

SUTENTTM

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Hãy thông báo cho bác sĩ nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

SUTENT

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Mỗi viên nang chứa 12,5 mg; 25 mg hoặc 50 mg sunitinib (dưới dạng muối malat)

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Sunitinib được chỉ định điều trị khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST - gastrointestinal stromal tumor) sau khi thất bại điều trị bằng imatinib mesylate do bị đề kháng hoặc không dung nạp (xem mục 5.1).

Sunitinib còn dùng điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiền triển và / hoặc di căn (MRCC - metastatic renal cell carcinoma) ở những bệnh nhân chưa được dùng thuốc (xem mục 5.1).

Sunitinib còn dùng điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiền triển và / hoặc di căn (MRCC) sau khi thất bại về điều trị dựa vào cytokin (xem mục 5.1).

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

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

Thay đổi liều

Độ an toàn và dung nạp: thay đổi liều từng nǎc 12,5mg được áp dụng căn cứ vào độ an toàn và sự dung nạp của từng cá thể để dùng tới 75mg hoặc xuống 25mg.

Dùng liều có thể được yêu cầu dựa trên độ an toàn và sự dung nạp của từng cá thể.

Úc chế / gây cảm ứng CYP3A4:

Phối hợp sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin thì cần tránh (xem mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp thì liều sunitinib cần tăng theo từng nấc 12,5mg cho tới liều tối đa là 87,5mg mỗi ngày, dựa vào theo dõi cẩn thận về sự dung nạp thuốc.

Phối hợp sunitinib với các chất úc chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol thì cần tránh (xem mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp, thì cần giảm liều sunitinib theo từng nấc cho đến liều tối thiểu mỗi ngày là 37,5mg.

Khuyến cáo nên chọn thuốc thay thế mà không có hoặc có rất ít tiềm năng gây cảm ứng hoặc úc chế CYP3A4 để phối hợp với sunitinib.

Với trẻ em:

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu lực của sunitinib ở bệnh nhi.

Với người cao tuổi:

Không đòi hỏi chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Có khoảng 34% số người trong các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib là ≥ 65 tuổi. Không có khác biệt có ý nghĩa về sự an toàn hoặc hiệu lực thuốc giữa bệnh nhân trẻ tuổi với cao tuổi.

Suy gan:

Không cần điều chỉnh liều khi dùng sunitinib 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) (xem mục 5.2).

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 đang phải thẩm tách máu. Việc điều chỉnh liều dùng tiếp theo nên dựa vào độ an toàn và khả năng dung nạp của mỗi bệnh nhân.

4.3. Chống chỉ định

Cấm dùng sunitinib cho bệnh nhân quá mẫn cảm với sunitinib và bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Da và mô

Đổi màu da, có thể do màu (vàng) của hoạt chất là hiện tượng có hại chung liên quan tới thuốc và gặp ở khoảng 30% số bệnh nhân. Bệnh cần được cảnh báo là sự mất sắc tố da hoặc tóc có thể gặp khi dùng sunitinib. Những tác dụng khác trên da có thể gặp là khô, dày và gãy da, vết phỏng 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.

Hiện tượng chảy máu và chảy máu khói u

Các hiện tượng chảy máu được báo cáo hậu mãi bao gồm tử vong, bao gồm cả xuất huyết tiêu hóa, hô hấp, khói u, đường tiết niệu và não. Trong các thử nghiệm lâm sàng, chảy máu khói u liên quan tới điều trị gặp ở khoảng 2% số bệnh nhân GIST, những hiện tượng này có thể gặp đột

ngột và trong trường hợp các khối u ở phổi, có thể biểu hiện bằng ho ra máu hoặc xuất huyết phổi nghiêm trọng và đe dọa tính mạng.

Các trường hợp xuất huyết phổi, một vài trường hợp dẫn đến tử vong, được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo hậu mãi ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib để điều trị MRCC, GIST và ung thư phổi tế bào không nhỏ có di căn (NSCLC - metastatic non-small cell lung cancer). Sunitinib không được chấp nhận để dùng cho bệnh nhân với NSCLC.

Các hiện tượng xuất huyết gặp ở 18% số bệnh nhân dùng sunitinib ở pha điều trị mù đôi của nghiên cứu GIST so với 17% ở bệnh nhân dùng placebo. Với bệnh nhân dùng sunitinib để chữa MRCC mà chưa dùng thuốc, thấy có 39% số người có các hiện tượng chảy máu so với 11% số bệnh nhân dùng interferon alpha (IFN – α). Có 11 bệnh nhân (3,1%) dùng sunitinib so với 1 bệnh nhân (0,3%) dùng IFN – α có gặp các hiện tượng chảy máu liên quan đến thuốc và ở mức độ ≥ 3. Trong số bệnh nhân dùng sunitinib để điều trị MRCC kháng cytokin, có 26% số người xuất huyết. Đánh giá thường quy hiện tượng này cần bao gồm đếm máu toàn thể và khám thực thể.

Ống tiêu hóa

Hiếm gặp các biến chứng tiêu hóa nghiêm trọng, có khi gây tử vong, bao gồm thủng ống tiêu hóa ở bệnh nhân bị u ác tính trong bụng mà dùng sunitinib.

Các hiện tượng tiêu hóa

Buồn nôn, tiêu chảy, viêm miệng, khó tiêu và nôn là các hiện tượng tiêu hóa liên quan tới thuốc thường gặp nhất. Điều trị hỗ trợ các hiện tượng có hại ở đường tiêu hóa có thể bao gồm thuốc chống nôn hoặc chống tiêu chảy.

Viêm tụy

Có gặp tăng lipase và amylase – huyết thanh ở bệnh nhân có khối u rắn mà dùng sunitinib. Sự tăng hàm lượng lipase là nhất thời và thường không kèm theo dấu hiệu hoặc triệu chứng viêm tụy tạng ở những người có các khối u rắn khác nhau. Viêm tụy gặp ở 0,4% số bệnh nhân có khối u rắn. Nếu gặp các triệu chứng viêm tụy hoặc bệnh gan, bệnh nhân cần ngừng dùng sunitinib và có biện pháp săn sóc hỗ trợ thích hợp.

Độc tính gan

Độc tính gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Các trường hợp suy gan, một vài dẫn đến tử vong, được quan sát thấy ở < 1% bệnh nhân có khối u rắn điều trị bằng sunitinib. Theo dõi các xét nghiệm chức năng gan (nồng độ alanin transaminase [ALT], aspartat transaminase [AST], bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị, trong mỗi chu kỳ điều trị, và khi được chỉ định lâm sàng. Cần ngừng sunitinib khi gặp các tác dụng không mong muốn về gan ở độ 3 và độ 4 và không tiếp tục nếu không có giải pháp.

Huyết học

Giảm lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính với độ nghiêm trọng mức 3 và 4 có gặp ở 13,1% và 0,9% tương ứng. Giảm lượng tiểu cầu độ 3 gặp ở 4% và độ 4 gặp ở 0,5% số bệnh nhân. Các hiện tượng trên không tích lũy, có hồi phục và không cần phải ngừng thuốc. Ngoài ra, có những trường hợp xuất huyết tử vong có liên quan đến giảm bạch cầu đã được báo cáo幕后.

Cần tiến hành đếm máu toàn thể vào lúc khởi đầu mỗi chu kỳ điều trị cho bệnh nhân dùng sunitinib.

Tim mạch

Đã có các báo cáo hậu mãi về các biến cố tim mạch, bao gồm suy tim, bệnh cơ tim, rối loạn cơ tim, trong đó một vài trường hợp tử vong. Trong các thử nghiệm lâm sàng, giảm phân xuất tống máu ở tâm thất trái (LVEF - left ventricular ejection fraction) ở ≥ 20% và dưới ranh giới thấp của bình thường gấp ở khoảng 2% bệnh nhân GIST dùng sunitinib, ở 4% bệnh nhân MRCC kháng với cytokin và ở 2% bệnh nhân dùng placebo. Sự giảm sút LVEF này không có vẻ tiến triển và thường được cải thiện khi tiếp tục điều trị.

Nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị thấy có 27% số người dùng sunitinib và 15% số người dùng IFN - α đã có giá trị LVEF dưới mức LLN. Có hai bệnh nhân (<1%) dùng sunitinib được chẩn đoán là có bệnh tim xung huyết (CHF - congestive heart failure).

Các hiện tượng có hại liên quan tới điều trị về “bệnh tim”, “bệnh tim xung huyết” hoặc “bệnh tâm thất trái” đã gặp ở 0,7% số bệnh nhân có khối u rắn và ở 1% số bệnh nhân dùng placebo. Những bệnh nhân sau đây bị loại khỏi các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib:

Người có các hiện tượng tim trong vòng 12 tháng trước khi dùng sunitinib, như nhồi máu cơ tim (bao gồm đau thắt ngực nghiêm trọng/không ổn định), đã bị bác cầu động mạch ngoại biên / vành tim, CHF triệu chứng, tai biến mạch não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, hoặc tắc mạch phổi. Chưa rõ bệnh nhân trong các điều kiện phối hợp có thể có nguy cơ hơn về phát triển sự rối loạn chức năng tâm thất trái do thuốc. Thầy thuốc cần được dặn dò cân nhắc giữa nguy cơ với tiềm năng lợi ích của thuốc. Các bệnh nhân này cần được theo dõi chu đáo về các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của CHF mỗi khi dùng sunitinib. Cũng nên cân nhắc đánh giá định kỳ và mức cơ bản của LVEF mỗi khi bệnh nhân dùng sunitinib. Với bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ về tim, nên cân nhắc đánh giá mức cơ bản của phân xuất tống máu.

Khi có mặt các biểu hiện lâm sàng của CHF, khuyến cáo cần ngừng dùng sunitinib. Liều lượng của sunitinib cần ngừng và / hoặc giảm ở bệnh nhân tuy không có bằng chứng lâm sàng của CHF nhưng lại có phân xuất tống máu < 50% và > 20% dưới mức cơ bản.

Kéo dài đoạn QT

Với nồng độ gấp khoảng 2 lần nồng độ điều trị, thì có thấy sunitinib kéo dài đoạn QTcF (hiệu chỉnh Fridericia) (xem mục 5.2). Không có bệnh nhân có tiêu chuẩn về thuật ngữ lớn hơn độ 2 về các hiện tượng có hại v3.0 (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) về kéo dài đoạn QT/QTc. Sự kéo dài đoạn QT có thể dẫn tới làm tăng nguy cơ loạn nhịp tâm thất bao gồm xoắn đinh. Xoắn đinh có gặp ở < 0,1% số bệnh nhân phơi nhiễm với sunitinib. Cần dùng sunitinib thận trọng cho bệnh nhân đã có tiền sử kéo dài đoạn QT, bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp tim, hoặc bệnh nhân trước đây đã có bệnh tim, nhịp tim chậm hoặc có rối loạn điện giải. Phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương, cũng phải thận trọng và cần giảm liều sunitinib (xem các mục 4.2 và 4.5)

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp do thuốc sunitinib gặp ở khoảng 16% số bệnh nhân có khối u rắn. Cần giảm sunitinib hoặc tạm ngừng thuốc ở khoảng 2,7% số bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị. Tăng huyết áp nghiêm trọng (> 200 mmHg tâm thu hoặc 110 mmHg tâm trương) gặp ở 4,7% số bệnh nhân. Tăng huyết áp liên quan tới thuốc gặp ở 30% số bệnh nhân dùng sunitinib để điều trị MRCC ở người chưa dùng thuốc so với 6% số bệnh nhân dùng IFN-α. Tăng huyết áp nghiêm trọng gặp ở 12% bệnh nhân dùng sunitinib mà trước chưa dùng thuốc và ở 1%

bệnh nhân dùng IFN – α. Bệnh nhân cần được điều tra loại trừ bệnh tăng huyết áp và phải được kiểm tra thích đáng. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị nếu gặp tăng huyết áp nghiêm trọng mà chưa kiểm soát được qua chăm sóc y tế. Có thể tiếp tục điều trị một khi tăng huyết áp đã được khống chế thích đáng.

Rối loạn chức năng giáp trạng

Khuyến cáo xét nghiệm labô về mức cơ bản của chức năng giáp trạng và những bệnh nhân nào bị suy hoặc tăng chức năng tuyến giáp cần được điều trị theo thực hành y tế chuẩn trước khi khởi đầu dùng sunitinib. Mọi 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 sunitinib. Bệnh nhân nào có dấu hiệu và / hoặc triệu chứng chủ quan về rối loạn chức năng tuyến giáp cần được theo dõi về labô và chức năng tuyến giáp và được điều trị theo thực hành y tế chuẩn.

Suy chức năng giáp trạng măc phải do điều trị cấp cứu có gặp ở 4% số bệnh nhân GIST dùng sunitinib so với 1% ở nhóm placebo. Suy chức năng giáp trạng coi như hiện tượng có hại ở 16% số bệnh nhân dùng sunitinib trong nghiên cứu MRCC chưa dùng thuốc và có 3 bệnh nhân (< 1%) ở nhóm dùng IFN – α và 4% số bệnh nhân qua hai nghiên cứu MRCC kháng với cytokin. Nói chung, có 7% số bệnh nhân MRCC kháng với cytokin có bằng chứng hoặc trong lâm sàng hoặc trong labô về suy giáp trạng cấp cứu do thuốc.

Hiếm gặp các trường hợp tăng năng tuyến giáp, một số kéo theo giảm năng tuyến giáp trong các thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm hậu mại.

Co giật

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có gặp co giật ở bệnh nhân có bằng chứng di căn não qua xét nghiệm X quang. Hơn nữa, cũng hiếm gặp (< 1%) các báo cáo về bệnh nhân bị co giật và có bằng chứng X quang về hội chứng viêm não trắng phía sau có phục hồi (RPLS - reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Bệnh nhân bị co giật và có dấu hiệu / triệu chứng chắc chắn về RPLS, như tăng huyết áp, nhức đầu, kém nhanh nhẹn, ~~hỗn loạn~~ chức năng tâm thần, mất khả năng thị giác, bao gồm mù do vỏ não, cần được kiểm tra theo dõi y học, bao gồm theo dõi huyết áp, khuyến cáo tạm ngừng sunitinib. Sau khi qua khỏi, có thể tiếp tục dùng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ điều trị.

Phẫu thuật theo lịch trình

Đã có những báo cáo về suy giảm khả năng lành vết thương trong khi điều trị bằng sunitinib. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị sunitinib vì lý do thận trọng ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn theo lịch trình. 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 can thiệp phẫu thuật lớn cần được dựa trên đánh giá phục hồi lâm sàng sau phẫu thuật.

Hoại tử xương hàm (ONJ)

ONJ được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Phản ứng với các trường hợp bệnh nhân đã sử dụng trước đó hoặc đồng thời bisphosphonates tiêm tĩnh mạch (I.V) thì ONJ là một nguy cơ xác định. Do đó cần thận trọng khi sử dụng sunitinib và bisphosphonates tiêm tĩnh mạch đồng thời hay tuân tự.

Giải phẫu nha khoa cũng là một yếu tố nguy cơ gây ONJ. Trước khi điều trị bằng sunitinib, nên cân nhắc khám 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 biphosphonates tiêm tĩnh mạch, nên tránh giải phẫu nha khoa nếu có thể.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Các trường hợp TLS, một số trường hợp tử vong, được quan sát thấy với tần suất hiếm trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mãi ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Bệnh nhân thường có nguy cơ TLS là những bệnh nhân có khối u lớn trước khi phẫu thuật. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và điều trị dựa trên các triệu chứng lâm sàng.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Phối hợp sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4, ketoconazol sẽ làm tăng 49% Cmax và tăng 51% các giá trị AUC_{0-∞} của phức hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

Dùng sunitinib cùng chất ức chế mạnh họ CYP3A4 (ví dụ ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, nước bưởi ép) có thể làm tăng các nồng độ của sunitinib. Cần tránh không dùng sunitinib cùng 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. Nếu lại không có khả năng như vậy thì cần giảm liều sunitinib (xem mục 4.2).

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

Phối hợp sunitinib với chất gây cảm ứng CYP3A4, rifampicin, sẽ làm giảm 23% Cmax và giảm 46% AUC_{0-∞} của phức hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

Dùng sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh họ CYP3A4 (ví dụ phenytoin, dexamethason, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc Hypericum perforatum còn gọi là St. John's Wort) sẽ có thể làm giảm các nồng độ của sunitinib. 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 rất ít có tiềm năng gây cảm ứng CYP3A4. Nếu lại không có khả năng như vậy, thì có thể phải tăng liều sunitinib (xem mục 4.2).

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Mang thai

Chưa có những nghiên cứu về sử dụng sunitinib trong thai kỳ ở người.

Nghiên cứu trên mô động vật cho thấy thuốc này có độc tính trên sự sinh sản, bao gồm gây quái thai (xem mục 5.3). Không dùng sunitinib trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ không có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trừ khi lợi ích cho mẹ vượt hẳn tiềm năng nguy cơ cho thai. Nếu dùng thuốc này khi có thai, hoặc nếu bệnh nhân trót có thai trong khi đang dùng thuốc thì bệnh nhân cần được cảnh báo về tiềm năng gây rủi ro cho thai.

Liều sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/ngày) đã được đánh giá trong các nghiên cứu trước và sau khi sinh trên chuột cống đang mang thai. Với liều ≥ 1mg/kg/ngày, sự tăng cân của chuột mẹ giảm trong quá trình mang thai và cho con bú nhưng không thấy có sự nhiễm độc thai sản cho tới tận liều 3mg/kg/ngày (trúc tính mức phơi nhiễm ≥ 2,3 lần AUC ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày). Ở liều 3mg/kg/ngày, quan sát thấy sự giảm trọng lượng của chuột con trong suốt thời kỳ còn bú mẹ và sau cai sữa. Không thấy có xuất hiện độc ở liều

1mg/kg/ngày (ước tính mức phơi nhiễm ≥ 0,9 lần AUC ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày)

Sinh đẻ

Cản cứ vào các kết quả lâm sàng, khả năng sinh sản của cả nam và nữ có thể bị ảnh hưởng bởi sử dụng sunitinib (xem mục 5.3).

Thời kỳ cho con bú:

Sunitinib và / hoặc các chất chuyển hóa của thuốc bài tiết được qua sữa của chuột công mẹ. Chưa rõ sự bài tiết của sunitinib và của chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu qua sữa người mẹ. Vì rằng có nhiều thuốc thải được qua sữa người mẹ và vì 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 sunitinib.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng của sunitinib tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân cần được cảnh báo là có thể bị chóng mặt trong khi dùng sunitinib.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Những hiện tượng có hại liên quan tới thuốc sunitinib mà quan trọng nhất ở bệnh nhân có khối u là tắc mạch phổi (1%), giảm tiểu cầu (1%), chảy máu khối u (0,9%), giảm bạch cầu trung tính có sốt (0,4%), tăng huyết áp (0,4%) (xem ở mục 4.4).

Những hiện tượng có hại liên quan đến thuốc thường gặp (gặp ở ≥ 20% số bệnh nhân) với 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 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 những phản ứng bất lợi độ 3 thường gặp nghiêm trọng nhất và tăng lipase là phản ứng bất lợi độ 4 thường gặp nhất ở bệnh nhân có khối u rắn.

Chảy máu cam do thuốc là hiện tượng có hại về chảy máu thường gặp nhất, đã xảy ra ở 8% số bệnh nhân có khối u rắn. Chảy máu cam gặp ở gần một nửa số bệnh nhân có khối u rắn mà gặp các hiện tượng chảy máu (xem mục 4.4).

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có gặp các cơn co giật ở bệnh nhân có bằng chứng X quang về di căn não. Ngoài ra, có một số hiếm các 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 phục hồi (RPLS), trong đó có trường hợp tử vong (xem mục 4.4).

Các hiện tượng huyết khối tắc tĩnh mạch

Có 7 bệnh nhân (3%) trong pha điều trị mù đôi của nghiên cứu GIST dùng sunitinib hoặc không ở nhóm placebo có gặp các hiện tượng huyết khối tắc tĩnh mạch; 5 trong số 7 người bị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT - deep vein thrombosis) độ 3; còn 2 người thì ở độ 1 hoặc 2. Bốn trong số 7 bệnh nhân GIST này phải ngừng thuốc sau khi gặp lần đầu DVT. Có 13 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib để chữa MRCC (trước chưa dùng thuốc nào), còn có 4 bệnh nhân (2%) trong các nghiên cứu MRCC kháng với cytokin đã gặp các hiện tượng huyết khối tắc 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. 8 bệnh nhân bị DVT, trong đó 1 người ở độ 1, 2 người độ 2, 4 người ở độ 3 và 1 người ở độ 4. Ngừng dùng thuốc ở 1 trường hợp. Với bệnh nhân MRCC chưa dùng thuốc mà dùng IFN- α , có gặp 6 (2%)

hiện tượng huyết khối tắc tĩnh mạch; 1 bệnh nhân (< 1%) ở độ 3 của DVT và 5 bệnh nhân (1%) bị tắc mạch phổi, tất cả đều độ 4.

Tắc mạch phổi liên quan tới thuốc gặp ở khoảng 1,1% số bệnh nhân có khối u rắn đã dùng sunitinib. Không có hiện tượng nào khiến bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc sunitinib, tuy nhiên có phải giảm liều hoặc tạm trì hoãn điều trị trong vài trường hợp. Không có xảy ra tiếp về tắc mạch phổi ở các bệnh nhân này sau khi tiếp tục điều trị trở lại.

Những hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gặp ở ≥ 5% bệnh nhân có khối u rắn mà đã dùng sunitinib trong các nghiên cứu lâm sàng sẽ được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan, tần số và mức độ nghiêm trọng. Trong từng nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

Tần số được quy định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1\,000$ tới $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10\,000$ tới $< 1/1\,000$), rất hiếm ($< 1/10\,000$).

Bảng 1: Các hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gặp ở ≥ 5% bệnh nhân ung thư mô đệm đường tiêu hóa (GIST) trong giai đoạn điều trị mù đôi của thử nghiệm GIST

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>GIST</i>			
		<i>Hiện tượng</i>	<i>Mỗi mức độ n (%)</i>	<i>Độ 3 n (%)</i>	<i>Độ 4 n (%)</i>
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Thiểu máu	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Suy giáp trạng	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Khó nuốt	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Nhức đầu	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn thận và nước tiểu	Thường gặp	Sắc niệu	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Nôn	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Hệ cơ quan	Tần số	Hiện tượng	GIST		
			Mỗi mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Khó tiêu	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đau bụng *	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Thường gặp	Đau lưỡi	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Táo bón	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Đau miệng	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Ợ hơi	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Khô miệng	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Trào ngược dạ dày thực quản	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Rất thường gặp	Đổi màu da	65 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Hội chứng loạn cảm giác máu ở gan bàn chân – bàn tay	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Phát ban **	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Thay đổi màu tóc	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Da khô	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm	Thường gặp	Đau tay chân	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Đau khớp	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Đau cơ	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Các xét nghiệm	Rất thường gặp	Mệt mỏi / suy nhược	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Phù ***	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm hemoglobin	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng creatinin phosphokinase	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm phân xuất tống máu	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng lipase	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Thường gặp	Giảm lượng tiêu cầu	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
		Tổng các hiện tượng có hại	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

* Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên, đau bụng dưới.

** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, rát sần và ban có vảy.

*** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phù và phù ngoại biên.

Bảng 2: Các hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gặp ở ≥ 5% bệnh nhân MRCC kháng với cytokin

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>Hiện tượng</i>	MRCC kháng cytokin		
			<i>Mọi mức độ n (%)</i>	<i>Độ 3 n (%)</i>	<i>Độ 4 n (%)</i>
Rối loạn máu và hệ tạo máu	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	17 (10,1%)	8 (4,7%)	1 (0,6%)
	Thường gặp	Thiểu máu	16 (9,5%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	15 (8,9%)	5 (3,0%)	2 (1,2%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	14 (8,3%)	7 (4,1%)	0 (0,0%)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Tăng chảy nước mắt	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn	47 (27,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Mất nước	12 (7,1%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm thèm ăn	11 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Khó nuốt	71 (42%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Nhức đầu	25 (14,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Choáng váng	13 (7,7%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Dị cảm	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	28 (16,6%)	7 (4,1%)	0 (0,0%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Chảy máu cam	16 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Khó thở	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	83 (49,1%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	84 (49,7%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đau miệng	70 (41,4%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	69 (40,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Nôn	52 (30,8%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Táo bón	34 (20,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đau lưỡi	25 (14,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đau bụng *	17 (10,1%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Đầy hơi	16 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Căng bụng	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

		MRCC kháng cytokin			
Hệ cơ quan	Tần số	Hiện tượng	Mỗi mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Khô miệng	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đổi màu da	54 (32,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Phát ban **	46 (27,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đổi màu tóc	24 (14,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Da khô	22 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Hội chứng máu dị cảm bàn tay – chân	21 (12,4%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Ban đỏ	20 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Rụng tóc	13 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Viêm da tróc vảy	10 (5,9%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Thường gặp	Phù quanh hốc mắt	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Đau ở chân – tay	21 (12,4)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm	Thường gặp	Đau cơ	15 (8,9%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Mệt mỏi / suy nhược	108 (63,9%)	19 (11,2%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (17,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng kèm theo	Rất thường gặp	Rộp phồng da	13 (7,7%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)
Các xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng lipase	17 (10,1%)	12 (7,1%)	3 (1,8%)
	Thường gặp	Phân xuất tống máu bất thường	16 (9,5%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng amylase máu ***	9 (5,3%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm cân nặng	11 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	10 (5,9%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	9 (5,3%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)
		Tổng các hiện tượng có hại	166 (98,2%)	77 (45,6%)	14 (8,3%)

* Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên, đau bụng dưới

** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, ban nang, ban lan tỏa, ban rát sần và ban ngứa.

*** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: amylase máu và tăng amylase máu.

Bảng 3: Các hiện tượng có hại liên quan tới điều trị ở ≥ 5% bệnh nhân chưa hề điều trị ung thư di căn tế bào thận (MRCC) và có dùng sunitinib hoặc IFN-α

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>Hiện tượng</i>	Bệnh nhân chưa điều trị MRCC			
			Sunitinib (n =375)	IFN-α (n =360)	Mọi mức độ n (%)	Độ 3/4 n (%)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Cảm cúm	5 (1,3%)	0 (0%)	28 (7,8%)	0 (0%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	57 (15,2%)	25 (6,7%)	5 (1,4%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	51 (13,6%)	25 (6,7%)	25 (6,9%)	9 (2,5%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	31 (8,3%)	8 (2,1%)	13 (3,6%)	3 (0,8%)
	Thường gặp	Thiểu máu	25 (6,7%)	5 (1,3%)	28 (7,8%)	4 (1,1%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn	96 (25,6%)	4 (1,1%)	94 (26,1%)	5 (1,4%)
	Thường gặp	Giảm thèm ăn	29 (7,7%)	0 (0%)	37 (10,3%)	0 (0%)
	Thường gặp	Mất nước	19 (5,1%)	5 (1,3%)	11 (3,1%)	1 (0,3%)
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	15 (4,0%)	0 (0%)	18 (5,0%)	0 (0%)
	Thường gặp	Trầm cảm	10 (2,7%)	0 (0%)	28 (7,8%)	4 (1,1%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Khó nuốt	158 (42,1%)	0 (0%)	49 (13,6%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Nhức đầu	41 (10,9%)	2 (0,5%)	50 (13,9%)	0 (0%)
	Thường gặp	Dị cảm	19 (5,1%)	0 (0%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Choáng váng	18 (4,8%)	0 (0%)	25 (6,9%)	1 (0,3%)
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	89 (23,7%)	31 (8,3%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực	Rất thường gặp	Chảy máu cam	44 (11,7%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)	0 (0%)

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>Hiện tượng</i>	Bệnh nhân chưa điều trị MRCC			
			Sunitinib (n =375)	IFN-α (n =360)	Mọi mức độ n (%)	Độ 3/4 n (%)
và trung thất	Thường gặp	Khó thở	21 (5,6%)	4 (1,1%)	27 (7,5%)	4 (1,1%)
	Thường gặp	Đau hầu – thanh quản	19 (5,1%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	199 (53,1%)	18 (4,8%)	45 (12,5%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	166 (44,3%)	12 (3,2%)	120 (33,3%)	4 (1,1%)
	Rất thường gặp	Khó thở	96 (25,6%)	2 (0,5%)	11 (3,1%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Đau miệng	94 (25,1%)	3 (0,8%)	6 (1,7%)	1 (0,3%)
	Rất thường gặp	Nôn	90 (24,0%)	13 (3,5%)	36 (10,0%)	2 (0,6%)
	Rất thường gặp	Đau bụng *	45 (12,0%)	4 (1,1%)	14 (3,9%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Khô miệng	40 (10,7%)	0 (0%)	23 (6,4%)	1 (0,3%)
	Thường gặp	Đau miệng	35 (9,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đau lưỡi	34 (9,1%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đầy hơi	29 (7,7%)	0 (0%)	6 (1,7%)	0 (0%)
	Thường gặp	Táo bón	29 (7,7%)	0 (0%)	13 (3,6%)	0 (0%)
	Thường gặp	Trào ngược dạ dày	28 (7,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)	0 (0%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban **	85 (22,7%)	2 (0,5%)	26 (7,3%)	2 (0,6%)
	Rất thường gặp	Hội chứng máu dị cảm bàn chân	76 (20,3%)	19 (5,1%)	2 (0,6%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Khô da	60 (16,0%)	1 (0,3%)	17 (4,7%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Đổi màu da	58 (15,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Đổi màu tóc	54 (14,4%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
	Thường gặp	Rụng tóc	29 (7,7%)	0 (0%)	27 (7,5%)	0 (0%)

			Bệnh nhân chưa điều trị MRCC			
			Sunitinib (n =375)		IFN- α (n =360)	
Hệ cơ quan	Tần số	Hiện tượng	Mọi mức độ n (%)	Độ 3/4 n (%)	Mọi mức độ n (%)	Độ 3/4 n (%)
	Thường gặp	Ban đỏ	26 (6,9%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Da tróc vảy	25 (6,7%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Ngứa	21 (5,6%)	1 (0,3%)	10 (2,8%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Đau chân tay	42 (11,2%)	2 (0,5%)	11 (3,1%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đau khớp	33 (8,8%)	1 (0,3%)	45 (12,5%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đau cơ	20 (5,3%)	1 (0, 3%)	56 (15,6%)	1 (0, 3%)
	Rất thường gặp	Mệt mỏi	191 (50,9%)	27 (7,2%)	184 (51,1%)	42 (11,7%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	75 (20,0%)	6 (1,6%)	4 (1,1%)	1 (0, 3%)
	Rất thường gặp	Suy nhược	63 (16,8%)	17 (4,5%)	71 (19,7%)	13 (3,6%)
	Thường gặp	Phù ***	29 (7,7%)	0 (0%)	4 (1,1%)	0 (0%)
	Thường gặp	Sốt	27 (7,2%)	3 (0,8%)	121 (33,6%)	0 (0%)
	Thường gặp	Ón lạnh	24 (6,4%)	2 (0,5%)	103 (28,6%)	0 (0%)
	Ít gặp	Bệnh giống cúm	2 (0,5%)	0 (0%)	25 (6,9%)	1 (0,3%)
	Rất thường gặp	Giảm phân xuất tống máu	38 (10,1%)	8 (2,1%)	10 (2,8%)	2 (0,6%)
	Thường gặp	Giảm cân nặng	34 (9,1%)	0 (0%)	43 (11,9%)	0 (0%)
	Thường gặp	Giảm tiêu cầu	25 (6,7%)	9 (2,4%)	3 (0,8%)	0 (0%)
		Tổng các hiện tượng có hại	357 (95,2%)	206 (54,9%)	329 (91,4%)	113 (31,4%)

* Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên.

** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, ban tróc vảy, ban nang, ban rát sần và ban ngứa, ban dạng vảy nén.

*** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phù, phù ngoại biên.

Những tác dụng có hại bổ sung dưới đây sau khi thử nghiệm lâm sàng sunitinib (xem mục 4.4):

Rối loạn tim:

Ít gặp: bệnh tim, bệnh tim xung huyết, bệnh tim thất trái.

Hiếm: kéo dài đoạn QT ở điện tâm đồ, xoắn đỉnh.

Rối loạn tiêu hóa:

Ít gặp: viêm tụy tạng.

Hiếm: thủng ống tiêu hóa.

Rối loạn gan mật:

Ít gặp: bệnh gan, viêm túi mật, viêm túi mật không do sỏi.

Các xét nghiệm:

Thường gặp: tăng hormon kích thích tuyến giáp (TSH).

Hậu mãi:

Những phản ứng có hại sau đây được ghi nhận sau khi chấp thuận sử dụng sunitinib. Vì rằng những phản ứng này dựa vào các báo cáo tự nguyện ở một phần dân số nên không phải bao giờ cũng định giá được tần số hoặc xác định được sự liên quan quả tới phoi nhiễm thuốc.

Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng:

Những trường hợp nhiễm khuẩn nặng (có hoặc không có kèm giảm bạch cầu trung tính), trong một số trường hợp có tử vong. Những trường hợp nhiễm khuẩn thường gặp do dùng sunitinib là những nhiễm khuẩn thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư, ví dụ thường gặp như nhiễm khuẩn hô hấp (viêm phổi, viêm phế quản), viêm đường tiết niệu, viêm da (ví dụ: viêm mô tế bào), áp – xe (miệng, bộ phận sinh dục, hậu môn trực tràng, da, tứ chi, nội tạng) và ít gặp như sốc do nhiễm trùng. Có rất hiếm ca hoại tử niêm mạc, cả ở vùng đáy chậu, một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Có gặp một số hiếm trường hợp bệnh vi mạch huyết khối. Khuyến cáo tạm ngừng dùng sunitinib. Sau khi giải quyết, có thể tiếp tục điều trị dưới sự thận trọng của bác sĩ điều trị.

Rối loạn hệ miễn dịch:

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

Rối loạn nội tiết:

Một số hiếm trường hợp tăng năng tuyến giáp trạng, sau đó lại kéo theo giảm năng giáp trạng, đã gặp trong thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm hậu mại (xem mục 4.4).

Không thường gặp: viêm tuyết giáp

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Các trường hợp hội chứng phân giải khói u (TLS), một số tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thay đổi vị giác, bao gồm cả rối loạn vị giác đã được báo cáo.

Rối loạn tim mạch:

Bệnh cơ tim, một số trường hợp có tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn mạch:

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối động mạch, đôi khi tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng sunitinib. Sự kiện thường gặp nhất bao gồm tổn thương mạch não, thiếu máu cục bộ thoáng qua và nhồi máu não. Yếu tố nguy cơ liên quan đến ATE, ngoài ra còn có các bệnh ác tính và trên 65 tuổi, bao gồm cả tăng huyết áp, tiểu đường và bệnh tiền huyết khối.

Xuất huyết:

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

Rối loạn hô hấp

Tắc mạch phổi, một số trường hợp có tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: viêm ống thực quản.

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: hồng ban đa dạng.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Có gặp một trong số hiếm trường hợp bệnh cơ và/ hoặc tiêu cơ vân, một số kèm bệnh thận cấp, nhiều người trong số này đã có những yếu tố nguy cơ từ trước và / hoặc đang dùng các thuốc phổi hợp có thể liên quan tới những phản ứng có hại này. Bệnh nhân nào có dấu hiệu hoặc triệu chứng độc tính với cơ thì cần được quản lý theo thực hành y tế chuẩn.

Đã có những báo cáo về các trường hợp hình thành lỗ rò, đôi khi liên quan đến hoại tử khối u hay thoái trào, một số trường hợp tử vong.

Các trường hợp hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib, hầu hết các trường hợp xuất hiện ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xác định làm ONJ, những bệnh nhân tiếp xúc với bisphosphonates tiêm tĩnh mạch (I.V) và hoặc tiền sử bệnh cản phẫu thuật nha khoa (xem mục 4.4)

Rối loạn thận và nước tiểu:

Đã có những báo cáo về suy giảm chức năng và/ hoặc suy thận, có một số trường hợp tử vong. Có gặp những trường hợp protein – niệu và các trường hợp hiếm hội chứng hư thận. Khuyến cáo phân tích nước tiểu ở mức cơ bản và cần theo dõi bệnh nhân về sự phát triển hoặc sự tồi tệ hơn về protein – niệu. Chưa đánh giá được có hệ thống về sự an toàn khi tiếp tục dùng sunitinib ở bệnh nhân bị protein – niệu từ mức độ trung bình tới nghiêm trọng. Cần ngừng dùng sunitinib ở bệnh nhân có hội chứng thận hư.

4.9 Quá liều

Chưa có thuốc giải đặc hiệu khi quá liều sunitinib 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. Một số trường hợp quá liều đã được báo cáo, các trường hợp này có thể đi kèm hoặc không kèm với các tác dụng không mong muốn của sunitinib.

5 CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Sunitinib ức chế các thụ thể phức tạp tyrosin kinase (RTKs) liên quan tới sự lớn lên của khối u, sự tạo mạch máu và sự tiến triển của ung thư. Sunitinib ức chế được các thụ thể yếu tố trưởng thành dẫn xuất tới tiêu cầu (PDGFR α và PDGFR β), các thụ thể yếu tố trưởng thành của nội mô mạch máu (VEGFR1, VEGFR2 và VEGFR3), thụ thể yếu tố thân tế bào (KIT), tyrosin kinase – 3 giống Fms (FLT 3), 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). Sự ức chế của sunitinib tới hoạt tính của các RTKs đã được chứng minh bằng các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học, còn sự ức chế về chúc phận đã được chứng minh trong các thử nghiệm tăng sinh tế bào. Chất chuyển hóa chủ yếu của sunitinib cũng có tiềm năng tương tự so với chất mẹ sunitinib trong các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học.

Sunitinib ức chế sự phosphoryl hóa của các thụ thể phức tạp RTKs (PDGFR β, VEGFR2, KIT) trong các ghép xen kẽ về khối u biểu hiện đích RTK *in vivo* và được chứng minh có sự ức chế được sự lớn lên của khối u hoặc làm thoái triển khối u và/hoặc ức chế được di căn trong một số mô hình thực nghiệm về ung thư. Sunitinib được chứng minh có khả năng ức chế sự lớn lên của các tế bào u biểu lộ sự rối loạn điều hòa đích RTKs (PDGFR, RET hoặc KIT) *in vitro* và ức chế được *in vivo* sự tạo mạch khối u phụ thuộc PDGFR β và VEGFR 2.

Những nghiên cứu lâm sàng

Độ an toàn và hiệu lực lâm sàng của sunitinib đã được nghiên cứu trên bệnh nhân có khối u ác tính của mô đệm đường tiêu hóa (GIST) mà đã kháng với imatinib (tức các bệnh nhân đã gặp bệnh tiến triển trong và sau khi dùng imatinib) hoặc không dung nạp với imatinib (tức những người 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 có di căn (MRCC).

Hiệu lực của sunitinib căn cứ vào thời gian tiến triển của khối u (TTP - time to tumor progression) và sự tăng tỷ lệ sống sót trong GIST.

Hiệu lực của sunitinib cũng dựa vào tỷ lệ sống sót không có tiến triển (PFS - progression-free survival) và vào các tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR - objective response rates), tương ứng trong MRCC chưa điều trị và MRCC kháng cytokin.

U mô đệm đường tiêu hóa (GIST):

Một nghiên cứu leo thang về liều dùng, mở, đã khởi đầu tiến hành với bệnh nhân GIST sau khi thất bại với imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800mg) do đề kháng hoặc không dung nạp. Có 97 bệnh nhân tham gia dùng các liều và các thời gian biểu khác nhau: 55 bệnh nhân dùng 50mg trong thời gian biểu điều trị khuyến cáo là 4 tuần dùng thuốc / 2 tuần ngừng thuốc ("thời gian biểu 4/2"). Trong nghiên cứu này, TTP và PFS trung bình là 34,0 tuần lẽ (độ tin cậy CI 95% là 22,0 – 46,0 tuần).

Một pha 3 nghiên cứu với sunitinib, chọn ngẫu nhiên, mù kép, có kiểm tra placebo, tiến hành trên bệnh nhân GIST không dung nạp imatinib hoặc bệnh tiến triển trong và sau thời gian dùng imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800mg). Trong nghiên cứu này có 312 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (2:1) để dùng 50mg sunitinib hoặc placebo, uống một lần trong ngày theo thời gian biểu 4/2 cho tới khi bệnh tiến triển hoặc phải ngừng nghiên cứu về

hiệu lực ban đầu là TTP, được định nghĩa là thời gian từ lúc chọn ngẫu nhiên tới khi có chứng minh đầu tiên về sự tiến triển khách quan của khối u. Những chứng minh khách quan sau đó là PFS, ORR và tổng tỷ lệ sống sót (OS - overall survival).

Tại thời điểm phân tích TTP trung bình với bệnh nhân dùng sunitinib là 28,9 tuần (độ tin cậy CI 95% là 21,3 – 34,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 27,3 tuần (độ tin cậy CI 95% là 16,0 – 32,1 tuần) theo đánh giá của bên đánh giá độc lập và kéo dài có ý nghĩa thống kê hơn so với TTP là 5,1 tuần (độ tin cậy 95% là 4,4 – 10,1 tuần) ở nhóm placebo. Sự khác biệt về tổng tỷ lệ sống sót cũng dành cho sunitinib (tỷ lệ rủi ro là 0,491 (độ tin cậy 95% là 0,290 – 0,831); nguy cơ tử vong ở nhóm placebo cao gấp 2 lần hơn so với ở nhóm sunitinib. Các thông tin khác về tính hiệu quả được trình bày trong bảng 4.

Ung thư biểu mô tế bào thận:

Bệnh nhân MRCC chưa dùng thuốc

Trên các bệnh nhân MRCC chưa dùng thuốc đã nghiên cứu pha 3 chọn ngẫu nhiên so sánh sử dụng sunitinib với IFN- α . Mục tiêu chủ yếu là so sánh PFS ở bệnh nhân dùng sunitinib so với bệnh nhân dùng IFN- α . Các mục tiêu sau đó bao gồm sự an toàn TTP, ORR, OS và kết quả do bệnh nhân báo cáo (PRO). Có tất cả 750 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để nhận dùng 50mg sunitinib mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 hoặc tiêm dưới da IFN- α mỗi lần 9 MIU, mỗi tuần 3 lần. Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh nhân tiến triển hoặc ngừng nghiên cứu vì lý do khác.

Quần thể ITT cho sự phân tích thời gian quá độ bao gồm 750 bệnh nhân, trong đó có 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng sunitinib và 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng IFN- α . Các tiêu chí ở mức cơ bản như tuổi, giới, chủng tộc và trạng thái đặc điểm ECOG là tương đương và cân bằng giữa các nhóm sunitinib và IFN- α . Các đặc tính của bệnh nhân và nhân khẩu học được trình bày ở bảng 4. Những vị trí thường gặp nhất về di căn khi sàng lọc cho tới nay là phổi (78% ở sunitinib so với ở IFN- α là 80%), sau đó là hạch bạch huyết (58% so với 53% tương ứng), xương (30% ở mỗi nhóm); phần lớn số bệnh nhân có nhiều vị trí di căn (≥ 2 vị trí) khi ở mức cơ bản (80% so với 77%).

Bảng 4: Nhân khẩu học ở mức cơ bản trong nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị

	MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị	
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)
Giới [n (%)]		
Nam	267 (71)	269 (72)
Nữ	108 (29)	106 (28)
Chủng tộc [n (%)]		
Da trắng	354 (94)	340 (91)
Á châu	7 (2)	12 (3)
Da đen	4 (1)	9 (2)
Không báo cáo	10 (3)	14 (4)
Nhóm tuổi [n (%)]		
< 65 tuổi	223 (59)	252 (67)
\geq 65 tuổi	152 (41)	123 (33)
Trạng thái [n (%)]		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) ^a
Trước khi điều trị [n (%)]		
Cắt bỏ thận	340 (91)	335 (89)
Xạ trị	53 (14)	54 (14)

^a Bệnh nhân có trạng thái ECOG là 1 khi chọn lọc và thay đổi tới 2 ở mức cơ bản

Một phân tích theo kế hoạch quá độ đã cho thấy có thuận lợi có ý nghĩa thống kê với sunitinib so với IFN- α ở điểm kết thúc đầu tiên với PFS, với PFS cho sunitinib hơn gấp > 2 lần so với IFN- α (47,3 so với 22,0 tuần). Điểm kết thúc sau đó về ORR cao gấp 4 lần với sunitinib so với IFN- α (27,5% so với 5,3%). Các dữ liệu chưa tới mức đầy đủ để xác định lợi ích của tổng tỷ lệ sống sót; trong thời gian phân tích này, có 374/750 số bệnh nhân (tức 50%) tiếp tục tham gia nghiên cứu, trong đó 248/375 (66%) ở nhóm sunitinib và 126/375 (34%) thuộc nhóm IFN- α .

Các kết quả về hiệu lực được ghi tóm tắt ở bảng 5 và đường biểu diễn Kaplan Meire với PFS được trình bày ở hình 1. Những kết quả là tương đương trong các phân tích hỗ trợ và còn thô sơ khi kiểm soát về nhân khẩu học (tuổi, giới, chủng tộc và trạng thái thành tích) và các yếu tố nguy cơ đã rõ. Với 262 trong số 750 bệnh nhân (35%) mà không có các yếu tố nguy cơ đã rõ. Với 264 trong số 750 bệnh nhân (35%) mà không có các yếu tố nguy cơ MSKCC, thì PFS trung bình là 64,1 tuần trong nhóm sunitinib và là 34,1 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,447, độ tin cậy CI 95% [0,313 - 0,640]); với 424 bệnh nhân (56%) có 1 hoặc 2 yếu tố nguy cơ, thấy PFS trung bình là 46,6 tuần ở nhóm sunitinib và 16,1 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,547, độ tin cậy CI 95% [0,423 – 0,707]; và với 47 bệnh nhân (6%) có \geq 3 yếu tố nguy cơ, thấy PFS trung bình là 12,1 tuần ở nhóm sunitinib và 5,7 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,679; CI 95% [0,330 – 1,398]).

Bảng 5: Các kết quả về hiệu lực MRCC

Thông số hiệu lực	MRCC chưa điều trị			
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)	Giá trị P (log-rank test)	HR (95% CI)
Sống sót không có tiến triển [trung bình, tuần (95% CI)]	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)	<0,000001	0,516 (0,419; 0,635)
Thời gian tới sự tiến triển khối u [trung bình, tuần (95% CI)]	49,1 (46,6; 59,1)	22,4 (21,9; 31,3)	<0,0001	0,516 (0,419; 0,635)
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (95% CI)]	38,7 (33,7; 43,8)	7,7 (5,2; 10,9)	<0,0001	NA
Thông số hiệu lực	MRCC kháng cytokin			
	Nghiên cứu 1 (N = 106)	Nghiên cứu 2 (N = 63)		
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (95% CI)]	34,0 ^a (25,0; 43,8)	36,5 ^b (24,7; 49,6)		
Độ bền của đáp ứng [trung bình, tuần (95% CI)]	*	54 ^b (34,3; 70,1)		

CI = độ tin cậy, NA = không áp dụng

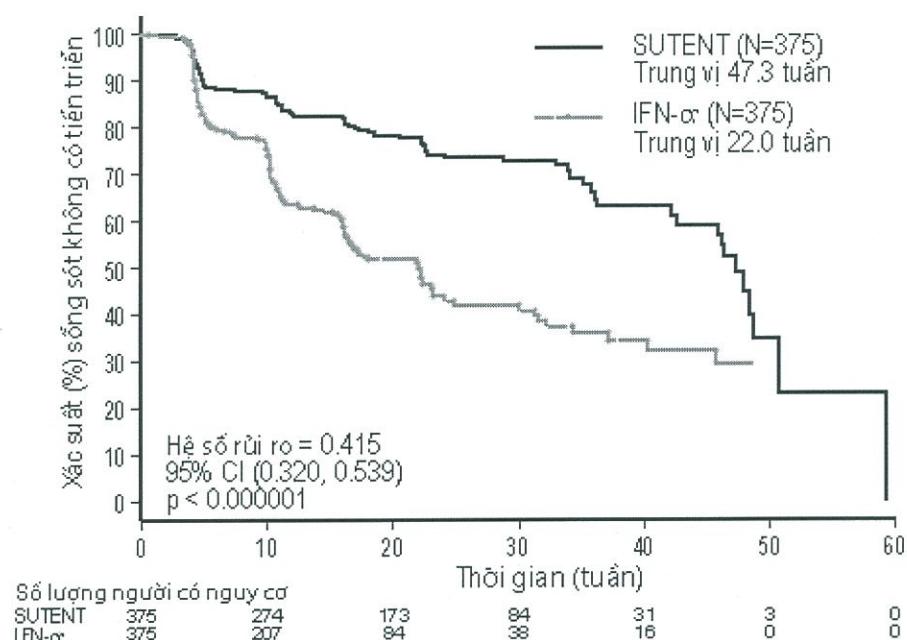
* Chưa đạt được DR trung bình.

