

Rx

## NIBINASE

(Viên nang cứng Sunitinib 12,5 mg / 25 mg / 50 mg)

### Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*

### THUỐC ĐỘC

## 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

### NIBINASE 12.5 MG

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa:

Sunitinib malat tương đương với Sunitinib 12,5 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, croscarmellose natri, povidon, magnesi stearat, vỏ nang cứng cỡ số 4 (oxid sắt đỏ, titan dioxid, gelatin).

### NIBINASE 25 MG

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa:

Sunitinib malat tương đương với Sunitinib 25 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, croscarmellose natri, povidon, magnesi stearat, vỏ nang cứng cỡ số 3 (oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxid, gelatin).

### NIBINASE 50 MG

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nang cứng chứa:

Sunitinib malat tương đương với Sunitinib 50 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, croscarmellose natri, povidon, magnesi stearat, vỏ nang cứng cỡ số 1 (oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxid, gelatin).

## 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả dạng bào chế:

**NIBINASE 12.5 MG :** Viên nang cứng cỡ số 4 có nắp và thân nang màu nâu đỏ, có in "RM53" trên nắp và thân nang bằng mực màu trắng, bên trong chứa bột màu vàng đến cam.

**NIBINASE 25 MG :** Viên nang cứng cỡ số 3 có nắp màu caramel và thân nang màu nâu đỏ, có in "RM54" trên nắp và thân nang bằng mực màu trắng, bên trong chứa bột màu vàng đến cam.

**NIBINASE 50 MG :** Viên nang cứng cỡ số 1 có nắp và thân nang màu caramel, có in "RM56" trên nắp và thân nang bằng mực màu trắng, bên trong chứa bột màu vàng đến cam.

### **3. CHỈ ĐỊNH**

#### **Khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST)**

Sunitinib được chỉ định điều trị khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST: gastrointestinal stromal tumor) sau khi thất bại trong việc điều trị bằng imatinib mesylat do bị đề kháng hoặc không dung nạp.

#### **Ung thư biểu mô tế bào thận di căn (MRCC)**

Sunitinib được chỉ định điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (MRCC – metastatic renal cell carcinoma) ở những bệnh nhân chưa được dùng thuốc.

Sunitinib được chỉ định điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (MRCC) sau khi thất bại điều trị với cytokin.

### **4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**

Việc điều trị bằng sunitinib nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị bằng các thuốc kháng ung thư.

#### **Liều lượng:**

Liều khuyến cáo của sunitinib là uống một lần duy nhất 50 mg mỗi ngày, dùng trong 4 tuần liên tiếp, sau đó là thời gian nghỉ 2 tuần (thời gian biểu 4/2) để tạo thành chu kỳ trọn vẹn 6 tuần.

#### **Điều chỉnh liều**

##### *Độ an toàn và khả năng dung nạp*

Thay đổi liều theo gia số 12,5 mg được áp dụng căn cứ vào độ an toàn và khả năng dung nạp của từng người. Liều hàng ngày không được vượt quá 75 mg hoặc giảm xuống dưới 25 mg.

Có thể phải dùng liều dựa theo độ an toàn và khả năng dung nạp của từng người.

##### *Ức chế/cảm ứng CYP3A4*

Nên tránh sử dụng đồng thời sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, thì liều sunitinib cần tăng theo gia số 12,5 mg cho đến liều tối đa là 87,5 mg mỗi ngày, dựa trên cơ sở theo dõi cẩn thận về khả năng dung nạp thuốc.

Cần tránh phối hợp sunitinib với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol. Nếu không thể tránh phối hợp, có thể cần giảm liều sunitinib theo gia số cho đến liều tối thiểu mỗi ngày là 37,5 mg.

Khuyến cáo khi cần dùng thuốc khác cùng với sunitinib, nên chọn thuốc không có hoặc có rất ít khả năng gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4.

### **Các đối tượng đặc biệt**

#### ***Trẻ em***

Tính an toàn và hiệu quả của sunitinib ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

#### ***Người cao tuổi***

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Có khoảng 34% số đối tượng trong các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib là từ 65 tuổi trở lên. Không nhận thấy sự khác biệt đáng kể nào về tính an toàn và hiệu quả của thuốc giữa bệnh nhân trẻ tuổi và bệnh nhân cao tuổi.

#### ***Suy gan***

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi dùng sunitinib cho bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc trung bình (Child-Pugh B). Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng sunitinib ở những đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh C).

#### ***Suy thận***

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu khi dùng sunitinib cho bệnh nhân suy thận (nhẹ - nặng) hoặc bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang phải thẩm tách máu. Việc điều chỉnh liều dùng tiếp theo cần dựa trên tính an toàn và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

### **Cách dùng**

Viên nang Nibinase được dùng bằng đường uống. Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Khi quên không uống một liều, bệnh nhân không được uống liều bổ sung. Bệnh nhân cần dùng liều thông thường đã được chỉ định vào ngày hôm sau.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Nên tránh sử dụng đồng thời với chất cảm ứng mạnh CYP3A4 do có thể làm giảm nồng độ sunitinib trong huyết tương.

Nên tránh sử dụng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 do có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương.

### **Rối loạn da và mô**

Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc mất sắc tố da hoặc tóc có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng sunitinib. Những ảnh hưởng trên da khác có thể bao gồm khô, dày hoặc nứt da, giộp da hoặc có khi phát ban ở lòng bàn tay và lòng bàn chân.

Các phản ứng trên không tích lũy, có thể hồi phục và thường không cần ngừng điều trị. Các trường hợp viêm da mủ hoại thư, thường có thể phục hồi sau khi ngừng sunitinib, đã được báo cáo. Các trường hợp phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo, bao gồm các trường hợp hồng ban đa dạng (EM), các trường hợp gợi ý hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), trong đó có một số trường hợp tử vong. Nếu có các dấu hiệu và triệu chứng của SJS, TEN hoặc EM (như phát ban da ngày càng nặng thường kèm với giộp da hoặc tổn thương niêm mạc), cần ngừng điều trị bằng sunitinib. Nếu chẩn đoán xác định SJS hoặc TEN, không được bắt đầu điều trị lại. Ở một số trường hợp nghi ngờ EM, bệnh nhân dung nạp thuốc khi dùng lại sunitinib với liều thấp hơn sau khi hồi phục khỏi các phản ứng ngoại ý; một số bệnh nhân trong số này cũng dùng đồng thời thuốc corticosteroid hoặc kháng histamin.

#### Xuất huyết và chảy máu khối u

Các biến cố xuất huyết, một số gây tử vong, đã được báo cáo với sunitinib bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa, hô hấp, tiết niệu và não.

Đánh giá thường quy các biến cố chảy máu bao gồm đếm tế bào máu toàn phần và khám lâm sàng.

Chảy máu cam là phản ứng ngoại ý về xuất huyết thường gặp nhất và được báo cáo ở khoảng phân nửa số bệnh nhân có khối u rắn gặp biến cố ngoại ý liên quan đến xuất huyết. Một số biến cố chảy máu cam được báo cáo là trầm trọng nhưng rất hiếm trường hợp gây tử vong.

Các biến cố xuất huyết khối u, một số liên quan đến hoại tử khối u, đã được báo cáo. Trong đó, một số biến cố xuất huyết gây tử vong.

Xuất huyết khối u có thể xuất hiện đột ngột, và trong trường hợp khối u ở phổi có thể biểu hiện bằng ho ra máu hoặc xuất huyết phổi trầm trọng và đe dọa tính mạng. Các trường hợp xuất huyết phổi, một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib để điều trị MRCC, GIST và ung thư phổi. Sunitinib không được phê duyệt để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi.

Bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu (như warfarin, acenocoumarol) có thể được giám sát định kỳ bằng đếm tế bào máu toàn phần (tiểu cầu), các yếu tố đông máu (PT/INR), và thăm khám lâm sàng.

