

Rx

## ReliSunib 25 mg

### THUỐC ĐỘC

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Sunitinib malate tương đương với sunitinib 25 mg.

**Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể, mannitol, natri croscarmellose, povidon, silicon dioxid dạng keo khan và magnesi stearat, vỏ nang gelatin cỡ 4.

**Thành phần vỏ nang:** Gelatin, titan dioxid, FD & blue 2, oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ.

**Thành phần mực in:** Shellac, propylene glycol, oxit sắt đen, kali hydroxid.

### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng

**Mô tả dạng bào chế:**

Viên nang gelatin cứng, cỡ nang "4", nắp màu xanh lá đục và thân màu cam đục, trên nắp in chữ "SUNITINIB" màu đen và trên thân in chữ "25 mg" màu đen, bên trong nang chứa bột thuốc màu vàng đến cam.

### CHỈ ĐỊNH

ReliSunib 25mg được chỉ định điều trị khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST - gastrointestinal stromal tumor) không thể cắt bỏ và/hoặc di căn ở người lớn sau khi thất bại trong việc điều trị bằng imatinib mesylate do bị đề kháng hoặc không dung nạp.

ReliSunib 25mg được chỉ định điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (MRCC – Metastatic Renal Cell Carcinoma) ở người lớn.

ReliSunib 25mg được chỉ định điều trị khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET - Pancreatic Neuroendocrine Tumours) tiến triển, biệt hóa rõ rệt không thể cắt bỏ hoặc di căn ở người lớn.

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liệu pháp với ReliSunib 25mg nên được bắt đầu bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc chống ung thư.

**Liều dùng:**

Trong điều trị GIST và MRCC, liều khuyến cáo của ReliSunib 25mg là uống một lần 50 mg/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.

Trong điều trị pNET, liều khuyến cáo của ReliSunib 25mg là uống một lần 37,5 mg mỗi ngày không có thời gian nghỉ.

Đối với liều 12,5 mg, có thể sử dụng chế phẩm ReliSunib 12.5mg hoặc các chế phẩm tương đương khác trên thị trường.

### **Thay đổi liều**

#### *Độ an toàn và dung nạp*

Trong điều trị GIST và MRCC, 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 bệnh nhân. Liều dùng không vượt quá 75mg hoặc dưới 25mg.

Trong điều trị pNET, 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 bệnh nhân. Liều tối đa được dùng trong nghiên cứu pNET giai đoạn 3 là 50 mg mỗi ngày.

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

#### *Ức chế/cảm ứng CYP3A4*

Nên tránh phối hợp ReliSunib 25mg với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin. Nếu không thể tránh phối hợp này thì liều ReliSunib 25mg cần tăng theo gia số 12,5 mg cho tới liều tối đa là 87,5 mg/ngày đối với GIST và MRCC hoặc 62,5 mg/ngày đối với pNET) dựa trên cơ sở theo dõi cẩn thận về khả năng dung nạp thuốc.

Cần tránh phối hợp ReliSunib 25mg với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol. Nếu không thể tránh phối hợp này, cần giảm liều ReliSunib 25mg theo gia số cho đến liều tối thiểu là 37,5 mg/ngày đối với GIST và MRCC hoặc 25 mg/ngày đối với pNET dựa trên cơ sở theo dõi cẩn thận khả năng dung nạp thuốc.

Khuyến cáo khi cần dùng thuốc khác cùng với ReliSunib 25mg, nên chọn thuốc không có hoặc có rất ít tiềm năng gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4.

### **Sử dụng ở trẻ em**

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của sunitinib trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Dữ liệu hiện tại sẵn có được mô tả ở phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, Dược động học và Dược lực học, tuy nhiên không có khuyến cáo về liều.

### **Sử dụng ở người cao tuổi**

Có khoảng 1/3 số đối tượng trong các nghiên cứu lâm sàng về ReliSunib 25mg là  $\geq 65$  tuổi. Không nhận thấy sự khác biệt đáng kể nào về độ an toàn và hiệu quả của thuốc giữa bệnh nhân trẻ tuổi và bệnh nhân cao tuổi.

### **Suy gan**



Không cần điều chỉnh liều khi dùng ReliSunib 25mg cho bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh loại B). Chưa có nghiên cứu sử dụng sunitinib ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) do đó không khuyến cáo dùng thuốc ở những bệnh nhân suy gan nặng.

### **Suy thận**

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

### **Cách dùng:**

ReliSunib 25 mg dùng đường uống. Có thể dùng ReliSunib 25 mg cùng hoặc không cùng 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.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Không dùng ReliSunib 25mg cho bệnh nhân mẫn cảm với sunitinib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

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

Nên tránh sử dụng đồng thời ReliSunib 25mg với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 do có thể làm giảm nồng độ sunitinib trong huyết tương.

Nên tránh dùng đồng thời ReliSunib 25mg với các chất ức chế mạnh CYP3A4 vì có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương.

### **Các rối loạn về da và mô**

Bệnh nhân cần được cảnh báo về việc mất sắc tố da hoặc tóc có thể xảy ra trong quá trình điều trị với ReliSunib 25mg. Những tác dụng khác trên da có thể gặp bao gồm khô, dày hoặc nứt da, rộp da hoặc có khi phát ban ở gan bàn tay, chân.

Những hiện tượng trên đây không tích lũy, có thể hồi phục và thường không cần ngừng điều trị.

Các trường hợp viêm da mũ hoại thư, thường hồi phục sau khi ngưng dùng ReliSunib 25mg, đã được báo cáo. Phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo, bao gồm trường hợp hồng ban đa dạng (EM), những trường hợp gợi ý hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc hoặc hồng ban đa dạng (ví dụ: ban da ngày một nặng thêm thường đi kèm với mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc), cần ngưng điều trị bằng ReliSunib 25mg. Nếu chẩn đoán xác định là hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc, không được bắt đầu lại liệu pháp ReliSunib 25mg. Trong một số trường hợp nghi ngờ hồng ban đa dạng, một vài người trong số những bệnh nhân sau khi đã được giải quyết tình trạng phản ứng có dung nạp thuốc khi dùng lại liệu pháp ReliSunib 25mg ở liều thấp hơn cũng được



dùng biện pháp điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc thuốc kháng histamin.

### **Xuất huyết và chảy máu khối u**

Các hiện tượng xuất huyết được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib và sau khi thuốc đã lưu hành trong đó có một số ca gây tử vong, gồm cả xuất huyết đường tiêu hóa, hô hấp, đường tiết niệu và não.

Đánh giá thường quy các hiện tượng này cần bao gồm việc đếm tế bào máu toàn phần và khám thực thể.

Chảy máu mũi là biến cố bất lợi về xuất huyết thường gặp nhất đã được báo cáo ở khoảng một nửa số bệnh nhân có khối u đặc đã gặp phải các biến cố xuất huyết. Có một số trường hợp chảy máu mũi nghiêm trọng nhưng hiếm khi gây tử vong.

Các biến cố xuất huyết khối u, đôi khi liên quan đến hoại tử khối u đã được báo cáo, trong đó có một số trường hợp tử vong.

Xuất huyết khối u có thể xảy ra đột ngột, và trong trường hợp khối u phổi, có thể biểu hiện ho ra máu nghiêm trọng và đe dọa tính mạng hoặc xuất huyết phổi. Các trường hợp xuất huyết phổi, trong đó có một số trường hợp dẫn đến tử vong đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường ở những bệnh nhân được điều trị MRCC, GIST và ung thư phổi bằng ReliSunib 25mg. ReliSunib 25mg không được chấp thuận để sử dụng cho bệnh nhân ung thư phổi.

Bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu (ví dụ: warfarin, acenocoumarol) có thể được theo dõi định kỳ bằng việc đếm tế bào máu toàn phần (tiểu cầu), các yếu tố đông máu (PT/INR) và khám thực thể.

### **Rối loạn tiêu hóa**

Tiêu chảy, buồn nôn/nôn, đau bụng, khó tiêu và viêm miệng/đau miệng là những biến cố về đường tiêu hóa thường được báo cáo nhất; biến cố viêm thực quản cũng đã được báo cáo.

Điều trị hỗ trợ các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa cần điều trị có thể bao gồm các thuốc chống nôn, chống tiêu chảy hoặc kháng axit.

Các biến chứng đường tiêu hóa nghiêm trọng, có khi gây tử vong, bao gồm thủng đường tiêu hóa đã xảy ra ở các bệnh nhân bị u ác tính trong ổ bụng có sử dụng ReliSunib 25mg.

### **Tăng huyết áp**

Tăng huyết áp đã được báo cáo có liên quan đến ReliSunib 25mg, bao gồm tăng huyết áp nghiêm trọng (> 200 mmHg tâm thu hoặc 110 mmHg tâm trương). Bệnh nhân nên được sàng lọc tăng huyết áp và kiểm soát thích hợp. Việc ngừng sử dụng ReliSunib 25mg tạm thời được khuyến cáo ở những bệnh nhân tăng huyết áp nặng không được kiểm soát bằng các biện pháp y tế. Điều trị có thể được tiếp tục sau khi tăng huyết áp được kiểm soát thích hợp.

### **Rối loạn huyết học**

11/10/2011

Giảm số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối và giảm số lượng tiểu cầu được báo cáo là có liên quan đến ReliSunib 25mg. Các biến cố này không tích lũy, thường có thể hồi phục và thường không phải ngừng điều trị. Không có biến cố nào trong các nghiên cứu giai đoạn 3 gây tử vong nhưng sau khi thuốc lưu hành đã có báo cáo tử vong hiếm gặp do biến cố huyết học bao gồm xuất huyết có liên quan đến giảm tiểu cầu và nhiễm trùng giảm bạch cầu trung tính.

Tình trạng thiếu máu đã được ghi nhận trong cả giai đoạn sớm và muộn khi điều trị bằng ReliSunib 25mg.

Cần tiến hành việc đếm tế bào máu toàn phần vào lúc khởi đầu mỗi chu kỳ điều trị cho bệnh nhân dùng ReliSunib 25mg.

### **Rối loạn tim mạch**

Các biến cố tim mạch, bao gồm suy tim, bệnh cơ tim, phân suất tống máu thất trái giảm xuống dưới giới hạn dưới của mức bình thường, viêm cơ tim, thiếu máu cơ tim cục bộ và nhồi máu cơ tim, trong đó có một số trường hợp gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25mg. Các dữ liệu này cho thấy ReliSunib 25mg làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Không có yếu tố nguy cơ bổ sung cụ thể nào đối với bệnh cơ tim do ReliSunib 25mg gây ra ngoài tác dụng đặc hiệu của thuốc đã được xác định ở những bệnh nhân được điều trị với sunitinib. Sử dụng ReliSunib 25mg một cách thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ hoặc có tiền sử bị những biến cố này.

Bệnh nhân có các biến cố về tim mạch, như nhồi máu cơ tim (bao gồm đau thắt ngực nghiêm trọng/không ổn định), đã bị bắc cầu động mạch ngoại biên/vành tim, bệnh suy tim sung huyết có triệu chứng, tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, hoặc thuyên tắc phổi trong vòng 12 tháng trước khi dùng ReliSunib 25mg, đã được loại ra khỏi các nghiên cứu lâm sàng của ReliSunib 25mg. Chưa rõ bệnh nhân trong các điều kiện này có thể có nguy cơ cao hơn trong việc phát triển rối loạn chức năng tâm thất trái do thuốc hay không.