** Dữ liệu chưa đầy đủ để xác định giới hạn trên của độ tin cậy.

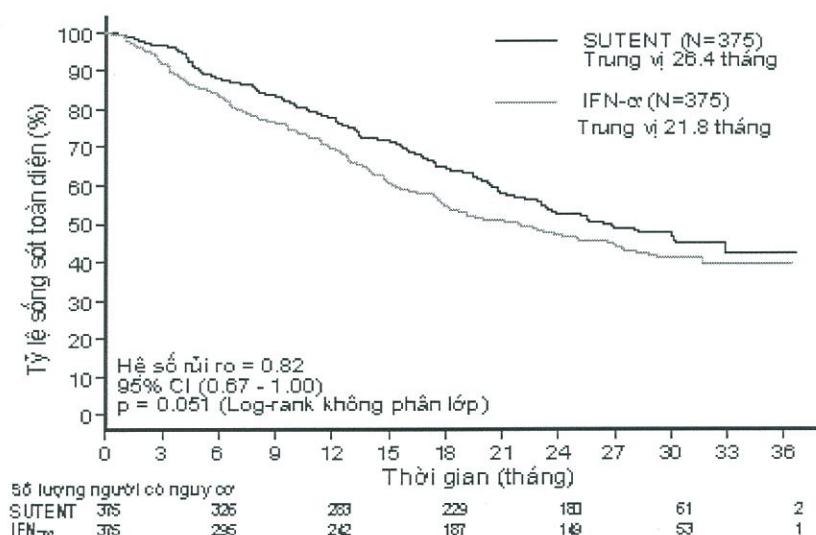
^a Đánh giá bằng xét nghiệm X quang: có 90 hình của bệnh nhân không đạt ở thời gian phân tích.

^b Được đánh giá bởi các nhà nghiên cứu.

Hình 1: Đường biểu diễn Kaplan – Meire trong nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)



Hình 2: Đường biểu diễn Kaplan – Meire trong nghiên cứu RCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)



Kết quả báo cáo ở bệnh nhân được đo đạc nhờ bậc thang FKSI – DRS (Disease Related Symptom Scale of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Kidney Cancer Symptom Index) và nhờ đánh giá theo FACT – G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General).

Các điểm cuối cùng PRO bao gồm bậc thang biểu thị FKSI – DRS, tổng bậc thang FACT- G và bốn nắc thang dưới là PWB (Physical Well Being), SWB (Social/Family Well Being), EWB (Emotional Well Being) và FWB (Functional Well Being). Bậc thang FKSI – DRS được sử dụng để đánh giá các triệu chứng liên quan tới ung thư thận do bệnh nhân báo cáo (mất năng lượng / mệt mỏi, đau / đau xương, giảm thể trọng, thở ngắn, ho, sốt, huyết – niệu) ở 719 bệnh nhân.

Các bệnh nhân dùng sunitinib cho thấy các bậc thang biểu thị FKSI – DRS tốt hơn rõ rệt ($p \leq 0,0001$), tổng các bậc thang FACT - G ($p \leq 0,0244$), PWB ($p \leq 0,0208$), FWB ($p \leq 0,0044$) cũng tốt hơn hẳn so với ở nhóm dùng IFN – α trong mọi đánh giá sau mức cơ bản ở mọi thời điểm cho tới 9 chu kỳ điều trị. Với SWB, EWB thì mức ý nghĩa lâm sàng dừng ở dưới mức 0,05 sau chu kỳ 8 (với SWB) và sau chu kỳ 5 (với EWB).

So sánh với các sự khác biệt về các điểm kết thúc này có tính quan trọng tối thiểu trong lâm sàng trước khi xác định, thì sự khác biệt về điều trị với FKSI-DRS và FACT-G coi như rất có ý nghĩa lâm sàng.

MRCC kháng cytokin

Nghiên cứu pha 2 về sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân trước đã kháng với liệu pháp cytokin cùng interleukin – 2 hoặc INF- α . Có 63 bệnh nhân uống liều khởi đầu 50mg sunitinib, mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 ($N=63$). Điểm kết thúc đầu tiên về hiệu lực là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) dựa vào tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng trong các khối u rắn (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Các điểm kết thúc thứ yếu bao gồm sự đánh giá về TTP, PFS, độ bền của đáp ứng (DR – duration of response) và OS.

Trong nghiên cứu này, thấy ORR là 36,5% (95% CI = 24,7% - 49,6%), TTP trung bình và PFS là 37,7 tuần lẽ (95% CI = 24,0 – 46,4 tuần).

Một nghiên cứu đa trung tâm, một nhóm, mở để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân MRCC đã kháng với liệu pháp cytokin từ trước. Có 106 bệnh nhân uống ít nhất một liều 50mg sunitinib theo thời gian biểu 4/2 (N=106). Điểm kết thúc đầu tiên về hiệu lực trong nghiên cứu này là ORR. Còn các điểm kết thúc thứ yếu bao gồm TTP, PFS, DR và OS.

Trong nghiên cứu này, thấy ORR là 34,0% (95% CI = 25,0% - 43,8%). Các giá trị trung bình của TTP, PFS, DR và OS chưa xác định được.

5.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của sunitinib và của sunitinib malat được đánh giá trên 135 người tình nguyện và 226 bệnh nhân có khối u rắn.

Hấp thu:

Các nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) thường gấp trong vòng 6 – 12 giờ (Tmax) 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 thì gắn 90% vào protein huyết tương và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 100 – 4000 nanogram/mL. Thể tích phân bố (Vd/F) của sunitinib lớn (2230 lít) chứng tỏ có phân bố vào các mô. Trong khoảng liều 25 – 100mg, thấy diện tích dưới đường biểu diễn nồng độ - thời gian (AUC) và Cmax tăng tỷ lệ thuận với liều dùng.

Chuyển hóa:

Sunitinib chuyển hóa chủ yếu qua enzym Cytochrome P450, CYP3A4 để tạo nên chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính, sau đó chuyển hóa tiếp tục cũng qua CYP3A4. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu chiếm 23 – 37% của tổng sự phơi nhiễm.

Nghiên cứu *in vivo* cho thấy sunitinib không gây cảm ứng và cũng không ức chế các enzym CYP chính, bao gồm CYP3A4 (xem mục 4.5).

Giá trị Ki *in vitro* theo tính toán cho mọi dưới - lớp CYP (các CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 AND CYP4A9/11) cho thấy sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính không chắc có tương tác thuốc – thuốc có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc có thể được chuyển hóa qua xúc tác của các enzym CYP nêu trên.

Đào thải:

Đào thải chủ yếu qua phân (61%); qua thận chỉ còn 16% của liều dùng cho chính 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. 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 lọc

theo đường uống (Cl/F) là trong khoảng 34 – 62 lít/giờ với sự dao động giữa các bệnh nhân là 40%.

Dược động học ở các nhóm đối tượng đặc biệt

Người suy gan

Sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu chuyển hóa chính qua gan. Những sự phơi nhiễm hệ thống sau khi dùng liều đơn sunitinib là tương đương khi so sánh người suy gan nhẹ (Child – Pugh loại A) hoặc trung bình (Child – Pugh loại B) so với người có chức năng gan bình thường. Chưa có nghiên cứu sunitinib ở người suy gan nghiêm trọng (Child – Pugh loại C).

Suy thận

Chưa tiến hành nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy chức năng thận. Có nghiên cứu, nhưng loại trừ các bệnh nhân có creatinin – huyết thanh > 2,0 lần ULN. Phân tích dược động học cho thấy dược động học của sunitinib không thay đổi ở bệnh nhân có tốc độ thanh lọc creatinin theo tính toán là ở trong vòng 42 – 347 mL/phút.

Điện sinh lý tim

Đánh giá sự kéo dài đoạn QT ở thử nghiệm 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 với mức cơ bản là 9,6 miligiây (90% CI - 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 (90% CI – 22,4 miligiây). Moxifloxacin (400mg) dùng làm chứng dương cho thấy có thay đổi trung bình về QTcF tối đa là 5,6 miligiây so với mức cơ bản. Không có bệnh nhân nào có gặp tác dụng trên đoạn QTc lớn hơn mức độ 2 (CTCAE v.3,0). Không có bệnh nhân có loạn nhịp tim (xem mục 4.4).

Dược động học trong huyết tương

Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh uống liều đơn, thấy thời gian bán thải của sunitinib khoảng 40 – 60 giờ và của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính là 80 – 110 giờ. Nếu tiếp tục liều hàng ngày, thì thấy sunitinib tích lũy gấp 3 – 4 lần, còn chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính thì tích lũy 7 – 10 lần. Các nồng độ trong trạng thái ổn định của sunitinib và của chất chuyển hóa sẽ đạt được trong 10 – 14 ngày. Sang ngày 14, các nồng độ phối hợp trong huyết tương của sunitinib và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 62,9 – 101 nanogram/mL, tức là những nồng độ đích dự đoán từ các dữ liệu tiền lâm sàng đủ để ức chế *in vitro* thụ thể phosphoryl hóa và đạt được sự ổn định / giảm sự lớn lên của khối u *in vivo*. Không có thay đổi có ý nghĩa về dược động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính khi dùng liên tiếp các liều hàng ngày hoặc với các chu kỳ nhắc lại trong các chế độ liều lượng thử nghiệm.

Dược động học là tương đương trong mọi quần thể bệnh nhân có khối u rắn và ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Dược động học ở một quần thể

Phân tích các dữ liệu nhân khẩu học về dược động học ở một quần thể cho thấy không có ảnh hưởng rõ rệt về lâm sàng của tuổi, thể trạng, độ thanh lọc creatinin, giới, chủng tộc hoặc bậc thang ECOG tới dược động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trên chuột công và khỉ, nghiên cứu độc tính với các liều liên tiếp cho tới 9 tháng sử dụng, thấy các tác dụng chủ yếu trên cơ quan đích được xác định là ở ống tiêu hóa (nôn và tiêu chảy ở khỉ), tuyến thượng thận (tụ máu và / hoặc xuất huyết vỏ thượng thận ở chuột và khỉ, còn ở chuột là hoại tử rối xơ hóa), hệ tạo máu – bạch huyết (giảm tạo tế bào tủy xương và tiêu mô bạch huyết ở tuyến úc, lách và hạch bạch huyết), ngoại tụy (mất hạt tế bào nang tụy kèm theo hoại tử tế bào), tuyến nước bọt (phì đại nang), khớp xương (tăng bè dày các đĩa), tử cung (teo) và buồng trứng (giảm phát triển nang buồng trứng). Mọi kết quả trên đạt được ở mức phơi nhiễm của sunitinib trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng. Các tác dụng bổ sung gặp ở những nghiên cứu khác bao gồm kéo dài đoạn QTc, giảm phân xuất tổng thất trái (LVEF), phì đại tuyến yên và teo ống tinh hoàn, tăng chất cơ bản ở gian mạch thận, xuất huyết ở ống tiêu hóa và niêm mạc miệng, phì đại các tế bào tuyến yên. Những sự thay đổi ở tử cung (teo nội mạc tử cung) và ở sự lớn lên của đĩa xương (loạn sản sụn) có thể liên quan tới tác dụng được lý của sunitinib. Nhiều loại trong các tác dụng phụ nêu trên là có phục hồi sau 2 – 6 tuần ngừng điều trị.

Độc tính với gen

Tiềm năng độc tính với gen của sunitinib được đánh giá *in vitro* và *in vivo*. Sunitinib không có độc tính gây biến dị trên vi khuẩn sử dụng sự hoạt hóa chuyển hóa ở gan chuột công. Sunitinib không gây cảm ứng sự sai lạc cấu trúc thể nhiễm sắc *in vitro* ở tế bào lympho bào máu ngoại biên người. Có gặp tính đa bội (saï lạc số thể nhiễm sắc) *in vitro* ở lympho bào máu ngoại biên ở người. *In vivo*, thấy sunitinib không làm gây ở tủy xương chuột công. Chưa đánh giá với chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính về tiềm năng gây độc về di truyền.

Độc tính gây ung thư

Mặc dù chưa tiến hành các nghiên cứu về độc tính gây ung thư của sunitinib, nhưng đã gặp u biểu mô và tăng sản tuyến Brunner ở tá tràng khi dùng liều cao nhất cho chuột nhắt chuyền gene H2ras với các liều mỗi ngày là 0; 10 ; 25; 75 hoặc 200mg/kg, dùng trong 28 ngày.

Độc tính trên sự sinh sản và phát triển

Không gặp tác dụng trên sự sinh sản của chuột công đực, dùng thuốc 58 ngày trước khi giao hợp với chuột cái chưa dùng thuốc. Cũng không gặp tác dụng trên sự sinh sản khi cho chuột công cái uống thuốc 14 ngày trước khi giao hợp với chuột công đực không dùng thuốc, dùng liều có thể đạt sự phơi nhiễm hệ thống gấp khoảng 5 lần sự phơi nhiễm hệ thống ở người. Tuy nhiên, nghiên cứu về độc tính khi dùng liều liên tiếp tiền hành trên chuột công và khỉ, có gặp ảnh hưởng tới sự sinh sản súc vật 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 mức phơi nhiễm hệ thống có ý nghĩa lâm sàng. Hơn nữa, nghiên cứu độc tính với các liều nhắc lại trên chuột công, thấy ảnh hưởng trên sự sinh sản chuột đực biểu hiện dưới dạng teo tinh hoàn, giảm tinh trùng ở mào tinh và tiêu dạng keo ở tuyến tiền liệt và túi tinh khi phơi nhiễm ở mức trong huyết tương cao gấp 18 lần phơi nhiễm thuốc trong lâm sàng. Không phải mọi tác dụng gặp ở chuột đực đã được phục hồi vào giai đoạn cuối của thời kỳ bình phục (6 tuần).

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt trên súc vật về sự phát triển quanh kỳ sinh đẻ và sau sinh.

Trên chuột công, tỷ lệ tử vong phôi thai liên quan tới thuốc đã cho thấy rõ có giảm rõ về số lượng thai sống sót, có tăng số thai bị tiêu (tiêu sớm và tổng số); tương ứng với sự tăng mất trứng khi làm tổ và tổng cộng mất lứa đẻ là 8/28 chuột cái có chứa khi phơi nhiễm thuốc trong huyết tương với hàm lượng cao gấp 5,5 lần khi dùng trong lâm sàng. Trên thỏ, sự giảm trọng lượng tử cung có chứa và giảm số lượng thai còn sống là do tăng số thai bị tiêu (tiêu

LPD Title: Sunitinib malate

Country: Vietnam LPD date: 11 Dec 2012

Reference CDS: 32.0 Reference CDS date: 05 Dec 2012

sớm và tổng số), tăng măt trúng khi làm tă và măt lúa đă ở 4/6 thỏ cái có chăa với hàm lượng thuốc dùng cao gấp 3 lăn hăn khi dùng ở lâm sàng.

Dùng sunitinib trên chuột cống cái trong giai đoạn tạo cơ quan đã cho tác dụng phụ trên sự phát triển với liều măi ngày $\geq 5\text{mg/kg}$, biếu hiện bằng sự tăng tỷ lệ dị dạng bộ xương của thai, chủ yếu biếu hiện ở sự cốt hóa chậm ở đốt sống thắt lưng và sụn lồng ngực. Tác dụng phụ trên sự phát triển của chuột công gấp khi chuột bị phơi nhiễm với hàm lượng thuốc trong huyết tương cao gấp 6 lăn hăn ở phơi nhiễm trong lâm sàng.

Trên thỏ, tác dụng phụ trên sự phát triển biếu hiện ở sự tăng tỷ lệ sút măi khi phơi nhiễm thuốc với hàm lượng ngang khi dùng trong lâm sàng, còn sút măi và nứt khe vòm miệng khi phơi nhiễm trong huyết tương với nồng độ gấp 2,7 lăn cao hăn khi dùng trong lâm sàng.

Chưa tiến hành nghiên cứu quán triệt về độc tính trên sự phát triển phôi thai của thỏ vì những tác dụng trên phôi thai đã được chứng minh rõ ràng trên chuột cống và coi như là nghiên cứu sơ bộ trên thỏ.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Mannitol, Croscarmellose natri, Povidon, Magnesi Stearat.

6.2. Tương kỵ

Không.

6.3. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C .

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Sutent 12,5mg; 25mg; 50mg:

Hộp 1 lọ HDPE chứa 28 viên nang.

6.6. Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ

Không có đòi hỏi đặc biệt.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Nhà sản xuất:

Pfizer Italia S.r.l.,

Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Ý



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thành

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 10235 /QLD-ĐK

V/v thay đổi hướng dẫn sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 09 tháng 6 năm 2015

Kính gửi: Pfizer (Thailand) Ltd.

Địa chỉ: Floor 36, 37, 38 United Center Building, 323 Silom Road,
Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand

Tiếp theo công văn số 402/QLD-ĐK ngày 12/01/2015 của Cục Quản lý
Dược, xét đơn đề nghị ngày 25/03/2015 và các tài liệu liên quan của công ty về
việc thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng
ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ
Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày
12/5/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung, Cục Quản lý Dược có
ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Sutent,
số đăng ký VN-18043-14.

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu
xác nhận của Cục Quản lý Dược.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên
như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với
thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu
trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo
sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu
thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy
định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Noi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Li).



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ BẢN TÓM TẮT THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CỦA THUỐC

TĐ/BS ngày 09 tháng 6 năm 2015
(theo công văn 10235/QLĐ-ĐK)

SUTENT 12,5 mg (SĐK: VN-18043-14)



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phản loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phản thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng)
<p>Rx</p> <p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:</p> <p>Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.</p> <p>Không dùng quá liều đã được chỉ định.</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</p> <p>Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.</p> <p>Hãy thông báo cho bác sĩ nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.</p> <p>Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.</p> <p>Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.</p> <p>...</p>	<p>Rx</p> <p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:</p> <p>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p> <p>Không dùng quá liều chỉ định</p> <p>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc</p> <p>Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ</p> <p>Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng</p> <p>Để xa tầm tay trẻ em</p> <p>...</p>
<p>3. DẠNG BÀO CHÉ Viên nang cứng</p> <p>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>4.1. Chỉ định điều trị</p> <p>Sunitinib được chỉ định điều trị khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST - gastrointestinal stromal tumor) sau khi thất bại điều trị bằng imatinib mesylat do bị đề kháng hoặc không dung nạp (xem mục 5.1).</p> <p>Sunitinib còn dùng 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 (xem mục 5.1).</p> <p>Sunitinib còn dùng điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và / hoặc di căn (MRCC) sau khi thất bại về điều trị dựa vào cytokin (xem mục 5.1).</p>	<p>3. DẠNG BÀO CHÉ Viên nang cứng gelatin</p> <p>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>4.1 Chỉ định điều trị</p> <p>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 (xem Mục 5.1).</p> <p>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 (xem Mục 5.1).</p> <p>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 (xem Mục 5.1).</p>

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

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

Có thể **hỗn** sunitinib cùng hoặc không cùng thức ăn.

...

Thay đổi liều

Độ an toàn và dung nạp:

thay đổi liều **từng nấc** 12,5mg được áp dụng căn cứ vào độ an toàn và **sự** dung nạp của từng cá thể để dùng tới 75mg hoặc xuống 25mg.

Đừng liều **có thể được yêu cầu** dựa **trên** độ an toàn và **sự** dung nạp của từng cá thể.

Úc chế / gây cảm ứng CYP3A4:

Phối hợp sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin **thì cần tránh** (xem mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp thì liều sunitinib cần tăng theo **từng nấc** 12,5mg cho tới liều tối đa là 87,5mg mỗi ngày, dựa **vào** theo dõi cẩn thận về **sự** dung nạp thuốc.

Phối hợp sunitinib với các chất úc chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol **thì cần tránh** (xem mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp, thì cần giảm liều sunitinib theo **từng nấc** cho đến liều tối thiểu mỗi ngày là 37,5mg.

Khuyến cáo nên chọn thuốc **thay thế mà** không có hoặc có rất ít tiềm năng gây cảm ứng hoặc úc chế CYP3A4 **để phối hợp với sunitinib**.

Với trẻ em:

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu **lực** của sunitinib ở bệnh nhi.

Với người cao tuổi:

Không **đòi hỏi** chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Có khoảng 34% số

4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng

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.

Có thể **dùng** sunitinib cùng hoặc không cùng thức ăn.

...

Thay đổi liều

Độ an toàn và 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 cá thể để dùng tới 75 mg hoặc **giảm** xuống 25 mg.

Có thể phải dừng liều dựa theo độ an toàn và **khả năng** dung nạp của từng cá thể.

Úc chế / cảm ứng CYP3A4

Nên tránh phối hợp sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin (xem Mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp thì liều sunitinib cần tăng theo **gia số** 12,5 mg cho tới 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 úc chế mạnh CYP3A4 như ketoconazol (xem Mục 4.5). Nếu không thể tránh phối hợp, 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 tiềm năng gây cảm ứng hoặc úc chế CYP3A4.

Sử dụng ở trẻ em

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

Sử dụng ở người cao tuổi

Không **cần** chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Có khoảng 34% số **đối tượng**



người trong các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib là ≥ 65 tuổi. Không có khác biệt **có ý nghĩa** về **sự** an toàn **hoặc** hiệu **lực** thuốc giữa bệnh nhân trẻ tuổi **với** cao tuổi.

...

4.3. Chống chỉ định

Cấm dùng sunitinib cho bệnh nhân **quá mẫn cảm** với sunitinib **và** bất kỳ thành phần nào của **chế phẩm**.

4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Da và mô

Đổi màu da, có thể do màu (vàng) của hoạt chất là **hiện tượng có hại chung liên quan tới thuốc** **và** **gấp ở khoảng 30% số bệnh nhân**. Bệnh cần được cảnh báo **là** **sự** **mất sắc tố** da hoặc tóc có thể **gặp khi dùng** sunitinib. Những tác dụng khác trên da có thể **gặp là** khô, dày **và** **gãy** da, **vết phồng** hoặc có khi phát ban ở gan bàn tay, chân.

...

Hiện tượng chảy máu **và** **chảy máu khói u**

Các hiện tượng chảy máu được báo cáo **hậu mãi bao gồm** tử vong, **bao gồm cả** xuất huyết tiêu hóa, hô hấp, khói u, đường tiết niệu và não. Trong các thử nghiệm **lâm sàng**, chảy máu khói u **liên quan tới điều trị** gấp ở khoảng 2% số bệnh nhân GIST, **nhưng** hiện tượng này có thể **gặp** **đột**

trong các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib là ≥ 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**.

...

4.3 Chống chỉ định

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

4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Da và mô

Đổi màu da có thể do màu (vàng) của hoạt chất là **tác dụng không mong muốn** **rất thường** **gấp** **được** **báo** **cáo** **trong** **các** **thử** **nghiệm** **lâm** **sàng**. Bệnh nhân **cần** **được** **cảnh** **báo** **về** **việc** **mất** **sắc** **tố** **da** **hoặc** **tóc** **có** **thể** **xảy** **ra** **trong** **quá** **trình** **điều** **trị** **với** **sunitinib**. Những tác dụng khác trên da có thể **gặp** **bao** **gồm** **khô**, **dày** **hoặc** **nứt** **da**, **giập** **da** **hoặc** **có** **khi** **phát** **ban** **ở** **gan** **bàn** **tay**, **chân**.

...

Phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo, bao gồm trường hợp hồng ban đa dạng và những trường hợp gọi ý hội chứng Stevens-Johnson, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng Stevens-Johnson 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 sunitinib. Nếu chẩn đoán xác định là hội chứng Stevens-Johnson, không được bắt đầu lại liệu pháp sunitinib. 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 sunitinib ở liều thấp hơn cũng được dùng biện pháp điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc thuốc kháng histamin.

Hiện tượng chảy máu

Các hiện tượng chảy máu được báo cáo **sau** **khi** **thuốc** **đã** **lưu** **hành** **trong** **đó** **có** **một** **số** **ca** **gây** **tử** **vong**, **gồm** **cả** **xuất** **huyết** **đường** **tiêu** **hóa**, **hở** **hấp**, **khối** **u**, **đường** **tiết** **niệu** **và** **não**. Trong các thử nghiệm **lâm sàng**, chảy máu khói u **gặp** **ở** **khoảng** **2%** **số** **bệnh** **nhân** **bị** **u** **mô** **đệm** **đường** **tiêu** **hóa** (GIST). Những



ngột và trong trường hợp các khối u ở phổi, có thể biểu hiện bằng ho ra máu hoặc xuất huyết phổi nghiêm trọng **và** đe dọa tính mạng. Các trường hợp xuất huyết phổi, một vài trường hợp dẫn đến tử vong, được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo **hậu-mãi** ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib để điều trị **MRCC, GIST** và ung thư phổi **tế bào không nhỏ** có di căn (**NSCLC – metastatic non-small cell lung cancer**). Sunitinib không được **chấp nhận** để dùng cho bệnh nhân **với NSCLC**.

