吸, 胸和纵隔疾病				
发声困难	13	0.5	3	0
鼻衄	7	0	1	0
皮肤和皮下组织疾病				
PPES ⁵	69	19	8	0
脱发	67	0	8	0
皮疹	35	5	7	0
瘙痒	20	0.5	11	0
皮肤干燥	13	0.5	5	0
红斑	10	0	0.5	0
皮肤角化症	7	0	0	0
血管疾病				
高血压 ⁶	41	10	12	2
1 国立癌症研究所常见毒性反应术语3.0版				
2 包括以下术语: 腹痛、腹部不适、肝痛、食管痛、食管不适、下腹痛、上腹痛、腹部触痛、腹部僵硬				
3 包括以下术语: 口炎、口疮性口炎、口腔溃疡、粘膜炎症				
4 包括以下术语: 口腔疼痛、口咽不适感、舌炎、灼口综合征、舌痛				
5 掌跖红肿疼痛综合征(手足皮肤反应)				

6 包括以下术语：高血压、血压升高、收缩压升高

实验室检查异常

在本说明书的其他地方对促甲状腺素 (TSH) 水平升高进行了讨论见【注意事项】。对于以下实验室检查异常，与安慰剂治疗患者相比，索拉非尼治疗分化型甲状腺癌患者的相对升高与肾细胞癌 (RCC) 和肝细胞癌 (HCC) 研究中观察到的结果相似：脂肪酶、淀粉酶、低钾血症、低磷血症、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、贫血和血小板减少[见【不良反应】]。

分别有 59% 和 54% 的索拉非尼治疗患者出现血清 ALT 和 AST 升高，与之相比，分别有 24% 和 15% 的安慰剂治疗患者出现血清 ALT 和 AST 升高。在索拉非尼治疗的患者中，分别有 4% 和 2% 出现高级别 (≥ 3 级) ALT 和 AST 升高，而安慰剂治疗患者中，未出现这些异常。

与肾细胞癌 (RCC) 或肝细胞癌 (HCC) 患者相比，在分化型甲状腺癌患者中，低钙血症的发生频率和严重程度更高，尤其是有甲状旁腺功能减退症病史的患者。低钙血症在接受索拉非尼治疗的分化型甲状腺癌患者中的发生率为 36% (10% ≥ 3 级)，在安慰剂治疗患者中的发生率为 11% (3% ≥ 3 级)。在分化型甲状腺癌研究中，应每月监测一次血清钙水平。

【禁忌】

对索拉非尼或本品任一非活性成分有严重过敏症状的患者禁用。

索拉非尼与紫杉醇和卡铂联合方案禁用于鳞状细胞肺癌 (见【注意事项】)。

【注意事项】

索拉非尼必须在有使用经验的医生指导下服用。

目前缺乏在晚期肝细胞癌患者中索拉非尼与介入治疗如 TACE 比较的随机对照临床研究数据，因此尚不能明确索拉非尼相对介入治疗的优势，也不能明确对既往接受过介入治疗后患者使用索拉非尼是否有益。建议医生根据患者具体情况综合考虑，选择适宜治疗手段。

妊娠：育龄妇女在治疗期间应注意避孕。应告知育龄妇女患者，药物对胎儿可能产生的危害，包括严重畸形 (致畸性)，发育障碍和胎儿死亡 (胚胎毒性)。孕期应避免应用索拉非尼。只有在治疗收益超过对胎儿产生的可能危害时，才能应用于妊娠妇女。

基于索拉非尼对多种激酶抑制的机理和动物实验中索拉非尼明显低于临床剂量暴露时出现的多种不良反应，从而推测孕妇服用索拉非尼会危害胎儿。

哺乳期妇女在索拉非尼的治疗期间应停止哺乳。

皮肤毒性：手足皮肤反应和皮疹是服用索拉非尼最常见的不良反应。皮疹和手足皮肤反应通常多为 NCICTCAE 1 到 2 级，且多于开始服用索拉非尼后的 6 周内出现。对皮肤毒性反应的处理包括局部用药以减轻症状，暂时性停药或/和对索拉非尼进行剂量调整。对于皮肤毒性严重或反应持久的患者需要永久停用索拉非尼。