Bác sĩ điều trị nên cân nhắc giữa nguy cơ/lợi ích của thuốc. Các bệnh nhân cần được theo dõi chu đáo về các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của suy tim sung huyết mỗi khi dùng ReliSunib 25mg, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về tim mạch và/hoặc có tiền sử bệnh động mạch vành. Cũng nên cân nhắc đánh giá nền và đánh giá định kỳ phân suất tống máu thất trái khi bệnh nhân sử dụng ReliSunib 25mg. Với bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ về tim, nên cân nhắc đánh giá phân suất tống máu ban đầu.

Khi có các biểu hiện lâm sàng của suy tim sung huyết, khuyến cáo ngừng sử dụng ReliSunib 25mg. Cũng cần ngưng và/hoặc giảm liều ReliSunib 25mg ở những bệnh nhân không có bằng chứng lâm sàng của suy tim sung huyết, nhưng lại có phân suất tống máu < 50% và dưới mức cơ bản > 20%.

### **Kéo dài khoảng QT**

Kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng ReliSunib 25mg. Kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh.

Sử dụng ReliSunib 25mg nên thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử kéo dài khoảng QT, bệnh

TE.  
PHÒNG  
DIỆN  
NH P  
TÍ MIN

nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc khác có thể kéo dài khoảng QT, hoặc bệnh nhân có tiền sử bệnh tim trước đó, nhịp tim chậm hoặc rối loạn điện giải. Nên hạn chế sử dụng đồng thời ReliSunib 25mg với các chất ức chế mạnh CYP3A4 do có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương.

### **Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch**

Hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch liên quan đến điều trị được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ReliSunib 25mg bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Các trường hợp thuyên tắc phổi dẫn đến tử vong đã được ghi nhận sau khi thuốc lưu hành.

### **Thuyên tắc huyết khối động mạch**

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối động mạch (arterial thromboembolic events - ATE), đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25mg. Biến cố thường gặp nhất bao gồm tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và nhồi máu não. Ngoài bệnh ác tính tiềm ẩn sẵn có trong cơ thể và độ tuổi > 65 thì tăng huyết áp, đái tháo đường và tiền sử mắc bệnh thuyên tắc huyết khối cũng là các yếu tố nguy cơ có thể gây ra hiện tượng thuyên tắc huyết khối động mạch (ATE).

### **Phình động mạch và bóc tách động mạch**

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

### **Bệnh lý huyết khối vi mạch (TMA - thrombotic microangiopathy)**

Chẩn đoán TMA, bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP - thrombotic thrombocytopenic purpura) và hội chứng tan máu ure tăng (HUS - haemolytic uraemic syndrome), đôi khi dẫn đến suy thận hoặc tử vong, nên được xem xét khi xảy ra thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, mệt mỏi, biểu hiện thần kinh dao động, suy thận và sốt. Nên ngừng điều trị ReliSunib 25mg ở những bệnh nhân mắc TMA và cần phải điều trị kịp thời. Sự đảo ngược tác dụng của TMA đã được ghi nhận sau khi ngừng điều trị.

### **Rối loạn chức năng tuyến giáp**

Khuyến cáo xét nghiệm chức năng giáp trạng ban đầu ở tất cả các bệnh nhân. Những bệnh nhân bị suy hoặc cường giáp cần được điều trị theo các hướng dẫn điều trị hiện hành trước khi điều trị bằng ReliSunib 25mg. Cần theo dõi định kỳ chức năng tuyến giáp mỗi 3 tháng trong quá trình điều trị với ReliSunib 25mg. Bên cạnh đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng rối loạn chức năng tuyến giáp khi điều trị bằng ReliSunib 25mg. Bệnh nhân có dấu hiệu và/hoặc triệu chứng chủ quan về rối loạn chức năng tuyến giáp trạng cần được theo dõi xét nghiệm chức năng tuyến giáp và được điều trị theo các hướng dẫn hiện hành.

Suy giáp đã được ghi nhận xảy ra sớm cũng như muộn trong quá trình điều trị bằng ReliSunib 25mg.

### **Viêm tụy**

Sự gia tăng các hoạt động lipase và amylase huyết thanh đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có nhiều khối u đặc khác nhau khi dùng ReliSunib 25mg. Sự gia tăng hoạt động của lipase là thoáng qua và thường không đi kèm với các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm tụy ở những đối tượng có nhiều khối u đặc khác nhau.

Các trường hợp biến cố tụy nghiêm trọng, trong đó có một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Nếu có các triệu chứng của viêm tụy, bệnh nhân nên ngừng dùng ReliSunib 25mg và được chăm sóc hỗ trợ thích hợp.

### **Độc tính gan**

Độc tính gan đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25mg. Các trường hợp suy gan, đôi khi dẫn đến tử vong, được ghi nhận ở < 1% bệnh nhân có khối u đặc điều trị bằng ReliSunib 25mg. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan (nồng độ alanin transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị, trong mỗi chu kỳ điều trị, và khi được chỉ định lâm sàng. Cần ngừng ReliSunib 25mg và chăm sóc hỗ trợ thích hợp khi gặp các dấu hiệu hoặc triệu chứng của suy gan.

### **Chức năng thận**

Các trường hợp suy giảm chức năng thận, suy thận và/hoặc suy thận cấp, một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến suy giảm chức năng thận/suy thận ở những bệnh nhân dùng ReliSunib 25mg bao gồm ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) tiềm ẩn, tuổi cao, đái tháo đường, suy thận tiềm ẩn, suy tim, tăng huyết áp, nhiễm trùng huyết, mất nước/giảm thể tích máu và tiêu cơ vân.

Tính an toàn của việc tiếp tục điều trị bằng ReliSunib 25mg ở những bệnh nhân bị protein niệu từ trung bình đến nặng chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Đã có báo cáo về các trường hợp protein niệu và hội chứng thận hư với tần suất hiếm gặp. Xét nghiệm nước tiểu trước khi dùng thuốc được khuyến cáo, và bệnh nhân nên được theo dõi sự tiến triển hoặc xấu đi của protein niệu. Ngừng sử dụng ReliSunib 25mg ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư.

### **Lở rò**

Nếu xuất hiện lở rò, nên ngừng điều trị với ReliSunib 25mg. Thông tin hiện có còn hạn chế về việc tiếp tục sử dụng ReliSunib 25mg ở bệnh nhân có lở rò.

### **Suy giảm khả năng lành vết thương**

Đã có những báo cáo về suy giảm khả năng lành vết thương trong khi điều trị bằng ReliSunib 25mg.

Không có nghiên cứu chính thức nào về tác dụng của ReliSunib 25mg đến khả năng lành vết thương. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị ReliSunib 25mg, cẩn thận trọng ở những bệnh nhân đang trải qua các cuộc phẫu thuật lớn. Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về thời gian sử dụng lại sau khi



phẫu thuật. Do đó, việc tiếp tục điều trị bằng ReliSunib 25mg sau phẫu thuật lớn cần được dựa trên việc đánh giá phục hồi lâm sàng của từng bệnh nhân sau phẫu thuật.

### **Hoại tử xương hàm**

Các trường hợp hoại tử xương hàm đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25mg. Phần lớn các trường hợp bệnh nhân đã được chữa trị trước đó hoặc đồng thời với biphosphonat tiêm tĩnh mạch (IV) thì bệnh hoại tử xương hàm là một nguy cơ xác định. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng ReliSunib 25mg và biphosphonat tiêm tĩnh mạch (IV) đồng thời hay tuần tự.

Giải phẫu nha khoa cũng là một yếu tố nguy cơ gây bệnh hoại tử xương hàm. Trước khi điều trị bằng ReliSunib 25mg, nên cân nhắc khám răng và có biện pháp phòng ngừa nha khoa thích hợp. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng ReliSunib 25mg 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 xảy ra, nên ngừng điều trị bằng ReliSunib 25mg và cần chăm sóc theo hướng dẫn tiêu chuẩn y tế hiện hành.

### **Co giật**

Trong các nghiên cứu lâm sàng với ReliSunib 25mg và báo cáo sau khi lưu hành, đã có báo cáo về các trường hợp co giật. Bệnh nhân bị co giật và có dấu hiệu/ triệu chứng chắc chắn về hội chứng viêm não trắng phía sau có thể phục hồi, như tăng huyết áp, nhức đầu, kém nhanh nhẹn, hư hại 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 ReliSunib 25mg. Sau khi qua khỏi, có thể tiếp tục dùng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ điều trị.

### **Hội chứng ly giải khối u (TLS)**

Các trường hợp ly giải khối u, một số trường hợp tử vong, được ghi nhận với tần suất hiếm trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo sau khi lưu hành ở những bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25mg. Bệnh nhân thường có nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải khối u là những bệnh nhân có khối u lớn trước khi phẫu thuật, suy thận mãn tính, thiếu niệu, mất nước, hạ huyết áp và nước tiểu có tính axit. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ, điều trị dựa trên các triệu chứng lâm sàng và cân nhắc bù nước dự phòng.

### **Nhiễm trùng**

Các trường hợp nhiễm trùng nghiêm trọng, kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu trung tính, bao gồm một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo. Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử không phổ biến, bao gồm cả viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo.

Cần ngưng liệu pháp ReliSunib 25mg ở các bệnh nhân có biểu hiện viêm cân mạc hoại tử và bắt đầu phương pháp điều trị thích hợp ngay lập tức.

### **Hạ đường huyết**

Việc giảm glucose huyết, trong một số trường hợp có triệu chứng lâm sàng và cần phải nhập viện do mất ý thức, đã được báo cáo trong quá trình điều trị với ReliSunib 25mg. Trong trường hợp hạ đường huyết có triệu chứng, nên tạm thời ngừng sử dụng ReliSunib 25mg. Mức đường glucose trong máu ở bệnh nhân đái tháo đường cần được kiểm tra thường xuyên nhằm đánh giá xem có cần điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường hay không để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết.

#### **Bệnh não do tăng amoniac máu**

Bệnh não do tăng amoniac máu đã được quan sát thấy khi dùng sunitinib. Ở những bệnh nhân bị tình trạng lơ đãng không rõ nguyên nhân hoặc thay đổi trạng thái tinh thần, cần đo nồng độ amoniac và bắt đầu điều trị lâm sàng thích hợp.

#### **Tá dược**

##### *Natri*

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nang, về cơ bản là 'không chứa natri'.

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

#### **Tránh thai ở nam và nữ**

Phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và tránh mang thai trong khi điều trị bằng sunitinib.

#### **Phụ nữ có thai**

Chưa có những nghiên cứu về sử dụng ReliSunib 25mg trong thai kỳ ở người.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sự sinh sản, bao gồm gây quái thai. Không dùng ReliSunib 25mg trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ không sử dụng biện pháp ngừa thai hữu hiệu trừ khi lợi ích cho mẹ vượt hẳn nguy cơ tiềm tàng với thai nhi. Nếu dùng ReliSunib 25mg khi có thai, hoặc nếu bệnh nhân trở có thai trong khi đang dùng ReliSunib 25mg, cần được cảnh báo về nguy cơ tiềm tàng với thai nhi.

#### **Khả năng sinh sản**

Căn cứ vào các kết quả tiền lâm sàng, khả năng sinh sản của cả nam và nữ có thể bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng ReliSunib 25mg.

#### **Phụ nữ đang cho con bú**

ReliSunib 25mg và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc bài tiết được qua sữa của chuột cống mẹ. Chưa rõ ReliSunib 25mg và chất chuyển hóa chính có hoạt tính có bài tiết qua sữa người hay không. Vì có nhiều thuốc thải trừ được qua sữa mẹ và có tiềm năng các phản ứng có hại nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ nên người mẹ không nên cho con bú trong thời kỳ mẹ dùng ReliSunib 25mg.