Các hiện tượng xuất huyết gặp ở 18% số bệnh nhân dùng sunitinib ở pha điều trị mù đôi của nghiên cứu GIST so với 17% ở bệnh nhân dùng **placebo**. Với bệnh nhân dùng sunitinib để chữa MRCC **mà** chưa dùng thuốc, **thấy có** 39% số **người** có các hiện tượng chảy máu so với 11% số bệnh nhân dùng interferon alpha (IFN – α). Có **14** bệnh nhân (**3,1%**) dùng sunitinib so với **1** bệnh nhân (**0,3%**) dùng IFN – α có **gặp** các hiện tượng chảy máu **liên quan đến thuốc và ở mức** độ **≥3**. Trong số bệnh nhân dùng sunitinib để điều trị MRCC kháng cytokin, có 26% số **người** xuất huyết. Đánh giá thường quy hiện tượng này cần bao gồm đếm máu toàn **thể** và khám **thực thể**.

Ông tiêu hóa

Hiếm gặp các biến chứng tiêu hóa nghiêm trọng, có khi gây tử vong, bao gồm thủng **ống** tiêu hóa ở bệnh nhân bị u ác tính trong bụng **mà dùng** sunitinib.

Các **hiện tượng** tiêu hóa

Buồn nôn, tiêu chảy, viêm miệng, khó tiêu và nôn là các **hiện tượng** tiêu hóa liên quan tới thuốc thường gặp nhất. Điều trị hỗ trợ các **hiện tượng** có **hại** ở đường tiêu hóa có thể bao gồm thuốc chống nôn hoặc chống tiêu chảy.

Viêm tụy

Có **gặp tăng** lipase và amylase – huyết thanh ở bệnh nhân có khối u **rắn** **mà dùng** sunitinib. Sự tăng **hàm lượng** lipase là nhất thời và thường không

hiện tượng này có thể gặp đột ngột và trong trường hợp các khối u ở phổi, có thể biểu hiện bằng ho ra máu hoặc xuất huyết phổi nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Các trường hợp xuất huyết phổi, một vài trường hợp dẫn đến tử vong **đã** được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo sau khi thuốc **đã** lưu hành ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận, **u mô** **đệm** **đường tiêu hóa** và ung thư phổi **không tế bào** **nhỏ** có di căn. Sunitinib không được **phê duyệt** để dùng cho bệnh nhân **ung thư phổi không tế bào nhỏ**.

Các hiện tượng xuất huyết gặp ở 18% số bệnh nhân dùng sunitinib ở pha điều trị mù đôi của nghiên cứu GIST so với 17% ở bệnh nhân dùng **giả dược**. Với bệnh nhân dùng sunitinib để chữa **ung thư biểu mô tế bào thận** **tiến triển** **và** **hoặc** **di căn** (**MRCC**) **chưa** **được** **dùng** **thuốc** **trước** **đó**, 39% số **bệnh nhân** có các hiện tượng chảy máu so với 11% số bệnh nhân dùng interferon alpha (IFN – α). Có **17** (**4,5%**) bệnh nhân dùng sunitinib so với 5 bệnh nhân (**1,7%**) dùng IFN – α có các hiện tượng chảy máu từ độ 3 trở lên. Trong số **các** **bệnh** **nhân** **dùng** **sunitinib** **để** **điều** **trị** **ung** **thư** **biểu** **mô** **tế** **bào** **thận** **tiến** **triển** **và** **hoặc** **di** **căn** (**MRCC**) **kháng** **cytokin**, có 26% số **bệnh** **nhân** **bị** **xuất** **huyết**. Đánh giá thường quy **các** **hiện** **tượng** **này** **cần** **bao** **gồm** **việc** **đếm** **tế** **bào** **máu** **toàn** **phân** **và** **khám** **sức** **khoẻ** **tổng** **quát**.

Đường tiêu hóa

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** **ở** **bụng** **có** **sử** **dụng** **sunitinib**.

Các **phản ứng** **về** **tiêu** **hóa**

Buồn nôn, tiêu chảy, viêm miệng, khó tiêu và nôn là các **biến cố** **đường** **tiêu** **hóa** **liên** **quan** **tới** **thuốc** **thường** **gặp** **nhất**. Điều trị hỗ trợ các **tác** **dụng** **không** **mong** **muốn** **ở** **đường** **tiêu** **hóa** có thể bao gồm thuốc chống nôn hoặc chống tiêu chảy.

Viêm tụy

Viêm **tụy** **đã** **được** **báo** **cáo** **trong** **các** **thử** **nghiệm** **lâm** **sàng** **của** **sunitinib**. **Tăng** **lipase** **và** **amylase** – **huyết** **than** **được** **ghi** **nhận** **ở** **bệnh** **nhân** **có** **các**

kèm theo dấu hiệu hoặc triệu chứng viêm tụy tạng ở những người có các khối u rắn khác nhau. Viêm tụy gấp ở 0,4% số bệnh nhân có khối u rắn. Nếu gặp các triệu chứng viêm tụy hoặc bệnh gan, bệnh nhân cần ngừng dùng sunitinib và có biện pháp săn sóc hỗ trợ thích hợp.

Độc tính gan

Độc tính gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Các trường hợp suy gan, một vài dẫn đến tử vong, được quan sát thấy ở < 1% bệnh nhân có khối u rắn điều trị bằng sunitinib. Theo dõi các xét nghiệm chức năng gan (nồng độ alanin transaminase [ALT], aspartat transaminase [AST], bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị, trong mỗi chu kỳ điều trị, và khi được chỉ định lâm sàng. Cần ngừng sunitinib khi gặp các tác dụng không mong muốn về gan ở độ 3 và độ 4 và không tiếp tục nếu không có giải pháp.

Huyết học

Giảm lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính với độ nghiêm trọng mức 3 và 4 có gấp ở 13,1% và 0,9% tương ứng. Giảm lượng tiểu cầu độ 3 gấp ở 4% và độ 4 gấp ở 0,5% số bệnh nhân. Các hiện tượng trên không tích lũy, có hồi phục và không cần phải ngừng thuốc. Ngoài ra, có những trường hợp xuất huyết tử vong có liên quan đến giảm bạch cầu đã được báo cáo hậu mãi.

Cần tiến hành đếm máu toàn thể vào lúc khởi đầu mỗi chu kỳ điều trị cho bệnh nhân dùng sunitinib.

Tim mạch

Đã có các báo cáo hậu mãi về các biến cố tim mạch, bao gồm suy tim, bệnh cơ tim, rối loạn cơ tim, trong đó một vài trường hợp tử vong. Trong các thử nghiệm lâm sàng, giảm phân xuất tống máu ở tâm thất trái (LVEF – left ventricular ejection fraction) ở ≥ 20% và dưới ranh giới thấp của bình thường gấp ở khoảng 2% bệnh nhân GIST dùng sunitinib, ở 4% bệnh nhân MRCC kháng với cytokin và ở 2% bệnh nhân dùng

khối u đặc khác nhau sử dụng sunitinib. Sự tăng nồng độ lipase là nhất thời và thường không kèm theo dấu hiệu hoặc triệu chứng viêm tụy ở những bệnh nhân có các khối u đặc khác nhau. Nếu gặp các triệu chứng viêm tụy, bệnh nhân cần ngừng dùng sunitinib và có biện pháp săn sóc hỗ trợ thích hợp.

Độc tính gan

Độc tính gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Các trường hợp suy gan, đôi khi dẫn đến tử vong, được quan sát thấy ở < 1% bệnh nhân có khối u đặc điều trị bằng sunitinib. Cần theo dõi các xét nghiệm chức năng gan (nồng độ alanin transaminase [ALT], aspartat transaminase [AST], bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị, trong mỗi chu kỳ điều trị, và khi được chỉ định lâm sàng. Cần ngừng sunitinib khi gặp các tác dụng không mong muốn về gan ở độ 3 và độ 4 và không tiếp tục nếu không có giải pháp.

Huyết học

Giảm số lượng tuyệt đối bạch cầu trung và giảm số lượng tiểu cầu đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Các biến cố này không tích lũy, có thể hồi phục và không cần phải ngừng thuốc. Ngoài ra, có những trường hợp xuất huyết tử vong có liên quan đến giảm bạch cầu đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc.

Tình trạng thiếu máu đã được quan sát thấy trong cả giai đoạn sớm và muộn khi điều trị bằng sunitinib; các trường hợp thiếu máu cấp độ 3 và 4 đã được báo cáo.

Cần tiến hành việc đếm tế bào máu toàn phân vào lúc khởi đầu mỗi chu kỳ điều trị cho bệnh nhân dùng sunitinib.

Tim mạch

Các biến cố tim mạch, bao gồm suy tim, bệnh 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 trong quá trình lưu hành thuốc. Sử dụng sunitinib một cách thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ hoặc có tiền sử bị những biến cố này. Trong các thử nghiệm lâm sàng, sự giảm phân suất tống máu thất trái ở ≥ 20% và dưới ranh giới thấp của mức bình thường xảy ra ở khoảng 2% bệnh nhân có

placebo. Sự giảm **sút LVEF** này không có vẻ tiến triển và thường được cải thiện khi tiếp tục điều trị. Nghiên cứu **MRCC** ở bệnh nhân chưa điều trị thấy có 27% **số người** dùng sunitinib và 15% **số người** dùng IFN - α **đã** có giá trị **LVEF** dưới mức **LLN**. Có hai bệnh nhân ($<1\%$) dùng sunitinib được chẩn đoán là có bệnh tim **xung huyết** (**CHF** - congestive heart failure). Các hiện tượng có hại liên quan tới điều trị về "bệnh tim", "bệnh tim xung huyết" hoặc "bệnh tâm thất trái" đã gặp ở **0,7% số bệnh nhân có khói u rắn** và **ở 1% số** bệnh nhân **dùng placebo**. Những bệnh nhân sau đây bị loại khỏi các nghiên cứu lâm sàng về sunitinib:

Người có các **hiện tượng** tim **trong vòng 12 tháng trước khi dùng sunitinib**, 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, **CHF** triệu chứng, tai biến mạch não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, hoặc tắc mạch phổi. Chưa rõ bệnh nhân trong các điều kiện **phối hợp** có thể có nguy cơ hơn **về** phát triển **sự rối loạn chức năng tâm thất trái** do thuốc. Thầy thuốc **cần được dặn dò** cân nhắc giữa nguy cơ với **tiềm năng** lợi ích của thuốc. Các bệnh nhân này cần được theo dõi chu đáo về các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của **CHF** mỗi khi dùng sunitinib. Cũng nên cân nhắc đánh giá định kỳ **và mức cơ bản của LVEF** mỗi khi bệnh nhân **dùng** sunitinib. Với bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ về tim, nên cân nhắc đánh giá **mức cơ bản của** phân **xuất** tổng máu.

Khi có **mặt** các biểu hiện lâm sàng của **CHF**, khuyến cáo **cần** ngừng **dùng** sunitinib. **Liều lượng của sunitinib** cần **ngưng** và / hoặc giảm ở bệnh nhân **tuy** không có bằng chứng lâm sàng của **CHF** nhưng lại có phân **xuất** tổng máu $< 50\%$ và $> 20\%$ dưới mức cơ bản.

Kéo dài đoạn QT

Với nồng độ gấp khoảng 2 lần nồng độ điều trị, thì có thấy sunitinib kéo dài đoạn QTcF (hiệu chỉnh Fridericia) (xem mục 5.2). Không có bệnh

khỏi u mô đệm đường tiêu hóa điều trị bằng sunitinib, ở 4% bệnh nhân **ung thư** biểu mô tế bào thận tiền xa kháng cytokin và ở 2% bệnh nhân dùng **giả dược**. Sự giảm phân suất tổng máu thất trái này không có vẻ tiến triển và thường được cải thiện khi tiếp tục điều trị. Nghiên cứu **ung thư** biểu mô tế bào thận ở bệnh nhân chưa điều trị thấy có 27% **bệnh nhân** dùng sunitinib và 15% **bệnh nhân** dùng IFN - α có giá trị **phân suất tổng máu thất trái** dưới ranh giới thấp của mức **bình thường**. Có hai bệnh nhân ($<1\%$) dùng sunitinib được chẩn đoán là có bệnh **suy tim sung huyết**. Suy tim, suy tim sung huyết hoặc bệnh tâm thất trái đã gặp ở **0,8% bệnh nhân** có **khối u đặc*** và **ở 1% bệnh nhân** dùng **giả dược**.

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 tắc mạch phổi trong **vòng 12 tháng trước khi dùng sunitinib**, đã **được loại ra khỏi** các nghiên cứu lâm sàng của sunitinib. 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**. Thầy thuốc **nên** cân nhắc giữa nguy cơ **này** với lợi ích của thuốc. Các bệnh nhân này cần được theo dõi chu đáo về các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của **suy tim sung huyết** mỗi khi dùng sunitinib. Cũng nên cân nhắc đánh giá **nên** và đánh giá định kỳ **phân suất tổng máu thất** trái khi bệnh nhân **sử dụng** sunitinib. Với bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ về tim, nên cân nhắc đánh giá **phân suất** tổng máu **ban đầu**.

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

Kéo dài đoạn QT

Với nồng độ gấp khoảng 2 lần nồng độ điều trị, thì có **nhận** thấy sunitinib **gây** kéo dài đoạn QTcF (hiệu chỉnh Fridericia) (xem Mục 5.2). Không có

* 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.

nhân có tiêu chuẩn về thuật ngữ **lớn hơn độ 2** về các **hiện tượng có hại** v3.0 (**CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events**) **về kéo dài đoạn QT/QTe**. Sự kéo dài đoạn QT có thể dẫn tới làm tăng nguy cơ loạn nhịp **tâm** thất bao gồm xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh có gấp ở < 0,1% số bệnh nhân phoi nhiễm **với** sunitinib. Cần dùng sunitinib **một cách** thận trọng cho bệnh nhân đã có tiền sử kéo dài đoạn QT, bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp tim, hoặc bệnh nhân trước đây đã có bệnh tim, nhịp tim chậm hoặc có rối loạn điện giải. **Phối** hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương, **nhưng** phải thận trọng và cần giảm liều sunitinib (xem các mục 4.2 và 4.5)

bệnh nhân có **sự kéo dài đoạn QT/QTc** lớn hơn độ 2 theo tiêu chuẩn về thuật ngữ **về các tác dụng không mong muốn** v3.0. Sự kéo dài đoạn QT có thể dẫn tới làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất bao gồm xoắn đỉnh. Xoắn đỉnh có gấp ở < 0,1% số bệnh nhân phoi nhiễm sunitinib. Cần dùng sunitinib **một cách** thận trọng cho bệnh nhân đã có tiền sử kéo dài đoạn QT, bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp tim, hoặc bệnh nhân trước đây đã có bệnh tim, nhịp tim chậm hoặc có rối loạn điện giải. **Việc phối** hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ sunitinib trong huyết tương, **do đó cần** phải thận trọng và cần giảm liều sunitinib (xem các Mục 4.2 và 4.5).

Hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch liên quan đến điều trị được báo cáo trong khoảng 1,0% bệnh nhân có khối u đặc đã dùng sunitinib trong thử nghiệm lâm sàng, bao gồm các bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) và bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC).

7 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib và không có bệnh nhân dùng giả được trong nghiên cứu pha 3 GIST bị hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 5 trong số 7 người bị huyết khối tĩnh mạch sâu (deep venous thrombosis - DVT) độ 3, và 2 người thì ở độ 1 hoặc độ 2. 4 trong số 7 bệnh nhân GIST này phải ngừng điều trị sau khi quan sát thấy huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) lần đầu tiên.

13 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib trong nghiên cứu pha 3 MRCC chưa từng điều trị trước đó và 4 bệnh nhân (2%) trong hai nghiên cứu MRCC kháng cytokin gấp các hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo. 9 trong số các bệnh nhân đó bị tắc tĩnh mạch phổi, 1 người ở độ 2 và 8 người ở độ 4. 8 trong số các bệnh nhân đó bị huyết khối tĩnh mạch sâu, 1 người ở độ 1, 2 người ở độ 2, 4 người ở độ 3 và 1 người ở độ 4. 1 bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch phổi trong nghiên cứu MRCC kháng cytokin phải ngừng dùng thuốc.

Trong số các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC) chưa từng điều trị trước đó mà điều trị bởi IFN- α , có 6 bệnh nhân (2%) gấp hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 1 bệnh nhân (< 1%) gấp hiện tượng huyết khối tĩnh mạch sâu ở độ 3 và 5 bệnh nhân

<p><i>Tăng huyết áp</i></p> <p>Tăng huyết áp do thuốc sunitinib gặp ở khoảng 16% số bệnh nhân có khối u rắn. Cần giảm sunitinib hoặc tạm ngừng thuốc ở khoảng 2,7% số bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị. Tăng huyết áp nghiêm trọng (> 200 mmHg tâm thu hoặc 110 mmHg tâm trương) gặp ở $4,7\%$ số bệnh nhân. Tăng huyết áp liên quan tới thuốc gặp ở 30% số bệnh nhân dùng sunitinib để điều trị MRCC ở người chưa dùng thuốc so với 6%-số bệnh nhân dùng IFN-α. Tăng huyết áp nghiêm trọng gặp ở 12% bệnh nhân dùng sunitinib mà trước chưa dùng thuốc và ở 1% bệnh nhân dùng IFN - α. Bệnh nhân cần được điều tra loại trừ bệnh tăng huyết áp và phải được kiểm tra thích đáng. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị nếu gặp tăng huyết áp nghiêm trọng mà chưa kiểm soát được qua chăm sóc y tế. Có thể tiếp tục điều trị một khi tăng huyết áp đã được không chế thích đáng.</p>	<p>(1%) bị tắc tĩnh mạch phổi, tất cả đều ở độ 4.</p> <p>Không có trường hợp tử vong nào được báo cáo trong nghiên cứu GIST và MRCC. Các trường hợp tử vong đã được quan sát thấy trong khi lưu hành thuốc trên thị trường(xem các biến cố trên hệ hô hấp và Mục 4.8).</p> <p>Hiện tượng thuyên tắc huyết khối động mạch</p> <p>Các hiện tượng 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 sunitinib. 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, tiểu 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).</p> <p><i>Tăng huyết áp</i></p> <p>Tăng huyết áp là tác dụng không mong muốn rất thường gặp được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân có khối u đặc chủ yếu bao gồm u mô đệm đường tiêu hóa và ung thư tế bào thận kháng cytokin*. Cần giảm liều sunitinib hoặc tạm ngừng thuốc ở khoảng 2,7% số bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị. Tăng huyết áp nghiêm trọng (> 200 mmHg tâm thu hoặc 110 mmHg tâm trương) xảy ra ở $4,7\%$ số bệnh nhân. Tăng huyết áp xảy ra ở $33,9\%$ bệnh nhân dùng sunitinib để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC) ở người chưa dùng thuốc so với $3,6\%$ bệnh nhân dùng IFN-α. Tăng huyết áp nghiêm trọng gặp ở 12% bệnh nhân dùng sunitinib chưa dùng thuốc trước đó và ở 1% bệnh nhân dùng IFN - α. Bệnh nhân cần được sàng lọc loại trừ bệnh tăng huyết áp và phải được kiểm soát hợp lý. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị nếu gặp tăng huyết áp nghiêm trọng mà chưa kiểm soát được qua chăm sóc y tế. Có thể tiếp tục điều trị một khi tăng huyết áp đã được kiểm soát hợp lý.</p>
---	---

* 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.



Rối loạn chức năng giáp trạng

Khuyến cáo xét nghiệm labo về mức cơ bản của chức năng giáp trạng và những bệnh nhân nào bị suy hoặc tăng chức năng tuyến giáp cần được điều trị theo thực hành y tế chuẩn trước khi khởi đầu dùng sunitinib. Mọi 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 sunitinib. Bệnh nhân nào có dấu hiệu và / hoặc triệu chứng chủ quan về rối loạn chức năng tuyến giáp cần được theo dõi về labo và chức năng tuyến giáp và được điều trị theo thực hành y tế chuẩn.

Suy chức năng giáp trạng mắc phải do điều trị cấp cứu có gấp ở 4% số bệnh nhân GIST dùng sunitinib so với 1% ở nhóm placebo. Suy chức năng giáp trạng coi như hiện tượng có hại ở 16% số bệnh nhân dùng sunitinib trong nghiên cứu MRCC chưa dùng thuốc và có 3 bệnh nhân (< 1%) ở nhóm dùng IFN - α và 4% số bệnh nhân qua hai nghiên cứu MRCC kháng với cytokin. Nói chung, có 7% số bệnh nhân MRCC kháng với cytokin có bằng chứng hoặc trong lâm sàng hoặc trong labo về suy giáp trạng cấp cứu do thuốc.

Hiếm gặp các trường hợp tăng năng tuyến giáp, một số kéo theo giảm năng tuyến giáp trong các thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm hậu mại.

Co giật

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có gấp co giật ở bệnh nhân có bằng chứng di căn não qua xét nghiệm X quang. Hơn nữa, cũng hiếm gặp (< 1%) các báo cáo về bệnh nhân bị co giật và có bằng chứng X quang về hội chứng viêm não tráng phía sau có phục hồi (RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Bệnh nhân bị co giật và có dấu hiệu / triệu chứng chắc chắn về RPLS, như tăng huyết áp, nhức đầu, kém nhanh nhẹn, hư hại chức năng tâm thần, mất khả năng thị giác, bao gồm mù do vỏ não, cần được kiểm tra theo dõi y học, bao gồm theo dõi huyết áp, khuyến cáo tạm ngừng sunitinib. Sau khi qua khỏi, có

Rối loạn chức năng tuyến giáp

Khuyến cáo xét nghiệm chức năng giáp trạng ban đầu và những bệnh nhân nào bị suy hoặc cường giáp cần được điều trị theo các hướng dẫn điều trị hiện hành trước khi khởi đầu dùng sunitinib. Mọi 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 sunitinib. Bệnh nhân nào có dấu hiệu và / hoặc triệu chứng chủ quan về rối loạn chức năng tuyến giáp cần được theo dõi xét nghiệm chức năng tuyến giáp và được điều trị theo các hướng dẫn hiện hành.

Suy chức năng giáp trạng mắc phải được quan sát ở 6,2% số bệnh nhân có u mô đệm đường tiêu hóa đang dùng sunitinib so với 1% ở nhóm dùng giả dược. Suy chức năng giáp trạng được coi như tác dụng không mong muốn ở 16% bệnh nhân dùng sunitinib trong nghiên cứu về ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và / hoặc di căn (MRCC) chưa dùng thuốc và có 3 bệnh nhân (< 1%) ở nhóm dùng IFN - α và 4% bệnh nhân qua 2 nghiên cứu về ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin. Ngoài ra, sự tăng hormon kích thích tuyến giáp được báo cáo ở 2% bệnh nhân mang ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin. Nói chung, có 7% số bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận kháng cytokin có bằng chứng hoặc trong lâm sàng hoặc trong phòng thí nghiệm về suy giáp trạng cấp cứu do thuốc gây ra.

Các trường hợp tăng chức năng tuyến giáp, một số kéo theo giảm năng tuyến giáp đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc.

Co giật

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có gấp co giật ở các bệnh nhân có bằng chứng di căn não qua xét nghiệm X quang. Hơn nữa, cũng có những báo cáo hiếm gặp (< 1%), mà trong đó có một số trường hợp tử vong, về bệnh nhân bị co giật và có bằng chứng X quang về hội chứng viêm não tráng phía sau có thể phục hồi. Bệnh nhân bị co giật và có dấu hiệu / triệu chứng chắc chắn về hội chứng viêm não tráng 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

thể tiếp tục dùng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ điều trị.

Phẫu thuật *theo lịch trình*

Đã có những báo cáo về suy giảm khả năng lành vết thương trong khi điều trị bằng sunitinib. Khuyến cáo tạm ngừng điều trị sunitinib vì lý do thận trọng ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn *theo lịch trình*. 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 *can thiệp* phẫu thuật lớn cần được dựa trên đánh giá phục hồi lâm sàng sau phẫu thuật.