高血压：服用索拉非尼的患者高血压的发病率会增加。高血压多为轻到中度，多在开始服药后的早期阶段就出现，用常规的降压药物即可控制。应定期监控血压，如有需要则按照标准治疗方案进行治疗。对应用降压药物后仍严重或持续的高血压或出现高血压危象的患者需考虑永久停用索拉非尼。

出血：服用索拉非尼治疗后可能增加出血机会。严重出血并不常见。一旦出血需

治疗，建议考虑永久停用索拉非尼（见【不良反应】）。由于存在潜在的出血风险，分化型甲状腺癌患者在服用索拉非尼治疗前，气管、支气管、食管浸润应进行局部治疗。

华法林：部分同时服用索拉非尼和华法林治疗的患者偶发出血或INR升高。对合用华法林的患者应定期监测凝血酶原时间的改变、INR值并注意临床出血迹象。

伤口愈合并发症：服用索拉非尼对伤口愈合的影响未进行正式的研究。需要做大手术的患者建议暂停索拉非尼，手术后患者何时再应用索拉非尼的临床经验有限，因此决定患者再次服用前应先临床考虑，确保伤口愈合。

心肌缺血和/或心肌梗死：在试验11213中，治疗相关的心肌缺血/心肌梗死在索拉非尼组的发生率（4.9%）高于安慰剂组（0.4%）。在试验100554中，治疗相关的心肌缺血/心肌梗死在索拉非尼组的发生率为2.7%，在安慰剂组的发生率为1.3%。不稳定的冠心病患者和近期的心肌梗死患者没有入组这两项试验。对于发生心肌缺血和/或心肌梗死的患者应该考虑暂时或永久停用索拉非尼的治疗。

QT间期延长：索拉非尼可延长QT/QTc间期，可致室性心律失常风险增加。一项临床药理学研究中，对31名患者进行了基线（治疗前）和治疗后QT/QTc测定。经过一个28天的治疗周期，在索拉非尼体内浓度最高的时刻，与安慰剂治疗的基线相比，QTcB被延长了 4 ± 19 msec，而QTcF被延长了 9 ± 18 msec。在治疗后进行的心电图（ECG）监测中，没有任何患者出现QTcB或QTcF大于500msec。因此，对患有或可能发展为QTc间期延长的患者（例如先天性QT延长综合征的患者，以蒽环类抗生素高累积剂量治疗的患者，服用抗心律失常药物或其他导致QT延长药物，电解质紊乱如低钾血症、低钙血症或低镁血症的患者）应谨慎使用索拉非尼。当上述患者使用索拉非尼时，应考虑定期监测治疗期心电图和电解质（镁、钾、钙）。

胃肠道穿孔：胃肠道穿孔较为少见。在服用索拉非尼的患者中报告出现胃肠道穿孔的不足1%。在一些病例中，胃肠道穿孔和腹腔内肿瘤无关。应停止本品治疗（见【不良反应】）。

肝损害：没有重度肝损害患者（Child-PughC级）服用索拉非尼的研究资料。由于索拉非尼主要是经肝脏消除，其在肝功能严重受损的患者中的暴露量会升高。

低钙血症：使用索拉非尼治疗分化型甲状腺癌患者时，建议密切监测血钙水平。在临床试验中，相对肾细胞癌或肝细胞癌患者，分化型甲状腺癌患者的低钙血症更频繁和更严重，尤其是具有甲状旁腺功能减退症病史的患者（见【不良反应】）。

分化型甲状腺癌的促甲状腺激素（TSH）抑制：在分化型甲状腺癌的临床试验中，索拉非尼治疗的患者中观察到TSH水平增加超过0.5mU/L。使用索拉非尼治疗分化型甲状腺癌患者时，建议密切监测TSH水平。