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

ReliSunib 25 mg có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần thông báo cho bệnh nhân có thể xuất hiện chóng mặt trong khi dùng ReliSunib 25 mg.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

### Tương tác:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được tiến hành ở người lớn.

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

#### Chất ức chế CYP3A4

Phối hợp ReliSunib 25 mg với chất ức chế mạnh CYP3A4, ketoconazol sẽ làm tăng 49% nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) và tăng 51% các giá trị diện tích dưới đường cong  $AUC_{0-\infty}$  của phức hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều đơn ReliSunib 25 mg cho người tình nguyện khoẻ mạnh.

Dùng ReliSunib 25 mg cùng chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, nước bưởi ép) có thể làm tăng các nồng độ của ReliSunib 25 mg.

Không dùng cùng lúc ReliSunib 25 mg với các chất ức chế CYP3A4 hoặc lựa chọn phối hợp với một thuốc mà không có hoặc có rất ít tiềm năng ức chế CYP3A4. Hoặc có thể giảm liều ReliSunib 25 mg xuống mức tối thiểu là 37,5 mg/ngày đối với GIST và MRCC, 25 mg/ngày đối với pNET, dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

#### Chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP)

Dữ liệu lâm sàng hiện có còn hạn chế về tương tác giữa ReliSunib 25 mg và các chất ức chế BCRP, cũng không thể loại trừ khả năng tương tác giữa ReliSunib 25 mg và các chất ức chế BCRP khác.

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

#### Chất gây cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời liều đơn ReliSunib 25 mg với chất gây cảm ứng CYP3A4, rifampicin, sẽ làm giảm 23% nồng độ tối đa ( $C_{max}$ ) và giảm 46% diện tích dưới đường cong ( $AUC_{0-\infty}$ ) của phức hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] ở người tình nguyện khoẻ mạnh.

Dùng ReliSunib 25 mg với các chất gây cảm ứng mạnh nhóm enzyme CYP3A4 (ví dụ phenytoin, dexamethason, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc các thuốc chứa St. John's Wort / *Hypericum perforatum*) sẽ có thể làm giảm nồng độ của ReliSunib 25 mg. Vì vậy, cần tránh phối hợp với các chất gây cảm ứng, hoặc là chọn phối hợp với một thuốc thay thế mà không có hoặc có rất ít khả năng gây cảm ứng CYP3A4. Nếu trường hợp bắt buộc phải phối hợp thuốc, có thể cần phải tăng liều ReliSunib 25 mg theo gia số 12,5 mg (tối đa 87,5 mg/ngày đối với GIST và MRCC hoặc 62,5 mg/ngày đối với pNET), dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

### Tương kỵ:

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

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến ReliSunib 25 mg, một số gây tử vong, bao gồm suy thận, suy tim, thuyên tắc phổi, thủng đường tiêu hóa và xuất huyết (ví dụ: đường hô hấp, đường tiêu hóa, khối u, đường tiết niệu và xuất huyết não). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở bất kỳ mức độ nào (đối với bệnh nhân trong các thử nghiệm đăng ký RCC, GIST và pNET) bao gồm chán ăn, rối loạn vị giác, tăng huyết áp, mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, viêm miệng, khó tiêu và nôn), đổi màu da, và hội chứng bàn tay-bàn chân. Những triệu chứng này có thể thuyên giảm khi tiếp tục điều trị. Trong quá trình điều trị có thể bị suy giáp. Một trong những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn huyết học (ví dụ: giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu).

Các tác dụng không mong muốn gây tử vong khác ngoài những tác dụng không mong muốn được liệt kê trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc hoặc Tác dụng không mong muốn dưới đây ảnh hưởng đến ReliSunib 25 mg bao gồm suy đa cơ quan, đông máu nội mạch lan tỏa, xuất huyết màng bụng, suy tuyến thượng thận, tràn khí màng phổi, sốc và đột tử.

#### Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân GIST, MRCC và pNET trong bộ dữ liệu tổng hợp gồm 7115 bệnh nhân được liệt kê bên dưới, phân loại theo hệ cơ quan, tần suất và mức độ nghiêm trọng (NCI-CTCAE). Các tác dụng không mong muốn được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng và giai đoạn giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường cũng được đưa vào. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Quy ước về tần suất: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ) và không rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn)

**Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng**

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Nhiễm virus <sup>a</sup> Nhiễm trùng hô hấp <sup>b,*</sup> Áp xe <sup>c,*</sup> Nhiễm nấm <sup>d</sup> Nhiễm trùng đường tiết niệu Nhiễm trùng da <sup>e</sup> Nhiễm trùng huyết <sup>f,*</sup>	Viêm cân mạc hoại tử <sup>*</sup> Nhiễm khuẩn <sup>g</sup>		

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính Giảm tiểu cầu Thiếu máu Giảm bạch cầu	Giảm bạch cầu lympho	Giảm toàn bộ huyết cầu	Bệnh lý huyết khối vi mạch <sup>h*</sup>	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	Phù mạch	
Rối loạn nội tiết	Suy giáp		Cường giáp	Viêm tuyến giáp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm cảm giác thèm ăn <sup>l</sup>	Mất nước Hạ đường huyết		Hội chứng ly giải khối u <sup>*</sup>	
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ	Trầm cảm			
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt Đau đầu Rối loạn vị giác <sup>l</sup>	Bệnh thần kinh ngoại biên Dị cảm Giảm cảm giác Tăng cảm giác	Xuất huyết não <sup>*</sup> Tai biến mạch máu não <sup>*</sup> Thiếu máu não thoáng qua	Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục <sup>*</sup>	Bệnh não do tăng amoniac máu
Rối loạn mắt		Phù quanh hốc mắt Phù mí mắt Tăng tiết nước mắt			
Rối loạn tim		Thiếu máu cơ tim <sup>k,*</sup> Giảm phân suất tống máu <sup>l</sup>	Suy tim sung huyết Nhồi máu cơ tim <sup>m,*</sup> Suy tim <sup>*</sup> Bệnh cơ tim <sup>*</sup>	Suy thất trái <sup>*</sup> Xoắn đỉnh	

			Tràn dịch màng tim Điện tâm đồ QT kéo dài		
<b>Rối loạn mạch</b>	Tăng huyết áp	Huyết khối tĩnh mạch sâu Bức hòa Đỏ bừng mặt	Xuất huyết khối u*		Phình mạch và bóc tách động mạch*
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	Khó thở Chảy máu cam Ho	Thuyên tắc phổi* Tràn dịch màng phổi* Ho ra máu Khó thở khi gắng sức Đau họng <sup>n</sup> Nghẹt mũi Khô mũi	Xuất huyết phổi* Suy hô hấp*		
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Viêm miệng <sup>o</sup> Đau bụng <sup>p</sup> Nôn mửa Tiêu chảy Khó tiêu Buồn nôn Táo bón	Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản Khó nuốt Xuất huyết tiêu hóa* Viêm thực quản* Chướng bụng Khó chịu ở bụng Xuất huyết trực tràng Chảy máu nướu Loét miệng Đau trực tràng Viêm môi Bệnh trĩ Đau lưỡi Đau miệng	Thủng đường tiêu hóa <sup>q</sup> * Viêm tụy Rò hậu môn Viêm đại tràng <sup>r</sup>		

PT  
N PI  
AI C  
HAI  
CHI  
★



trạng tại chỗ tiêm truyền	Phù nề Sốt	Ổn lạnh			
Chỉ số xét nghiệm		Giảm cân Giảm số lượng bạch cầu Tăng lipase Giảm số lượng tiểu cầu Giảm huyết sắc tố Tăng amylase <sup>2</sup> Tăng aspartate aminotransferase Tăng alanine aminotransferase Tăng creatinin máu Tăng huyết áp Tăng acid uric máu	Tăng creatine phosphokinase trong máu Tăng hormone kích thích tuyến giáp trong máu		

\* bao gồm các trường hợp từ vòng

<sup>a</sup> Viêm mũi họng và herpes miệng.

<sup>b</sup> Viêm phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp dưới, viêm phổi và nhiễm trùng đường hô hấp.

<sup>c</sup> Áp xe, áp xe chi, áp xe hậu môn, áp xe nước, áp xe gan, áp xe tụy, áp xe tăng sinh môn, áp xe quanh trực tràng, áp xe trực tràng, áp xe dưới da và áp xe răng.

<sup>d</sup> Nhiễm nấm Candida miệng và thực quản.

<sup>e</sup> Viêm mô tế bào và nhiễm trùng da.

<sup>f</sup> Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng huyết.

<sup>g</sup> Áp xe bụng, nhiễm trùng ổ bụng, viêm túi thừa và viêm tụy xương.

<sup>h</sup> Bệnh lý huyết khối vi mạch, hội chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hội chứng tan máu ure tăng.

<sup>i</sup> Giảm thèm ăn và biếng ăn.

<sup>j</sup> Rối loạn vị giác, mất vị giác, rối loạn vị giác

<sup>k</sup> Hội chứng mạch vành cấp, đau thắt ngực, đau thắt ngực không ổn định, tắc động mạch vành, thiếu máu cơ tim.

<sup>l</sup> Phân suất tổng máu giảm/ bất thường.

<sup>m</sup> Nhồi máu cơ tim cấp, nhồi máu cơ tim và nhồi máu cơ tim thầm lặng.

- <sup>a</sup> Đau vùng miệng-hầu, hầu-thanh quản.
- <sup>o</sup> Viêm miệng và viêm miệng aphtous.
- <sup>p</sup> Đau bụng, đau bụng dưới, đau bụng trên.
- <sup>q</sup> Thủng dạ dày, thủng ruột.
- <sup>r</sup> Viêm đại tràng, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.
- <sup>s</sup> Viêm túi mật và viêm túi mật không sỏi.
- <sup>t</sup> Vàng da, đổi màu da và rối loạn sắc tố.
- <sup>u</sup> Viêm da vảy nến, phát ban tróc vảy, phát ban, ban đỏ, ban dạng nang, ban toàn thân, ban dát, ban dát sần, ban sần và ban ngứa.
- <sup>v</sup> Phản ứng da và rối loạn da.
- <sup>w</sup> Móng bị rối loạn và đổi màu.
- <sup>x</sup> Mệt mỏi và suy nhược.
- <sup>y</sup> Phù mắt, phù nề và phù ngoại biên,
- <sup>z</sup> Amylase và amylase tăng.

#### **Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn**

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

Đã có báo cáo về các trường hợp nhiễm trùng nghiêm trọng (có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính), bao gồm cả các trường hợp tử vong. Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử, bao gồm cả đáy chậu, đôi khi gây tử vong, cũng đã được báo cáo.

##### **Rối loạn máu và hệ bạch huyết**

Đã có báo cáo về giảm số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối nghiêm trọng mức độ 3 và 4 lần lượt ở 10% và 1,7% bệnh nhân trong nghiên cứu GIST Giai đoạn 3, ở 16% và 1,6% bệnh nhân trong nghiên cứu MRCC Giai đoạn 3, và ở 13% và 2,4% bệnh nhân trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3. Giảm số lượng tiểu cầu nghiêm trọng mức độ 3 và 4 cũng đã được báo cáo ở 3,7% và 0,4% bệnh nhân trong nghiên cứu GIST Giai đoạn 3, ở 8,2% và 1,1% bệnh nhân trong nghiên cứu MRCC Giai đoạn 3, và ở 3,7% và 1,2 % bệnh nhân trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3.

Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu ở 18% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg trong nghiên cứu GIST Giai đoạn 3 so với 17% bệnh nhân dùng giả dược. Ở những bệnh nhân chưa từng điều trị MRCC, 39% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg bị chảy máu so với 11% bệnh nhân dùng interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). 17 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (4,5%) bị chảy máu mức độ 3 hoặc lớn hơn so với 5 bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$  (1,7%). Trong số những bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg điều trị MRCC kháng cytokine, 26% bị chảy máu. Đã có báo cáo về trường hợp chảy máu, không bao gồm chảy máu cam ở 21,7% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3 so với 9,85% bệnh nhân dùng giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có báo cáo về xuất huyết khối u ở khoảng 2% bệnh nhân GIST.

##### **Rối loạn hệ miễn dịch**

Đã có báo cáo về phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch.

### **Rối loạn nội tiết**

Đã có báo cáo về trường hợp suy giáp ở 7 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (4%) trong 2 nghiên cứu MRCC kháng cytokine; ở 61 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (16%) và 3 bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$  (< 1%) trong nghiên cứu chưa từng điều trị MRCC.

Ngoài ra, đã có báo cáo về trường hợp tăng hormone kích thích tuyến giáp (TSH) ở 4 bệnh nhân MRCC kháng cytokine (2%). Nhìn chung, 7% quần thể MRCC có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về chứng suy giáp do điều trị. Trong nghiên cứu GIST, 6,2% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg bị suy giáp so với 1% ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3, đã có báo cáo về suy giáp ở 6 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (7,2%) và 1 bệnh nhân dùng giả dược (1,2%).

Theo dõi tiến cứu chức năng tuyến giáp trong 2 nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư vú; không được sử dụng ReliSunib 25 mg cho bệnh ung thư vú. Trong 1 nghiên cứu, suy giáp đã được báo cáo ở 15 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (13,6%) và 3 bệnh nhân được chăm sóc theo tiêu chuẩn (2,9%). Tăng TSH trong máu đã được báo cáo ở 1 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (0,9%) và 0 bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn. Đã có báo cáo về cường giáp ở 0 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg và 1 bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn (1,0%). Trong một nghiên cứu khác, suy giáp đã được báo cáo ở 31 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (13%) và 2 bệnh nhân dùng capecitabine (0,8%). Tăng TSH trong máu đã được báo cáo ở 12 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (5,0%) và 0 bệnh nhân dùng capecitabine. Cường giáp đã được báo cáo ở 4 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (1,7%) và 0 bệnh nhân dùng capecitabine. Giảm TSH trong máu đã được báo cáo ở 3 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (1,3%) và 0 bệnh nhân dùng capecitabine. Tăng T4 đã được báo cáo ở 2 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (0,8%) và 1 bệnh nhân dùng capecitabine (0,4%). Tăng T3 đã được báo cáo ở 1 bệnh nhân dùng sunitinib (0,8%) và 0 bệnh nhân dùng capecitabine. Tất cả các tác dụng không mong muốn liên quan đến tuyến giáp được báo cáo là mức độ 1-2.

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

Tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết ở nghiên cứu pNET cao hơn so với MRCC và GIST. Tuy nhiên, hầu hết các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng được coi là không liên quan đến điều trị nghiên cứu.

### **Rối loạn hệ thần kinh**

Đã có một số báo cáo (1%) về các trường hợp tử vong (có biểu hiện co giật và bằng chứng X quang về RPLS) trong các nghiên cứu lâm sàng về ReliSunib 25 mg cũng như giai đoạn giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường. Các trường hợp động kinh đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có hoặc không có bằng chứng X quang về di căn não.

### **Rối loạn tim**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có báo cáo về giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF)  $\geq$  20% và dưới giới hạn dưới của mức bình thường ở khoảng 2% bệnh nhân GIST được điều trị bằng ReliSunib 25 mg, 4% bệnh nhân MRCC kháng cytokin và 2% bệnh nhân GIST được điều trị bằng giả dược. Sự giảm LVEF này dường như không tiến triển và thường được cải thiện khi tiếp tục điều trị. Trong nghiên cứu trên đối tượng MRCC chưa từng điều trị, 27% bệnh nhân dùng

ReliSunib 25 mg và 15% bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$  có giá trị LVEF dưới giới hạn dưới của mức bình thường. Hai bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (< 1%) được chẩn đoán mắc CHF.

Ở bệnh nhân GIST, đã có báo cáo về các trường hợp “suy tim”, “suy tim sung huyết” hoặc “suy tâm thất trái” ở 1,2% bệnh nhân điều trị bằng ReliSunib 25 mg và 1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Trong nghiên cứu GIST Giai đoạn 3 then chốt (N = 312), đã có báo cáo về các phản ứng tim mạch gây tử vong liên quan đến điều trị ở 1% bệnh nhân trên mỗi nhóm nghiên cứu (nhóm sunitinib và nhóm giả dược).

Trong một nghiên cứu Giai đoạn 2 ở những bệnh nhân MRCC kháng cytokin, 0,9% bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim gây tử vong liên quan đến điều trị và trong nghiên cứu Giai đoạn 3 ở những bệnh nhân chưa từng điều trị MRCC, 0,6% bệnh nhân ở nhóm IFN- $\alpha$  và 0% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg đã trải qua các biến cố tim mạch gây tử vong. Trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3, 1 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (1%) bị suy tim gây tử vong liên quan đến điều trị.

### **Rối loạn mạch máu**

#### Tăng huyết áp

Tăng huyết áp là một tác dụng không mong muốn rất thường gặp được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Khoảng 2,7% bệnh nhân bị tăng huyết áp đã giảm liều ReliSunib 25 mg hoặc tạm ngưng sử dụng thuốc. ReliSunib 25 mg không bị ngừng sử dụng vĩnh viễn ở bất kỳ bệnh nhân nào trong số này. Tăng huyết áp nặng (> 200 mmHg tâm thu hoặc 110 mmHg tâm trương) được báo cáo ở 4,7% bệnh nhân có khối u đặc. Tăng huyết áp đã được báo cáo ở khoảng 33,9% bệnh nhân chưa từng điều trị MRCC dùng ReliSunib 25 mg so với 3,6% bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Tăng huyết áp nặng đã được báo cáo ở 12% bệnh nhân chưa từng điều trị MRCC dùng ReliSunib 25 mg và < 1% bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Tăng huyết áp đã được báo cáo ở 26,5% bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg trong nghiên cứu pNET giai đoạn 3, so với 4,9% bệnh nhân dùng giả dược. Tăng huyết áp nặng đã được báo cáo ở 10% bệnh nhân pNET dùng ReliSunib 25 mg và 3% bệnh nhân dùng giả dược.

#### Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Đã có báo cáo về các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch liên quan đến điều trị ở khoảng 1,0% bệnh nhân có khối u đặc dùng ReliSunib 25 mg trong các thử nghiệm lâm sàng, bao gồm GIST và RCC.

7 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (3%) và 0 bệnh nhân dùng giả dược trong nghiên cứu GIST giai đoạn 3 đã trải qua các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 5 trong số 7 bệnh nhân là huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) mức độ 3 và 2 bệnh nhân mức độ 1 hoặc 2. Bốn trong số 7 bệnh nhân GIST này đã ngừng điều trị sau lần quan sát đầu tiên về DVT.

Mười ba bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (3%) trong nghiên cứu chưa điều trị MRCC giai đoạn 3 và 4 bệnh nhân (2%) trong 2 nghiên cứu MRCC kháng cytokin đã được báo cáo về các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Chín trong số những bệnh nhân này bị thuyên tắc phổi; 1 bệnh nhân mức độ 2 và 8 bệnh nhân mức độ 4. Tám trong số những bệnh nhân này bị DVT; 1 bệnh

nhân mức độ 1, 2 bệnh nhân mức độ 2, 4 bệnh nhân mức độ 3 và 1 bệnh nhân mức độ 4. Một bệnh nhân bị thuyên tắc phổi trong nghiên cứu MRCC kháng cytokin đã bị gián đoạn liệu.

Ở những bệnh nhân chưa từng điều trị MRCC đang dùng IFN- $\alpha$ , 6 biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (2%) đã được báo cáo; 1 bệnh nhân (< 1%) bị DVT mức độ 3 và 5 bệnh nhân (1%) bị thuyên tắc phổi, tất cả đều ở mức độ 4.

Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo ở 1 bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg (1,2%) và 5 bệnh nhân dùng giả dược (6,1%) trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3. Hai trong số những bệnh nhân dùng giả dược này bị DVT, 1 bệnh nhân mức độ 2 và 1 bệnh nhân mức độ 3.

Không có trường hợp tử vong nào được báo cáo trong các nghiên cứu đăng ký GIST, MRCC và pNET. Các trường hợp tử vong đã được ghi nhận trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc lưu hành trên thị trường.

Các trường hợp thuyên tắc phổi đã được ghi nhận khoảng 3,1% bệnh nhân GIST và khoảng 1,2% bệnh nhân MRCC, những người đã dùng ReliSunib 25 mg trong các nghiên cứu Giai đoạn 3. Không có trường hợp thuyên tắc phổi nào được báo cáo đối với bệnh nhân pNET đã dùng ReliSunib 25 mg trong nghiên cứu Giai đoạn 3. Rất hiếm thấy các trường hợp tử vong trong quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Những bệnh nhân bị thuyên tắc phổi trong vòng 12 tháng trước đó đã bị loại khỏi các nghiên cứu lâm sàng về ReliSunib 25 mg.

Ở những bệnh nhân dùng ReliSunib 25 mg trong các nghiên cứu đăng ký giai đoạn 3, đã có báo cáo các biến cố về phổi (khó thở, tràn dịch màng phổi, thuyên tắc phổi hoặc phù phổi) ở khoảng 17,8% bệnh nhân GIST, khoảng 26,7% bệnh nhân MRCC và 12% bệnh nhân pNET.

Khoảng 22,2% bệnh nhân có khối u đặc, bao gồm GIST và MRCC, những bệnh nhân đã dùng ReliSunib 25 mg trong các thử nghiệm lâm sàng đã trải qua các biến cố về phổi.

#### **Rối loạn tiêu hóa**

Hiếm thấy trường hợp viêm tụy (< 1%) ở những bệnh nhân GIST hoặc MRCC dùng ReliSunib 25 mg. Không có báo cáo về trường hợp viêm tụy liên quan đến điều trị trong nghiên cứu pNET Giai đoạn 3.

Đã có báo cáo về trường hợp xuất huyết tiêu hóa gây tử vong ở 0,98% bệnh nhân dùng giả dược trong nghiên cứu GIST Giai đoạn 3.

#### **Rối loạn gan mật**

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan (các bất thường về xét nghiệm chức năng gan, viêm gan hoặc suy gan).

#### **Rối loạn da và mô dưới da**

Đã có báo cáo về các trường hợp viêm da mụn hoại thư, thường có thể hồi phục sau khi ngừng dùng ReliSunib 25 mg.

### Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Các trường hợp bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân, một số trường hợp bị suy thận cấp, đã được báo cáo. Bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng ngộ độc cơ cần được kiểm soát theo tiêu chuẩn thực hành y tế.

Các trường hợp hình thành lỗ rò, đôi khi liên quan đến hoại tử và 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 những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib, đa số xảy ra ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đối với hoại tử xương hàm, đặc biệt là đã tiêm tĩnh mạch các chất bisphosphonat và/hoặc có tiền sử bệnh nha khoa cần thực hiện các thủ thuật nha khoa xâm lấn.