Hoại tử xương hàm (*ONJ*)

ONJ được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo *hậu mãi* ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Phần lớn với các trường hợp bệnh nhân đã *sử dụng* trước đó hoặc đồng thời biphosphonates tiêm tĩnh mạch (I.V) thì *ONJ* là một nguy cơ xác định. Do đó cần thận trọng khi sử dụng sunitinib và biphosphonates tiêm tĩnh mạch đồng thời hay tuần tự.

Giải phẫu nha khoa cũng là một yếu tố nguy cơ gây *ONJ*. Trước khi điều trị bằng sunitinib, nên cân nhắc khám 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 biphosphonates tiêm tĩnh mạch, nên tránh giải phẫu nha khoa nếu có thể.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Các trường hợp *TLS*, một số trường hợp tử vong, được quan sát thấy với tần suất hiếm trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo *hậu mãi* ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Bệnh nhân thường có nguy cơ *TLS* là những bệnh nhân có khối u lớn trước khi phẫu thuật. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và điều trị dựa trên các triệu chứng lâm sàng.

cáo tạm ngừng sunitinib. Sau khi qua khỏi, có thể tiếp tục dùng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ điều trị.

Quy trình phẫu thuật

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

Hoại tử xương hàm

Bệnh hoại tử xương hàm được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo *sau khi thuốc lưu hành* ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Phần lớn với 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 sunitinib 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 sunitinib, nên cân nhắc *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.

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Các trường hợp **ly giải khối u**, một số trường hợp tử vong, được quan sát thấy với tần suất hiếm trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo *sau khi thuốc lưu hành* ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. 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. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ và điều trị dựa trên các triệu chứng lâm sàng.

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. Nhiễm trùng thường gặp nhất trong điều trị bằng sunitinib là nhiễm trùng điển hình ở các bệnh nhân ung thư, ví dụ: nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng da, và nhiễm trùng máu.

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

Huyết khối trong mao mạch

Các trường hợp bị huyết khối trong mao mạch (thrombotic microangiopathy - TMA), bao gồm huyết khối xuất huyết giảm tiểu cầu (thrombotic thrombocytopenic purpura - TTP) và hội chứng tăng u-rê máu tán huyết (hemolytic uremic syndrome - HUS), đôi khi dẫn đến suy thận hoặc gây tử vong, đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình lưu hành thuốc khi dùng liệu pháp đơn trị bằng sunitinib và kết hợp với bevacizumab. Cần ngừng dùng sunitinib ở bệnh nhân có biểu hiện huyết khối trong mao mạch. Biến cố huyết khối trong mao mạch (TMA) biến mất sau khi ngừng điều trị đã được quan sát thấy.

Protein niệu

Trường hợp bị protein niệu và hội chứng thận hư đã được báo cáo. Khuyến cáo nên tiến hành phân tích nước tiểu ban đầu và bệnh nhân cần được giám sát protein niệu mới bị hoặc bị nặng thêm. Tính an toàn của việc tiếp tục liệu pháp sunitinib ở bệnh nhân protein niệu trung bình và nặng chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Ngưng sử dụng sunitinib ở bệnh nhân bị hội chứng thận hư.

Hạ đường huyết

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

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Phối hợp sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4, ketoconazol sẽ làm tăng 49% Cmax và tăng 51% các giá trị AUC_{0-∞} của pharc hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

...

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

Phối hợp sunitinib với chất gây cảm ứng CYP3A4, rifampicin, sẽ làm giảm 23% Cmax và giảm 46% AUC_{0-∞} của pharc hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

Dùng sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh **hợp** CYP3A4 (ví dụ phenytoin, dexamethason, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc Hypericum perforatum còn gọi là St. John's **Wort**) sẽ có thể làm giảm **eae** nồng độ của sunitinib. 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 rất ít có tiềm năng gây cảm ứng CYP3A4. Nếu **lại không có khả năng như vậy, thì** có thể phải tăng liều sunitinib (xem mục 4.2).

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Mang thai

...

Nghiên cứu trên **mô** động vật cho thấy thuốc **này** có độc tính trên sự sinh sản, bao gồm gây quái thai (xem mục 5.3). Không dùng sunitinib trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ không có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trừ khi lợi ích cho mẹ vượt hẳn **tiềm năng** nguy cơ **eho** thai. Nếu dùng **thuốc này** khi có thai, hoặc nếu bệnh nhân trót có thai trong khi đang

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Phối hợp sunitinib với chất ức chế mạnh CYP3A4, ketoconazol sẽ làm tăng 49% **nồng độ tối đa (Cmax)** và tăng 51% các giá trị **diện tích dưới đường cong AUC_{0-∞}** của pharc hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

...

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

Phối hợp sunitinib với chất gây cảm ứng CYP3A4, rifampicin, sẽ làm giảm 23% **nồng độ tối đa (Cmax)** và giảm 46% **diện tích dưới đường cong (AUC_{0-∞})** của pharc hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều duy nhất sunitinib cho người tình nguyện khỏe mạnh.

Dùng sunitinib với các chất gây cảm ứng mạnh **nhóm enzym** CYP3A4 (ví dụ phenytoin, dexamethason, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital hoặc *Hypericum perforatum* còn gọi là **cây St. John's**) sẽ có thể làm giảm nồng độ của sunitinib. 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 rất ít có tiềm năng gây cảm ứng CYP3A4. Nếu **trường hợp bắt buộc phải phối hợp thuốc**, có thể **cần** phải tăng liều sunitinib (xem Mục 4.2).

4.6. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Mang thai

...

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sự sinh sản, bao gồm gây quái thai (xem Mục 5.3). Không dùng sunitinib trong thai kỳ hoặc cho phụ nữ không có biện pháp ngừa thai hữu hiệu trừ khi lợi ích cho mẹ vượt hẳn **tiềm năng** nguy cơ **eho** thai. Nếu dùng **sunitinib** khi có thai, hoặc nếu bệnh nhân trót có thai trong khi đang dùng **sunitinib** thì

dùng thuốc thì bệnh nhân cần được cảnh báo về tiềm nǎng gây rủi ro cho thai.

Liều sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/ngày) đã được đánh giá trong các nghiên cứu trước và sau khi sinh trên chuột có mang thai. Với liều ≥ 1mg/kg/ngày, sự tăng cân của chuột mẹ giảm trong quá trình mang thai và cho con bú nhưng không thấy có sự nhiễm độc thai sản cho tới tận liều 3mg/kg/ngày (ước tính mức phơi nhiễm → 2,3 lần AUC ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày). Ở liều 3mg/kg/ngày, quan sát thấy sự giảm trọng lượng của chuột con trong suốt thời kỳ còn bú mẹ và sau cai sữa. Không thấy có xuất hiện nhiễm độc ở liều 1mg/kg/ngày (ước tính mức phơi-nhiễm ≥ 0,9 lần AUC ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày).

Sinh đẻ

Căn cứ vào các kết quả phi lâm sàng, khả năng sinh sản của cả nam và nữ có thể bị ảnh hưởng bởi sử dụng sunitinib (xem mục 5.3).

Thời kỳ cho con bú:

Sunitinib và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc bài tiết được qua sữa của chuột có mang thai. Chưa rõ sự bài tiết của sunitinib và của chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu qua sữa người mẹ. Vì rằng có nhiều thuốc thai được qua sữa người mẹ và vì 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 sunitinib.

...

4.8.-Tác dụng không mong muốn

bệnh nhân cần được cảnh báo về nguy cơ tiềm tàng với thai nhi. Phụ nữ có khả năng mang thai được khuyến nghị tránh mang thai khi điều trị bằng sunitinib.

Liều sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/ngày) đã được đánh giá trong các nghiên cứu trước và sau khi sinh trên chuột có mang thai. Với liều ≥ 1 mg/kg/ngày, sự tăng cân của chuột mẹ giảm trong quá trình mang thai và cho con bú, nhưng không thấy có sự nhiễm độc thai sản cho tới tận liều 3 mg/kg/ngày (ước tính mức nhiễm độc ≥ 2,3 lần diện tích dưới đường cong ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày). Ở liều 3 mg/kg/ngày, quan sát thấy sự giảm trọng lượng của chuột con trong suốt thời kỳ còn bú mẹ và sau cai sữa. Không thấy có xuất hiện nhiễm độc ở liều 1 mg/kg/ngày (ước tính mức nhiễm độc ≥ 0,9 lần diện tích dưới đường cong ở bệnh nhân dùng liều khuyến cáo hàng ngày).

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 sunitinib (xem Mục 5.3).

Thời kỳ cho con bú

Sunitinib và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc bài tiết được qua sữa của chuột có mang thai. Chưa rõ sunitinib và chất chuyển hóa chính có hoạt tính của nó có bài tiết qua sữa người hay không. Vì có nhiều thuốc thai trừ được qua sữa mẹ và vì 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 sunitinib.

...

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tần suất của các tác dụng không mong muốn (ADR) trình bày trong mục



Những hiện tượng có hại liên quan tới thuốc sunitinib mà quan trọng nhất ở bệnh nhân có khối u là tắc mạch phổi (1%), giảm tiêu cầu (1%), chảy máu khối u (0.9%), giảm bạch cầu trung tính có sốt (0.4%), tăng huyết áp (0.4%) (xem ở mục 4.4).

Những hiện tượng có hại liên quan đến thuốc thường gặp (gặp ở ≥ 20% số bệnh nhân) với 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 mắt cảm giác, viêm niêm mạc ở lòng bàn tay 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 những phản ứng bất lợi độ 3 thường gặp nghiêm trọng nhất và tăng lipase là phản ứng bất lợi độ 4 thường gặp nhất ở bệnh nhân có khối u rắn.

Chảy máu cam ~~đo thuốc là hiện tượng có hại về chảy máu~~ thường gặp nhất, đã xảy ra ở 8% số bệnh nhân có khối u rắn. Chảy máu cam ~~gặp ở gần~~ một nửa số bệnh nhân có khối u rắn mà gặp các hiện tượng chảy máu (xem mục 4.4).

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có gặp các cơn co giật ở bệnh nhân có bằng chứng X quang về di căn não. Ngoài ra, có một số ~~hiếm~~ báo cáo (<1%) trường hợp xuất hiện cơn co giật và có chứng cứ X quang về hội chứng viêm não trăng phía sau có phục hồi (RPLS), trong đó có trường hợp tử vong (xem mục 4.4).

Các hiện tượng huyết khối tắc tĩnh mạch

Có 7 bệnh nhân (3%) ~~trong pha điều trị mù đồi của nghiên cứu GIST~~ dùng sunitinib ~~hoặc không ở nhóm placebo~~ có ~~gặp~~ các hiện tượng ~~huyết~~ ~~khối~~ tắc tĩnh mạch; 5 trong số 7 người bị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT—deep vein thrombosis) độ 3; còn 2 người thì ở độ 1 hoặc 2. Bốn

này là tần suất của biến cố xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib không phụ thuộc vào kết quả đánh giá, quan hệ nhân quả.

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất ở bệnh nhân có khối u đặc* là tắc mạch phổi, giảm tiêu cầu, chảy máu khối u, giảm bạch cầu trung tính có sốt, tăng huyết áp (xem Mục 4.4).

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 mắt cảm giác; viêm niêm mạc ở lòng bàn tay 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* bị biến cố về xuất huyết (xem Mục 4.4).

Trong các nghiên cứu lâm sàng với sunitinib, có 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 trăng phía sau có phục hồi, trong đó có trường hợp tử vong (xem Mục 4.4).

Các hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Trong nghiên cứu mù đồi 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 dùng giả được nào bị hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 5 trong số 7 người bị huyết khối tĩnh mạch sâu độ 3; còn

* 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.



trong số 7 bệnh nhân GIST này phải ngừng thuốc sau khi **gặp** lần đầu **DVT**. Có 13 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib để chữa MRCC (**trước** chưa dùng thuốc **nào**), **còn-có** 4 bệnh nhân (2%) trong các nghiên cứu MRCC kháng **với** cytokin đã gặp các hiện tượng **huyết khối** tắc 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. **8** bệnh nhân bị **DVT**, trong đó 1 người ở độ 1, 2 người ở độ 2, 4 người ở độ 3 và 1 người ở độ 4. **Ngừng dùng thuốc ở 1 trường hợp.** VỚI bệnh nhân **MRCC** chưa dùng thuốc mà dùng IFN- α , có gặp 6 (2%) hiện tượng huyết khối **tắc** tĩnh mạch; 1 bệnh nhân (< 1%) ở độ 3 của **DVT** và 5 bệnh nhân (1%) bị tắc mạch phổi, tất cả đều độ 4.

Tắc mạch phổi **liên quan tới thuốc gặp** ở khoảng **1,1%** số bệnh nhân có khối u **rắn** đã dùng sunitinib. Không có hiện tượng nào khiến bệnh nhân phải ngừng dùng **thuốc** sunitinib, tuy nhiên có phải giảm liều hoặc tạm trì hoãn điều trị trong vài trường hợp. Không có xảy ra tiếp **về** tắc mạch phổi ở các bệnh nhân này sau khi tiếp tục điều trị trở lại.

Những hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gặp ở $\geq 5\%$ bệnh nhân **é** **khối u rắn** mà **đã** dùng sunitinib trong **é** **những** nghiên cứu **lâm sàng** **sẽ** được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan, **tần số** và **mức độ nghiêm trọng**. Trong **từng nhóm** **tần số**, **các tác dụng không mong muốn** được **sắp xếp** **thứ tự** **mức độ nghiêm trọng** **giảm dần**.

Tần **số** được quy định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1\,000$ tới $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10\,000$ tới $< 1/1\,000$), rất hiếm ($< 1/10\,000$).

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 hiện tượng **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 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- α , có gặp 6 (2%) hiện tượng **thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch**; 1 bệnh nhân (< 1%) ở độ 3 của **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*** đã dùng sunitinib. Không có hiện tượng 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 có xảy ra tiếp **hiện tượng** **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 tất cả mọi nguyên nhân được báo cáo ở những bệnh nhân dùng sunitinib trong nghiên cứu đơn trị liệu trên bệnh 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 ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1\,000$ tới $< 1/100$), hiếm **gặp** ($\geq 1/10\,000$ tới $< 1/1\,000$), rất hiếm **gặp** ($< 1/10\,000$).

* 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.



Bảng 1: Các hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gấp ở ≥5% bệnh nhân ung thư mô đệm đường tiêu hóa (GIST) trong giai đoạn điều trị mù đôi của thử nghiệm GIST

Hệ cơ quan	Tần số	GIST			
		Hiện tượng	Mỗi mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gấp	Thiếu máu	33 (12,8%)	13 (5,1%)	1 (0,4%)
	Thường gấp	Giảm bạch cầu trung tính	24 (9,3%)	15 (5,8%)	1 (0,4%)
	Thường gấp	Giảm tiểu cầu	23 (8,9%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Rối loạn nội tiết	Thường gấp	Suy giáp trạng	15 (5,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gấp	Chán ăn	44 (17,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gấp	Khó nuốt	48 (18,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Nhức đầu	27 (10,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Rối loạn mạch máu	Rất thường gấp	Tăng huyết áp	43 (16,7%)	18 (7,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gấp	Chảy máu cam	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn thận và nước tiểu	Thường gấp	Sắc niệu	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gấp	Tiêu chảy	90 (35,0%)	13 (5,1%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Buồn nôn	69 (26,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Viêm miệng	49 (19,1%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Nôn	46 (17,9%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Khó tiêu	32 (12,5%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Rất thường gấp	Đau bụng *	30 (11,7%)	5 (1,9%)	1 (0,4%)
	Thường gấp	Đau lưỡi	17 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gấp	Táo bón	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gấp	Đau miệng	16 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Bảng 1. Tần suất tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do tất cả mọi nguyên nhân trong nghiên cứu trên bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa (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 gấp	Giảm bạch cầu trung tính	26 (10,1)	16 (6,2)	1 (0,4)
	Rất thường gấp	Giảm tiểu cầu	29 (11,3)	8 (3,1)	1 (0,4)
	Rất thường gấp	Thiếu máu	53 (20,6)	18 (7,0)	4 (1,6)
Rối loạn nội tiết	Thường gấp	Suy giáp	16 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gấp	Giảm cảm giác thèm ăn*	105 (40,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gấp	Đau đầu	56 (21,8)	5 (1,9)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Rối loạn vị giác	52 (20,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn mạch	Rất thường gấp	Tăng huyết áp	51 (19,8)	20 (7,8)	0 (0,0)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gấp	Chảy máu cam	28 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gấp	Sắc niệu	15 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gấp	Đau bụng **	133 (51,7)	24 (9,4)	2 (0,8)
	Rất thường gấp	Tiêu chảy	125 (48,6)	15 (5,8)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Buồn nôn	96 (37,4)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Nôn ói	72 (28,0)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Táo bón	67 (26,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Viêm miệng	51 (19,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Khó tiêu	44 (17,1)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đầy hơi	29 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản	22 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Khô miệng	21 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Đau lưỡi	19 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

	Thường gặp	Ợ hơi	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Khô miệng	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Trào ngược dạ dày thực quản	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Đổi màu da	65 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Hội chứng loạn cảm giác máu ở gan-bàn chân-bàn tay	55 (21,4%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Phát ban **	39 (15,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Thay đổi màu tóc	22 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Đa-khô	15 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Thường gặp	Dau tay chân	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Dau khớp	15 (5,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Dau cơ	13 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm	Rất thường gặp	Mệt mỏi /suy nhược	135 (52,5%)	25 (9,7%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (11,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Phù ***	21 (8,2%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Cáe xét nghiệm	Thường gặp	Giảm hemoglobin	16 (6,2%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng creatinin phosphokinase	14 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm phân xuất tống máu	13 (5,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng lipase	13 (5,1%)	5 (1,9%)	4 (1,6%)
	Thường gặp	Giảm lượng tiêu cầu	13 (5,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
		Tổng cáe hiện tượng có hại	222 (86,4%)	88 (34,2%)	24 (9,3%)

	Thường gặp	Đau miệng	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn da và mô dưới da	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 mắt 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)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Dau ở đầu các chi	37 (14,4)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dau khớp	35 (13,6)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Dau cơ	17 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng 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)
Chi 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 creatinin 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)
	Bất cứ tác dụng không mong muốn nào		245 (95,3)	104 (40,5)	36 (14)

*Cáe thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên, đau bụng dưới.

** Cáe thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, rát sần và ban có vảy.

*** Cáe thuật ngữ sau đây được dùng chung: phù và phù ngoại biên.

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.

Bảng 2: Các hiện tượng có hại liên quan tới thuốc gấp ở ≥5% bệnh nhân MRCC kháng với cytokin					
Hệ cơ quan	Tần số	MRCC kháng cytokin			
		Hiện-tượng	Mỗi mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn máu và hệ tạo máu	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	17 (10,1%)	8 (4,7%)	1 (0,6%)
	Thường gặp	Thiểu máu	16 (9,5%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	15 (8,9%)	5 (3,0%)	2 (1,2%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	14 (8,3%)	7 (4,1%)	0 (0,0%)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Tăng chảy nước mắt	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn	47 (27,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Mắt nước	12 (7,1%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm thèm ăn	11 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Khó nuốt	71 (42%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Nhức đầu	25 (14,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Choáng váng	13 (7,7%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Dị cảm	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	28 (16,6%)	7 (4,1%)	0 (0,0%)
Rối loạn hô	Thường gặp	Chảy máu cam	16 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

***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 = MedicalDictionary for Regulatory Activities (Từ điển y khoa về các hoạt động pháp quy).

Bảng 2. Tần suất tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do tất cả 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	Thiểu 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	Mắt 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)

hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gấp	Khó thở	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gấp	Khó thở	38 (22,5)	9 (5,3)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gấp	Tiêu chảy	83 (49,1%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)	Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gấp	Chảy máu cam	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Buồn nôn	84 (49,7%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Tiêu chảy	93 (55,0)	8 (4,7)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đau miệng	70 (41,4%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Buồn nôn	92 (54,4)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Khó tiêu	69 (40,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Khó tiêu	78 (46,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Nôn	52 (30,8%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Viêm miệng	70 (41,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Táo bón	34 (20,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Nôn ói	63 (37,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đau lưỡi	25 (14,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Táo bón	57 (33,7)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đau bụng*	17 (10,1%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Đau bụng**	34 (20,1)	5 (3,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Đầy hơi	16 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Đau lưỡi	25 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Cang bụng	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Đầy hơi	24 (14,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Khô miệng	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Thường gấp	Đầy bụng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Đổi màu da	54 (32,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Thường gấp	Khô miệng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gấp	Phát ban **	46 (27,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gấp	Phát ban***	60 (35,6)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đổi màu tóc	24 (14,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Rối loạn sắc tố da	55 (32,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Đa khê	22 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Khô da	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Hội chứng máu dị cảm bàn tay—chân	21 (12,4%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Thay đổi màu tóc	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gấp	Ban đỏ	20 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Đỏ da	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Rụng tóc	13 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Hội chứng vết ban đỏ mắt cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	21 (12,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Thường gấp	Viêm da tróc vảy	10 (5,9%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)		Rất thường gấp	Rụng tóc	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gấp	Phù quanh hốc mắt	9 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		Thường gấp	Mụn nước	15 (8,9)	4 (2,4)	0 (0,0)
Rối loạn cơ xương, mô	Rất thường gấp	Đau ở nhân tay	21 (12,4)	1 (0,6%)	0 (0,0%)						

liên kết và xương	Thường gặp	Dau cơ	15 (8,9%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm	Rất thường gặp	Mệt mỏi /suy nhược	108 (63,9%)	19 (11,2%)	0 (0,0%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (17,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Chán thường, ngô độc và các biến chứng kèm theo	Rất thường gặp	Rộp phồng da	13 (7,7%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)
Các xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng lipase	17 (10,1%)	12 (7,1%)	3 (1,8%)
	Thường gặp	Phân xuất tổng máu bất thường	16 (9,5%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Tăng amylase máu ***	9 (5,3%)	6 (3,6%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm cân nặng	11 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm-bach cầu	10 (5,9%)	3 (1,8%)	0 (0,0%)
	Thường gặp	Giảm tiêu cầu	9 (5,3%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)
		Tổng các hiện tượng có hại	166 (98,2%)	77 (45,6%)	14 (8,3%)

* Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên, đau bụng dưới

** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, ban nang, ban lan tỏa, ban rát sần và ban ngứa.

*** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: amylase máu và tăng amylase máu.

	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	Dau ở đầu các chi	39 (23,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dau 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)
Chi số xét nghiệm (Nghiên cứu)	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 tiêu cầu	13 (7,7)	3 (1,8)	2 (1,2)
	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 Malate ((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: Các hiện tượng có hại liên quan tới điều trị ở ≥5% bệnh nhân chưa hề điều trị ung thư di căn tế bào thận (MRCC) và có dùng sunitinib hoặc IFN-α

Hệ cơ quan	Tần số	Hiện tượng	Bệnh nhân chưa điều trị MRCC			
			Sunitinib (n=375)	IFN-α (n=360)	Mọi mức độ n (%)	Độ 3/4 n (%)
Nhiễm khuân và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Cảm cúm	5 (1,3%)	0 (0%)	28 (7,8%)	0 (0%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	57 (15,2%)	25 (6,7%)	5 (1,4%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	51 (13,6%)	25 (6,7%)	25 (6,9%)	9 (2,5%)
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	31 (8,3%)	8 (2,1%)	13 (3,6%)	3 (0,8%)
	Thường gặp	Thiểu máu	25 (6,7%)	5 (1,3%)	28 (7,8%)	4 (1,1%)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn	96 (25,6%)	4 (1,1%)	94 (26,1%)	5 (1,4%)
	Thường gặp	Giảm thèm ăn	29 (7,7%)	0 (0%)	37 (10,3%)	0 (0%)
	Thường gặp	Mất nước	19 (5,1%)	5 (1,3%)	11 (3,1%)	1 (0,3%)
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ	15 (4,0%)	0 (0%)	18 (5,0%)	0 (0%)
	Thường gặp	Trầm cảm	10 (2,7%)	0 (0%)	28 (7,8%)	4 (1,1%)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Khó nuốt	158 (42,1%)	0 (0%)	49 (13,6%)	0 (0%)
	Rất thường gặp	Nhức đầu	41 (10,9%)	2 (0,5%)	50 (13,9%)	0 (0%)
	Thường gặp	Dị cảm	19 (5,1%)	0 (0%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Choáng váng	18 (4,8%)	0 (0%)	25 (6,9%)	1 (0,3%)

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận và/hoặc di căn (MRCC) chưa từng điều trị dùng sunitinib hoặc IFN-α