索拉非尼联合紫杉醇和卡铂用于鳞状细胞肺癌导致死亡率增加：两项在未经化疗的IIIB-IV非小细胞肺癌患者中开展的随机对照临床试验亚组分析结果显示，鳞状细胞癌患者的联合给药组相对单独化疗组出现更高的死亡率（与紫杉醇/卡铂组比较的相对风险比：HR=1.81，95% CI 1.19-2.74；与吉西他滨/顺铂组比较的相对风险比：HR 1.22，95% CI 0.82-1.80）。索拉非尼与紫杉醇和卡铂联合方案禁用于鳞状细胞肺癌。不推荐索拉非尼与吉西他滨和顺铂联合方面用于鳞状细胞肺癌。尚未确立索拉非尼在非小细胞肺癌的安全有效性。

药物-药物相互作用：

UGT1A1途径：建议索拉非尼和通过UGT1A1途径代谢/清除的药物（如伊立替康）联

合应用时，需谨慎（见【药物相互作用】）。

多西他赛：既往研究结果显示，多西他赛（75mg/m²或100mg/m²）与索拉非尼（0.2g或0.4g每日两次给药）联合应用时（索拉非尼在多西他赛用药前后停用三天），可导致多西他赛的AUC增加36%-80%。建议本品与多西他赛联合应用时，需谨慎（见【药物相互作用】）。

新霉素：与新霉素联用时可导致索拉非尼生物利用度下降（见【药物相互作用】）。

对驾驶和机器操作的影响：目前尚无索拉非尼对驾驶和机器操作的影响的研究。没有证据显示索拉非尼会影响驾驶和机器操作能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠期妇女服用索拉非尼的充分、严格的对照研究。动物实验表明药物存在生殖毒性包括致畸性。索拉非尼和其代谢产物可通过大鼠的胎盘屏障，推测索拉非尼可抑制胎儿的血管生成。

育龄妇女在治疗期间应注意避孕。应告知育龄妇女患者，药物对胎儿可能产生的危害，包括严重畸形（致畸性），发育障碍和胎儿死亡（胚胎毒性）。

孕期避免应用索拉非尼。只有在治疗收益超过对胎儿产生的可能危害时，才应用于妊娠妇女（见【注意事项】）。

育龄妇女

动物实验表明索拉非尼具有致畸性和胚胎毒性。治疗期间和治疗结束至少2周内应采用足够的避孕措施。

哺乳

目前尚未知索拉非尼是否可分泌到人类乳汁中。动物实验表明索拉非尼和/或其代谢产物可分泌到乳汁中。由于很多药物通过乳汁分泌，并且索拉非尼对婴儿的作用尚未研究，因此妇女在该药治疗期间应停止哺乳。

生殖能力

动物实验结果表明索拉非尼可损害男性和女性的生殖能力。

【儿童用药】

尚无儿童患者应用索拉非尼的安全性和有效性资料。

【老年用药】

不需根据患者的年龄（65岁以上）、性别或体重调整剂量。

【药物相互作用】

CYP3A4诱导剂：利福平与索拉非尼持续联合应用可导致索拉非尼的AUC平均减少37%。其他CYP3A4诱导剂（如贯叶连翘或贯叶金丝桃，俗称圣约翰草；苯妥英；卡马西平；苯巴比妥和地塞米松等）可能加快索拉非尼的代谢，因而降低索拉非尼的药物浓度。

CYP3A4抑制剂：酮康唑是CYP3A4的强抑制剂，健康男性志愿者连续7天服用酮康唑（1次/日），同时口服索拉非尼单剂量每日50mg，索拉非尼的平均AUC并未改变。所以CYP3A4抑制剂与索拉非尼在临床药代动力学方面不太可能存在相互作用。