#### Rối loạn đường tiêu hóa

Tiêu chảy, buồn nôn/nôn, đau bụng, khó tiêu và viêm miệng/đau miệng là những phản ứng ngoại ý trên đường tiêu hóa thường gặp nhất, viêm thực quản cũng đã được báo cáo.

Điều trị hỗ trợ đối với các phản ứng ngoại ý trên đường tiêu hóa có thể bao gồm thuốc chống nôn, chống tiêu chảy hoặc có đặc tính kháng acid.

Các biến chứng trên đường tiêu hóa nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong bao gồm thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị u ác tính trong ổ bụng được điều trị bằng sunitinib.

#### Tăng huyết áp

Tăng huyết áp có liên quan đến sunitinib, bao gồm tăng huyết áp trầm trọng (> 200 mmHg đối với huyết áp tâm thu hoặc 110 mmHg đối với huyết áp tâm trương). Bệnh nhân nên được tầm soát tăng huyết áp và kiểm soát phù hợp. Khuyến cáo tạm ngừng sunitinib ở những bệnh nhân tăng huyết áp trầm trọng mà không kiểm soát được bằng thuốc. Có thể điều trị lại khi tăng huyết áp đã được kiểm soát một cách thỏa đáng.

#### Rối loạn huyết học

Giảm số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối và giảm số lượng tiểu cầu đã được báo cáo có liên quan đến sunitinib. Các biến cố trên không tích lũy, có thể hồi phục được và thường không dẫn đến việc ngừng điều trị. Không có biến cố nào trong những biến cố này gây tử vong, nhưng biến cố hiếm gặp về huyết học gây tử vong bao gồm xuất huyết kèm giảm tiểu cầu và nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo.

Thiếu máu có thể xuất hiện sớm cũng như muộn trong suốt quá trình điều trị bằng sunitinib. Nên thực hiện đếm tế bào toàn phần tại thời điểm bắt đầu mỗi chu kỳ điều trị ở những bệnh nhân nhận sunitinib.

#### Rối loạn tim mạch

Các biến cố tim mạch, bao gồm suy tim, bệnh cơ tim, giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF) xuống dưới giới hạn dưới của mức bình thường, viêm cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim và nhồi máu cơ tim, một số gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Những dữ liệu này gợi ý rằng sunitinib làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim. Không có yếu tố nguy cơ bổ sung nào cho bệnh cơ tim do sunitinib ngoài ảnh hưởng riêng của thuốc đã được xác định trên những bệnh nhân được điều trị. Cần cẩn trọng khi sử dụng sunitinib ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ hoặc có tiền sử của những biến cố này.

Hiện chưa biết liệu bệnh nhân có các tình trạng đồng thời như nhồi máu cơ tim (bao gồm đau thắt ngực nghiêm trọng/không ổn định), bắc cầu động mạch ngoại biên/ vành tim, bệnh suy tim sung huyết có triệu chứng (CHF), tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc thuyên tắc phổi có thể có nguy cơ bị rối loạn chức năng thất trái do sunitinib cao hơn.

Bác sĩ cần cân nhắc nguy cơ này so với lợi ích của sunitinib. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của CHF trên lâm sàng trong khi điều trị bằng sunitinib, đặc biệt là những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về tim mạch và/hoặc tiền sử bệnh động mạch vành. Nên cân nhắc đánh giá ban đầu và định kỳ về LVEF trong khi bệnh nhân nhận sunitinib. Ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ về tim mạch, nên cân nhắc đánh giá phân suất tống máu tại thời điểm bắt đầu điều trị.

Khi có biểu hiện lâm sàng của CHF, khuyến cáo ngừng sử dụng sunitinib. Nên tạm ngừng hoặc giảm liều sunitinib ở những bệnh nhân không có bằng chứng lâm sàng của CHF nhưng có phân suất tổng máu < 50% và >20% dưới mức ban đầu.

#### Kéo dài khoảng QT

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh đã được báo cáo ở những bệnh nhân phơi nhiễm với sunitinib. Kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến tăng nguy cơ loạn nhịp thất, bao gồm xoắn đỉnh.

Cần dùng sunitinib một cách thận trọng cho bệnh nhân đã có tiền sử kéo dài khoảng QT, bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT hoặc bệnh nhân có bệnh tim từ trước, chậm nhịp tim hoặc rối loạn điện giải. Nên hạn chế việc sử dụng đồng thời sunitinib với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 do có khả năng làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương.

#### Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có liên quan đến thuốc điều trị đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhận sunitinib, bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Các trường hợp thuyên tắc phổi gây tử vong đã được báo cáo.

#### Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

Các trường hợp gặp biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE), đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Các biến cố thường gặp nhất bao gồm tai biến mạch máu não, thiếu máu cục bộ thoáng qua và nhồi máu não. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ATE, ngoài bệnh lý ác tính và tuổi  $\geq 65$  tuổi, bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường và bệnh thuyên tắc huyết khối từ trước.

#### Bóc tách động mạch và phình mạch não

Việc sử dụng thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) ở những bệnh nhân có hoặc không tăng huyết áp có thể thúc đẩy sự hình thành phình mạch não và/ hoặc bóc tách động mạch. Trước khi bắt đầu sunitinib, nên cân nhắc một cách cẩn thận nguy cơ này ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp hoặc tiền sử phình mạch não.

#### Huyết khối mao mạch (TMA)

Việc chẩn đoán TMA, bao gồm xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) và hội chứng tăng urê máu tán huyết (HUS), đôi khi gây suy thận hoặc tử vong, cần được xem xét khi có xuất hiện thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, mệt mỏi, biểu hiện thần kinh dao động, suy thận và sốt. Nên ngừng sunitinib ở những bệnh nhân có TMA và cần điều trị nhanh chóng. Những ảnh hưởng của TMA mất đi sau khi ngừng điều trị.

#### Rối loạn chức năng tuyến giáp

Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm chức năng tuyến giáp trước khi điều trị ở tất cả bệnh nhân. Những bệnh nhân nhược giáp hoặc cường giáp từ trước cần được điều trị theo hướng

dẫn điều trị hiện hành trước khi bắt đầu điều trị bằng sunitinib. Trong suốt thời gian điều trị bằng sunitinib, cần giám sát chức năng tuyến giáp mỗi 3 tháng. Bên cạnh đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn chức năng tuyến giáp trong suốt thời gian điều trị, cần thực hiện xét nghiệm chức năng tuyến giáp theo chỉ định lâm sàng nếu bệnh nhân có bất kỳ dấu hiệu và/ hoặc triệu chứng gợi ý rối loạn chức năng tuyến giáp. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng tuyến giáp nên được điều trị theo hướng dẫn điều trị hiện hành.

Nhược giáp được báo cáo xuất hiện sớm cũng như muộn trong suốt thời gian điều trị bằng sunitinib.

#### Viêm tụy

Tăng hoạt động của amylase và lipase huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân có các khối u rắn khác nhau được nhận sunitinib. Việc tăng hoạt động của lipase là thoáng qua và thường không kèm dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm tụy ở những đối tượng có các khối u rắn khác nhau.

Các biến cố viêm tụy nghiêm trọng, một số gây tử vong, đã được báo cáo. Nếu có triệu chứng của viêm tụy, bệnh nhân nên ngừng sunitinib và được điều trị hỗ trợ thích hợp.

#### Độc tính trên gan

Độc tính trên gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Các trường hợp suy gan, một số gây tử vong, đã được báo cáo ở < 1% bệnh nhân có khối u rắn được điều trị bằng sunitinib. Xét nghiệm chức năng gan (alanin transaminase [ALT], aspartat transaminase [AST], nồng độ bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt mỗi chu kỳ điều trị và theo chỉ định lâm sàng. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng suy gan, nên ngừng sunitinib và điều trị hỗ trợ thích hợp.

#### Suy thận

Đã có các trường hợp suy giảm chức năng thận, suy thận và/ hoặc suy thận cấp, gây tử vong ở một số trường hợp.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến suy giảm chức năng thận/ suy thận ở những bệnh nhân nhận sunitinib ngoài ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) bao gồm tuổi cao, đái tháo đường, suy thận, suy tim tăng huyết áp, nhiễm khuẩn, mất nước/ giảm thể tích và tiêu cơ vân.