### Chỉ số xét nghiệm

Dữ liệu từ các nghiên cứu phi lâm sàng (*in vitro* và *in vivo*), ở liều cao hơn liều khuyến cáo cho người, cho thấy ReliSunib 25 mg có khả năng ức chế quá trình tái cực điện thế hoạt động của tim (ví dụ, kéo dài khoảng QT).

Khoảng QTc tăng lên hơn 500 mili giây đã được báo cáo ở 0,5% và những thay đổi so với ban đầu vượt quá 60 mili giây đã được báo cáo ở 1,1% trong số 450 bệnh nhân có khối u đặc; cả hai tham số này đều được công nhận là những thay đổi đáng kể tiềm ẩn. Ở nồng độ điều trị xấp xỉ gấp đôi, ReliSunib 25 mg đã được chứng minh là kéo dài khoảng QTcF (khoảng QT hiệu chỉnh theo Fridericia).

Kéo dài khoảng QTc đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm ở 24 bệnh nhân, tuổi từ 20 - 87, với các khối u ác tính tiến triển. Các kết quả của nghiên cứu này đã chứng minh rằng ReliSunib 25 mg có ảnh hưởng đến khoảng QTc (được định nghĩa là thay đổi trung bình được điều chỉnh theo giả được > 10 mili giây với giới hạn trên của khoảng tin cậy 90% > 15 mili giây) ở nồng độ điều trị (ngày thứ 3) khi sử dụng phương pháp hiệu chỉnh theo mức cơ bản trong ngày và ở nồng độ cao hơn nồng độ điều trị (ngày thứ 9) khi sử dụng cả hai phương pháp hiệu chỉnh theo mức cơ bản. Không có bệnh nhân nào có khoảng QTc > 500 mili giây. Mặc dù ảnh hưởng đến khoảng QTcF đã được quan sát thấy vào ngày thứ 3 sau khi dùng thuốc 24 giờ (tức là ở nồng độ điều trị trong huyết tương dự kiến sau liều khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg) với phương pháp hiệu chỉnh theo mức cơ bản trong ngày, ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa rõ ràng.

Sử dụng các đánh giá điện tâm đồ toàn diện tại các thời điểm tương ứng với nồng độ điều trị hoặc lớn hơn nồng độ điều trị, không bệnh nhân nào trong quần thể có thể đánh giá hoặc dự định điều trị (ITT) có khoảng QTc kéo dài được coi là “nghiêm trọng” (tức là bằng hoặc cao hơn mức 3 theo Tiêu chí thuật ngữ chung cho các biến cố bất lợi [CTCAE] phiên bản 3.0).

Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, thay đổi trung bình khoảng QTcF tối đa (hiệu chỉnh Frederica) so với ban đầu là 9 mili giây (khoảng tin cậy 90%: 15,1 mili giây). Ở nồng độ điều trị xấp xỉ gấp đôi, khoảng QTcF thay đổi tối đa so với ban đầu là 15,4 mili giây (khoảng tin cậy 90%: 22,4 mili giây). Moxifloxacin (400 mg) được sử dụng làm đối chứng dương cho thấy sự thay đổi

khoảng QTcF trung bình tối đa là 5,6 mili giây so với ban đầu. Không có đối tượng nào bị ảnh hưởng trên khoảng QTc lớn hơn mức độ 2 (CTCAE phiên bản 3.0).

### **Tính an toàn lâu dài trong điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC)**

Độ an toàn lâu dài của ReliSunib 25 mg ở những bệnh nhân mắc MRCC đã được phân tích qua 9 nghiên cứu lâm sàng đã hoàn thành được tiến hành 5.739 bệnh nhân điều trị bước một, kháng bevacizumab và kháng cytokin, trong đó 807 (14%) được điều trị từ  $\geq 2$  năm đến 6 năm. Trong 807 bệnh nhân được điều trị bằng ReliSunib 25 mg dài hạn, hầu hết các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị xảy ra trong 6 tháng đến 1 năm đầu tiên và sau đó ổn định hoặc giảm dần tần suất theo thời gian, ngoại trừ suy giáp tăng theo thời gian, với các trường hợp mới xảy ra trong khoảng thời gian 6 năm. Điều trị kéo dài với ReliSunib 25 mg dường như không liên quan đến các loại biến cố bất lợi liên quan đến điều trị mới.

### **Trẻ em**

Dữ liệu an toàn của ReliSunib 25 mg đã được lấy từ nghiên cứu pha 1 có tăng dần liều dùng, nghiên cứu nhân mở pha 2, nghiên cứu đơn nhóm pha 1/2 và từ các công bố được mô tả bên dưới.

Một nghiên cứu pha 1 có tăng dần liều dùng của ReliSunib 25 mg đã được tiến hành ở 35 bệnh nhân bao gồm 30 bệnh nhân nhi (từ 3 đến 17 tuổi) và 5 thanh thiếu niên (từ 18 đến 21 tuổi), với các khối u đặc dai dẳng, phần lớn trong số họ được chẩn đoán ban đầu là u não. Tất cả những người tham gia nghiên cứu đều trải qua các phản ứng có hại của thuốc; hầu hết là các phản ứng nghiêm trọng (độ độc  $\geq 3$ ) và bao gồm độc tính trên tim. Các phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất là độc tính trên đường tiêu hóa (GI), giảm bạch cầu trung tính, mệt mỏi và tăng ALT. Nguy cơ phản ứng có hại của thuốc đối với tim dường như cao hơn ở những bệnh nhi đã từng chiếu xạ tim hoặc anthracyclin so với những bệnh nhi không tiếp xúc trước đó. Ở những bệnh nhân nhi trước đây không tiếp xúc với anthracyclin hoặc chiếu xạ tim, liều dung nạp tối đa (MTD) đã được xác định.

Một nghiên cứu nhân mở pha 2 được thực hiện trên 29 bệnh nhân bao gồm 27 bệnh nhân nhi (từ 3 đến 16 tuổi) và 2 thanh thiếu niên (từ 18 đến 19 tuổi) mắc bệnh u thần kinh đệm mức độ cao (HGG) tái phát/tiến triển/kháng trị hoặc u màng não thất. Không có phản ứng bất lợi cấp độ 5 trong cả hai nhóm. Các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị thường gặp nhất ( $\geq 10\%$ ) là giảm số lượng bạch cầu trung tính (6 [20,7%] bệnh nhân) và xuất huyết nội sọ (3 [10,3%] bệnh nhân).

Một nghiên cứu pha 1/2 đơn nhánh được thực hiện ở 6 bệnh nhân nhi (từ 13 đến 16 tuổi) có khối u mô đệm đường tiêu hóa nặng không thể cắt bỏ. Các phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất là tiêu chảy, buồn nôn, giảm số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và đau đầu ở 3 (50,0%) bệnh nhân, chủ yếu ở mức độ nghiêm trọng là 1 hoặc 2. Có 4/6 (66,7%) bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị độ 3 - 4 (giảm phosphat máu độ 3, giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu ở mỗi bệnh nhân và giảm bạch cầu trung tính độ 4 ở 1 bệnh nhân). Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) hoặc phản ứng có hại cấp 5 nào được báo cáo trong

nghiên cứu này. Trong cả nghiên cứu lâm sàng và các công bố, dữ liệu an toàn phù hợp với đặc tính an toàn đã biết ở người lớn.

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều ReliSunib 25 mg và điều trị quá liều nên dựa vào các biện pháp hỗ trợ chung. Khi 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 tác dụng không mong muốn phù hợp với đặc tính an toàn đã được biết của ReliSunib 25 mg.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

*Nhóm dược lý:* Chất ức chế protein kinase khác.

*Mã ATC:* L01EX01

### Cơ chế tác động

Sunitinib ức chế nhiều thụ thể tyrosin kinase (RTKs) liên quan tới sự phát triển của khối u, sự tân tạo mạch máu và sự tiến triển di căn của ung thư. Sunitinib ức chế được các thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR $\alpha$  và PDGFR $\beta$ ), các thụ thể yếu tố tăng trưởng của nội mô mạch máu (VEGFR1, VEGFR2 và VEGFR3), thụ thể yếu tố tế bào gốc (KIT), tyrosin kinase-3 giống Fms (FLT3), thụ thể loại 1 của yếu tố kích thích cụm tế bào (CSF-1R) và thụ thể yếu tố dinh dưỡng thần kinh dẫn xuất từ dòng tế bào sao (RET). Chất chuyển hóa chính của sunitinib cũng có hoạt tính tương tự so với chất mẹ sunitinib trong các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học.

### Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Độ an toàn và hiệu quả điều trị trên lâm sàng của sunitinib đã được nghiên cứu trên bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa đã kháng với imatinib (tức là các bệnh nhân đã gặp bệnh tiến triển trong và sau khi dùng imatinib) hoặc không dung nạp với imatinib (tức là các bệnh nhân gặp độc tính rõ ràng trong khi dùng imatinib trước khi dùng thuốc khác); và ở bệnh nhân có ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC), và ở bệnh nhân có khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) không thể cắt bỏ.

Hiệu quả của sunitinib căn cứ vào thời gian tới khi khối u tiến triển (TTP - time to tumor progression) và sự tăng tỷ lệ sống sót trong trường hợp u mô đệm đường tiêu hóa (GIST). Hiệu quả của sunitinib cũng dựa vào thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS - progression-free survival) và vào các tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR - objective response rates), tương ứng trong trường hợp ung thư biểu mô tế bào thận và/ hoặc di căn (MRCC) chưa điều trị và kháng cytokin, và dựa vào thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) đối với bệnh nhân có khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) không thể cắt bỏ.

### U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)

Một nghiên cứu nhân mở ban đầu có tăng dần liều dùng đã được tiến hành với bệnh nhân bị u mô đệm đường tiêu hóa sau khi thất bại với imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800 mg)

do dễ kháng hoặc không dung nạp. Có 97 bệnh nhân tham gia dùng các liều và thời gian biểu khác nhau: 55 bệnh nhân dùng 50 mg trong thời gian biểu điều trị khuyến cáo là 4 tuần dùng thuốc/ 2 tuần ngưng thuốc ("thời gian biểu 4/2").

Trong nghiên cứu này, thời gian tới khi khối u tiến triển trung bình là 34,0 tuần lễ (khoảng tin cậy 95%: 22,0 - 46,0 tuần).

Một nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược với sunitinib, tiến hành trên bệnh nhân có u mô đệm đường tiêu hóa không dung nạp imatinib hoặc bệnh tiến triển trong và sau thời gian dùng imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800 mg). Trong nghiên cứu này có 312 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (2:1) để dùng 50 mg sunitinib hoặc giả dược, uống một lần trong ngày theo thời gian biểu 4/2 cho tới khi bệnh tiến triển hoặc rút khỏi nghiên cứu vì lý do nào khác (207 bệnh nhân dùng sunitinib và 105 bệnh nhân dùng giả dược). Tiêu chí đánh giá chính về tính hiệu quả của nghiên cứu là thời gian tới khi khối u tiến triển, được định nghĩa là thời gian từ lúc tiến hành chọn ngẫu nhiên cho tới khi có ghi nhận đầu tiên về sự tiến triển rõ ràng của khối u. Tại thời điểm phân tích giữa kỳ đã được định trước, thời gian tới khi khối u tiến triển trung bình với bệnh nhân dùng sunitinib là 28,9 tuần (khoảng tin cậy 95%: 21,3 - 34,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 27,3 tuần (khoảng tin cậy 95%: 16,0 - 32,1 tuần) theo đánh giá của Nhóm đánh giá độc lập và thời gian này dài hơn có ý nghĩa thống kê so với thời gian tới khi khối u tiến triển ở nhóm giả dược là 5,1 tuần (khoảng tin cậy 95%: 4,4 - 10,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 6,4 tuần (khoảng tin cậy 95%: 4,4 - 10,0 tuần) theo đánh giá của Nhóm đánh giá độc lập. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống còn toàn bộ cũng nghiêng về sunitinib [tỷ lệ rủi ro (Hazard Ratio, HR) là 0,491, khoảng tin cậy 95%: 0,290 - 0,831]; nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược cao hơn gấp 2 lần so với nhóm dùng sunitinib.