CYP2C9底物：华法林是CYP2C9的底物，通过比较服用索拉非尼和安慰剂的患者来

评估索拉非尼对华法林的影响。与安慰剂组相比，索拉非尼合用华法林的患者的平均PT-INR值并未改变。但患者合用华法林时应定期监测INR值（见【注意事项】）。

CYP同工酶选择性底物：咪达唑仑、右美沙芬和奥美拉唑分别为细胞色素CYP3A4、CYP2D6和CYP2C19的底物。索拉非尼与上述三种药物联合应用4周末改变它们的暴露量。这表明对于这些细胞色素P450的同工酶，索拉非尼既不是抑制剂也不是诱导剂。在一项临床试验中，本品与紫杉醇联合用药导致6-羟基紫杉醇（由CYP2C8代谢的紫杉醇活性代谢物）体内暴露量的增加，而不是下降。这些数据表明本品可能不是CYP2C8的体内抑制剂。另一项临床研究中，本品与环磷酰胺联合用药导致环磷酰胺暴露量小幅降低，但4-OH环磷酰胺（由CYP2B6初步代谢的环磷酰胺活性代谢物）的全身暴露量并不降低，这些数据表明本品可能不是CYP2B6的体内抑制剂。

合用其他抗肿瘤药物：临床试验中，索拉非尼和其他常规剂量的抗肿瘤药物进行了联合应用，包括吉西他滨，顺铂，奥沙利铂，紫杉醇，卡铂，卡培他滨，阿霉素，多西他赛，伊立替康和环磷酰胺。索拉非尼不会对吉西他滨，顺铂，卡铂，奥沙利铂或环磷酰胺的药物代谢产生临床相关影响。

紫杉醇/卡铂：紫杉醇（225mg/m²）及卡铂（AUC=6）伴随本品（每日两次，每次≤0.4g）使用时（在使用紫杉醇/卡铂前后，停用本品3天），不会对紫杉醇的药代动力学造成显著影响。紫杉醇（225mg/m²，每3周1次）及卡铂（AUC=6）联合本品（0.4g，每日两次，不间断本品给药）使用时，致使索拉非尼体内暴露量增加47%，紫杉醇体内暴露量增加29%，6-羟基紫杉醇体内暴露量增加50%。但未对卡铂的药代动力学造成影响。这些数据表明，当紫杉醇和卡铂伴随本品（在使用紫杉醇/卡铂前后，停用本品3天）使用时不需对剂量进行调整；而在合用并且本品未停药的情况下，本品和紫杉醇体内暴露量增高的临床意义尚未知。

卡培他滨：卡培他滨（750mg/m²-1050mg/m²，每日2次，每21天为周期，于第1天-14天给药）联合本品（0.2g或0.4g，每天2次，不间断给药）给药时，没有导致本品体内暴露量的显著改变，但卡培他滨体内暴露量增加15%-50%，5-FU的体内暴露量增加0%-52%。卡培他滨和5-FU体内暴露量轻度至中度的增加，其临床意义尚未知。

阿霉素/伊立替康：索拉非尼和阿霉素联合应用时可引起患者体内阿霉素的AUC值增加21%。由于伊立替康活性代谢产物SN-38通过UGT1A1酶途径进一步代谢，索拉非尼和伊立替康合用导致SN-38的AUC值增加67%-120%，同时伊立替康的AUC值增加26%-42%。与此相关的临床意义尚未知。（见【注意事项】）。

多西他赛：多西他赛（75mg/m²或100mg/m²，每21天一次）与索拉非尼（在21天的治疗周期中，从第2天到第19天，0.2g或0.4g每日两次给药）联合应用时（索拉非尼在多西他赛用药前后停用三天），导致多西他赛的AUC值增加36%-80%，C_{max}增加16%-32%。建议本品与多西他赛联合应用时，需谨慎。（见【注意事项】）。