#### Protein niệu

Các trường hợp bị protein niệu và hội chứng thận hư đã được báo cáo tuy hiếm. Khuyến cáo nên tiến hành phân tích nước tiểu trước khi điều trị và bệnh nhân nên cần được giám sát protein niệu mới mắc hoặc trở nặng. Tính an toàn của việc tiếp tục điều trị bằng sunitinib ở những bệnh nhân protein niệu trung bình đến nặng chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Ngừng sử dụng sunitinib ở những bệnh nhân bị hội chứng thận hư.

#### Lỗ rò

Nếu có hình thành lỗ rò, nên tạm ngừng sunitinib. Thông tin về việc tiếp tục sử dụng sunitinib ở những bệnh nhân có lỗ rò còn hạn chế.

#### Quy trình phẫu thuật

Đã có những báo cáo về giảm khả năng làm lành vết thương trong khi điều trị bằng sunitinib. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị bằng sunitinib vì lý do dự phòng ở những bệnh nhân trải qua các quy trình phẫu thuật lớn. Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về thời gian sử dụng lại sau khi can thiệp phẫu thuật lớn. Do đó, quyết định tiếp tục điều trị bằng sunitinib sau khi can thiệp phẫu thuật lớn cần dựa trên việc đánh giá hồi phục lâm sàng sau phẫu thuật.

#### Hoại tử xương hàm (ONJ)

Bệnh hoại tử xương hàm được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mại ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Phần lớn các trường hợp được báo cáo là những bệnh nhân đã được chữa trị trước đó hoặc đồng thời với biphosphonat tiêm tĩnh mạch mà hoại tử xương hàm là một nguy cơ xác định. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng sunitinib và biphosphonat tiêm tĩnh mạch đồng thời hay tuần tự.

Giải phẫu nha khoa cũng là một yếu tố nguy cơ gây hoại tử xương hàm. Trước khi điều trị bằng sunitinib, nên cân nhắc khám răng và có biện pháp phòng ngừa nha khoa thích hợp. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib mà trước đó đã sử dụng hoặc đang sử dụng biphosphonat tiêm tĩnh mạch, nên tránh giải phẫu nha khoa nếu có thể.

#### Quá mẫn / phù mạch

Nếu phù mạch do quá mẫn xuất hiện, nên tạm ngừng sunitinib và chăm sóc hỗ trợ.

#### Co giật

Co giật đã được báo cáo với sunitinib. Những bệnh nhân co giật và có dấu hiệu/ triệu chứng chắc chắn về hội chứng viêm não trắng phía sau có thể phục hồi (RPLS) như tăng huyết áp, nhức đầu, kém nhanh nhẹn, thay đổi chức năng tâm thần, mất khả năng thị giác bao gồm mù do ảnh hưởng đến vỏ não thùy chẩm, cần được kiểm soát bằng chăm sóc y tế bao gồm kiểm soát huyết áp. Khuyến cáo tạm ngừng sunitinib, sau khi hồi phục, có thể tiếp tục sử dụng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ điều trị.

#### Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Những trường hợp TLS, một số gây tử vong, đã được báo cáo tuy hiếm ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib. Các yếu tố nguy cơ TLS bao gồm gánh nặng khối u lớn, suy thận mạn từ trước, thiếu niệu, mất nước, tụt huyết áp và nước tiểu acid. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và điều trị theo chỉ định lâm sàng, và cân nhắc dự phòng bằng bù nước.

#### Nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn nghiêm trọng, kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính, bao gồm một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo

#### Viêm cân mạc hoại tử

Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử hiếm gặp, bao gồm cả viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Nên ngừng sunitinib ở những bệnh nhân có biểu hiện viêm cân mạc hoại tử và nhanh chóng bắt đầu phương pháp điều trị thích hợp.

#### Hạ đường huyết

Giảm glucose máu, có triệu chứng lâm sàng và cần nhập viện do mất ý thức ở một số trường hợp, đã được báo cáo trong suốt quá trình điều trị bằng sunitinib. Trong trường hợp hạ đường huyết có triệu chứng, nên tạm ngừng sunitinib. Nên kiểm tra định kỳ nồng độ glucose trong máu để đánh giá sự cần thiết của việc điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường nhằm giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết.

#### Tá dược:

Thuốc này có chứa mannitol. Do đó, thuốc có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

### **7. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Phụ nữ có khả năng mang thai**

Phụ nữ có khả năng mang thai được khuyến sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả và tránh có thai khi đang điều trị bằng sunitinib.

#### **Phụ nữ có thai**

Hiện chưa có nghiên cứu về việc sử dụng sunitinib ở phụ nữ mang thai. Độc tính trên hệ sinh sản bao gồm gây quái thai đã được báo cáo từ các nghiên cứu trên động vật. Không nên sử dụng sunitinib trong suốt thai kỳ hoặc ở những phụ nữ không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả, ngoại trừ trường hợp lợi ích cho mẹ vượt trội so với nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi. Nếu dùng sunitinib khi đang có thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị bằng sunitinib, bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Sunitinib và/ hoặc chất chuyển hóa của nó được tiết vào sữa chuột cống. Hiện chưa có báo cáo liệu sunitinib hoặc chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính của nó có tiết vào sữa người hay không. Do các chất có hoạt tính thường được tiết vào sữa người và có khả năng gây các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, người mẹ không nên cho con bú trong khi đang điều trị bằng sunitinib.

#### **Khả năng sinh sản**

Dựa trên các phát hiện tiền lâm sàng, khả năng sinh sản của nam và nữ có thể bị tổn hại bởi việc điều trị bằng sunitinib.

### **8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Sunitinib đã được báo cáo có ảnh hưởng nhỏ trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo là họ có thể bị chóng mặt trong khi dùng sunitinib.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ THUỐC

### Tương tác

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được báo cáo ở người lớn.

#### **Các thuốc có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương**

##### *Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP3A4*

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời một liều đơn sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4 ketoconazol làm tăng nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) kết hợp (sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp) và diện tích dưới đường cong ( $AUC_{0-\infty}$ ) tương ứng là 49% và 51%. Việc sử dụng đồng thời sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, nước bưởi chùm) có thể làm tăng nồng độ sunitinib.

Do đó nên tránh sử dụng đồng thời sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4, hoặc cân nhắc lựa chọn một thuốc thay thế khác không gây hoặc ít gây ức chế CYP3A4.

Nếu không thể thực hiện các biện pháp trên, có thể cần giảm xuống liều tối thiểu mỗi ngày là 37,5 mg đối với GIST và MRCC hoặc 25 mg mỗi ngày đối với pNET, dựa trên việc theo dõi kỹ lưỡng sự dung nạp.

##### *Ảnh hưởng của các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP)*

Dữ liệu lâm sàng về tương tác giữa sunitinib và chất ức chế BCRP còn hạn chế và không thể loại trừ khả năng tương tác giữa sunitinib và các chất ức chế BCRP khác.

#### **Các thuốc có thể làm giảm nồng độ sunitinib trong huyết tương**

##### *Ảnh hưởng của các chất cảm ứng CYP3A4*

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời một liều đơn sunitinib với chất cảm ứng CYP3A4 rifampicin dẫn đến giảm nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) kết hợp (sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp) và  $AUC_{0-\infty}$  tương ứng là 23% và 46%.

Việc sử dụng sunitinib với chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (như dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc chế phẩm thảo dược chứa St. John's Wort/*Hypericum perforatum*) có thể làm giảm nồng độ sunitinib. Do đó, nên tránh phối hợp với các chất cảm ứng CYP3A4, hoặc cân nhắc lựa chọn một thuốc thay thế khác không hoặc ít gây cảm ứng CYP3A4. Nếu không thể thực hiện các biện pháp trên, có thể cần tăng liều theo gia số 12,5 mg (đến 87,5 mg mỗi ngày đối với GIST và MRCC hoặc 62,5 mg mỗi ngày đối với pNET), dựa trên việc theo dõi kỹ lưỡng sự dung nạp.

### Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần suất của các tác dụng không mong muốn (ADR) được trình bày trong mục này là tần suất của biến cố xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib mà không phụ thuộc vào kết quả đánh giá mối quan hệ nhân quả.

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất ở những bệnh nhân có khối u đặc (kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, chủ yếu bao gồm bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa và ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin) là tắc mạch phổi, giảm tiểu cầu, chảy máu khối u, giảm bạch cầu trung tính có sốt, tăng huyết áp.

Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở mọi mức độ bao gồm: Mệt mỏi; rối loạn tiêu hóa như tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng, khó tiêu, nôn; đổi màu da; phát ban; vết ban đỏ mất cảm giác; viêm niêm mạc ở lòng bàn tay bàn chân, khô da; đổi màu tóc; suy nhược; rối loạn vị giác; chán ăn và tăng huyết áp. Mệt mỏi, tăng huyết áp và giảm bạch cầu trung tính là các tác dụng không mong muốn độ 3 thường gặp nghiêm trọng nhất và tăng lipase là tác dụng không mong muốn độ 4 thường gặp nghiêm trọng nhất ở bệnh nhân có khối u đặc.

Chảy máu cam là tác dụng không mong muốn về xuất huyết thường gặp nhất, đã được báo cáo ở khoảng một nửa số bệnh nhân có khối u đặc (kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, chủ yếu bao gồm bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa và ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin) gặp các biến cố về xuất huyết.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, đã gặp các cơn co giật ở bệnh nhân có bằng chứng X quang về di căn não. Ngoài ra, có một số báo cáo (<1%) trường hợp xuất hiện cơn co giật và có chứng cứ X quang về hội chứng viêm não trắng phía sau có hồi phục, trong đó có trường hợp tử vong.

#### *Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*

Trong nghiên cứu mù đôi trên bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) ở giai đoạn điều trị, 7 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib và không có bệnh nhân nào dùng giả dược bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 5 trong số 7 người bị huyết khối tĩnh mạch sâu độ 3, còn 2 người thì ở độ 1 hoặc 2. Bốn trong số 7 bệnh nhân GIST này phải ngừng thuốc sau khi huyết khối tĩnh mạch sâu được quan sát lần đầu. Có 13 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib để chữa ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (MRCC) chưa dùng thuốc trước đó, và 4 bệnh nhân (2%) trong các nghiên cứu MRCC kháng cytokin đã được báo cáo gặp các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Có 9 trong số các bệnh nhân đó bị tắc tĩnh mạch phổi, 1 người ở độ 2 và 8 người ở độ 4. Tám bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu trong đó 1 người ở độ 1, 2 người ở độ 2, 4 người ở độ 3 và 1 người ở độ 4. Một bệnh nhân bị tắc mạch phổi trong nghiên cứu MRCC kháng cytokin phải ngừng dùng thuốc. Với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận và/hoặc di căn (MRCC) chưa dùng thuốc mà dùng IFN- $\alpha$  có gặp 6 (2%) biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 1 bệnh nhân (<1%) ở độ 3 mắc huyết khối tĩnh mạch sâu và 5 bệnh nhân (1%) bị tắc mạch phổi, tất cả đều ở độ 4.

Tắc mạch phổi được báo cáo ở khoảng 2,2% số bệnh nhân có khối u đặc (kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, chủ yếu bao gồm bệnh nhân u mô đệm đường tiêu hóa và ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin) đã dùng sunitinib. Không có biến cố nào khiến bệnh nhân phải ngừng dùng sunitinib, tuy nhiên có phải giảm liều hoặc tạm trì hoãn điều trị trong vài trường hợp. Không xảy ra tiếp biến cố tắc mạch phổi ở các bệnh nhân này sau khi tiếp tục điều trị trở lại.

Phân nhóm tần suất của các tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do mọi nguyên nhân được báo cáo ở những bệnh nhân dùng sunitinib trong nghiên cứu đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư tế bào thận và u mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn tiến triển và từ các báo cáo sau khi thuốc lưu hành được liệt kê bên dưới theo hệ thống/ cơ quan, phân nhóm tần suất và độ nặng.

Tần suất được quy định như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $\geq 1/10.0000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ).

**Bảng 1. Tần suất tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do mọi nguyên nhân trong nghiên cứu GIST mù đôi, giai đoạn điều trị**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	26 (10,1)	16 (6,2)	1 (0,4)
	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	29 (11,3)	8 (3,1)	1 (0,4)
	Rất thường gặp	Thiếu máu	53 (20,6)	18 (7,0)	4 (1,6)
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Suy giáp	16 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn *	105 (40,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu	56 (21,8)	5 (1,9)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	52 (20,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	51 (19,8)	20 (7,8)	0 (0,0)
Rối loạn hô hấp,	Rất thường gặp	Chảy máu cam	28 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
ngực và trung thất					
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	Thường gặp	Sắc niệu	15 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Rất thường gặp	Đau bụng **	133 (51,7)	24 (9,4)	2 (0,8)
	Rất thường gặp	Tiêu chảy	125 (48,6)	15 (5,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	96 (37,4)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Nôn ói	72 (28,0)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Táo bón	67 (26,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	51 (19,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	44 (17,1)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đầy hơi	29 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản	22 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Khô miệng	21 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đau lưỡi	19 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đau miệng	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	Rất thường gặp	Rối loạn sắc tố da	68 (26,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	56 (21,8)	14 (5,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Phát ban ***	50 (19,5)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Thay đổi màu tóc	23 (8,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Khô da	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Rối loạn cơ xương</b>	Rất thường gặp	Đau ở đầu các chi	37 (14,4)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau khớp	35 (13,6)	2 (0,8)	0 (0,0)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ	17 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi ****	184 (71,6)	36 (14,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Phù nề *****	53 (20,6)	3 (1,2)	1 (0,4)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	36 (14,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chỉ số xét nghiệm	Thường gặp	Tăng enzym lipase	14 (5,4)	5 (1,9)	5 (1,9)
	Thường gặp	Giảm số lượng tiểu cầu	13 (5,1)	2 (0,8)	1 (0,4)
	Thường gặp	Giảm haemoglobin	17 (6,6)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng enzym creatin phosphokinase trong máu	15 (5,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Thường gặp	Phân suất tổng máu giảm	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Bất cứ tác dụng không mong muốn nào</b>			245 (95,3)	104 (40,5)	36 (14)

Nguồn: Bảng A-2.1.1, trang 363, Tóm tắt tính an toàn lâm sàng (Summary of Clinical Safety, SCS) năm 2005 của sunitinib malat ((SU011248 L-Malate).

\* Giảm cảm giác thèm ăn – Bao gồm những thuật ngữ sau: Giảm cảm giác thèm ăn và biếng ăn.

\*\* Đau bụng – Bao gồm những thuật ngữ sau: Đau bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới.

\*\*\* Phát ban – Bao gồm những thuật ngữ sau: Phát ban, hồng ban, ban dạng chấm, ban dạng vẩy, ban có nốt sần, ban gây ngứa và ban dạng dát sần.

\*\*\*\* Mệt mỏi – Bao gồm những thuật ngữ sau: Mệt mỏi và suy nhược.

\*\*\*\*\* Phù nề – Bao gồm những thuật ngữ sau: Phù và phù ngoại biên

GIST = Gastrointestinal Stromal Tumor (U mô đệm đường tiêu hóa)

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities (Từ điển y khoa về các hoạt động pháp quy).