Sau khi có kết quả khả quan về hiệu quả và độ an toàn trong phân tích giữa kỳ, theo khuyến nghị của Nhóm Theo Dõi Dữ Liệu Và Độ An Toàn Độc Lập, nghiên cứu đã được mở nhãn (unblinded) và các bệnh nhân trong nhóm giả dược được điều trị mở bằng sunitinib.

Tổng cộng có 255 bệnh nhân được dùng sunitinib trong giai đoạn điều trị mở của nghiên cứu, trong đó bao gồm 99 bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng giả dược.

Những phân tích cuối cùng của tiêu chí đánh giá chính và phụ trong giai đoạn mở nhãn của nghiên cứu khẳng định kết quả thu được tại thời điểm phân tích giữa kỳ, như đã được trình bày trong bảng 2 dưới đây:

**Bảng 2. Tóm tắt các chỉ tiêu đánh giá về hiệu quả trong điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (quần thể ITT)**

Tiêu chí đánh giá	Điều trị mù đôi <sup>a</sup>				Nhóm chuyển từ giả dược sang điều trị <sup>b</sup>
	Trung bình (khoảng tin cậy 95%)		Tỷ lệ rủi ro		
	Sunitinib	Giả dược	(khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p	

<b>Chính</b>					
Thời gian tới khi khởi u tiên triển (tuần)					
Giữa kỳ	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Cuối cùng	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Phụ</b>					
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tuần) <sup>c</sup>					
Giữa kỳ	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Cuối cùng	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%) <sup>d</sup>					
Giữa kỳ	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Cuối cùng	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
Thời gian sống còn toàn bộ (tuần) <sup>e</sup>					
Giữa kỳ	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Cuối cùng	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-
ITT = dự định điều trị, NA = không áp dụng					
<sup>a</sup> Kết quả của việc điều trị mù đôi là từ quần thể ITT và dùng kết quả đánh giá X quang trung tâm nếu thích hợp.					
<sup>b</sup> Kết quả về tính hiệu quả của 99 bệnh nhân chuyển từ giả dược sang sunitinib sau khi mở nhãn. Mức căn bản được xác định lại ở các phân tích xuyên suốt và về tính hiệu quả được dựa trên sự đánh giá của các nhà nghiên cứu.					

<sup>c</sup> Thời gian sống không bệnh tiến triển giữa kỳ đã được cập nhật dựa trên việc tính lại các dữ liệu ban đầu.

<sup>d</sup> Kết quả của tỷ lệ đáp ứng khách quan là mức phần trăm các bệnh nhân với đáp ứng được khẳng định ở khoảng tin cậy là 95%.

<sup>e</sup> Mức trung bình không đạt được vì dữ liệu chưa được hình thành xong.

Thời gian sống còn toàn bộ trung bình của quần thể ITT tương ứng là 72,7 tuần đối với nhóm sunitinib và 64,9 tuần đối với nhóm giả dược (HR: 0,876; khoảng tin cậy 95%: 0,679, 1,129;  $p = 0,306$ ). Trong phân tích này, nhóm giả dược bao gồm những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược và sau đó được điều trị mở với sunitinib.

### Ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC) chưa từng điều trị

Nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm, quốc tế đã được tiến hành trên các bệnh nhân có ung thư biểu mô tế bào thận có di căn chưa dùng thuốc để so sánh hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân dùng sunitinib so với bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Có 750 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 vào các nhóm điều trị; điều trị bằng sunitinib theo chu kỳ 6 tuần lặp lại, bao gồm 4 tuần uống 50 mg mỗi ngày, sau đó là 2 tuần ngưng thuốc (thời gian biểu 4/2), hoặc IFN- $\alpha$ , tiêm dưới da 3 triệu đơn vị (MU) vào tuần đầu tiên, 6 MU vào tuần thứ hai và 9 MU vào tuần thứ ba và sau đó, vào 3 ngày không liên tiếp mỗi tuần.

Thời gian điều trị trung bình là 11,1 tháng (từ 0,4 - 46,1) với sunitinib và 4,1 tháng (từ 0,1 - 45,6) với IFN- $\alpha$ . Các biến cố có hại nghiêm trọng liên quan đến điều trị (TRSAEs - Treatment-related serious adverse events) đã được báo cáo là 23,7% ở bệnh nhân dùng sunitinib và 6,9% ở bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Tuy nhiên, tỷ lệ ngưng thuốc do biến cố có hại là 20% với sunitinib và 23% với IFN- $\alpha$ . Gián đoạn liệu xảy ra ở 202 (54%) bệnh nhân đang dùng sunitinib và 141 (39%) bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Liệu được giảm ở 194 (52%) bệnh nhân dùng sunitinib và 98 (27%) bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Các bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hay rút khỏi nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính về tính hiệu quả là thời gian sống không bệnh tiến triển. Một phân tích giữa kỳ theo kế hoạch định trước đã cho thấy sunitinib cải thiện có ý nghĩa thống kê so với IFN- $\alpha$  dựa trên tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống không bệnh tiến triển, với thời gian sống không bệnh tiến triển là 47,3 tuần ở nhóm điều trị với sunitinib so với 22,0 tuần ở nhóm điều trị với IFN- $\alpha$ , tỷ lệ rủi ro (HR) là 0,415 (khoảng tin cậy 95%: 0,320; 0,539; giá trị  $p < 0,001$ ). Các tiêu chí đánh giá khác bao gồm tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), thời gian sống còn toàn bộ (OS) và tính an toàn. Việc đánh giá chính bằng X quang được ngưng sau khi tiêu chí đánh giá chính đạt được. Ở phân tích cuối cùng, ORR được xác định theo đánh giá của nghiên cứu viên là 46% (khoảng tin cậy 95%: 41%, 51%) đối với nhóm sunitinib và 12,0% (khoảng tin cậy 95%: 9%, 16%) đối với nhóm IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Việc điều trị bằng sunitinib liên quan tới việc sống sót lâu hơn so với IFN- $\alpha$ . Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 114,6 tuần cho nhóm sunitinib (khoảng tin cậy 95%: 100,1 - 142,9) và 94,9 tuần cho nhóm IFN- $\alpha$  (khoảng tin cậy 95%: 77,7 - 117,0) với tỷ số rủi ro 0,821 (khoảng tin cậy 95%: 0,673 - 1,001;  $p = 0,0510$  bằng thử nghiệm log-rank không phân tầng).

T.E.  
PHÒNG  
DIỆN  
VĨNH  
HÍ M

Thời gian sống không bệnh tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ, quan sát trên quần thể ITT, xác định bởi việc đánh giá chính bằng X quang, được tóm tắt trong bảng 3.

**Bảng 3. Tóm tắt các chỉ tiêu đánh giá về hiệu quả trong ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC) chưa từng điều trị (quần thể ITT)**

Tóm tắt thời gian sống không bệnh tiến triển	Sunitinib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Không tiến triển bệnh hoặc tử vong [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Tiến triển bệnh hoặc tử vong [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tuần)		
Khoảng tứ phân vị (khoảng tin cậy 95%)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Phân tích không phân tầng		
Tỷ lệ rủi ro (sunitinib so với IFN- $\alpha$ )	0,5268	
Khoảng tin cậy 95% của tỷ lệ rủi ro	(0,4316; 0,6430)	
Giá trị p <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Tóm tắt thời gian sống còn toàn bộ</b>		
Không rõ có tử vong hay không [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Tử vong [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Thời gian sống còn toàn bộ (tuần)		
Khoảng tứ phân vị (khoảng tin cậy 95%)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Phân tích không phân tầng		
Tỷ lệ rủi ro (sunitinib so với IFN- $\alpha$ )	0,8209	
Khoảng tin cậy 95% của tỷ lệ rủi ro	(0,6730; 1,0013)	
Giá trị p <sup>a</sup>	0,0510	
INF- $\alpha$ = interferon-alfa; ITT = dự định điều trị; N = số bệnh nhân; NA = không áp dụng		

<sup>a</sup> Từ một thử nghiệm log-rank 2 mặt

### **Ung thư biểu mô tế bào thận và/hoặc di căn (MRCC) kháng cytokin**

Nghiên cứu pha 2 về sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân đã kháng với liệu pháp cytokin cùng interleukin-2 hoặc INF- $\alpha$  trước đó. Có 63 bệnh nhân dùng liều khởi đầu 50 mg sunitinib, mỗi ngày một lần trong 4 tuần liên tiếp sau đó ngưng dùng thuốc 2 tuần, bao gồm 1 chu kỳ hoàn chỉnh trong 6 tuần (thời gian biểu 4/2). Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả điều trị là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) dựa vào tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng trong các khối u đặc (RECIST).

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 36,5% (khoảng tin cậy 95% = 24,7% - 49,6%), thời gian tới khi khối u tiến triển trung bình là 37,7 tuần lễ (khoảng tin cậy 95% = 24,0 - 46,4).

Một nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, nhân mở để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận và/ hoặc di căn (MRCC) đã kháng với liệu pháp cytokin trước đó. Có 106 bệnh nhân uống ít nhất một liều 50 mg sunitinib theo thời gian biểu 4/2.

Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong nghiên cứu này là ORR. Còn các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm thời gian tới sự khi khối u tiến triển, độ bền của đáp ứng và thời gian sống còn toàn bộ.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng khách quan là 35,8% (khoảng tin cậy 95% = 26,8% - 47,5%). Các giá trị trung bình về độ bền của đáp ứng và tỷ lệ sống còn toàn bộ chưa xác định được.

### **U thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET)**

Một nghiên cứu pha 2 hỗ trợ, đa trung tâm, nhân mở đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sunitinib 50 mg mỗi ngày theo thời gian biểu 4/2 ở những bệnh nhân bị u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) không thể cắt bỏ. Trong một nghiên cứu đoàn hệ về u tế bào đảo tụy gồm 66 bệnh nhân, tiêu chí đánh giá chính của tỷ lệ đáp ứng là 17%.

Một nghiên cứu quan trọng pha 3, đa trung tâm, quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược của sunitinib đã được tiến hành ở những bệnh nhân u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) không thể cắt bỏ.

Bệnh nhân được ghi nhận tiến triển bệnh, dựa trên tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng trong các khối u đặc (RECIST), trong vòng 12 tháng trước đó và được chọn ngẫu nhiên (1:1) để nhận 37,5 mg sunitinib mỗi ngày một lần mà không có thời gian ngưng thuốc theo thời gian biểu (N = 86) hoặc dùng giả dược (N = 85).

Tiêu chí chính là so sánh thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) ở bệnh nhân dùng sunitinib so với bệnh nhân dùng giả dược. Các tiêu chí đánh giá khác bao gồm thời gian sống còn toàn bộ (OS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR), ưu điểm và độ an toàn.