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-α n (%)	Độ 3/4 IFN-α 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	Thiểu 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)
Rối loạn nội tiết	Rất thường gặp	Suy giáp	61 (16,3)	6 (1,6)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng tiết nước mắt	31 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn*	199 (53,1)	11 (2,9)	156 (43,3)	7 (1,9)
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất nước	37 (9,9)	10 (2,7)	19 (5,3)	3 (0,8)
	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 máu	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	89 (23,7%)	31 (8,3%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)		Rối loạn hô hấp, lòng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Chảy máu cam	44 (11,7%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)	0 (0%)		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)
									Thường gặp	Khó thở	21 (5,6%)	4 (1,1%)	27 (7,5%)	4 (1,1%)			Rất thường gặp	Chảy máu cam	80 (21,3)	5 (1,3)	9 (2,5)	1 (0,3)
									Thường gặp	Dau hâu – thanh quản	19 (5,1%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)			Rất thường gặp	Dau hâu – thanh quản**	51 (13,6)	2 (0,5)	9 (2,5)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	199 (53,1%)	18 (4,8%)	45 (12,5%)	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	Dau 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)
																	Rất thường gặp	Táo bón	85 (22,7)	4 (1,1)	49 (13,6)	1 (0,3)
																	Rất thường gặp	Dau 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	Dau lưỡi	40 (10,7)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
																	Rất 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 **	85 (22,7%)	2 (0,5%)	26 (7,3%)	2 (0,6%)										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 máu dì cảm bàn chân	108 (28,8)	32 (8,5)	3 (0,8)	0 (0,0)
																	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mắt cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân				
																	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)

	Thường gặp	Rụng tóc	29 (7,7%)	0 (0%)	27 (7,5%)	0 (0%)
	Thường gặp	Ban-dé	26 (6,9%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đa tróc-vảy	25 (6,7%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0 (0%)
	Thường gặp	Ngứa	21 (5,6%)	1 (0,3%)	10 (2,8%)	0 (0%)
Rối loạn	Rất thường gặp	Dau <u>nhân tay</u>	42 (11,2%)	2 (0,5%)	11 (3,1%)	0 (0%)
	Thường gặp	Đau khớp	33 (8,8%)	1 (0,3%)	45 (12,5%)	0 (0%)
	Thường gặp	Dau cơ	20 (5,3%)	1 (0,3%)	56 (15,6%)	1 (0,3%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm	Rất thường gặp	Mệt mỏi	191 (50,9%)	27 (7,2%)	184 (51,1%)	42 (11,7%)
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	75 (20,0%)	6 (1,6%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
	Rất thường gặp	Suy nhược	63 (16,8%)	17 (4,5%)	71 (19,7%)	13 (3,6%)
	Thường gặp	Phù ***	29 (7,7%)	0 (0%)	4 (1,1%)	0 (0%)
	Thường gặp	Sốt	27 (7,2%)	3 (0,8%)	121 (33,6%)	0 (0%)
	Thường gặp	Ón lạnh	24 (6,4%)	2 (0,5%)	103 (28,6%)	0 (0%)
	H gặp	Bệnh giông cúm	2 (0,5%)	0 (0%)	25 (6,9%)	1 (0,3%)
	Các xét nghiệm	Giảm phân xuất tống máu	38 (10,1%)	8 (2,1%)	10 (2,8%)	2 (0,6%)
	Thường gặp	Giảm cân nặng	34 (9,1%)	0 (0%)	43 (11,9%)	0 (0%)
	Thường gặp	Giảm tiêu cầu	25 (6,7%)	9 (2,4%)	3 (0,8%)	0 (0%)
		Tổng các hiện tượng có-hại	357 (95,2%)	206 (54,9%)	329 (91,4%)	113 (31,4%)

	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 và mô liên kết	Rất thường gặp	Dau khớp	111 (29,6)	10 (2,7)	69 (19,2)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Dau ở đầu các chi	101 (26,9)	10 (2,7)	31 (8,6)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Dau 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 chung và tình trạng tại chỗ sử dụng thuốc	Mệt mỏi	233 (62,1)	55 (14,7)	202 (56,1)	54 (15,0)
	Rất thường	Phù nề*****	114 (30,4)	7 (1,9)	21 (5,8)	2 (0,6)
	Rất thường	Viêm niêm mạc	100 (26,7)	8 (2,1)	7 (1,9)	1 (0,3)
	Rất thường	Suy nhược	96 (25,6)	42 (11,2)	81 (22,5)	21 (5,8)
	Rất thường	Sốt	84 (22,4)	3 (0,8)	134 (37,2)	1 (0,3)
	Rất thường	Ón lạnh	53 (14,1)	3 (0,8)	111 (30,8)	0 (0,0)
	Thường gặp	Bệnh giông cúm	18 (4,8)	0 (0,0)	54 (15,0)	1 (0,3)
	Chỉ số xét nghiệm (Nghiên cứu)	Phân suất tổng máu giảm	61 (16,3)	10 (2,7)	19 (5,3)	6 (1,7)
	Rất thường	Giảm cân	60 (16,0)	1 (0,3)	60 (16,7)	3 (0,8)
	Thường gặp	Giảm số lượng tiêu cầu	32 (8,5)	12 (3,2)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Bất kỳ biến cố bất lợi nào			372 (99,2)	290 (77,3)	355 (98,6)
						197 (54,7)

* Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: đau bụng, đau bụng trên.

** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phát ban, ban đỏ, ban tróc vảy, ban nang, ban rát sần và ban ngứa, ban dạng vảy nén.

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 họng-thanh quản – Bao gồm những thuật ngữ sau: đau họng-thanh quản và đau miệng họng.

*** Các thuật ngữ sau đây được dùng chung: phù, phù ngoại biên.

Những tác dụng có hại bổ sung dưới đây sau khi thử nghiệm lâm sàng sunitinib (xem mục 4.4):

Rối loạn tim:

Ít gặp: bệnh tim, bệnh tim xung huyết, bệnh tim thất trái.

Hiếm: kéo dài đoạn QT ở điện tâm đồ, xoắn định.

Rối loạn tiêu hóa:

Ít gặp: viêm tụy tạng.

Hiếm: thủng ống tiêu hóa.

Rối loạn gan-mật:

Ít gặp: bệnh gan, viêm túi mật, viêm túi mật không do sỏi.

Các xét nghiệm:

Thường gặp: tăng hormone kích thích tuyến giáp (TSH).

Hậu mài:

Những phản ứng có hại sau đây được ghi nhận sau khi chấp thuận sử dụng sunitinib. Vì rằng những phản ứng này dựa vào các báo cáo tự nguyện ở một phần dân số nên không phải bao giờ cũng định giá được tần số hoặc xác định được sự liên quan nhân quả tới phơi nhiễm thuốc.

Nhiễm khuẩn, nhiễm ký sinh trùng:

Những trường hợp nhiễm khuẩn nặng (có hoặc không có kèm giảm bạch cầu trung tính), trong một số trường hợp có tử vong. Những trường hợp nhiễm khuẩn thường gặp do dùng sunitinib là những nhiễm

**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 vẩy 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- α = interferon- α .

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 (xem thêm Mục 4.4). Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự giác 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.

khuẩn thường gặp nhất ở bệnh nhân ung thư, ví dụ thường gặp như nhiễm khuẩn hô hấp (viêm phổi, viêm phế quản), viêm đường tiết niệu, viêm da (ví dụ: viêm mô tế bào), áp xe (miệng, bộ phận sinh dục, hậu môn trực tràng, da, tủy chi, nội tạng) và ít gặp như sốc do nhiễm trùng. Có rất hiếm ca hoại tử niêm mạc, cả ở vùng đáy chậu, một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Có gặp một số hiếm trường hợp **bệnh vi mạch** huyết khối. **Khuyến cáo** tạm **ngưng** dùng sunitinib. Sau khi giải quyết, có thể **tiếp tục** điều trị dưới sự thận trọng của bác sĩ điều trị.

Rối loạn hệ miễn dịch:

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

Rối loạn nội tiết:

Một số hiếm trường hợp tăng nồng độ tuyến giáp trạng, sau đó lại kéo theo giảm nồng độ tuyến giáp trạng, đã gặp trong thử nghiệm lâm sàng và qua kinh nghiệm hậu mại (xem mục 4.4).

Không thường gặp: viêm tuyết giáp

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Các trường hợp hội chứng phân giải khói u (TLS), một số tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng sunitinib.

Rối loạn hệ thần kinh:

Thay đổi vị giác, bao gồm cả rối loạn vị giác đã được báo cáo.

Rối loạn tim mạch:

Bệnh cơ tim, một số trường hợp có tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn mạch:

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối động mạch, đôi khi tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng sunitinib. Sự kiện thường gặp nhất bao gồm tắc mạch não, thiếu máu cục bộ thoáng qua và nhồi máu não. Yếu tố nguy cơ liên quan đến ATE, ngoài ra còn có các bệnh

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Các trường hợp bị huyết khối trong mao mạch, trong một số trường hợp gây tử vong, đã được báo cáo. Nên tạm thời ngưng dùng sunitinib; sau khi giải quyết 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, khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh, bệnh cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, suy tâm thất trái, 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

áe tính và trên 65 tuổi, bao gồm cả tăng huyết áp, tiêu đường và bệnh tiền huyết khối.

Xuất huyết:

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

Rối loạn hô hấp

Tắc mạch phổi, một số trường hợp có tử vong, đã được báo cáo.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: viêm ống thực quản.

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: hòn ban đa dạng.

(xem Mục 4.4). 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 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 tới 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 tê bào), sốc do nhiễm trùng/nhiễm trùng máu và áp-xe (như miệng, đường sinh dục, hậu môn, da, chân tay,



	<p>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 (xem Mục 4.4).</p> <p><i>Chỉ số xét nghiệm (Nghiên cứu)</i></p> <p>Tăng TSH (hormon kích thích tuyến giáp) và acid uric trong máu đã được báo cáo.</p> <p><i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i></p> <p>Các trường hợp bệnh cơ và/ hoặc ly giải cơ vân kèm hoặc không kèm suy thận cấp, trong một số trường hợp dẫn tới 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.</p> <p>Đã có những báo cáo về các trường hợp hình thành lỗ rò, đôi khi liên quan đến hoại tử khối u hay thoái trào, một số trường hợp tử vong.</p> <p>Các trường hợp hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib, hầu hết các trường hợp xuất hiện ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xác định làm ONJ, những bệnh nhân tiếp xúc với bisphosphonates tiêm tĩnh mạch (I.V) và hoặc tiền sử bệnh cản phẫu thuật nha khoa (xem mục 4.4)</p> <p><i>Rối loạn thận và nước tiểu:</i></p> <p>Đã có những báo cáo về suy giảm chức năng và/ hoặc suy thận, đó là một</p>
--	--



số trường hợp tử vong.

Có gập những trường hợp protein niệu và các trường hợp hiếm hoi chứng hư thận. Khuyến cáo phân tích nước tiểu ở mức cơ bản và cần theo dõi bệnh nhân về sự phát triển hoặc sự tồi tệ hơn về protein niệu. Chưa đánh giá được có hệ thống về sự an toàn khi tiếp tục dùng sunitinib ở bệnh nhân bị protein niệu từ mức độ trung bình tới nghiêm trọng. Cần ngừng dùng sunitinib ở bệnh nhân có hội chứng thận hư.

quả là tử vong, đã được báo cáo. Trường hợp bị protein niệu và hội chứng thận hư đã được báo cáo (xem Mục 4.4)

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Thuyên tắc mạch phổi, trong một số trường hợp dẫn tới 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 ≥ 65, còn có tăng huyết áp, đái tháo đường và có tiền sử mắc bệnh thuyên tắc huyết khối.

4.9 Quá liều

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. Khi có chỉ định, cần thải lượng thuốc chưa hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Một số trường hợp quá liều đã được báo cáo, **eae** trường hợp này có thể đi kèm hoặc không kèm với các tác dụng không mong muốn của sunitinib.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Sunitinib úc chế **eae** thụ thể **phức tạp** tyrosin kinase (RTKs) liên quan tới sự **lớn lên** của khối u, sự tân tạo mạch máu và sự tiến triển của ung thư. Sunitinib úc chế được các thụ thể yếu tố trưởng **thành** **xuất** **tối**

4.9 Quá liều

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. 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 sunitinib.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Sunitinib úc 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 của ung thư. Sunitinib úc chế được các thụ thể yếu tố **tăng** trưởng **có** **nguồn gốc** **tiểu**

tiêu cầu (PDGFR α và PDGFR β), các thụ thể yếu tố trưởng thành của nội mô mạch máu (VEGFR1, VEGFR2 và VEGFR3), thụ thể yếu tố thân tế bào (KIT), tyrosin kinase – 3 giống Fms (FLT 3), 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). Sự ức chế của sunitinib tới hoạt tính của các RTKs đã được chứng minh bằng các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học, còn sự ức chế về chức phận đã được chứng minh trong các thử nghiệm tăng sinh tế bào. Chất chuyển hóa chủ yếu của sunitinib cũng có tiềm năng tương tự so với chất mẹ sunitinib trong các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học.

Sunitinib ức chế sự phosphoryl hóa của các thụ thể phức tạp RTKs (PDGFR β, VEGFR2, KIT) trong các ghép xen kẽ về khối u biểu hiện đích RTK *in vivo* và được chứng minh có sự ức chế được sự lén-lén của khối u hoặc làm thoái triển khối u và/hoặc ức chế được di căn trong một số mô hình thực nghiệm về ung thư. Sunitinib được chứng minh có khả năng ức chế sự lén-lén của các tế bào u biểu lộ sự rối loạn điều hòa đích RTKs (PDGFR, RET hoặc KIT) *in vitro* và ức chế được *in vivo* sự tạo mạch khối u phụ thuộc PDGFR β và VEGFR 2.

Những nghiên cứu lâm sàng

Độ an toàn và hiệu lực lâm sàng của sunitinib đã được nghiên cứu trên bệnh nhân có khối u ác tính của mô đệm đường tiêu hóa (GIST) mà đã kháng với imatinib (tức các bệnh nhân đã gặp bệnh tiến triển trong và sau khi dùng imatinib) hoặc không dung nạp với imatinib (tức những người 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 eé di căn (MRCC).

Hiệu lực của sunitinib căn cứ vào thời gian tiến triển của khối u (TTP - time to tumor progression) và sự tăng tỷ lệ sống sót trong GIST.

Hiệu lực của sunitinib cũng dựa vào tỷ lệ sống sót không eé tiến triển (PFS - progression-free survival) và vào các tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR - objective response rates), tương ứng trong MRRC chưa điều trị và MRRC kháng cytokin.

cầu (PDGFR α và PDGFR β), các thụ thể yếu tố tăng trưởng của nội mô mạch máu (VEGFR1, VEGFR2 và VEGFR3), thụ thể yếu tố thân tế bào (KIT), tyrosin kinase – 3 giống Fms (FLT 3), 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). Sự ức chế của sunitinib tới hoạt tính của các RTK đã được chứng minh bằng các thử nghiệm về tế bào học và hóa sinh học, còn sự ức chế về chức năng đã được chứng minh trong các thử nghiệm tăng sinh tế bào. 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.

Sunitinib ức chế sự phosphoryl hóa của các thụ thể RTK (PDGFR β, VEGFR2, KIT) trong các khối u *cấy ghép* biểu hiện RTK *in vivo* và được chứng minh có ức chế sự phát triển của khối u hoặc làm thoái triển khối u và/hoặc ức chế được di căn trong một số mô hình thực nghiệm về ung thư. Sunitinib được chứng minh có khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào u biểu lộ sự rối loạn điều hòa mục tiêu RTK (PDGFR, RET hoặc KIT) *in vitro* và ức chế được sự tạo mạch khối u phụ thuộc PDGFR β và VEGFR 2 *in vivo*.

Các nghiên cứu 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 ác tính 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).

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

U mô đệm đường tiêu hóa (GIST):

Một nghiên cứu **leo thang về liều dùng, mờ, đã khởi đầu** tiến hành với bệnh nhân **GIST** sau khi thất bại với imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800mg) do đê kháng hoặc không dung nạp. Có 97 bệnh nhân tham gia dùng các liều và **eae** thời gian biểu khác nhau: 55 bệnh nhân dùng 50mg trong thời gian biểu điều trị khuyến cáo là 4 tuần dùng thuốc / 2 tuần ngừng thuốc ("thời gian biểu 4/2"). Trong nghiên cứu này, **TPP** và **PFS** trung bình là 34,0 tuần lẽ (**độ tin cậy CI** 95% là 22,0 – 46,0 tuần).

Một **pha 3** nghiên cứu **với sunitinib, chọn** ngẫu nhiên, mù **kép**, có **kiểm tra placebo**, tiến hành trên bệnh nhân GIST không dung nạp imatinib hoặc bệnh tiến triển trong và sau thời gian dùng imatinib (liều tối đa mỗi ngày tính trung bình là 800mg). Trong nghiên cứu này có 312 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (2:1) để dùng 50mg sunitinib hoặc **placebo**, uống một lần trong ngày theo thời gian biểu 4/2 cho tới khi bệnh tiến triển hoặc **phải ngừng nghiên cứu về hiệu lực ban đầu** là **TPP**, được định nghĩa là thời gian từ lúc chọn ngẫu nhiên tới khi có **chứng minh** đầu tiên về sự tiến triển khách quan **của khối u**. **Những chứng minh khách quan sau đó là PFS, ORR và tổng tỷ lệ sống sót** (OS - overall survival).

Tại thời điểm phân tích **TPP** trung bình với bệnh nhân dùng sunitinib là 28,9 tuần (**độ tin cậy CI** 95% là 21,3 – 34,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 27,3 tuần (**độ tin cậy CI** 95% là 16,0 – 32,1 tuần) theo đánh giá của **bên** đánh giá độc lập và **kéo** dài có ý nghĩa thống kê **hơn** so với **TPP** là 5,1 tuần (**độ tin cậy 95%** là 4,4 – 10,1 tuần) **ở nhóm placebo**. Sự khác biệt về **tổng tỷ lệ sống sót** cũng **dành cho** sunitinib (tỷ lệ rủi ro là 0,491 (**độ tin cậy 95%** là 0,290 – 0,831); nguy cơ tử vong ở nhóm **placebo** cao gấp 2 lần **hơn** so với ở nhóm sunitinib. Các thông tin khác về tính hiệu quả được trình bày trong bảng 4.

cytokin.

U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)

Một nghiên cứu **nhãn 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 đê 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 ngừng thuốc ("thời gian biểu 4/2"). Trong nghiên cứu này, **thời gian tới khi khối u tiến triển và thời gian sống không bệnh tiến triển** trung bình là 34,0 tuần lẽ (**khoảng tin cậy ở mức 95%** là 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** (theo đánh giá của Ban đánh giá độc lập), 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. **Những tiêu chí đánh giá phụ** bao gồm thời gian sống không bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng khách quan và thời gian sống còn toàn bộ (OS - overall survival).

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%** là 21,3 – 34,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 27,3 tuần (**khoảng tin cậy 95%** là 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%** là 4,4 – 10,1 tuần) theo đánh giá của nghiên cứu viên và 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% là 0,290 – 0,831]; nguy cơ tử vong ở nhóm **bệnh nhân dùng giả dược** cao gấp **hơn** 2 lần so với ở nhóm sunitinib. Các thông tin khác về tính hiệu quả được trình bày trong **Bảng 4** bên dưới.

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 nhánh 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. Trong phân tích cuối cùng này, nhánh giả dược bao gồm những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược và sau đó được điều trị mở bằng sunitinib.

Những phân tích cuối cùng của tiêu chí đánh giá chính và phụ của nghiên cứu tái khẳng định kết quả thu được tại thời điểm phân tích giữa kỳ như đã được trình bày trong **Bảng 4** dưới đây:

**Bảng 4. Tóm lược các tiêu chí đánh giá về hiệu quả
(quản thể ITT)**

	Điều trị mù đôi ^a				Nhóm chuyên tử giả dược
	Trung bình (95% độ tin cậy)	Tỷ lệ rủi ro (HR)	P	Cách điều trị ^b	
Tiêu chí đánh giá	Sunitinib	Giả dược	(khoảng tin cậy 95%)		
Chính: thời gian tới khi khối u tiến triển (tuần)					
Giữa kỳ	27,3 (16,0 đến 32,1)	6,4 (4,4 đến 10,0)	0,329 (0,233 đến 0,466)	<0,001	-
Cuối cùng	26,6 (16,0 đến 32,1)	6,4 (4,4 đến 10,0)	0,339 (0,244 đến 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 đến 22,0)

Phụ						
	<i>Giữa kỳ</i>					
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tuần) ^c	24,1 (11,1 đến 28,3)	6,0 (4,4 đến 9,9)	0,333 (0,238 đến 0,467)	<0,001	-	-
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%) ^d	6,8 (3,7 đến 11,1)	0 (-)	Không áp dụng	0,006	-	-
Thời gian sống còn toàn bộ (tuần) ^e	-	-	0,491 (0,290 đến 0,831)	0,007	-	-
<i>Cuối cùng</i>						
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tuần)	22,9 (10,9 đến 28,0)	6,0 (4,4 đến 9,7)	0,347 (0,253 đến 0,475)	<0,001	-	-
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (%) ^d	6,6 (3,8 đến 10,5)	0 (-)	Không áp dụng	0,004	10,1 (5,0 đến 17,8)	-
Thời gian sống còn toàn bộ (tuần)	72,7 (61,3 đến 83,0)	64,9 (45,7 đến 96,0)	0,876 (0,679 đến 1,129)	0,306	-	-

^a Kết quả của việc điều trị mù dôi là từ quần thể ITT và dùng kết quả đánh giá X quang trung tâm nếu thích hợp.

^b Kết quả về tính hiệu quả của 99 bệnh nhân chuyển từ giả dược sang sunitinib sau khi mờ nhăn. Mức căn bản được 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.

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

^d 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%.

^e Mức trung bình không đạt được vì dữ liệu chưa được hình thành xong.

Trong số các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm sunitinib, 62,7% sống trên 1 năm, 35,5% sống sót trên 2 năm và 22,3% sống sót trên 3 năm.

Nói chung, nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng về thời gian tới khi khối u tiến triển – tiêu chí đánh giá chính – cho sunitinib cộng với việc điều trị hỗ trợ tốt nhất so với giả dược cộng với việc điều trị hỗ trợ tốt nhất.

Ung thư biểu mô tế bào thận:

Bệnh nhân MRCC chưa dùng thuốc

Trên các bệnh nhân MRCC chưa dùng thuốc đã nghiên cứu pha 3 chọn ngẫu nhiên so sánh sử dụng sunitinib với IFN- α . Mục tiêu chủ yếu là so sánh PFS ở bệnh nhân dùng sunitinib so với bệnh nhân dùng IFN- α . Các mục tiêu sau đó bao gồm sự an toàn TTP, ORR, OS và kết quả do bệnh nhân báo cáo (PRO). Có tất cả 750 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để nhận dùng 50mg sunitinib mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 hoặc tiêm dưới da IFN- α mỗi lần 9 MIU, mỗi tuần 3 lần. Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc ngừng nghiên cứu vì lý do khác.

Quần thể ITT ~~cho sự phân tích thời gian quá độ~~ bao gồm 750 bệnh nhân, trong đó có 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng sunitinib và 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng IFN- α . Các tiêu chí ~~ở mức cơ bản~~ như tuổi, giới, chủng tộc và trạng thái ~~đặc điểm~~ ECOG là tương đương và cân bằng giữa các nhóm sunitinib và IFN- α . Các đặc tính của bệnh nhân và nhân khẩu học được trình bày ở **bảng 4**. Những vị trí thường gặp nhất về di căn khi sàng lọc cho tới nay là phổi (78% ở sunitinib so với ở IFN- α là 80%), sau đó là hạch bạch huyết (58% so với 53% tương ứng), xương (30% ở mỗi nhóm); phần lớn số bệnh nhân có nhiều vị trí di căn (≥ 2 vị trí) khi ~~ở mức cơ bản~~ (80% so với 77%).

Bảng 4: Nhân khẩu học ở mức cơ bản trong nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị

	MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị	
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)

Ung thư biểu mô tế bào thận

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

Nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên đã được tiến hành trên các bệnh nhân có ung thư biểu mô tế bào thận có di căn chưa dùng thuốc. Mục tiêu chủ yếu là so sánh thời gian sống không bệnh tiến triển ở bệnh nhân dùng sunitinib so với bệnh nhân dùng IFN- α . Các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm thời gian tới khi khối u tiến triển, tỷ lệ đáp ứng khách quan, thời gian sống còn toàn bộ, sự an toàn, và kết quả do bệnh nhân báo cáo (PRO). Có tất cả 750 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) để dùng 50 mg sunitinib mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 hoặc tiêm dưới da IFN- α mỗi lần 9 MIU, mỗi tuần 3 lần. Bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc ngừng nghiên cứu vì lý do khác.