与其他抗生素联用：

新霉素：新霉素是一种用于根除消化道菌丛的非全身吸收抗生素，它通过影响索拉非尼的肝肠循环（见药代动力学，代谢与清除）致索拉非尼的暴露量下降。健康志愿者中，接受5天新霉素治疗后，索拉非尼的平均生物利用度下降了54%。这种下降的临床意义尚不清楚。尚未对其他抗生素的效应进行研究，抗生素致索拉非尼暴露量下降效应很可能与其削弱葡萄糖醛酸糖苷酶活性有关。

与质子泵抑制剂联用：

奥美拉唑：与奥美拉唑联用不会影响索拉非尼的药代动力学，不需要调整索拉非

尼的药物剂量。

【药物过量】

尚无索拉非尼服用过量的特殊治疗措施。

索拉非尼的最高剂量为每次0.8g，每日两次，在此剂量下所观察到的主要不良反应为腹泻和皮肤毒副反应。

如怀疑服用过量，则应停药并对患者进行相应的支持治疗。

【药理毒理】

药理作用

索拉非尼是多种激酶抑制剂

体外试验显示它可抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成作用。索拉非尼抑制肿瘤细胞的靶部位CRAF, BRAF, V600EBRAF, c-Kit, FLT-3和肿瘤血管靶部位的CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β 。RAF激酶是丝氨酸/苏氨酸激酶，而c-Kit, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β 为酪氨酸激酶，这些激酶作用于肿瘤细胞信号通路、血管生成和凋亡。

体内试验显示，在多种人癌移植裸鼠模型中，如人肝细胞癌、肾细胞癌中，可抑制肿瘤生长和血管生成。

毒理研究

通过小鼠、大鼠、犬和兔评价了索拉非尼的临床前安全性。

重复剂量毒性试验显示不同器官轻度至中度的改变（退化和再生）。

幼年和发育期犬多次给药后可观察到对骨和牙齿的影响，包括索拉非尼剂量达600mg/m²体表面积时（相当于临床推荐剂量500mg/m²体表面积的1.2倍）股骨骺板不规则增厚，此生长板附近骨髓细胞减少（0.2g/m²/天）和牙质成分的改变（600mg/m²/天）。在成年犬未发现类似情况。

致突变性：以哺乳动物细胞（中国仓鼠卵巢）进行了体外染色体畸变试验，索拉非尼在代谢激活时具遗传毒性。生产过程中某一中间体的体外细胞遗传学试验（Ames试验）结果为阳性，药品中其限度控制在0.15%以下。Ames试验和小鼠体内微核试验表明索拉非尼不具有遗传毒性（受试药物中此中间体含量为0.34%）。

致癌性：未进行索拉非尼的致癌性试验。

生殖毒性：未进行特异性动物生育力试验。重复用药毒性试验观察到动物的生殖器官改变，因此可预见药物对雄性和雌性生育力的损害。典型的改变包括大鼠睾丸、副睾、前列腺和精囊的退化和阻滞。当索拉非尼的日剂量达到150mg/m²体表面积（相当于临床推荐剂量500mg/m²体表面积时的0.3倍）时，这些效应比较明显。当剂量达到30mg/m²/日时，在雌性大鼠的卵巢中可观察到黄体中心性坏死和卵泡发育停滞。对试验犬，当剂量达到600mg/m²/日时，出现生精管退化；当剂量达到1200mg/m²/日时，出现精液减少。

大鼠、兔应用索拉非尼出现胚胎毒性、致畸性，包括母体和胎儿的体重减轻，流产机率增加，外表和内脏畸形增多。大鼠和兔口服剂量分别为6mg/m²/天、36mg/m²/天时观察到对胎儿的不良后果。