Nhân khẩu học được so sánh giữa nhóm sunitinib và nhóm giả dược. Ngoài ra, 49% bệnh nhân dùng sunitinib có khối u không hoạt động so với 52% bệnh nhân dùng giả dược và 92% bệnh nhân ở cả hai nhóm có di căn gan.

Nghiên cứu cho phép sử dụng chất tương tự somatostatin.

Tổng cộng có 66% bệnh nhân dùng sunitinib được điều trị toàn thân trước đó so với 72% bệnh nhân dùng giả dược. Ngoài ra, 24% bệnh nhân dùng sunitinib đã được nhận chất tương tự somatostatin so với 22% bệnh nhân dùng giả dược.

Sunitinib có lợi thế đáng kể về mặt lâm sàng về thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) theo đánh giá của nghiên cứu viên so với giả dược. PFS trung bình là 11,4 tháng đối với nhóm sunitinib so với 5,5 tháng đối với nhóm giả dược [tỷ lệ rủi ro: 0,418 (khoảng tin cậy 95%: 0,263, 0,662), giá trị  $p = 0,0001$ ]; các kết quả tương tự đã được quan sát thấy khi đánh giá đáp ứng khối u dựa trên việc áp dụng RECIST cho các phép đo khối u của nghiên cứu viên để xác định sự tiến triển của bệnh, trình bày trong Bảng 4. Tỷ lệ rủi ro nghiêng về sunitinib trong tất cả các phân nhóm có đặc điểm cơ bản được đánh giá, bao gồm một phân tích theo số liệu pháp toàn thân trước đó. Tổng cộng có 29 bệnh nhân ở nhóm sunitinib và 24 bệnh nhân ở nhóm giả dược không được điều trị toàn thân trước đó; trong số những bệnh nhân này, tỷ lệ rủi ro đối với PFS là 0,365 (khoảng tin cậy 95%: 0,156, 0,857),  $p = 0,0156$ . Tương tự, trong số 57 bệnh nhân ở nhóm sunitinib (bao gồm 28 bệnh nhân có 1 liệu pháp toàn thân trước đó và 29 bệnh nhân có 2 liệu pháp toàn thân trở lên trước đó) và 61 bệnh nhân ở nhóm giả dược (bao gồm 25 bệnh nhân có 1 liệu pháp toàn thân trước đó và 36 bệnh nhân có 2 liệu pháp toàn thân trở lên trước đó), tỷ lệ rủi ro đối với PFS là 0,456 (khoảng tin cậy 95%: 0,264, 0,787),  $p = 0,0036$ .

Một phân tích độ nhạy của PFS đã được tiến hành trong đó sự tiến triển dựa trên các phép đo khối u theo báo cáo của nghiên cứu viên và tất cả các đối tượng bị kiểm duyệt vì những lý do khác ngoài việc kết thúc nghiên cứu được coi là PFS. Phân tích này cung cấp một ước tính thận trọng về hiệu quả điều trị của sunitinib và hỗ trợ phân tích chính, cho thấy tỷ lệ rủi ro là 0,507 (khoảng tin cậy 95%: 0,350, 0,733),  $p = 0,000193$ . Nghiên cứu quan trọng về u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) đã kết thúc sớm theo khuyến nghị của ủy ban giám sát thuốc độc lập và tiêu chí đánh giá chính dựa trên đánh giá của nhà điều tra, cả hai đều có thể ảnh hưởng đến việc ước tính về hiệu quả điều trị.

Để loại trừ sai lệch trong PFS theo đánh giá của nghiên cứu viên, đánh giá của Hội đồng độc lập thẩm định mù (BICR) đã được thực hiện; đánh giá này đã hỗ trợ đánh giá của nghiên cứu viên, được thể hiện trong Bảng 4.

**Bảng 4. Kết quả về hiệu quả trong điều trị u thần kinh nội tiết tuyến tụy từ nghiên cứu pha 3**

Chỉ tiêu về hiệu quả	Sunitinib (N = 86)	Giả dược (N = 85)	Tỷ lệ rủi ro (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Thời gian sống không bệnh tiến triển [trung bình, tháng (khoảng tin cậy 95%)] theo đánh giá của nghiên cứu viên	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>

Thời gian sống không bệnh tiến triển [trung bình, tháng (khoảng tin cậy 95%)] theo đánh giá đáp ứng khối u phân lập dựa trên việc áp dụng RECIST để đánh giá khối u của nghiên cứu viên	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Thời gian sống không bệnh tiến triển [trung bình, tháng (khoảng tin cậy 95%)] theo đánh giá của Hội đồng độc lập thẩm định mù (BICR)	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Thời gian sống còn toàn bộ [5 năm theo dõi] [trung bình, tháng (khoảng tin cậy 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (khoảng tin cậy 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Viết tắt: N = số bệnh nhân, NA = không áp dụng, RECIST = tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trong các khối u đặc.

<sup>a</sup> thử nghiệm log-rank không phân tầng 2 mặt

<sup>b</sup> thử nghiệm Fisher's Exact

Dữ liệu về thời gian sống còn toàn bộ không hoàn thiện tại thời điểm kết thúc nghiên cứu [20,6 tháng (khoảng tin cậy 95%: 20,6, NR) đối với nhóm sunitinib so với NR (khoảng tin cậy 95%: 15,5, NR) đối với nhóm giả dược, tỷ lệ rủi ro: 0,409 (khoảng tin cậy 95%: 0,187, 0,894), giá trị p = 0,0204]. Có 9 trường hợp tử vong ở nhóm dùng sunitinib và 21 trường hợp tử vong ở nhóm dùng giả dược.

Khi bệnh tiến triển, bệnh nhân được mở nhãn và bệnh nhân dùng giả dược được điều trị mở với sunitinib trong một nghiên cứu mở rộng riêng biệt. Kết quả của việc kết thúc nghiên cứu sớm là những bệnh nhân còn lại được mở nhãn và được điều trị mở bằng sunitinib trong một nghiên cứu mở rộng. Tổng cộng có 59 (69,4%) trong số 85 bệnh nhân từ nhóm giả dược chuyển sang điều trị mở với sunitinib sau khi bệnh tiến triển hoặc mở nhãn khi kết thúc nghiên cứu. Thời gian sống còn toàn bộ được quan sát sau 5 năm theo dõi trong nghiên cứu mở rộng cho thấy tỷ lệ rủi ro là 0,730 (khoảng tin cậy 95%: 0,504, 1,057).

Kết quả từ Bảng câu hỏi Chất lượng cuộc sống của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC QLQ-C30) cho thấy chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe toàn cầu nói chung và 5 lĩnh vực chức năng (thể chất, vai trò, nhận thức, cảm xúc và xã hội) được duy trì với bệnh nhân điều trị bằng sunitinib so với giả dược với các tác dụng không mong muốn về triệu chứng.



Một nghiên cứu nhân mô, đơn nhánh, đa trung tâm, đa quốc gia, pha 4 đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sunitinib đã được tiến hành ở những bệnh nhân u thần kinh nội tiết tuyến tụy (pNET) tiến triển/di căn, biệt hóa tốt, không thể cắt bỏ.

106 bệnh nhân (61 bệnh nhân trong nhóm chưa từng điều trị và 45 bệnh nhân trong nhóm điều trị giai đoạn cuối) được điều trị bằng sunitinib đường uống 37,5 mg mỗi ngày một lần theo thời gian biểu dùng thuốc liên tục hàng ngày (CDD).

PFS trung bình theo đánh giá của nghiên cứu viên là 13,2 tháng, cả trong toàn bộ dân số (khoảng tin cậy 95%: 10,9, 16,7) và trong nhóm chưa từng điều trị (khoảng tin cậy 95%: 7,4, 16,8).

### **Dân số trẻ em**

Kinh nghiệm sử dụng sunitinib ở bệnh nhi còn hạn chế.

Một nghiên cứu pha 1 có tăng dần liều dùng của sunitinib đường uống đã được tiến hành ở 35 bệnh nhân bao gồm 30 bệnh nhi (từ 3 đến 17 tuổi) và 5 thanh thiếu niên (18 đến 21 tuổi) có khối u đặc dai dẳng, phần lớn trong số họ đã được ghi danh với chẩn đoán ban đầu về u não. Độc tính trên tim do giới hạn liều đã được quan sát thấy trong phần đầu tiên của nghiên cứu, do đó đã bổ sung để loại trừ những bệnh nhân đã từng tiếp xúc với các liệu pháp có khả năng gây độc cho tim (bao gồm cả anthracyclin) hoặc bức xạ tim. Trong phần thứ hai của nghiên cứu, bao gồm cả những bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc chống ung thư trước đó nhưng không có các yếu tố nguy cơ gây độc cho tim, sunitinib nhìn chung có thể dung nạp được và có thể kiểm soát được về mặt lâm sàng với liều 15 mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày (MTD) trong thời gian biểu 4/2. Không có đối tượng nào đạt được đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần. Bệnh ổn định được quan sát thấy ở 6 (17%) bệnh nhân. Một bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa dùng thuốc ở mức liều 15 mg/m<sup>2</sup> và cho thấy không có bằng chứng về lợi ích. Các phản ứng có hại của thuốc quan sát được về tổng thể tương tự như ở người lớn.

Một nghiên cứu nhân mô pha 2 đã được tiến hành trên 29 bệnh nhân bao gồm 27 bệnh nhi (từ 3 đến 16 tuổi) và 2 thanh thiếu niên (từ 18 đến 19 tuổi) bị u thần kinh đệm cấp độ cao (HGG) hoặc u màng não thất. Nghiên cứu đã kết thúc tại thời điểm phân tích giữa kỳ theo kế hoạch do thiếu kiểm soát bệnh. Thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 2,3 tháng trong nhóm HGG và 2,7 tháng ở nhóm u màng não thất. Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 5,1 tháng ở nhóm HGG và 12,3 tháng ở nhóm u màng não thất. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị thường gặp nhất được báo cáo ( $\geq 10\%$ ) ở bệnh nhân trong cả hai nhóm kết hợp là giảm số lượng bạch cầu trung tính (6 [20,7%] bệnh nhân) và xuất huyết nội sọ (3 [10,3%] bệnh nhân).

Bằng chứng từ một nghiên cứu pha 1/2 về sunitinib đường uống được tiến hành ở 6 bệnh nhi có khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) từ 13 tuổi đến 16 tuổi đã dùng sunitinib theo thời gian biểu 4/2, với liều từ 15 mg/m<sup>2</sup> hàng ngày đến 30 mg/m<sup>2</sup> hàng ngày, và dữ liệu đã công bố hiện có (20 bệnh hoặc thanh niên mắc GIST) cho thấy điều trị bằng sunitinib dẫn đến ổn định bệnh ở 18 trong số 26 (69,2%) bệnh nhân, sau khi thất bại hoặc không dung nạp imatinib (16/21 bệnh nhân có bệnh ổn định), hoặc mới/sau phẫu thuật (2/5 bệnh nhân có bệnh ổn định). Trong nghiên cứu pha 1/2, bệnh ổn định và tiến triển bệnh được quan sát thấy ở 3 trong số 6 bệnh nhân (lần lượt 1 bệnh nhân

được dùng biện pháp tân bổ trợ và 1 bệnh nhân được dùng imatinib bổ trợ). Trong cùng một nghiên cứu, 4/6 (66,7%) bệnh nhân gặp phải các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị độ 3 - 4 (giảm phosphat máu độ 3, giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu ở mỗi bệnh nhân và giảm bạch cầu trung tính độ 4 ở 1 bệnh nhân). Ngoài ra, các phản ứng có hại của thuốc ở mức độ 3 mà 5 bệnh nhân gặp phải đã được báo cáo như sau: mệt mỏi (2), phản ứng có hại của thuốc trên đường tiêu hóa (bao gồm cả tiêu chảy) (2), phản ứng có hại của thuốc về huyết học (bao gồm thiếu máu) (2), viêm túi mật (1), cường giáp (1) và viêm niêm mạc (1).