Quần thể ITT bao gồm 750 bệnh nhân, trong đó có 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng sunitinib và 375 người chọn ngẫu nhiên để dùng IFN- α . Các tiêu chí ban đầu như tuổi, giới, chủng tộc và thể trạng bệnh nhân theo Nhóm Hợp tác ung thư học miền Đông (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) là tương đương và cân bằng giữa các nhóm sunitinib và IFN- α . Các đặc tính của bệnh nhân và nhân chủng học được trình bày ở **Bảng 5**. Những vị trí thường gặp nhất về di căn khi sàng lọc cho tới nay là phổi (78% ở sunitinib so với ở IFN- α là 80%), sau đó là hạch bạch huyết (58% so với 53% tương ứng), xương (30% ở mỗi nhóm); phần lớn số bệnh nhân có nhiều vị trí di căn (≥ 2 vị trí) khi **đánh giá ban đầu** (80% so với 77%).

Bảng 5. Thống kê nhân chủng học ở thời điểm ban đầu trong nghiên cứu ung thư biểu mô tế bào thận và/ hoặc di căn (MRCC) ở bệnh nhân chưa điều trị

	MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị	
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)

...
Trạng thái [n (%)]		
...

^a Bệnh nhân có trạng thái ECOG là 1 khi chọn lọc và thay đổi tới 2 ở mứe cơ bản

...
Trạng thái hoạt động [n (%)]		
...

^a Bệnh nhân có thể trạng theo ECOG là 1 khi chọn lọc và thay đổi tới 2 khi đánh giá ban đầu.

Một phân tích theo kế hoạch **quá độ** đã cho thấy **có thuận lợi** có ý nghĩa thống kê **với sunitinib** so với IFN- α **ở điểm kết thúc đầu tiên với PFS**, với **PFS với sunitinib** hơn gấp > 2 lần so với IFN- α (47,3 so với 22,0 tuần). **Điểm kết thúc sau đó về ORR cao** gấp 4 lần **với sunitinib** so với IFN- α (27,5% so với 5,3%). Các dữ liệu chưa **tối mức** đầy đủ để xác định lợi ích của **tổng tỷ lệ sống sót**; trong thời gian phân tích **này**, có 374/750 số bệnh nhân (tức 50%) tiếp tục tham gia nghiên cứu, trong đó 248/375 (66%) ở nhóm sunitinib và 126/375 (34%) thuộc nhóm IFN- α .

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- α . Gián đoạn liều xảy ra ở 202 (54%) bệnh nhân đang dùng sunitinib và 141 (39%) bệnh nhân dùng IFN- α . Liều được giảm ở 194 (52%) bệnh nhân dùng sunitinib và 98 (27%) bệnh nhân dùng IFN- α . Tỷ lệ ngưng thuốc do tác dụng không mong muốn là 20% cho sunitinib và 23% cho IFN- α . 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- α dựa trên tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống không bệnh tiến triển, với thời gian sống không bệnh tiến triển, cao hơn gấp 2 lần so với IFN- α (tương ứng 47,3 tuần so với 22,0 tuần). Đổi với tiêu chí đánh giá phụ về tỷ lệ đáp ứng khách quan, sunitinib cao gấp 4 lần so với IFN- α (tương ứng 27,5% so với 5,3%). Các dữ liệu chưa đầy đủ để xác định lợi ích của thời gian sống **còn toàn bộ**; trong thời gian phân tích **giữa kỳ**, có 374/750 số bệnh nhân (tức 50%) tiếp tục tham gia nghiên cứu, trong đó 248 trong số 375 (66%) ở nhóm sunitinib và 126 trong số 375 (34%) thuộc nhóm IFN- α .

Tại thời điểm phân tích cuối cùng, có lợi điểm đáng kể có ý nghĩa thống kê cho sunitinib so với IFN- α dựa trên tiêu chí đánh giá là thời gian sống không bệnh tiến triển (xem Bảng 6 và 1). Trong các yếu tố để phân tầng bệnh nhân đã định trước: enzym lactat dehydrogenase (LDH) ($>1,5$ giới hạn tối đa của mức bình thường (ULN) so với $\leq 1,5$ ULN), trạng thái hoạt động ECOG (0 so với 1), và việc cắt bỏ thận trước đó (có so với không), tỷ số nguy cơ nghiêng về sunitinib hơn là IFN- α . Việc đánh giá chính



~~Các kết quả về hiệu lực được ghi tóm tắt ở bảng 5 và đường biểu diễn Kaplan-Meier với PFS được trình bày ở hình 1. Những kết quả là tương đương trong các phân tích hỗ trợ và còn thô sơ khi kiểm soát về nhân khẩu học (tuổi, giới, chủng tộc và trạng thái thành tích) và các yếu tố nguy cơ đã rõ. Với 262 trong số 750 bệnh nhân (35%) mà không có các yếu tố nguy cơ MSKCC, thì PFS trung bình là 64,1 tuần trong nhóm sunitinib và là 34,1 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,447, độ tin cậy 95% [0,313 - 0,640]); với 424 bệnh nhân (56%) có 1 hoặc 2 yếu tố nguy cơ, thấy PFS trung bình là 46,6 tuần ở nhóm sunitinib và 16,1 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,547, độ tin cậy 95% [0,423 – 0,707]; và với 47 bệnh nhân (6%) có ≥ 3 yếu tố nguy cơ, thấy PFS trung bình là 12,1 tuần ở nhóm sunitinib và 5,7 tuần ở nhóm IFN- α (HR 0,679; 95% [0,330 – 1,398]).~~

bảng X quang được ngưng sau khi đạt được tiêu chí đánh giá chính. Tỷ lệ đáp ứng khách quan được đánh giá bởi người nghiên cứu là 46% (khoảng tin cậy 95%: 41, 51) cho nhóm sunitinib và 12% (khoảng tin cậy 95%: 9, 16) cho nhóm IFN- α [$p<0,001$] (xem Bảng 6).

Các kết quả là tương đương trong các phân tích hỗ trợ và **kết quả chứng minh rất mạnh mẽ** khi kiểm soát về nhân chủng học (tuổi, giới tính, chủng tộc và trạng thái hoạt động) và các yếu tố nguy cơ đã **biết**. Với 262 trong số 750 bệnh nhân (35%) không có các yếu tố MSKCC, thì thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 64,1 tuần trong nhóm sunitinib và là 34,1 tuần ở nhóm IFN- α (tỷ số nguy cơ 0,447, khoảng tin cậy 95% [0,313 - 0,640]); với 424 bệnh nhân (56%) có 1 hoặc 2 yếu tố nguy cơ, thì thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 46,6 tuần ở nhóm sunitinib và 16,1 tuần ở nhóm IFN- α (tỷ số nguy cơ 0,547, khoảng tin cậy 95% [0,423 – 0,707]; và với 47 bệnh nhân (6%) có ≥ 3 yếu tố nguy cơ, thì thời gian sống không tiến triển trung bình là 12,1 tuần ở nhóm sunitinib và 5,7 tuần ở nhóm IFN- α (tỷ số nguy cơ 0,679; khoảng tin cậy 95% [0,330 – 1,398]).

Như trình bày trong Hình 2, việc điều trị bằng sunitinib liên quan tới việc sống sót lâu hơn so với IFN- α . 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- α (khoảng tin cậy 95%: 77,7-117,0) [tỷ số nguy cơ 0,821, khoảng tin cậy 95%: 0,673-1,001; $p= 0,0510$ bằng thử nghiệm log-rank, $p= 0,013$ bằng thử nghiệm Wilcoxon]. Trong phân tích phân tầng ($LDH >$ so với $\leq 1,5 \times$ giới hạn tối đa của mức bình thường (ULN), trạng thái hoạt động theo phân loại ECOG là 0 so với ≥ 1 , và có hay không cắt bỏ thận trước đó), tỷ số nguy cơ là 0,818 (khoảng tin cậy 95%: 0,669-0,999; $p=0,049$ theo kiểm định log-rank). Thời gian sống còn toàn bộ trung bình tính cho nhóm IFN- α tính cho cả 25 bệnh nhân đã ngưng điều trị bằng IFN- α vì bệnh tiến triển và chuyển qua điều trị bằng sunitinib. Sau khi rút khỏi nghiên cứu, 213 bệnh nhân trong nhóm IFN- α được tiếp tục điều trị ung thư, trong đó 32% bệnh nhân dùng sunitinib; 182 bệnh nhân trong nhóm sunitinib được tiếp tục điều trị ung thư sau nghiên cứu, trong đó 11% dùng sunitinib. Trong các phân tích dựa theo dữ liệu kiểm tra các bệnh nhân đã chuyển từ điều trị bằng IFN- α sang điều trị bằng

Thông số hiệu lự	MRCC chưa điều trị			
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)	Giá trị P (log-rank test)	HR (95% CI)
Sóng sót không có tiến triển [trung bình, tuần (95% CI)]	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)	<0,000001	0,516 (0,419; 0,635)
Thời gian tới sự tiến triển khỏi u [trung bình, tuần (95% CI)]	49,1 (46,6; 59,1)	22,4 (21,9; 31,3)	<0,0001	0,516 (0,419; 0,635)
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (95% CI)]	38,7 (33,7; 43,8)	7,7 (5,2; 10,9)	<0,0001	NA
Thông số hiệu lự	MRCC kháng cytokin			
	Nghiên cứu 1 (n = 106)	Nghiên cứu 2 (n = 63)		
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (95% CI)]	34,0 ^a (25,0; 43,8)	36,5 ^b (24,7; 49,6)		
Độ bền-eủa đáp ứng [trung bình, tuần (95% CI)]	*	54 ^b (34,3; 70,1)		

CI = độ tin cậy, NA = không áp dụng
* Chưa đạt được DR trung bình

Bảng 5: Các kết quả về hiệu lự MRCC

sunitinib, thời gian sống còn toàn bộ trung bình tại thời điểm chuyển điều trị là 114,6 so với 86,7 tuần (tỷ số nguy cơ không phân tầng: 0,808; p=0,0361 theo kiểm định log-rank, p=0,0081 theo kiểm định Wilcoxon). Khi loại trừ các bệnh nhân đã điều trị ung thư sau nghiên cứu, tỷ lệ sống còn toàn bộ trung bình là 121,9 so với 61,3 tuần trên sunitinib so với IFN- α (tỷ số nguy cơ: 0,647; khoảng tin cậy 95%: 0,482- 0,867; p=0,0033 bằng thử nghiệm log-rank; p=0,0013 bằng thử nghiệm Wilcoxon).

Bảng 6. Các kết quả về tính hiệu quả trong nghiên cứu ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC)

Thông số tính hiệu quả	MRCC chưa điều trị			
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)	Giá trị P (log-rank test)	HR (95% CI)
Thời gian sống không bệnh tiến triển [trung bình, tuần (khoảng tin cậy 95%)]	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)	<0,000001	0,516 (0,419; 0,635)
Thời gian tới khi khỏi u tiến triển [trung bình, tuần (khoảng tin cậy 95%)]	49,1 (46,6; 59,1)	22,4 (21,9; 31,3)	<0,0001	0,516 (0,419; 0,635)
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (khoảng tin cậy 95%)]	38,7 (33,7; 43,8)	7,7 (5,2; 10,9)	<0,0001	Không áp dụng
Thông số tính hiệu quả	MRCC kháng cytokin			
	Nghiên cứu 1 (n = 106)	Nghiên cứu 2 (n = 63)		
Tỷ lệ đáp ứng khách quan [% (khoảng tin cậy 95%)]	34,0 ^a (25,0; 43,8)	36,5 ^b (24,7; 49,6)		
Khoảng thời gian đáp ứng [trung bình, tuần (khoảng tin cậy 95%)]	*	54 ^b (34,3; 70,1)		

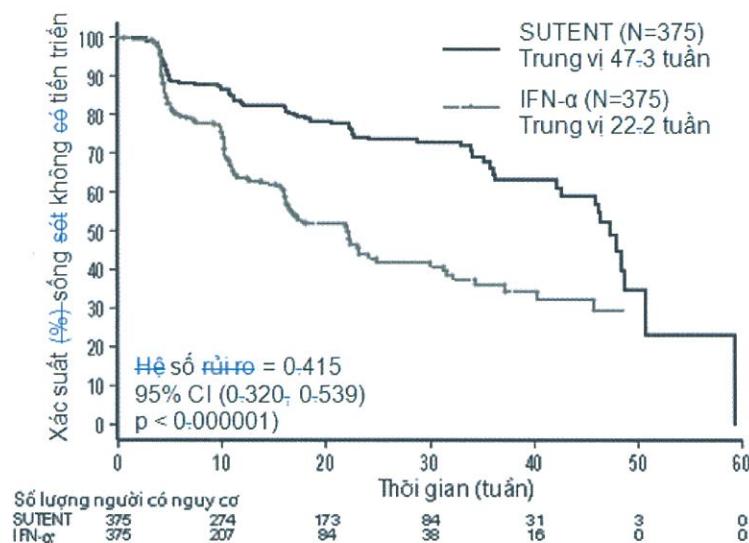
a Đánh giá bởi phòng xét nghiệm X-quang chính theo phương pháp mù: Phim chụp của 90 bệnh nhân chưa được đọc vào thời điểm phân tích.

**** Dữ liệu chưa đầy đủ để xác định giới hạn của độ tin cậy.**

a Đánh giá bằng xét nghiệm X quang: có 90 hình ảnh bệnh nhân không đạt ở thời gian phân tích.

b Được đánh giá bởi các nhà nghiên cứu.

Hình 1: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)

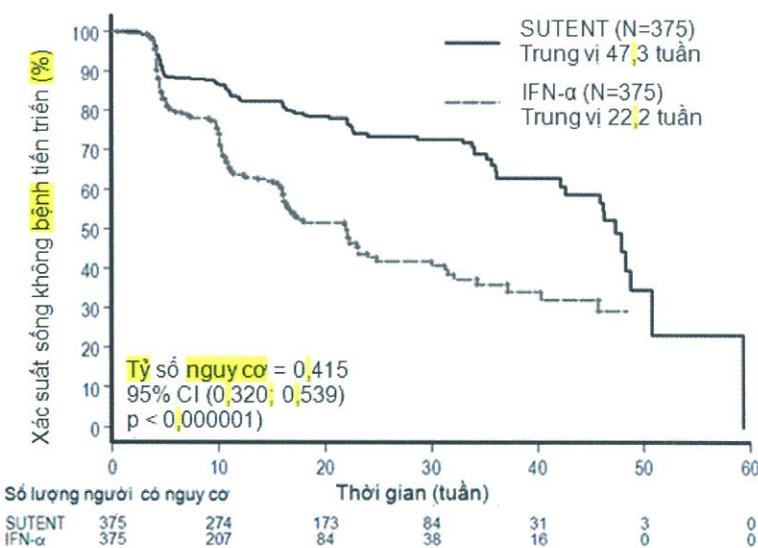


b Đánh giá bởi các nghiên cứu viên

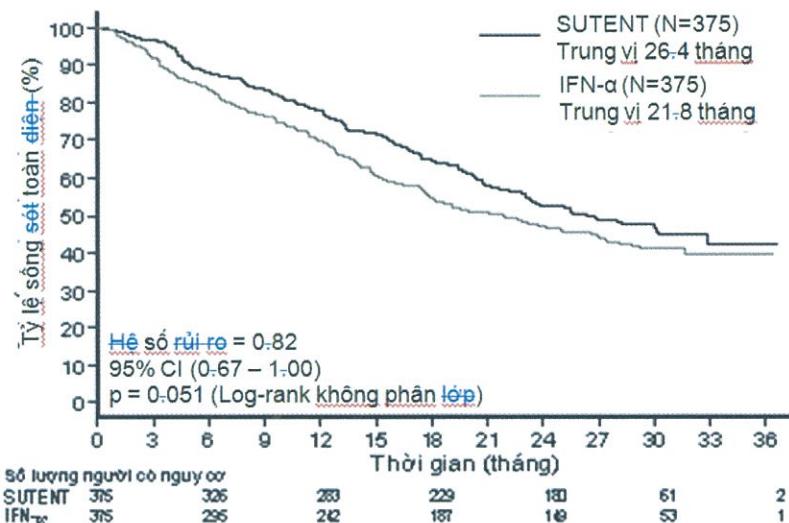
* Trung vị DR chưa đạt được

** Dữ liệu không đủ để xác định cận trên của khoảng tin cậy.

Hình 1: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị (quản thể ITT)



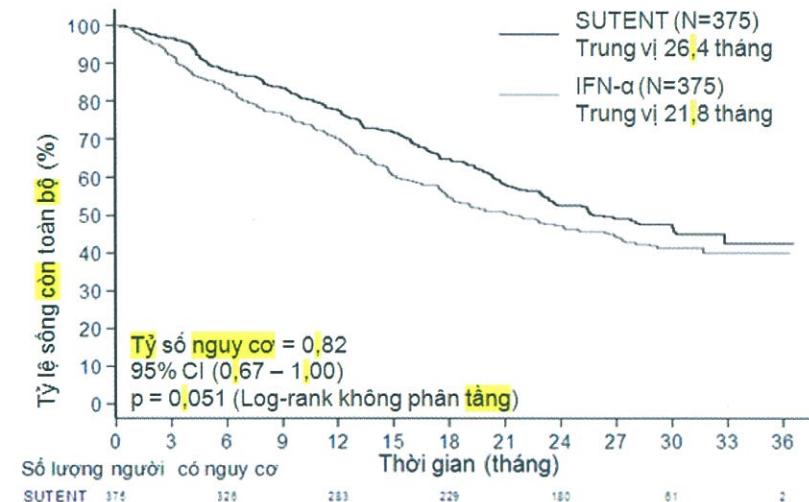
Hình 2: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu RCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)



Kết quả báo cáo ở bệnh nhân được đo đặc nhò bậc thang FKSI – DRS (Disease Related Symptom Scale of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Kidney Cancer Symptom Index) và nhò đánh giá theo FACT – G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General).

Các diểm cuối cùng PRO bao gồm bậc thang biểu thị FKSI – DRS, tổng bậc thang FACT- G và bốn nâng thang dưới là PWB (Physical Well Being), SWB (Social/Family Well Being), EWB (Emotional Well Being) và FWB (Functional Well Being). Bậc thang FKSI – DRS được sử dụng để đánh giá các triệu chứng liên quan tới ung thư thận do bệnh nhân báo cáo (mất năng lượng / mệt mỏi, đau / đau xương, giảm thể trọng, thở ngắn, ho, sốt, huyết niệu) ở 719 bệnh nhân.

Hình 2: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu RCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)



Kết quả điều trị theo bệnh nhân tự báo cáo (patients-reported outcomes - PRO) được đánh giá theo chỉ số về Triệu chứng của ung thư thận tiến triển trong Đánh giá chức năng của liệu pháp điều trị (FKSI –Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Kidney Cancer Symptom Index) và đánh giá theo Chỉ số chung trong Đánh giá chức năng của liệu pháp điều trị (FACT – G - Functional Assessment of Cancer Therapy-General).

Các tiêu chí đánh giá của kết quả điều trị theo bệnh nhân tự báo cáo (PRO) bao gồm chỉ số FKSI, các thang điểm chi tiết hơn của FKSI – DRS (FKSI – Disease Related Symptoms), tổng chỉ số FACT- G và bốn chỉ số dưới là thể chất tốt [Physical Well Being, PWB], biểu hiện trong xã hội/gia đình tốt [Social/Family Well Being, SWB], cảm xúc tốt [Emotional Well Being, EWB] và tình trạng chức năng tốt [Functional Well Being, FWB]. Chỉ số FKSI – DRS được xác định trước là tiêu chí

Các bệnh nhân dùng sunitinib cho thấy các bậc thang biểu thị FKSI – DRS tốt hơn rõ rệt ($p \leq 0,0001$), tổng eae bậc thang FACT - G ($p \leq 0,0244$), PWB ($p \leq 0,0208$), FWB ($p \leq 0,0044$) cũng tốt hơn hẳn so với ở nhóm dùng IFN – α trong mọi đánh giá sau mức cơ bản ở mọi thời điểm cho tới 9 chu kỳ điều trị. Với SWB, EWB thì mức ý nghĩa lâm sàng dừng ở dưới mức 0,05 sau chu kỳ 8 (với SWB) và sau chu kỳ 5 (với EWB). So sánh với eae sự khác biệt về các điểm kết thúc này có tính quan trọng tối thiểu trong lâm sàng trước khi xác định, thì sự khác biệt về điều trị với FKSI-DRS và FACT-G coi như rất có ý nghĩa lâm sàng.

MRCC kháng cytokin

Nghiên cứu pha 2 về sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân trước đã kháng với liệu pháp cytokin cùng interleukin – 2 hoặc INF-α. Có 63 bệnh nhân hỗn liều khởi đầu 50mg sunitinib, mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 ($N=63$). Điểm kết thúc đầu tiên về hiệu lực là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) dựa vào tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng trong các khối u rắn (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Các điểm kết thúc thứ yếu bao gồm sự đánh giá về TTP, PFS, độ bền của đáp ứng (DR – duration of response) và OS.

Trong nghiên cứu này, thấy ORR là 36,5% (95% CI = 24,7% - 49,6%), TTP trung bình và PFS là 37,7 tuần lẽ (95% CI = 24,0 – 46,4 tuần).

Một nghiên cứu đa trung tâm, một nhánh, mở để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân MRCC đã kháng với liệu pháp cytokin tù trước. Có 106 bệnh nhân uống ít nhất một liều

đánh giá PRO chính và được sử dụng để đánh giá các triệu chứng liên quan tới ung thư thận do bệnh nhân báo cáo (thiểu năng lượng/ mệt mỏi, đau/ đau xương, giảm thể trọng, thở ngắn, ho, sốt, tiểu ra máu) ở 719 bệnh nhân.

Các bệnh nhân dùng sunitinib cho thấy các chỉ số FKSI – DRS tốt hơn rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,0071$), tổng chỉ số FACT - G ($p \leq 0,0244$), PWB ($p \leq 0,0208$), FWB ($p \leq 0,0044$) cũng tốt hơn hẳn so với ở nhóm dùng IFN – α trong mọi đánh giá tại các thời điểm sau thời điểm ban đầu cho tới 20 chu kỳ điều trị. Với PWB, SWB, và EWB thì mức ý nghĩa thống kê tăng lên trên mức 0,05 sau chu kỳ 13, chu kỳ 15 và chu kỳ 10 tương ứng. So sánh với sự khác biệt tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng đã xác định trước của các tiêu chí đánh giá chính, thì sự khác biệt về điều trị giữa hai liệu pháp về các triệu chứng liên quan đến thận (FKSI ở tất cả các thời điểm sau thời điểm ban đầu và FKSI-DRS sau chu kỳ 3, ngày 1) và chất lượng cuộc sống nói chung (FACT-G ở tất cả các thời điểm sau thời điểm ban đầu) được đánh giá là có ý nghĩa trên lâm sàng.

- 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-α trước đó. Có sáu mươi ba (63) bệnh nhân dùng liều khởi đầu 50 mg sunitinib, mỗi ngày một lần theo thời gian biểu 4/2 ($N=63$). Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quá 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). Các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm sự đánh giá về thời gian tới khi khối u tiến triển (TTP), thời gian sống không bệnh tiến triển, độ bền của đáp ứng (DR – duration of response) và thời gian sống còn toàn bộ.

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 /thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 37,7 tuần lẽ (khoảng tin cậy 95% = 24,0 – 46,4 tuần).

Một nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, nhẫn 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

50mg sunitinib theo thời gian biểu 4/2 (**N=106**). **Điểm kết thúc đầu tiên** về hiệu **lực** trong nghiên cứu này là ORR. Còn các **điểm kết thúc thứ yếu** bao gồm **TPP, PFS, DR và OS**.

Trong nghiên cứu này, **thấy ORR** là 34,0% (95% **CI = 25,0% - 43,8%**). Các giá trị trung bình của **TPP, PFS, DR và OS** chưa xác định được.

5.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của sunitinib và của sunitinib malat được đánh giá trên 135 người tình nguyện và 226 bệnh nhân có khối u **rắn**.

Hấp thu:

Cáe nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) thường **gấp** trong vòng 6 – 12 giờ (Tmax) 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 **thì** gắn 90% vào protein huyết tương và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 100 – 4000 nanogam/mL. Thể tích phân bố (Vd/F) của sunitinib lớn (2230 lít) chứng tỏ có phân bố vào các mô. Trong khoảng liều 25 – 100mg, **thấy** diện tích dưới đường biểu diễn nồng độ - thời gian (AUC) và Cmax tăng tỷ lệ thuận với liều dùng.