**Bảng 2: Tần suất các tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và / hoặc di căn (MRCC) kháng cytokin**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ (3 n (%))	Độ (4 n (%))
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	18 (10,7)	8 (4,7)	2 (1,2)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	14 (8,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	16 (9,5)	5 (3,0)	2 (1,2)
	Rất thường gặp	Thiếu máu	22 (13,0)	8 (4,7)	1 (0,6)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Phù quanh mắt	14 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng tiết nước mắt	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn *	68 (40,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Mất nước	19 (11,2)	5 (3,0)	0 (0,0)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	72 (42,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau đầu	43 (25,4)	2 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chóng mặt	27 (16,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dị cảm	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	47 (27,8)	10 (5,9)	0 (0,0)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khó thở	38 (22,5)	9 (5,3)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chảy máu cam	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	93 (55,0)	8 (4,7)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	92 (54,4)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	78 (46,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	70 (41,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Nôn ói	63 (37,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Táo bón	57 (33,7)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau bụng **	34 (20,1)	5 (3,0)	0 (0,0)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biên cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ (3 n (%))	Độ (4 n (%))
	Rất thường gặp	Đau lưỡi	25 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đầy hơi	24 (14,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đầy bụng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Khô miệng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban ***	60 (35,6)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rối loạn sắc tố da	55 (32,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khô da	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đỏ da	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mắt cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	21 (12,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rụng tóc	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Mụn nước	15 (8,9)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Thường gặp	Viêm da tróc vảy	10 (5,9)	2 (1,2)	0 (0,0)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau ở đầu các chi	39 (23,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau cơ	29 (17,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ sử dụng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi ****	140 (82,9)	23 (13,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (17,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
Chỉ số xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng enzym lipase	20 (11,8)	15 (8,9)	3 (1,8)
	Rất thường gặp	Giảm cân	19 (11,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng enzym amylase máu *****	9 (5,3)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng bạch cầu	10 (5,9)	3 (1,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Phân suất tổng máu bất thường	16 (9,5)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Giảm số lượng tiểu cầu	13 (7,7)	3 (1,8)	2 (1,2)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ (3 n (%))	Độ (4 n (%))
Bất kỳ biến cố bất lợi nào			169 (100)	89 (52,7)	26 (15,4)

Nguồn: Bảng A-2.1.1, trang 4311, Tóm tắt tính an toàn lâm sàng (Summary of Clinical Safety, SCS) năm 2005 của sunitinib malat (SU011248 L-Malate).

\* Giảm cảm giác thèm ăn – Bao gồm những thuật ngữ sau: Giảm cảm giác thèm ăn và biếng ăn.

\*\* Đau bụng – Bao gồm những thuật ngữ sau: Đau bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới.

\*\*\* Phát ban – Bao gồm những thuật ngữ sau: Phát ban, ban đỏ, ban nang, phát ban toàn thân, ban dạng nốt sần, ban gây ngứa và ban dạng dát sần.

\*\*\*\* Mệt mỏi – Bao gồm những thuật ngữ sau: Mệt mỏi và suy nhược.

\*\*\*\*\* Tăng enzym amylase máu – Bao gồm những thuật ngữ sau: amylase huyết và tăng enzym amylase máu.

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities (Từ điển y khoa về các hoạt động pháp quy).

MRCC = Metastatic Renal Cell Carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào thận và/hoặc di căn).

**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và / hoặc di căn (MRCC) chưa từng được điều trị trước đó khi dùng sunitinib hoặc IFN- $\alpha$**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Độ 3 / 4 sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3 / 4 IFN- $\alpha$ n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	70 (18,7)	41 (10,9)	33 (9,2)	14 (3,9)
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu	40 (10,7)	13 (3,5)	16 (4,4)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	72 (19,2)	34 (9,1)	15 (4,2)	2 (0,6)
	Rất thường gặp	Thiếu máu	81 (21,6)	32 (8,5)	58 (16,1)	24 (6,7)
	Thường gặp	Giảm lympho bào	19 (5,1)	11 (2,9)	21 (5,8)	15 (4,2)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Độ 3 / 4 sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3 / 4 IFN- $\alpha$ n (%)
Rối loạn nội tiết	Rất thường gặp	Suy giáp	61 (16,3)	6 (1,6)	3 (0,8)	0 (0,0)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Tăng tiết nước mắt	31 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn *	199 (53,1)	11 (2,9)	156 (43,3)	7 (1,9)
	Thường gặp	Mất nước	37 (9,9)	10 (2,7)	19 (5,3)	3 (0,8)
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Mất ngủ	57 (15,2)	3 (0,8)	37 (10,3)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Trầm cảm	40 (10,7)	0 (0,0)	51 (14,2)	5 (1,4)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	174 (46,4)	1 (0,3)	53 (14,7)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau đầu	86 (22,9)	4 (1,1)	69 (19,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chóng mặt	43 (11,5)	2 (0,5)	50 (13,9)	2 (0,6)
	Thường gặp	Dị cảm	35 (9,3)	0 (0,0)	7 (1,9)	1 (0,3)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	127 (33,9)	50 (13,3)	13 (3,6)	1 (0,3)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khó thở	99 (26,4)	24 (6,4)	71 (19,7)	15 (4,2)
	Rất thường gặp	Chảy máu cam	80 (21,3)	5 (1,3)	9 (2,5)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Đau hầu – thanh quản **	51 (13,6)	2 (0,5)	9 (2,5)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	246 (65,6)	37 (9,9)	76 (21,1)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	216 (57,6)	21 (5,6)	147 (40,8)	6 (1,7)
	Rất thường gặp	Nôn ói	148 (39,5)	19 (5,1)	62 (17,2)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	128 (34,1)	8 (2,1)	16 (4,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau bụng ***	127 (33,9)	20 (15,3)	44 (12,2)	5 (1,4)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	114 (30,4)	5 (1,3)	12 (3,3)	1 (0,3)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Độ 3 / 4 sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3 / 4 IFN- $\alpha$ n (%)
	Rất thường gặp	Táo bón	85 (22,7)	4 (1,1)	49 (13,6)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Đau miệng	54 (14,4)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đầy hơi	52 (13,9)	0 (0,0)	8 (2,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khô miệng	50 (13,3)	0 (0,0)	27 (7,5)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản	47 (12,5)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau lưỡi	40 (10,7)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đầy bụng	28 (7,5)	1 (0,3)	6 (1,7)	0 (0,0)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban ****	140 (37,5)	6 (1,6)	51 (11,4)	3 (0,9)
	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	108 (28,8)	32 (8,5)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rối loạn sắc tố da	94 (25,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khô da	85 (22,7)	1 (0,3)	26 (7,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	75 (20,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rụng tóc	51 (13,6)	0 (0,0)	34 (9,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đỏ da	46 (12,3)	2 (0,5)	5 (1,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Ngứa	44 (11,7)	1 (0,3)	24 (6,7)	1 (0,3)
	Thường gặp	Tróc da	37 (9,9)	3 (0,8)	5 (1,4)	0 (0,0)
	Thường gặp	Loét ở da	26 (6,9)	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Phản ứng da	22 (5,9)	3 (0,8)	1 (0,3)	0 (0,0)
Rối loạn cơ xương	Rất thường gặp	Đau khớp	111 (29,6)	10 (2,7)	69 (19,2)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Đau ở đầu các chi	101 (26,9)	10 (2,7)	31 (8,6)	4 (1,1)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Độ 3 / 4 sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3 / 4 IFN- $\alpha$ n (%)
và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ	46 (12,3)	4 (1,1)	68 (18,9)	3 (0,8)
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ sử dụng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	233 (62,1)	55 (14,7)	202 (56,1)	54 (15,0)
	Rất thường gặp	Phù nề *****	114 (30,4)	7 (1,9)	21 (5,8)	2 (0,6)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	100 (26,7)	8 (2,1)	7 (1,9)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Suy nhược	96 (25,6)	42 (11,2)	81 (22,5)	21 (5,8)
	Rất thường gặp	Sốt	84 (22,4)	3 (0,8)	134 (37,2)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Ốn lạnh	53 (14,1)	3 (0,8)	111 (30,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Bệnh giống cúm	18 (4,8)	0 (0,0)	54 (15,0)	1 (0,3)
Chỉ số xét nghiệm	Rất thường gặp	Phân suất tổng máu giảm	61 (16,3)	10 (2,7)	19 (5,3)	6 (1,7)
	Rất thường gặp	Giảm cân	60 (16,0)	1 (0,3)	60 (16,7)	3 (0,8)
	Thường gặp	Giảm số lượng tiểu cầu	32 (8,5)	12 (3,2)	3 (0,8)	0 (0,0)
<b>Bất kỳ biến cố bất lợi nào</b>			372 (99,2)	290 (77,3)	355 (98,6)	197 (54,7)

Nguồn: Nghiên cứu – A6181034-a CSR Bảng 13.6.2.4

\* Giảm cảm giác thèm ăn – Bao gồm những thuật ngữ sau: giảm cảm giác thèm ăn và biếng ăn.

