



## SUTENT®

**Rx**

### CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay 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 gelatin

### 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) sau khi thất bại điều trị bằng imatinib mesylate do bị đề kháng hoặc không dung nạp (xem Mục 5.1).

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).

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 cytokine (xem Mục 5.1).

#### 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.

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 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 nhi.

### ***Sử dụng ở người cao tuổi***

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

### ***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 thải 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**

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 gặp 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.

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

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, bệnh nhân đã dung nạp thuốc dùng lại liệu pháp sunitinib ở liều thấp hơn sau khi giải quyết tình trạng phản ứng; một số bệnh nhân này 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, hô hấp, khối u, đường tiết niệu và não. Trong các thử nghiệm lâm sàng, chảy máu khối u gấp ở khoảng 2% số bệnh nhân bị u mô đệm đường tiêu hóa (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 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 gấp 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 phần 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 ổ 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 thanh được ghi nhận ở bệnh nhân có các 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 tính 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.

Cần tiến hành việc đếm tế bào máu toàn phần 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 tổng máu thất trái ở ≥ 20% và dưới ranh giới thấp của mức bình thường xảy ra ở khoảng 2% bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa điều trị bằng sunitinib, ở 4% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến 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 bác 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

\* 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 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 nền 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 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 đinh. Xoắn đinh có gặp ở < 0,1% số bệnh nhân phơi 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).

#### *Tăng huyết áp*

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<sup>1</sup>. 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 gấp 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.

#### *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

<sup>1</sup> 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.

chứng chủ quan về rối loạn chức năng tuyến giáp trạng cần được theo dõi xét nghiệm chức năng tuyến giáp và được điều trị theo các hướng dẫn hiện hành.

Suy 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 gặp 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 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 hậu mãi ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Phản ứng 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 khám răng và có biện pháp phòng ngừa nha khoa thích hợp. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng sunitinib mà trước đó đã sử dụng hoặc đang sử dụng biphosphonat tiêm tĩnh mạch, nên tránh giải phẫu nha khoa nếu có thể.

### 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 hậu mãi 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.

### Viêm cân mạc hoại tử

Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử hiếm gặp, bao gồm cả viêm cân mạc hoại tử vùng đáy châu, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo. Cần ngưng liệu pháp sunitinib ở bệnh nhân phát triển viêm cân mạc hoại tử và bắt đầu phương pháp điều trị thích hợp ngay lập tức.

### 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 & 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% nồng độ tối đa (Cmax) và tăng 51% các giá trị diện tích dưới đường cong  $AUC_{0-\infty}$  của phức hợp [sunitinib + chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính] sau khi dùng liều 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% nồng độ tối đa (Cmax) và giảm 46% diện tích dưới đường cong ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 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*

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

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sự sinh sản, bao gồm gây quái thai (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 nguy cơ tiềm tàng với thai nhi. Nếu dùng sunitinib khi có thai, hoặc nếu bệnh nhân trót có thai trong khi đang dùng sunitinib thì 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 cống đang 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~~ Không thấy có xuất hiện nhiễm độc ở liều 1mg/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 cống mẹ. 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 thải 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.

#### 4.7 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

Tần số của các tác dụng không mong muốn (ADR) trình bày trong mục này là tần số 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<sup>\*</sup> 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 các 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 trắng 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 đôi trên bệnh nhân có khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) ở giai đoạn điều trị, 7 bệnh nhân (3%) dùng sunitinib và không có bệnh nhân dùng giả<sup>2</sup> 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 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. Tất cả 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- $\alpha$ , 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<sup>2</sup> đã dùng sunitinib. Không có hiện tượng nào khiến bệnh nhân phải ngừng dùng sunitinib, tuy nhiên có phải giảm liều hoặc tạm thời 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.

\* 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.

<sup>2</sup> 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.

Tần số 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 hậu mãi được liệt kê bên dưới theo hệ thống/ cơ quan, tần số và độ nặng.