【药代动力学】

与口服溶液相比，服用索拉非尼片剂平均相对生物利用度为38%~49%。

索拉非尼的清除半衰期约为25-48小时。与单剂量给药相比，重复给药7天可达到2.5-7倍的蓄积。

给药7天后，索拉非尼血药浓度达到稳态，平均血药浓度峰谷比小于2。

吸收分布

索拉非尼口服后约3小时达到最高血药浓度。中度脂肪饮食与禁食状态下的生物利用度相似。高脂饮食时，索拉非尼的生物利用度较禁食状态时降低29%。

当口服剂量超过0.4g每日两次时，平均C_{max}和AUC的升高不成线性关系。

在体外，索拉非尼与人血浆蛋白结合率为99.5%。

代谢和清除

索拉非尼主要在肝脏内通过CYP3A4介导的氧化作用代谢，除此之外，还有通过UGT1A9介导的葡萄糖醛酸化作用代谢。索拉非尼结合物可由消化道细菌的葡萄糖醛酸糖苷酶分解，这使得索拉非尼的非结合成分可以被重新吸收。新霉素与索拉非尼联用时会干扰此过程，使得索拉非尼的平均生物利用度下降54%。

血药浓度达到稳态时，索拉非尼在血浆中约占全部血液分析物70%-85%的比例。索拉非尼有8个已知代谢产物，其中5个在血浆中被检出。索拉非尼在血浆中的主要循环代谢产物为吡啶类-N-氧化物。体外试验表明，该物质的效能与索拉非尼相似，它包含了稳态血浆中约9%-16%的血液分析物。

口服100mg索拉非尼（溶液剂）后，96%的药物在14天内被消除，其中77%通过粪便排泄，19%以糖苷酸化代谢产物的形式通过尿液排泄。有51%的原形药物随粪便排泄，尿液中未发现原形药物。

酶抑制性试验

人肝微粒体试验表明索拉非尼竞争性地抑制CYP2C19，CYP2D6和CYP3A4。当咪达唑仑，右美沙芬，奥美拉唑（分别是细胞色素CYP3A4，CYP2D6，CYP2C19的底物）临床联合用药时，接着本品给药4周并不改变这些药物的体内暴露量。这表明本品既不是这些细胞色素P450同工酶的抑制剂也不是诱导剂。

体外数据表明，索拉非尼通过UGT1A1和UGT1A9通路抑制糖苷酸代谢。当本品与伊立替康（其活性代谢物SN-38可通过UGT1A1通路进一步代谢）临床联合用药时，可导致SN-38的AUC增加67%-120%。当这些药物和索拉非尼合用时，可能会增加UGT1A1和UGT1A9的代谢底物的暴露浓度。

体外试验显示索拉非尼抑制CYP2B6和CYP2C8，K_i值分别是6和1-2μM。本品与紫杉醇联合用药导致6-羟基紫杉醇（由CYP2C8代谢的紫杉醇活性代谢物）体内暴露量的增加，而不是下降。这些数据表明本品可能不是CYP2C8的体内抑制剂。

人肝微粒体试验表明索拉非尼竞争性地抑制CYP2C9，其K_i值为7-8μM。通过患者（索拉非尼组和安慰剂组）合用华法林来评价索拉非尼对CYP2C9底物的潜在作用，索拉非尼组患者的PT-INR相对于基线的平均变化并不高于安慰剂组。该结果表明索拉非尼并非CYP2C9的体内抑制剂。本品与环磷酰胺联合用药导致环磷酰胺暴露量小幅降低，但4-OH环磷酰胺（由CYP2B6初步代谢的环磷酰胺活性代谢物）的全身暴露量并不降低，这些数据表明本品可能不是CYP2B6的体内抑制剂。

CYP3A4抑制剂

酮康唑是CYP3A4的强抑制剂，健康男性志愿者使用酮康唑每日一次，每次0.4g，连续7天，同时口服索拉非尼单剂量每日50mg，索拉非尼的平均血药浓度并未改变。所以，索拉非尼与CYP3A4抑制剂不可能具有临床药代动力学相互作用。

CYP酶诱导剂

使用索拉非尼处理培养的人肝细胞后，CYP1A2和CYP3A4的活性没有改变。这表明索拉非尼不大可能是CYP1A2和CYP3A4的诱导剂。临床上连续同时给予索拉非尼和利福平导致索拉非尼AUC值平均下降37%。其他CYP3A4酶活化诱导剂（例如贯叶金丝桃，俗称为圣约翰草，苯妥因，卡马西平，苯巴比妥和地塞米松）也可能增加索拉非尼的代谢，于是降低索拉非尼的浓度。