Chuyển hóa:

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 khôi u tiến triển, thời gian sống không bệnh 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 34,0% (độ tin cậy 95% = 25,0% - 43,8%). Các giá trị trung bình của thời gian tới khi khôi u tiến triển, thời gian sống không bệnh tiến triển, độ bền của đáp ứng, và **tỷ lệ sống** còn toàn bộ chưa xác định được.

5.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học của sunitinib và của sunitinib malat được đánh giá trên 135 người tình nguyện và 226 bệnh nhân có khối u **đặc**.

Hấp thu

Nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) thường **đạt được** trong vòng 6 – 12 giờ (Tmax) 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 **của chất này** gắn 90% vào protein huyết tương và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 100 – 4000 nanogam/mL. Thể tích phân bố **biểu kiến** (Vd/F) của sunitinib lớn (2230 lít) chứng tỏ có phân bố vào các mô. Trong khoảng liều 25 – 100 mg, diện tích dưới đường **cong** biểu diễn nồng độ - thời gian (AUC) và Cmax tăng tỷ lệ thuận với liều dùng.

Chuyển hóa

Giá trị Ki *in vitro* theo tính toán cho mọi dạng CYP đã nghiên cứu (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 AND 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.

Sunitinib chuyển hóa chủ yếu qua enzym Cytochrome P450, CYP3A4 để tạo nên chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính, sau đó chuyển hóa tiếp tục cũng qua CYP3A4. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu chiếm 23 – 37% của tổng **sự phơi nhiễm**.

~~Nghiên cứu *in vivo* cho thấy sunitinib không gây cảm ứng và cũng không ức chế các enzym CYP chính, bao gồm CYP3A4 (xem mục 4.5).~~

~~Giá trị Ki *in vitro* theo tính toán cho mọi dưới lớp CYP (các CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 AND CYP4A9/11) cho thấy sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính không chắc có tương tác thuốc – thuốc có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc có thể được chuyển hóa qua xúc tác của các enzym CYP nêu trên.~~

Đào thải:

Đào thải chủ yếu qua phân (61%); qua thận chỉ **còn** 16% của liều dùng cho **chính**-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. 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 **lọc** theo đường uống (Cl/F) là **trong** khoảng 34 – 62 lít/giờ với sự dao động giữa các bệnh nhân là 40%.

Dược động học ở các nhóm đối tượng đặc biệt

Người suy gan

Sunitinib và chất chuyển hóa chủ yếu chuyển hóa chính qua gan.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy sunitinib không gây cảm ứng và cũng không ức chế các enzym CYP chính, bao gồm CYP3A4 (xem Mục 4.5).

Sunitinib chuyển hóa chủ yếu qua enzym Cytochrome P450, CYP3A4 để tạo nên chất chuyển hóa chủ yếu còn hoạt tính, sau đó chuyển hóa tiếp tục cũng qua CYP3A4. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu chiếm 23% – 37% của tổng **lượng thuốc trong tuần hoàn**.

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 với sự dao động giữa các bệnh nhân là 40%.

Sau khi những người tình nguyện khỏe mạnh nhận một liều thuốc uống, thời gian bán thải cuối cùng (terminal half life) của sunitinib và chất chuyển hóa chính desethyl tương ứng là khoảng 40-60 giờ và 80-110 giờ.

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**



Những sự phơi nhiễm hệ thống sau khi dùng liều đơn sunitinib là tương đương khi so sánh **người** 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 sunitinib ở **người** suy gan **nghiêm trọng** (Child – Pugh loại C).

Suy thận

Chưa tiến hành nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy chức năng thận. **Có nghiên cứu, nhưng loại trừ các bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 2,0 lần ULN.** Phân tích dược động học cho thấy dược động học của sunitinib không thay đổi ở bệnh nhân có **tốc** độ thanh **lọc** creatinin **theo tính toán** là **ở trong vòng** 42 – 347 mL/phút.

Điện sinh lý tim

Đánh giá sự kéo dài đoạn QT ở **thử nghiệm** 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 với **mức cơ bản** là 9,6 miligiây (90% **CI** – 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 (90% **CI** – 22,4 miligiây). Moxifloxacin (400mg) dùng làm chứng **đương** cho thấy có thay đổi trung bình về QTcF tối đa là 5,6 miligiây so với mức **cơ bản**. Không có bệnh nhân nào **éo** gáp **tác dụng trên đoạn** QTc lớn hơn **mức** độ 2 (**CTCAE v.3.0**). Không có bệnh nhân có loạn nhịp tim (xem mục 4.4).

Dược động học trong huyết tương

Sau khi **eho** người tình nguyện khỏe mạnh **hỗn** **liều** **đơn**, **thấy** thời gian bán thải của sunitinib khoảng 40 – 60 giờ và của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính là 80 – 110 giờ. Nếu tiếp tục liều **hằng** ngày, thì thấy

thuốc trong **hệ** **thống** 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).

Suy thận

Chưa tiến hành nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân suy chức năng thận. Phân tích dược động học cho thấy dược động học của sunitinib không thay đổi ở bệnh nhân có độ thanh **thải** creatinin 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 ($CL_{cr} < 30$ mL/phút) và các **bệnh** **nhân** với chức năng thận bình thường ($CL_{cr} > 80$ 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.

Điện tâm đồ

Đã **có** **đánh** **giá** **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** **diểm** **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 gáp **phản ứng** **liên** **quan** **đến** QTc lớn hơn độ 2 **theo** **tiêu** **chuẩn** **về** **thuật** **ngữ** **về** **các** **tác** **dụng** **không** **mong** **muốn** v3,0. Không có bệnh nhân nào có loạn nhịp tim (xem Mục 4.4).

Dược động học trong huyết tương

Sau khi **dùng** **liều** **đơn** **ở** **người** **tình** **nguyện** **khỏe** **mạnh**, thời gian bán thải của sunitinib là khoảng 40 – 60 giờ và của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính là 80 – 110 giờ. Nếu tiếp tục liều **hằng** ngày, thì thấy sunitinib

sunitinib tích lũy gấp 3 – 4 lần, còn chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính **thì** tích lũy 7 – 10 lần. Các nồng độ trong trạng thái ổn định của sunitinib và của chất chuyển hóa sẽ đạt được trong 10 – 14 ngày. Sang **ngày** 14, **éae** nồng độ **phối hợp** trong huyết tương của sunitinib và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 62,9 – 101 nanogam/mL, tức là **những** nồng độ đích dự đoán từ các dữ liệu tiền lâm sàng đủ để úc ché *in vitro* thụ thể phosphoryl hóa và đạt được sự ổn định / giảm sự **lên-lên** của khối u *in vivo*. Không có thay đổi có ý nghĩa về được động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính khi dùng liên tiếp các liều **hàng** ngày hoặc với các chu kỳ nhắc lại trong các chế độ liều **lượng** thử nghiệm.

Dược động học là tương đương trong mọi quần thể bệnh nhân có khối u **rắn** và ở **những** người tình nguyện khỏe mạnh.

Dược động học ở **một** quần thể

Phân tích các dữ liệu nhân **khẩu** học về dược động học **ở một quần thể** cho thấy không có ảnh hưởng rõ rệt về lâm sàng của tuổi, thể trạng, độ thanh **lọc** creatinin, giới, chủng tộc **hoặc-bậc-thang** ECOG tới dược động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính.

tích lũy gấp 3 – 4 lần, còn chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính tích lũy 7 – 10 lần. Các nồng độ trong trạng thái ổn định của sunitinib và của chất chuyển hóa sẽ đạt được trong 10 – 14 ngày. Sang **Ngày** 14, **tổng** nồng độ trong huyết tương của sunitinib và của chất chuyển hóa có hoạt tính là 62,9 – 101 nanogam/mL, tức là **đạt** nồng độ đích dự đoán từ các dữ liệu tiền lâm sàng đủ để úc ché thụ thể phosphoryl hóa *in vitro* và đạt được sự ổn định / giảm sự **phát triển** của khối u *in vivo*. Không có thay đổi có ý nghĩa về được động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính khi dùng liên tiếp các liều **hàng** ngày hoặc với các chu kỳ nhắc lại trong các chế độ liều thử nghiệm.

Dược động học là tương đương trong mọi quần thể bệnh nhân có khối u **đặc** **đã** **nghiên** **cứu** và ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Dược động học ở **từng** quần thể

Phân tích các dữ liệu nhân **chứng** học về dược động học cho thấy không có ảnh hưởng rõ rệt về lâm sàng của tuổi, thể trạng, độ thanh **thải** creatinin, giới **tính**, chủng tộc, **chỉ số** ECOG tới dược động học của sunitinib hoặc của chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính.

Trọng lượng, trạng thái hoạt động

Phân tích các dữ liệu nhân **chứng** 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.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trên chuột cống và khỉ, nghiên cứu độc tính với các liều **liền-tiếp** cho tới 9 tháng sử dụng, thấy các tác **đụng** chủ yếu trên cơ quan đích được xác định là ở **éng** tiêu hóa (nôn và tiêu chảy ở khỉ), tuyền thượng thận (tụ máu và / hoặc xuất huyết vòi thuong thận ở chuột và khỉ, còn ở

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trên chuột cống và khỉ, nghiên cứu độc tính với các liều **nhắc** **lại** cho tới 9 tháng sử dụng, thấy các tác **động** chủ yếu trên cơ quan đích được xác định là ở **đường** tiêu hóa (nôn và tiêu chảy ở khỉ), tuyền thượng thận (tụ máu và / hoặc xuất huyết vòi thuong thận ở chuột và khỉ, còn ở chuột là hoại tử

chuột là hoại tử **rối** xơ hóa), hệ **tạo** máu – bạch huyết (giảm **tạo** tế bào tủy xương và tiêu mô bạch huyết ở tuyến úc, lách và hạch bạch huyết), ngoại **tụy** (mất hạt tế bào nang tụy kèm theo hoại tử tế bào), tuyến nước bọt (phì đại nang), khớp xương (tăng bè dày các đĩa), tử cung (teo) và buồng trứng (giảm phát triển nang buồng trứng). **Mọi kết quả** trên **đạt được** ở mức **phổi nhiễm** của sunitinib trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng. Các tác dụng bổ sung gấp ở những nghiên cứu khác bao gồm kéo dài đoạn QTc, giảm phân **xuất** tổng thắt trái (**LVEF**), **phì đại tuyến yên** và teo ống tinh hoàn, tăng chất **cơ bản** ở gian mạch thận, xuất huyết ở ống tiêu hóa và niêm mạc miệng, phì đại các tế bào tuyến yên. Những sự thay đổi ở tử cung (teo nội mạc tử cung) và ở sự lớn lên của đĩa xương (loạn sản sun) có thể liên quan tới tác dụng dược lý của sunitinib. Nhiều loại trong các tác dụng phụ nêu trên là có phục hồi sau 2 – 6 tuần ngừng điều trị.

Độc tính với gen

Tiềm năng độc tính với gen của sunitinib được đánh giá *in vitro* và *in vivo*. Sunitinib không có độc tính gây biến **đị** trên vi khuẩn sử dụng sự hoạt hóa chuyển hóa ở gan chuột công. Sunitinib không gây **đam ứng** **sai** lạc cấu trúc **thể** nhiễm sắc *in vitro* ở tế bào lympho bào máu ngoại biên người. **Có** **gặp** **tính** đa bội (sai lạc số **thể** nhiễm sắc) *in vitro* ở lympho **bào** máu ngoại biên ở người. **In vivo**, **thấy** **sunitinib** không làm **gây** ở tủy xương chuột công. Chưa đánh giá với chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính về tiềm năng gây độc **về** di truyền.

Độc tính gây ung thư

Mặc dù chưa tiến hành các nghiên cứu về độc tính gây ung thư của sunitinib, **nhưng** đã gặp u biểu mô và tăng sản tuyến Brunner ở tá tràng khi dùng liều cao nhất **cho** chuột nhắt nhận gene H2ras với các liều **mỗi** **ngày** là 0; 10 ; 25; 75 hoặc 200mg/kg, dùng trong 28 ngày.

sau đó là xơ hóa), hệ máu – bạch huyết (giảm **tân sinh** tế bào ở tủy xương và tiêu mô bạch huyết ở tuyến úc, 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 bè dày các đĩa **tăng trưởng**), tử cung (teo) và buồng trứng (giảm phát triển nang buồng trứng). **Các hiện tượng** trên **xảy ra** ở mức **nồng độ** của sunitinib trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng. Các tác dụng bổ sung gấp ở những nghiên cứu khác bao gồm kéo dài đoạn QTc, giảm phân **suất** **tổng** **máu** thắt trái và teo ống tinh hoàn, tăng chất **trung mô** ở gian mạch thận, xuất huyết ở ống tiêu hóa và niêm mạc miệng, phì đại các tế bào tuyến yên. Những sự thay đổi ở tử cung (teo nội mạc tử cung) và ở sự lớn lên của đĩa xương (loạn sản sun) có thể liên quan tới tác dụng dược lý của sunitinib. Nhiều loại trong các tác dụng phụ nêu trên là có phục hồi sau 2 – 6 tuần ngừng điều trị.

Độc tính với gen

Tiềm năng độc tính với gen của sunitinib **đã** được đánh giá *in vitro* và *in vivo*. Sunitinib không có độc tính gây **đột** biến trên vi khuẩn sử dụng sự hoạt hóa chuyển hóa ở gan chuột công. Sunitinib không gây sai lạc cấu trúc nhiễm sắc **thể** *in vitro* ở tế bào lympho bào máu ngoại biên người. **Tính** **đa** **bội** (sai lạc 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** **hoá**. Sunitinib không làm phá vỡ nhiễm sắc **thể** ở tủy xương chuột công *in vivo*. Chưa có sự đánh giá với chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính về tiềm năng gây độc **trong** di truyền.

Độc tính gây ung thư

Trong một nghiên cứu 1 tháng, dùng thuốc qua ống thông đường uống, đánh giá các khoảng liều dùng hàng ngày liên tục (0, 10, 25, 75 hoặc 200 mg/kg/ngày) ở chuột nhắt nhận gen rasH2, đã gặp u biểu mô và tăng sản tuyến Brunner ở tá tràng khi dùng liều cao nhất (200 mg/kg/ngày).

Một nghiên cứu về độc tính gây ung thư kéo dài 6 tháng, dùng thuốc qua ống thông đường uống, dùng liều hàng ngày (0, 8, 25, hay 75 [giảm xuống 50] mg/kg/ngày), được tiến hành với 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

Độc tính trên sự sinh sản và phát triển

Không **gặp tác dụng** trên sự sinh sản của chuột cổng đực, dùng thuốc 58 ngày trước khi giao hợp với chuột cái chưa dùng thuốc. Cũng không **gặp tác dụng** trên sự sinh sản khi cho chuột cổng đực uống thuốc 14 ngày trước khi giao hợp với chuột cổng đực không dùng thuốc, **dùng** liều có thể đạt **sự** phơi nhiễm **hệ thống** gấp khoảng 5 lần **sự phơi nhiễm hệ thống** ở người. Tuy nhiên, nghiên cứu về độc tính khi dùng liều **liên tiếp** tiến hành trên chuột cổng và khỉ, có **gặp** ảnh hưởng tới sự sinh sản **súc vật** 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 mức **phơi nhiễm hệ thống** có ý nghĩa lâm sàng. Hơn nữa, nghiên cứu độc tính với các liều nhắc lại trên chuột cổng, thấy ảnh hưởng trên sự sinh sản chuột đực biểu hiện dưới dạng teo tinh hoàn, giảm tinh trùng ở mào tinh và tiêu dạng keo ở tuyến tiền liệt và túi tinh khi phơi nhiễm **ở mức** trong huyết tương cao gấp **18** lần phơi nhiễm **thuốc trong lâm sàng**. Không phải mọi tác dụng gấp ở chuột đực đã được phục hồi vào giai đoạn cuối của thời kỳ bình phục (6 tuần).

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt trên súc vật về sự phát triển quanh kỳ

bất thường của các tế bào tiết niêm mạc dạ dày đã được quan sát ở liều ≥ 25 mg/kg/ngày sau thời gian 1 hoặc 6 tháng ($\geq 7,3$ lần diện tích dưới đường cong ở các bệnh nhân được nhận liều khuyến nghị hàng ngày).

Trong một nghiên cứu về độc tính gây ung thư kéo dài 2 năm trên chuột cổng (0; 0,33; 1 hay 3 mg/kg/ngày), dùng sunitinib trong chu kỳ 28 ngày sau đó nghỉ 7 ngày, cho thấy có hiện tượng phát triển u và tăng sản bất thường trong tuy thượng thận của chuột cổng đực nhận liều 3 mg/kg/ngày sau >1 năm dùng thuốc ($\geq 7,8$ lần diện tích dưới đường cong ở các bệnh nhân được nhận liều khuyến nghị hàng ngày). Ung thư tuyến Brunner xảy ra ở tá tràng ở liều ≥ 1 mg/kg/ngày ở chuột cái và 3 mg/kg/ ngày ở chuột đực, và việc tăng sản bất thường tế bào tiết nhầy rõ rệt ở dạ dày với liều 3 mg/kg/ ngày ở chuột đực, tương ứng với $\geq 0,9$; 7,8 và 7,8 lần diện tích dưới đường cong ở các bệnh nhân được nhận liều khuyến nghị hàng ngày. Chưa rõ mối liên hệ của các kết quả về độc tính gây ung thư quan sát được ở chuột (nhận gen rasH2) và chuột cổng 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 chuột cổng đực, dùng thuốc 58 ngày trước khi giao hợp với chuột cái chưa dùng thuốc. Cũng không **thấy ảnh hưởng** trên sự sinh sản khi cho chuột cổng cái uống thuốc 14 ngày trước khi giao hợp với chuột cổng đực không dùng thuốc, **ở** liều có thể đạt **nồng độ** phơi nhiễm **toàn thân** gấp khoảng 5 lần ở người. Tuy nhiên, nghiên cứu về độc tính khi dùng liều **lặp lại được** tiến hành trên chuột cổng và khỉ, có ảnh hưởng tới sự sinh sản **động vật** 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 mức **nồng độ toàn thân** có ý nghĩa lâm sàng. Hơn nữa, nghiên cứu độc tính với các liều nhắc lại trên chuột cổng, thấy ảnh hưởng trên sự sinh sản chuột 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. Không phải mọi tác dụng gấp ở chuột đực đã được phục hồi vào giai đoạn cuối của thời kỳ bình phục (6 tuần).

sinh đẻ và sau sinh:

Trên chuột cổng, tỷ lệ tử vong phôi thai liên quan tới thuốc đã cho thấy ~~rõ~~ có giảm rõ về số lượng thai sống sót, ~~có~~ tăng số thai bị tiêu (tiêu sớm và tổng số); tương ứng với sự tăng mất trứng ~~khi~~ làm tổ và tổng cộng mất lứa đẻ là 8/28 chuột cái có ~~chưa~~ khi ~~phơi nhiễm~~ thuốc trong huyết tương ~~với hàm lượng~~ cao gấp 5,5 lần ~~khi dùng trong lâm sàng~~. Trên thỏ, sự giảm trọng lượng tử cung có ~~chưa~~ và giảm số lượng thai còn sống ~~là~~ do tăng số thai bị tiêu (tiêu sớm và tổng số), tăng ~~mất~~ trứng ~~khi~~ làm tổ và mất lứa đẻ ở 4/6 thỏ cái có ~~chưa~~ với ~~hàm lượng thuốc dùng~~ cao gấp 3 lần ~~hơn khi dùng ở lâm sàng~~.

Dùng sunitinib trên chuột cổng cái trong giai đoạn ~~tạo~~ cơ quan ~~đã cho~~ tác dụng phụ trên sự phát triển với liều mỗi ngày $\geq 5\text{mg/kg}$, ~~biểu hiện~~ ~~bằng sự~~ tăng tỷ lệ dị dạng ~~bé~~ xương của thai, chủ yếu biểu hiện ở sự cốt hóa chậm ở đốt sống thắt lưng và ~~sụn lồng~~ ngực. Tác ~~đụng~~ ~~phụ~~ trên sự phát triển của chuột cổng ~~gấp khi chuột bị phơi nhiễm với hàm lượng thuốc~~ trong huyết tương cao gấp 6 lần ~~hơn ở~~ phơi nhiễm ~~trong lâm sàng~~. Trên thỏ, tác dụng ~~phụ~~ trên sự phát triển biểu hiện ở sự tăng tỷ lệ sứt mõi khi phơi nhiễm thuốc với ~~hàm lượng ngang khi~~ dùng ~~trong~~ lâm sàng, còn sứt mõi và nứt khe vòm miệng khi ~~phơi nhiễm trong~~ huyết tương ~~với nồng độ~~ gấp 2,7 lần ~~cao hơn khi dùng trong lâm sàng~~.

Chưa tiến hành nghiên cứu ~~quán triệt~~ về độc tính trên sự phát triển phôi thai của thỏ vì những tác ~~đụng~~ trên phôi thai đã được chứng minh rõ ràng trên chuột cổng và ~~do như là~~ nghiên cứu sơ bộ trên thỏ.

Đối với chuột cổng, tỷ lệ tử vong phôi thai liên quan tới thuốc đã cho thấy có giảm rõ ~~rõ~~ về số lượng thai sống sót, tăng số thai bị tiêu (tiêu sớm và tổng số), tương ứng với tăng ~~sảy thai sau khi~~ trứng ~~đã~~ làm tổ và tổng cộng ~~số lượng~~ mất lứa đẻ là 8/28 chuột cái có thai khi ~~nồng độ~~ thuốc trong huyết tương cao gấp 5,5 lần ~~liều phơi nhiễm toàn thân ở người~~. Trên thỏ, ~~có~~ sự giảm trọng lượng tử cung ~~của~~ ~~thỏ~~ có thai và giảm số lượng thai còn sống do tăng số ~~lượng~~ thai bị tiêu (tiêu sớm và tổng số), tăng ~~sảy thai sau khi~~ ~~trứng~~ ~~đã~~ làm tổ và mất lứa đẻ ở 4/6 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 cổng cái trong giai đoạn ~~hình thành~~ cơ quan ~~của~~ ~~thai~~ có ~~gây ra~~ tác động ~~trên~~ sự phát triển ~~của~~ ~~thai~~ với liều mỗi ngày $\geq 5\text{mg/kg}$ 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. Tác ~~động~~ trên sự phát triển của chuột cổng ~~được phát hiện~~ ở liều trong huyết tương cao gấp 6 lần ~~nồng độ~~ phơi nhiễm ~~toàn thân ở người~~. Trên thỏ, tác dụng trên sự phát triển biểu hiện ở sự tăng tỷ lệ sứt mõi khi phơi nhiễm thuốc ở ~~nồng độ~~ ~~tương đương~~ với ~~nồng độ~~ dùng ~~trên~~ lâm sàng, còn sứt mõi và nứt khe vòm miệng khi ~~nồng độ~~ huyết tương gấp 2,7 lần ~~nồng độ~~ phơi nhiễm ~~toàn thân ở người~~.

Chưa tiến hành nghiên cứu ~~đầy đủ~~ về độc tính trên sự phát triển phôi thai của thỏ vì những tác ~~động~~ trên phôi thai đã được chứng minh rõ ràng trên chuột cổng và ~~trong các~~ nghiên cứu sơ bộ trên thỏ.

<p>6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC</p> <p>6.1. Danh mục tá dược</p> <p>Mannitol, Croscarmellose natri, Povidon, Magnesi Stearat.</p> <p>...</p>	<p>6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC</p> <p>6.1 Danh mục tá dược</p> <p>Mannitol, Croscarmellose natri, Povidon, Magnesi Stearat, nước tinh khiết (nếu có).</p> <p>Vỏ nang (Sutent 12,5mg) chứa oxid sắt đỏ, titan dioxide, gelatin.</p> <p>Vỏ nang (Sutent 25mg) chứa oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxide, gelatin.</p> <p>Vỏ nang (Sutent 50mg) chứa oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxide, gelatin.</p> <p>...</p>
<p>6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản</p> <p>Bảo quản dưới 30°C.</p> <p>...</p>	<p>6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản</p> <p>Bảo quản dưới 30°C.</p> <p>...</p>
<p>6.6. Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ</p> <p>Không có đòi hỏi đặc biệt.</p> <p>Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất.</p> <p>...</p>	<p>6.6 Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ</p> <p>Không có yêu cầu đặc biệt.</p> <p>Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.</p> <p>...</p> <p>TM: Nhãn hiệu</p> <p>LPD date: Feb 17, 2015</p> <p>Reference CDS date: Feb 12, 2015</p> <p>Reference UK SPC: Feb, 2015</p>