\*\* Đau đầu - thanh quản – Bao gồm những thuật ngữ sau: đau đầu – thanh quản và đau miệng hầu.

\*\* Đau bụng – Bao gồm những thuật ngữ sau: đau bụng và đau bụng trên.

\*\*\* Phát ban – Bao gồm những thuật ngữ sau: Phát ban, ban đỏ, ban tróc vảy, ban nang, ban dạng nốt sần, ban gây ngứa, ban dạng dát sần, ban dạng chấm, phát ban toàn thân và viêm da vảy nến.

\*\*\*\* Phù nề - Bao gồm những thuật ngữ sau: phù và phù ngoại biên

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities (Từ điển y khoa về các hoạt động pháp quy).

MRCC = Metastatic Renal Cell Carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào thận và/hoặc di căn).

IFN- $\alpha$  = interferon- $\alpha$

### **Báo cáo sau khi thuốc lưu hành**

Các ADR phát hiện sau khi thuốc được lưu hành từ tất cả các nguồn (thử nghiệm lâm sàng, báo cáo tự phát và các nguồn khác) được liệt kê bên dưới. Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có cỡ mẫu không rõ ràng, việc ước lượng một cách đáng tin cậy tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc không phải luôn có thể thực hiện được.

#### *Rối loạn máu và hệ bạch huyết*

Các trường hợp bị huyết khối trong mao mạch đã được báo cáo. Nên tạm thời ngưng dùng sunitinib, sau khi xử trí biến cố xong, có thể điều trị tiếp theo quyết định của bác sĩ điều trị.

#### *Rối loạn tim mạch*

Suy tim, suy tim sung huyết, suy thất trái, khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh, bệnh cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim và nhồi máu cơ tim, trong một số trường hợp gây tử vong, đã được báo cáo.

#### *Rối loạn nội tiết*

Các trường hợp bị cường giáp, một số dẫn đến suy giáp, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và qua trải nghiệm sau khi thuốc lưu hành. Các trường hợp bị viêm tuyến giáp đã được báo cáo.

#### *Rối loạn tiêu hóa*

Viêm tụy, thủng đường tiêu hóa và viêm thực quản.

#### *Biến cố liên quan đến xuất huyết*

Các trường hợp bị xuất huyết phổi, đường tiêu hóa, khối u, đường tiết niệu và xuất huyết não, một số trường hợp gây tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib.

#### *Rối loạn gan mật*

Suy gan và viêm túi mật, đặc biệt là viêm túi mật không do sỏi.

#### *Rối loạn hệ miễn dịch*

Phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch, đã được báo cáo.

#### *Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng*

Các trường hợp bị nhiễm trùng nghiêm trọng (kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính), trong một số trường hợp dẫn đến kết quả là tử vong, đã được báo cáo. Nhiễm trùng thường gặp nhất trong điều trị bằng sunitinib là các loại nhiễm trùng điển hình ở bệnh nhân ung thư, ví dụ: nhiễm trùng hô hấp (như viêm phổi, viêm phế quản), nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng da (như viêm tế bào), sốt do nhiễm trùng/ nhiễm trùng máu và áp xe (như miệng, đường sinh dục, hậu môn, da, chân tay, nội tạng). Nhiễm trùng có thể do vi khuẩn hoặc nấm. Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử hiếm gặp, bao gồm viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo.

#### *Chỉ số xét nghiệm*

Tăng TSH (hormon kích thích tuyến giáp) và acid uric trong máu đã được báo cáo.

#### *Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng*

Các trường hợp hội chứng ly giải khối u (TLS), đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib.

Việc giảm glucose huyết, trong một số trường hợp có triệu chứng lâm sàng, đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng sunitinib.

#### *Rối loạn cơ xương và mô liên kết*

Các trường hợp bệnh cơ và / hoặc ly giải cơ vân kèm hoặc không kèm suy thận cấp, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo. Đa số những bệnh nhân này có yếu tố nguy cơ từ trước và / hoặc đang dùng thuốc đồng thời có liên quan đến những tác dụng không mong muốn này. Bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng ngộ độc cơ cần được kiểm soát theo thực hành y tế chuẩn.

Các trường hợp hình thành lỗ rò, đôi khi liên quan đến hoại tử và/hoặc thoái triển khối u, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo.

Các trường hợp hoại tử xương hàm đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib, đa số xảy ra ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xác định đối với hoại tử xương hàm, đặc biệt là đã dùng các chất bisphosphonat IV và / hoặc có tiền sử bị bệnh nha khoa đòi hỏi phải dùng thủ thuật nha khoa xâm lấn.

#### *Rối loạn hệ thần kinh*

Rối loạn vị giác, bao gồm mất vị giác, đã được báo cáo.

#### *Rối loạn thận và tiết niệu*

Các trường hợp bị yếu và suy thận, trong một số trường hợp dẫn đến kết quả là tử vong, đã được báo cáo. Trường hợp bị protein niệu và hội chứng thận hư đã được báo cáo.

#### *Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*

Thuyên tắc mạch phổi, trong một số trường hợp dẫn đến kết quả là tử vong, đã được báo cáo.

#### *Rối loạn da và mô dưới da*

Các trường hợp viêm da hoại thư sinh mủ, hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo.

### *Rối loạn mạch*

Các trường hợp biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Biến cố thường gặp nhất bao gồm tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và nhồi máu não. Yếu tố nguy cơ liên quan đến thuyên tắc huyết khối động mạch, ngoài bệnh ác tính sẵn có và độ tuổi  $\geq 65$ , còn có tăng huyết áp, đái tháo đường và có tiền sử mắc bệnh thuyên tắc huyết khối.

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều sunitinib và điều trị quá liều nên dựa vào các biện pháp hỗ trợ chung. Nếu có chỉ định, cần thải lượng thuốc chưa hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Các trường hợp quá liều đã được báo cáo, một số trường hợp liên quan đến các phản ứng ngoại ý phù hợp với đặc tính an toàn đã biết của sunitinib.

## **12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm điều trị:* chất chống ung thư, chất ức chế protein kinase.

*Mã ATC:* L01EX01

### Cơ chế tác dụng

Sunitinib ức chế nhiều thụ thể tyrosin kinase (RTKs) liên quan đến sự phát triển khối u, sự tân tạo mạch máu và sự tiến triển của ung thư. Sunitinib ức chế các thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR $\alpha$  và PDGFR $\beta$ ), thụ thể VEGF (VEGFR1, VEGFR2 và VEGFR3), thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gốc (KIT), tyrosine kinase-3 giống Fms (FLT3), thụ thể yếu tố kích thích tạo khóm tế bào (CSF-1R), và thụ thể yếu tố dinh dưỡng thần kinh nguồn gốc tế bào sao (RET). Chất chuyển hóa sơ cấp của sunitinib cũng có hoạt tính tương tự sunitinib trong các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học.

## **12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**

Được động học của sunitinib được báo cáo tương tự nhau ở tất cả bệnh nhân có khối u rắn và người tình nguyện khỏe mạnh.