与其他抗肿瘤药联用

临床试验中，索拉非尼和其他常规剂量的抗肿瘤药物进行了联合应用，包括吉西他滨，顺铂，奥沙利铂，紫杉醇，卡铂，卡培他滨，阿霉素，多西他赛，伊立替康和环磷酰胺。索拉非尼不会对吉西他滨，顺铂，卡铂，奥沙利铂或环磷酰胺的药物代谢产生临床相关的影响。

紫杉醇（225mg/m²）及卡铂（AUC=6）伴随本品（每日两次，每次≤0.4g）使用时（在使用紫杉醇/卡铂前后，停用本品3天），不会对紫杉醇的药代动力学造成显著影响。紫杉醇（225mg/m²，每3周1次）及卡铂（AUC=6）联合本品（0.4g，每日两次，不间断本品给药）使用时，致使索拉非尼体内暴露量增加47%，紫杉醇体内暴露量增加29%，6-羟基紫杉醇体内暴露量增加50%。不会对卡铂的药代动力学造成影响。这些数据表明，当紫杉醇和卡铂伴随本品（在使用紫杉醇/卡铂前后，停用本品3天）使用时不需对剂量进行调整；而合用时“且”本品未停药的情况下，本品和紫杉醇体内暴露量增高对临床的意义尚未知。

卡培他滨（750mg/m²—1050mg/m²，每日2次，每21天为周期，于第1天—14天给药）联合本品（0.2或0.4g，每天2次，不间断给药）给药时，没有导致本品体内暴露量的显著改变，但卡培他滨体内暴露量有15%-50%的增加，5-FU的体内暴露量有0%—52%的增加。卡培他滨和5-FU体内暴露量轻度至中度的增加，其临床意义尚未知。

索拉非尼和阿霉素联合应用时可引起患者体内阿霉素的AUC值增加21%。索拉非尼和伊立替康合用时，由于伊立替康活性代谢产物SN-38通过UGT1A1酶途径进一步代谢，两者合用导致SN-38的AUC升高67%—120%，同时伊立替康的AUC值升高26%—42%。与此相关的临床意义尚未知。

多西他赛（75mg/m²或100mg/m²，每21天一次）与索拉非尼（在21天的治疗周期中，从第2天到第19天，0.2g或0.4g每日两次给药）联合应用时（索拉非尼在多西紫杉醇用药时停用三天），可导致多西紫杉醇的AUC增加36%—80%，C_{max}提高16%—32%。建议本品与多西紫杉醇联合应用时，需谨慎。

与其他抗生素联用

新霉素是一种用于根除消化道菌丛的非全身吸收抗生素，它通过影响索拉非尼的肝肠循环（见药代动力学，代谢与清除）致索拉非尼的暴露量下降。健康志愿者接受5天新霉素治疗后，索拉非尼的平均生物利用度下降了54%，其临床意义尚不清楚。目前，尚未对其他抗生素的效应进行研究，抗生素致索拉非尼暴露量下降效应很可能与其削弱葡萄糖醛酸糖苷酶活性有关。

与质子泵抑制剂联用

奥美拉唑

与奥美拉唑联用不会影响索拉非尼的药代动力学，不需要调整索拉非尼的药物剂量。

特殊人群的药代动力学

老年人（65岁以上）、性别

人口数据资料显示不需根据患者的年龄或性别调整剂量。

儿童患者

尚无儿童患者的药代动力学数据。

肝损害患者

索拉非尼主要由肝脏清除。

轻度（Child-PughA）或中度（Child-PughB）肝癌患者肝损害患者的药物暴露与无肝功能损害患者的暴露范围一致。暴露量位于无肝损害患者的变化范围内。索拉非尼在Child-PughA和Child-PughB的非肝癌患者中的药物代谢与健康志愿者相似。重度肝损害患者（Child-PughC）应用索拉非尼的药代动力学研究尚未进行。