Một phân tích dược động học (PK) và dược động học/dược lực học (PK/PD) đã được tiến hành với phạm vi ngoại suy dược động học và các tiêu chí đánh giá chính về an toàn và hiệu quả của sunitinib ở bệnh nhi bị u mô đệm đường tiêu hóa (từ 6 đến 17 tuổi). Phân tích này dựa trên dữ liệu được thu thập từ người lớn bị u mô đệm đường tiêu hóa hoặc khối u đặc và từ bệnh nhi có khối u đặc. Dựa trên các phân tích mô hình, những người trẻ tuổi hơn và kích thước cơ thể thấp hơn dường như không ảnh hưởng tiêu cực đến các phản ứng về an toàn và hiệu quả đối với nồng độ của sunitinib trong huyết tương. Lợi ích/nguy cơ của sunitinib dường như không bị ảnh hưởng tiêu cực bởi độ tuổi trẻ hơn hoặc kích thước cơ thể thấp hơn, và chủ yếu là do nồng độ của sunitinib trong huyết tương.

### ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của sunitinib được đánh giá trên 135 tình nguyện viên khoẻ mạnh và 266 bệnh nhân có khối u đặc. Dược động học tương tự nhau ở tất cả bệnh nhân có khối u đặc được thử nghiệm và ở những người tình nguyện viên khoẻ mạnh.

Trong khoảng liều từ 25 đến 100 mg, diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong huyết tương (AUC) và  $C_{max}$  tăng tỷ lệ thuận với liều lượng. Với việc dùng lặp lại hàng ngày, sunitinib tích lũy gấp 3 đến 4 lần và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của thuốc tích lũy gấp 7 đến 10 lần. Nồng độ ở trạng thái ổn định của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính chính của thuốc đạt được trong vòng 10 đến 14 ngày. Đến ngày thứ 14, nồng độ trong huyết tương của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính là 62,9 - 101 ng/ml, là nồng độ mục tiêu được dự đoán từ dữ liệu tiền lâm sàng để ức chế quá trình phosphoryl hóa thụ thể *in vitro* và dẫn đến giảm sự ứ đọng/ tăng trưởng của khối u *in vivo*. Chất chuyển hóa có hoạt tính chính chiếm 23% đến 37% tổng lượng thuốc trong tuần hoàn. Không có sự thay đổi đáng kể nào về dược động học của sunitinib hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính chính khi dùng thuốc lặp lại hàng ngày hoặc với các chu kỳ lặp lại trong liệu trình dùng thuốc được thử nghiệm.

### Hấp thu

Nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) thường đạt được trong vòng 6 - 12 giờ ( $T_{max}$ ) sau khi uống. Thức ăn không có ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sunitinib.

### Phân bố

*In vitro*, sunitinib gắn 95% và chất chuyển hóa có hoạt tính chính gắn 90% vào protein huyết tương và không phụ thuộc vào nồng độ biểu kiến. Thể tích phân bố biểu kiến ( $V_d$ ) của sunitinib lớn (2230 lít) chứng tỏ có phân bố vào các mô.

### Chuyển hóa

Giá trị  $K_i$  *in vitro* theo tính toán cho mọi dạng CYP đã nghiên cứu (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 và CYP4A9/11) cho thấy sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính nhiều khả năng không có các tương tác thuốc - thuốc có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc có thể được chuyển hóa bởi các enzym CYP nêu trên.

### Chuyển hóa sinh học

Sunitinib chuyển hóa chủ yếu qua enzym Cytochrom P450, CYP3A4 để tạo nên chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính, sunitinib desethyl, sau đó chuyển hóa tiếp tục cũng qua CYP3A4.

Cần tránh sử dụng đồng thời sunitinib với các chất cảm ứng hoặc ức chế mạnh CYP3A4 vì nồng độ trong huyết tương của sunitinib có thể bị thay đổi.

### Thải trừ

Thải trừ chủ yếu qua phân (61%); qua thận chỉ có 16% của liều dùng cho sunitinib và các chất chuyển hóa. Sunitinib và chất chuyển hóa chính còn hoạt tính là những sản phẩm chính liên quan tới thuốc được xác định trong huyết tương, nước tiểu và phân, chiếm tương ứng là 91,5%; 86,4% và 73,8% chất đánh dấu phóng xạ trong các mẫu được kiểm định. Các chất chuyển hóa thứ yếu được xác định trong nước tiểu và phân, nhưng thường không tìm thấy trong huyết tương. Tổng độ thanh thải theo đường uống (Cl/F) là khoảng 34 - 62 lít/giờ. Sau khi những người tình nguyện khoẻ mạnh nhận một liều thuốc uống, thời gian bán thải của sunitinib và chất chuyển hoá chính có hoạt tính desethyl tương ứng là khoảng 40 - 60 giờ và 80 - 110 giờ.

### Dùng đồng thời với các thuốc ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP)

Nghiên cứu *in vitro*, sunitinib là chất nền của BCRP vận chuyển dòng ra. Trong nghiên cứu A6181038, việc sử dụng đồng thời gefitinib với một chất ức chế BCRP, không gây ra tác dụng có liên quan về mặt lâm sàng đối với  $C_{max}$  và AUC của sunitinib hoặc thuốc toàn phần (sunitinib + chất chuyển hóa). Nghiên cứu này là một nghiên cứu pha 1/2, đa trung tâm, nhân mở, kiểm tra tính an toàn/khả năng dung nạp, liều dung nạp tối đa và hoạt tính chống ung thư của sunitinib kết hợp với gefitinib ở những đối tượng ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn. Dược động học của gefitinib (250 mg mỗi ngày) và sunitinib (37,5 mg [Nhóm 1, n = 4] hoặc 50 mg [Nhóm 2, n=7] hàng ngày theo thời gian biểu 4 tuần dùng thuốc và sau đó là 2 tuần ngưng thuốc) khi việc dùng đồng thời được đánh giá là một mục tiêu nghiên cứu thứ cấp. Những thay đổi về thông số dược động học của sunitinib không có ý nghĩa lâm sàng và không cho thấy bất kỳ tương tác thuốc-thuốc nào; tuy nhiên, xem xét số lượng đối tượng tương đối thấp (tức là N = 7 + 4) và sự thay đổi các thông số dược động học ở mức trung bình - lớn của bệnh nhân nội trú, cần thận trọng khi giải thích các kết quả dược động học về tương tác thuốc-thuốc trong nghiên cứu này.

### Dược động học ở các nhóm đối tượng đặc biệt

#### Suy gan

Sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu chuyển hóa chính qua gan. Nồng độ thuốc toàn thân sau khi dùng liều đơn sunitinib là tương đương khi so sánh giữa bệnh nhân suy gan nhẹ (Child - Pugh loại

A) hoặc trung bình (Child - Pugh loại B) với người có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu với sunitinib ở bệnh nhân suy gan nặng (Child - Pugh loại C).

Các nghiên cứu ở 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**

Phân tích dược động học cho thấy độ thanh thải biểu kiến (Cl/F) của sunitinib không bị ảnh hưởng bởi độ thanh thải creatinin (CLcr) trong phạm vi đánh giá là 42 - 347 mL/phút.

Nồng độ toàn thân sau một liều sunitinib là tương tự giữa các bệnh nhân suy chức năng thận nặng (CLcr < 30 mL/phút) và các bệnh nhân với chức năng thận bình thường (CLcr > 80 mL/phút). Mặc dù sunitinib và chất chuyển hóa chính không đào thải bằng thẩm tách máu trong các bệnh nhân ESRD (bệnh thận giai đoạn cuối), tổng nồng độ toàn thân giảm đến 47% với sunitinib và 31% cho chất chuyển hóa chính so với các bệnh nhân với chức năng thận bình thường.

### **Trọng lượng, trạng thái hoạt động**

Phân tích các dữ liệu nhân chủng học về dược động học cho thấy không cần điều chỉnh trong liều ban đầu theo trọng lượng hay trạng thái hoạt động theo phân loại ECOG.

### **Giới tính**

Các dữ liệu sẵn có cho thấy nữ giới có thể có độ thanh thải (Cl/F) thấp hơn nam giới khoảng 30%; tuy nhiên sự khác biệt này không yêu cầu điều chỉnh liều ban đầu.

### **Trẻ em**

Kinh nghiệm sử dụng sunitinib ở bệnh nhi còn hạn chế. Các phân tích dược động học của một bộ dữ liệu tổng hợp từ bệnh nhân trưởng thành có khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) và khối u đặc và bệnh nhân nhi có khối u đặc đã được hoàn thành. Các phân tích mô hình đồng biến từng bước được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của tuổi và kích thước cơ thể (tổng trọng lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể) cũng như các đồng biến khác đối với các thông số dược động học quan trọng của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính. Trong số các đồng biến liên quan đến tuổi và kích thước cơ thể được thử nghiệm, tuổi là một đồng biến quan trọng đối với độ thanh thải biểu kiến của sunitinib (tuổi của bệnh nhi càng nhỏ thì độ thanh thải biểu kiến càng thấp). Tương tự, diện tích bề mặt cơ thể là một đồng biến quan trọng đối với độ thanh thải biểu kiến của chất chuyển hóa có hoạt tính (diện tích bề mặt cơ thể càng thấp thì độ thanh thải biểu kiến càng thấp).

Ngoài ra, dựa trên phân tích dược động học tích hợp dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu nhi khoa (2 nghiên cứu khối u đặc ở trẻ em và 1 nghiên cứu khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) ở trẻ em; độ tuổi: 6 đến 11 tuổi và 12 đến 17 tuổi), diện tích bề mặt cơ thể ban đầu (BSA) là một đồng biến quan trọng đối với độ thanh thải biểu kiến của sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính. Dựa trên phân tích này, liều khoảng 20 mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày ở bệnh nhân nhi, với giá trị BSA trong khoảng 1,10 đến 1,87 m<sup>2</sup>, dự kiến sẽ cho nồng độ sunitinib và chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương tương đương (từ 75 đến 125% AUC) với những người trưởng thành bị GIST dùng sunitinib 50 mg mỗi ngày theo thời gian biểu 4/2 (AUC 1233 ng.hr/mL). Trong các nghiên cứu nhi khoa, liều khởi



đầu của sunitinib là 15 mg/m<sup>2</sup> (dựa trên MTD được xác định trong nghiên cứu tăng dần liều pha 1, liều này ở bệnh nhi mắc GIST tăng lên 22,5 mg/m<sup>2</sup> và sau đó là 30 mg/m<sup>2</sup> (không vượt quá tổng liều 50 mg/ngày) dựa trên sự an toàn/khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Hơn nữa, theo các tài liệu đã công bố ở bệnh nhi mắc GIST, liều khởi đầu được tính toán nằm trong khoảng từ 16,6 mg/m<sup>2</sup> đến 36 mg/m<sup>2</sup>, tăng lên tới liều cao tới 40,4 mg/m<sup>2</sup> (không vượt quá tổng liều 50 mg/ngày).

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 lọ x 28 viên.

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

#### **HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất

#### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

Tiêu chuẩn cơ sở.

#### **TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.**

Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre (DALC) Plant 3,5,6,9 And 10 Plot No.R-282,Thane Belapur Road, Rabale, Thane 400701 Maharashtra State, Ấn Độ.