Trong khoảng liều từ 25 đến 100 mg, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) và  $C_{max}$  được báo cáo tăng tỷ lệ với liều. Khi dùng lặp lại mỗi ngày, sunitinib tích lũy 3 đến 4 lần và chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính của nó tích lũy 7 đến 10 lần. Nồng độ ở trạng thái ổn định của sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính chủ yếu đạt được trong vòng 10 đến 14 ngày. Đến ngày 14, nồng độ trong huyết tương kết hợp của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính là 62,9 – 101 ng/ml. Chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính chiếm 23% đến 37% tổng nồng độ. Không có thay đổi đáng kể trong được động học của sunitinib hoặc chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính được báo cáo khi dùng lặp lại mỗi ngày hoặc với chu kỳ lặp lại trong liệu trình sử dụng thuốc.

### Hấp thu

Sau khi uống sunitinib,  $C_{max}$  đạt được từ 6 đến 12 giờ ( $t_{max}$ ) sau khi uống.

Không có ảnh hưởng của thức ăn lên sinh khả dụng của sunitinib.

### Phân bố

*In vitro*, sự gắn kết sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính với protein huyết tương người đã được báo cáo tương ứng là 95% và 90%, và không phụ thuộc nồng độ biểu kiến. Thể tích phân bố biểu kiến (Vd) của sunitinib là 2230 L, cho thấy có sự phân bố lớn vào mô.

### Tương tác do chuyển hóa

Sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính hầu như không gây cảm ứng chuyển hóa ở bất kỳ mức độ tương ứng trên lâm sàng nào đối với các hoạt chất cũng được chuyển hóa bởi tất cả đồng dạng cytochrom P450 (CYP) trong thử nghiệm (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, và CYP4A9/11).

### Chuyển hóa

Sunitinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4, một đồng dạng CYP tạo ra chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính desethyl sunitinib, sau đó được chuyển hóa thêm bởi cùng isoenzym.

Nên tránh sử dụng đồng thời sunitinib với chất cảm ứng hoặc ức chế mạnh CYP3A4 do có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của sunitinib.

### Thải trừ

Sự bài tiết chủ yếu qua phân (61%), sự thải trừ qua thận ở dạng hoạt chất không đổi và chất chuyển hóa chiếm 16% thuốc uống vào. Sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính là các chất chính được xác định trong huyết tương, nước tiểu, phân, chiếm tương ứng 91,5%, 86,4%, và 73,8% hoạt tính phóng xạ trong mẫu gộp. Các chất chuyển hóa phụ có trong nước tiểu và phân nhưng không tìm thấy trong huyết tương. Tổng độ thanh thải qua đường uống (CL/F) là 34-62 L/giờ. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán thải của sunitinib và chất chuyển hóa chính desethyl hóa sau khi uống thuốc tương ứng là khoảng 40-60 giờ và 80 – 110 giờ.

### Dùng đồng thời với các thuốc ức chế BCRP

Sunitinib là cơ chất của chất vận chuyển bơm ngược BCRP. Việc sử dụng đồng thời gefitinib, một chất ức chế BCRP không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên  $C_{max}$  và AUC của sunitinib hoặc tổng lượng thuốc (sunitinib + chất chuyển hóa). Những thay đổi trong thông số dược động học không có ý nghĩa lâm sàng và không chỉ ra bất cứ tương tác thuốc – thuốc nào; tuy nhiên, căn cứ trên số lượng ít đối tượng nghiên cứu và sự biến thiên trung bình-lớn giữa các bệnh nhân về thông số dược động học, cần thận trọng khi diễn giải các phát hiện tương tác dược động học thuốc – thuốc từ nghiên cứu này.

### **Đối tượng đặc biệt**

#### *Suy gan*

Sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp được chuyển hóa chủ yếu bởi gan. Phơi nhiễm toàn thân sau khi dùng liều đơn sunitinib tương tự nhau ở những đối tượng suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh nhóm A và B) so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. Việc sử dụng sunitinib chưa được báo cáo ở những đối tượng suy gan nặng (Child-Pugh Class C).

Các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư đã loại trừ những bệnh nhân có ALT hoặc AST > 2,5 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc > 5,0 x ULN nếu do đi căn gan.

#### *Suy thận*

Độ thanh thải biểu kiến của sunitinib (CL/F) không bị ảnh hưởng bởi độ thanh thải creatinin (CL<sub>cr</sub>) trong khoảng đánh giá (42-347 ml/phút).

Phơi nhiễm toàn thân sau khi dùng liều đơn sunitinib tương tự nhau giữa những đối tượng suy thận nặng (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/phút) so với những đối tượng có chức năng thận bình thường (CL<sub>cr</sub> > 80 ml/phút). Mặc dù sunitinib và chất chuyển hóa sơ cấp không bị thải trừ thông qua thẩm tách máu ở những đối tượng ESRD, phơi nhiễm toàn thân thấp hơn khoảng 47% đối với sunitinib và 31% đối với chất chuyển hóa sơ cấp so với những đối tượng có chức năng thận bình thường.

#### *Điện tâm đồ*

Đã có đánh giá về sự kéo dài đoạn QT ở nghiên cứu pha I với 24 bệnh nhân (tuổi: 20-87) có khối u ác tính tiến triển. Với các nồng độ điều trị trong huyết tương thì sự thay đổi trung bình của QTcF tối đa so với thời điểm ban đầu là 9,6 miligiây (khoảng tin cậy 90% với cận trên là 15,1 miligiây). Nếu tăng khoảng gấp 2 lần các nồng độ điều trị, thì sự thay đổi trung bình của QTcF tối đa so với mức cơ bản sẽ là 15,4 miligiây (khoảng tin cậy 90% CI với cận trên là 22,4 miligiây). Moxifloxacin (400 mg) dùng làm đối chứng cho thấy có thay đổi trung bình về QTcF tối đa là 5,6 miligiây so với mức ban đầu. Không có bệnh nhân nào gặp phản ứng liên quan đến QTc lớn hơn độ 2 theo tiêu chuẩn về thuật ngữ về các tác dụng không mong muốn phiên bản 3.0. Không có bệnh nhân nào có loạn nhịp tim.

#### *Cân nặng, thể trạng bệnh nhân*

Không cần thiết điều chỉnh liều ban đầu của bệnh nhân theo cân nặng hoặc thể trạng theo thang ECOG.

#### *Giới tính*

Các dữ liệu chỉ ra rằng phụ nữ có độ thanh thải biểu kiến (CL/F) của sunitinib thấp hơn 30% so với nam giới: tuy nhiên, sự khác biệt này không dẫn đến việc cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu.

#### *Bệnh nhân nhi*

Kinh nghiệm sử dụng sunitinib ở bệnh nhân nhi còn hạn chế. Giữa các hiệp biến độ tuổi và kích thước cơ thể được thử nghiệm, độ tuổi là một hiệp biến quan trọng trong độ thanh thải biểu kiến của sunitinib (độ tuổi của bệnh nhân nhi càng nhỏ, độ thanh thải biểu kiến

càng thấp). Tương tự như vậy, diện tích bề mặt cơ thể cũng là một hiệp biến quan trọng trên độ thanh thải biểu kiến của chất chuyển hóa có hoạt tính (diện tích bề mặt cơ thể càng thấp, độ thanh thải biểu kiến càng thấp)

Diện tích bề mặt cơ thể ban đầu (BSA) là một hiệp biến quan trọng trên độ thanh thải biểu kiến của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính. Một liều khoảng 20 mg/m<sup>2</sup> hàng ngày ở bệnh nhân nhi, với giá trị BSA giữa 1,10 và 1,87 m<sup>2</sup>, được dự đoán là gây phơi nhiễm toàn thân với sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính tương tự (giữa 75 và 125% giá trị AUC) so với ở người lớn mắc GIST dùng sunitinib 50 mg mỗi ngày theo liệu trình 4/2 (AUC 1233 ng.giờ/mL)

#### *Tính an toàn tiền lâm sàng*

Ảnh hưởng trên các cơ quan đích chính trong một nghiên cứu độc tính khi dùng liều lặp lại trong thời gian 9 tháng ở chuột cống và khỉ là: đường tiêu hóa (nôn và tiêu chảy ở khỉ), tuyến thượng thận (sung huyết và/hoặc xuất huyết ở vỏ thượng thận ở chuột cống và khỉ, hoại tử, sau đó là xơ hóa ở chuột cống); hệ máu bạch huyết (giảm sản ở tủy xương và tiêu mô bạch huyết ở tuyến ức, lá lách, và hạch bạch huyết); tụy ngoại tiết (mất hạt tế bào nang tụy kèm theo hoại tử tế bào), tuyến nước bọt (phì đại nang), khớp xương (tăng bề dày các đĩa tăng trưởng), tử cung (teo) và buồng trứng (giảm phát triển nang buồng trứng). Các phát hiện này ở mức nồng độ sunitinib trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng.