肾损害患者

在一项临床药理学研究中，在正常肾功能患者、轻度肾功能损害（CrCL50-80ml/min）患者、中度肾功能损害（CrCL30-50ml/min）患者和不需要透析的重度肾功能损害（CrCL<30ml/min）患者（n=8/组）中，对索拉非尼（单剂量0.4g）的药代动力学进行了评价。索拉非尼的药代动力学未受到肾功能减低的影响。对于轻度、中度或不需要透析的重度肾功能损害患者不需要调整剂量。

种族

试验11559的药代动力学分析结果显示：索拉非尼血药浓度-时间曲线吸收较慢、消除相时间长，药时曲线相对平缓。索拉非尼及其代谢产物的药动学参数有显著的个体差异。本研究中，台湾和大陆人群索拉非尼的C_{max}和AUC(0-12h)与日本人的数值相似，这些组别间测定到的数据范围有很大部分的重合。

试验11849的药代动力学分析（24例）与之前的几个研究结果相似，稳态的血浆浓度在用药7日时达到，并在治疗期间相对稳定。药物代谢数据与日本的研究（试验10875）一致，索拉非尼C_{max, ss}及AUC_{ss}分别在3-4mg/L和30·mgh/L。每种代谢物的相对数量与日本、白种人的结果也是一致的。中国患者的索拉非尼药代动力学与其他研究人群的是相似的。

试验12162是在健康志愿者中进行一项药代动力学研究，主要目的是比较索拉非尼在高加索人和亚洲人中的暴露情况。在对照的条件下，对健康的、年龄相当的受试者在禁食的状态下给药，且不伴随可能导致药动学干扰的联合用药。日本受试者和中国受试者代表亚洲人种入组该试验。研究共入组了40名日本人、38名中国人和40名高加索人。研究数据表明，索拉非尼在亚洲受试者中的暴露量(AUC)比高加索受试者低30%。与高加索受试者相比，日本受试者血浆中索拉非尼AUC的几何平均值低25%，中国受试者低35%。该研究中观察到的日本受试者与高加索受试者的差异(25%)低于此前报告的数值(45%)。日本受试者与高加索受试者的平均C_{max}间没有显著差异，中国受试者的平均C_{max}比高加索受试者低16%。

在单剂量药动学人种间比较和稳态药动学人种间比较的过程中观察到的药代动力学差异与群体药代动力学评估情况一致。使用在癌症患者中进行的七项单药I期临床研究的数据和来源于健康受试者的支持性数据建立了索拉非尼的群体药代动力学模型。在主要分析数据集中，高加索受试者占大多数（64.7%，n=191），其次是亚洲人21.4%（日本人）。群体药动学分析（专门关注人种差异）的结果显示，日本患者的暴露量比高加索患者低28.9%。然而，根据最终建立的模型模拟出的亚洲人和高加索人的药-时曲线有重叠，提示两个人种的药代动力学差异可能不具有临床显著性。

由于患者间存在高度的药代动力学个体差异,而且亚洲人和高加索人的AUC和C_{max}数值存在高度重叠,考虑到亚洲肾细胞癌患者和高加索肾细胞癌患者相似的有效性和安全性数据,有关索拉非尼全身暴露量的微小的表观差异可能不具有临床意义。

【贮藏】

25℃以下密封保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片,药用铝箔
10片/板×3板/盒,10片/板×4板/盒,10片/板×6板/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

【批准文号】

【药品上市许可持有人】

名称:重庆药友制药有限责任公司

注册地址:重庆市渝北区人和镇星光大道100号

【生产企业】

企业名称:重庆药友制药有限责任公司

生产地址:重庆市渝北区人和镇星光大道100号

邮政编码:401121

电话号码:(023)67518018

传真号码:(023)67527018

网 址:www.yaopharma.com