Các ảnh hưởng bổ sung bao gồm: kéo dài khoảng QTc, giảm LVEF và teo ống tinh hoàn, tăng chất trung mô ở gian mạch thận, xuất huyết đường tiêu hóa và niêm mạc miệng, phì đại tế bào tuyến yên. Những thay đổi ở tử cung (teo nội mạc tử cung) và sự lớn lên của đĩa xương (loạn sản sụn) có thể liên quan đến tác dụng dược lý của sunitinib. Hầu hết những tác dụng ngoại ý này có thể phục hồi sau 2 đến 6 tuần mà không cần điều trị.

#### *Độc tính với gen*

Tiềm năng độc tính đối với gen của sunitinib được báo cáo *in vitro* và *in vivo*. Sunitinib không có độc tính gây đột biến trên vi khuẩn sử dụng sự hoạt hóa chuyển hóa bởi gan chuột cống. Sunitinib không gây sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể *in vitro* ở tế bào lympho máu ngoại biên người. Tính đa bội (sai lệch số nhiễm sắc thể) được quan sát *in vitro* ở tế bào lympho máu ngoại biên người, ở cả trường hợp có hoặc không có hoạt hóa chuyển hóa. Sunitinib không làm phá vỡ nhiễm sắc thể ở tủy xương chuột cống *in vivo*. Chưa có sự đánh giá với chất chuyển hóa sơ cấp có hoạt tính về tiềm năng gây độc trong di truyền.

#### *Độc tính gây ung thư*

U biểu mô và tăng sản tuyến Brunner ở tá tràng được báo cáo ở liều cao nhất (200 mg/kg/ngày) khi thử nghiệm liều hàng ngày (0, 10, 25, 75, hoặc 200 mg/kg/ngày) liên tục trong 1 tháng ở chuột nhắt nhận gen rasH2.

Các khối u ác tính ở dạ dày-ruột, tăng tỷ lệ u máu ác tính và/hoặc sự tăng trưởng bất thường của các tế bào tiết niêm mạc dạ dày đã được quan sát ở liều  $\geq 25$  mg/kg/ngày sau thời gian

1 hoặc 6 tháng (7,3 lần AUC ở những bệnh nhân nhận liều khuyến cáo hàng ngày [RDD]) ở chuột nhắt nhận gen rasH2 với liều hàng ngày (0, 8, 25, 75 [giảm xuống 50] mg/kg/ngày). Dùng sunitinib (0, 0,33, 1, hoặc 3 mg/kg/ngày) trong các chu kỳ 28 ngày sau đó nghỉ 7 ngày trong thời gian 2 năm được báo cáo làm tăng biến cố phát triển u và tăng sản bất thường trong tủy thượng thận của chuột cống đực nhận liều 3 mg/kg/ngày sau hơn 1 năm dùng thuốc ( $\geq 7,8$  lần AUC ở những bệnh nhân dùng RDD). Ung thư tuyến Brunner ở tá tràng ở liều  $\geq 1$  mg/kg/ngày ở chuột cái và ở liều  $\geq 3$  mg/kg/ngày ở chuột đực, tương ứng với  $\geq 0,9$ , 7,8, và 7,8 lần AUC ở những bệnh nhân dùng RDD. Chưa rõ mối liên hệ của các kết quả về độc tính gây ung thư quan sát được ở chuột nhắt (nhận gen rasH2) và chuột cống với việc điều trị bằng sunitinib trên người.

#### *Độc tính trên sự sinh sản và phát triển*

Không thấy ảnh hưởng trên sự sinh sản của nam giới hoặc nữ giới. Tuy nhiên, dùng liều lặp lại trên chuột cống và khi, ảnh hưởng trên sự sinh sản của con cái dưới dạng thoái triển nang noãn, thoái hóa hoàng thể thai nghén, thay đổi nội mạc tử cung, giảm cân nặng của tử cung và buồng trứng với nồng độ toàn thân có ý nghĩa lâm sàng. Ảnh hưởng trên tính sinh sản của chuột cống đực biểu hiện dưới dạng teo tinh hoàn, giảm tinh trùng ở mào tinh hoàn và tiêu dạng keo ở tuyến tiền liệt và túi tinh khi nồng độ phơi nhiễm trong huyết tương cao gấp 25 lần nồng độ phơi nhiễm toàn thân ở người.

Ở chuột cống, tỷ lệ tử vong phôi thai liên quan đến thuốc đã cho thấy giảm rõ rệt về số lượng thai sống sót, tăng số thai bị tiêu, tăng sảy thai sau khi trứng đã làm tổ và tổng cộng số lượng mất lứa đẻ là 8 trong số 28 chuột cái có thai khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao gấp 5,5 lần liều phơi nhiễm toàn thân ở người. Ở thỏ, giảm trọng lượng tử cung của thỏ có thai và giảm số lượng thai còn sống do tăng số lượng thai bị tiêu, tăng sảy thai sau khi trứng đã làm tổ và mất lứa đẻ ở 4 trong số 6 thỏ cái có thai với nồng độ trong huyết tương cao gấp 3 lần nồng độ phơi nhiễm toàn thân ở người.

Dùng sunitinib trên chuột cống trong giai đoạn hình thành cơ quan của thai gây ra các tác động trên sự phát triển của thai với liều mỗi ngày  $\geq 5$  mg/kg/ngày bao gồm tăng tỷ lệ dị dạng khung xương của thai, chủ yếu biểu hiện ở sự cốt hóa chậm ở đốt sống thắt lưng và đốt sống ngực và xuất hiện ở nồng độ gấp 5,5 lần nồng độ phơi nhiễm toàn thân ở người. Ở thỏ, ảnh hưởng trên sự phát triển biểu hiện ở sự tăng tỷ lệ sứt môi khi phơi nhiễm thuốc ở nồng độ tương đương với nồng độ dùng trên lâm sàng, còn sứt môi và nứt khe vòm miệng khi nồng độ huyết tương cao gấp 2,7 lần nồng độ phơi nhiễm toàn thân ở người.

Trọng lượng cơ thể của chuột cống mẹ giảm khi dùng sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/ngày) trong thời gian mang thai và cho con bú ở nồng độ  $\geq 1$  mg/kg/ngày nhưng không có độc tính sinh sản đối với mẹ đến liều 3 mg/kg/ngày (ước tính phơi nhiễm  $\geq 2,3$  lần AUC ở những bệnh nhân dùng liều RDD). Giảm trọng lượng con non trong thời kỳ trước và sau khi cai sữa ở liều 3 mg/kg/ngày. Không có độc tính trên sự phát triển ở liều 1 mg/kg/ngày (phơi nhiễm khoảng  $\geq 0,9$  lần AUC ở những bệnh nhân dùng RDD).

**13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

**NIBINASE 12.5 MG:** Hộp 8 vỉ x 10 viên

**NIBINASE 25 MG:** Hộp 6 vỉ x 7 viên

**NIBINASE 50 MG:** Hộp 6 vỉ x 7 viên

**14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng và ẩm.

**15. HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** NSX

**17. CƠ SỞ SẢN XUẤT**



**Sun Pharmaceutical Industries Limited**

Survey No. 1012, Dadra – 396 193, U.T. of Dadra & Nagar Haveli and Daman and Diu,  
Ấn Độ