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

**Bảng 1. Tần suất tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do 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 số	Biểu hiện	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	26 (10,1)	16 (6,2)	1 (0,4)
	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	29 (11,3)	8 (3,1)	1 (0,4)
	Rất thường gặp	Thiểu máu	53 (20,6)	18 (7,0)	4 (1,6)
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Suy giáp	16 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn*	105 (40,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Dau đầu	56 (21,8)	5 (1,9)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	52 (20,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	51 (19,8)	20 (7,8)	0 (0,0)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Chảy máu cam	28 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Sắc niệu	15 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Dau bụng**	133 (51,7)	24 (9,4)	2 (0,8)
	Rất thường gặp	Tiêu chảy	125 (48,6)	15 (5,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	96 (37,4)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Nôn ói	72 (28,0)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Táo bón	67 (26,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	51 (19,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	44 (17,1)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dày hơi	29 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản	22 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Khô miệng	21 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đau lưỡi	19 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đau miệng	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
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)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
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*****	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 tiêu cầu	13 (5,1)	2 (0,8)	1 (0,4)
	Thường gặp	Giảm haemoglobin	17 (6,6)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Thường gặp	Tăng enzym creatin phosphokinase trong máu	15 (5,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Thường gặp	Phân suất tổng máu giảm	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
Bất cứ tác dụng không mong muốn nào			245 (95,3)	104 (40,5)	36 (14)

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

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

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

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

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

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

GIST = Gastrointestinal Stromal Tumor (U mô dệm đường tiêu hóa); MedDRA = Medical Dictionary 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 số	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	Mát 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	Dau đầu	43 (25,4)	2 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chóng mặt	27 (16,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dị cảm	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	47 (27,8)	10 (5,9)	0 (0,0)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khó thở	38 (22,5)	9 (5,3)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chảy máu cam	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	93 (55,0)	8 (4,7)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	92 (54,4)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	78 (46,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Viêm miệng	70 (41,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Nôn ói	63 (37,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Táo bón	57 (33,7)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau bụng**	34 (20,1)	5 (3,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau lưỡi	25 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đầy hơi	24 (14,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Đầy bụng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Khô miệng	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban***	60 (35,6)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rối loạn sắc tố da	55 (32,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Khô da	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đỏ da	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	21 (12,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Rụng tóc	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Thường gặp	Mụn nước	15 (8,9)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Thường gặp	Viêm da tróc vảy	10 (5,9)	2 (1,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Đau ở đầu các chi	39 (23,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ	29 (17,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Mệt mỏi****	140 (82,9)	23 (13,6)	0 (0,0)
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ sử dụng thuốc	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	30 (17,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Tăng enzym lipase	20 (11,8)	15 (8,9)	3 (1,8)
Chỉ số xét nghiệm (Nghiên cứu)	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	Phản suất tổng máu bất thường	16 (9,5)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Thường gặp	Giảm số lượng tiểu cầu	13 (7,7)	3 (1,8)	2 (1,2)
	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. Tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển và/hoặc di căn (MRCC) chưa từng được điều trị trước đó khi dùng sunitinib hoặc IFN- $\alpha$**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biểu hiện	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Dộ 3/4 Sunitinib n (%)	Tất cả các độ IFN- $\alpha$ n (%)	Dộ 3/4 IFN- $\alpha$ n (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính	70 (18,7)	41 (10,9)	33 (9,2)	14 (3,9)
	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu	40 (10,7)	13 (3,5)	16 (4,4)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Giảm tiểu cầu	72 (19,2)	34 (9,1)	15 (4,2)	2 (0,6)
	Rất thường gặp	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)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Tăng tiết nước mắt	31 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rối loạn chuyên hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Giảm cảm giác thèm ăn*	199 (53,1)	11 (2,9)	156 (43,3)	7 (1,9)
	Thường gặp	Mất nước	37 (9,9)	10 (2,7)	19 (5,3)	3 (0,8)
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Mất ngủ	57 (15,2)	3 (0,8)	37 (10,3)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Trầm cảm	40 (10,7)	0 (0,0)	51 (14,2)	5 (1,4)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Rối loạn vị giác	174 (46,4)	1 (0,3)	53 (14,7)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Dau đầu	86 (22,9)	4 (1,1)	69 (19,2)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Chóng mặt	43 (11,5)	2 (0,5)	50 (13,9)	2 (0,6)
	Thường gặp	Dị cảm	35 (9,3)	0 (0,0)	7 (1,9)	1 (0,3)
Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Tăng huyết áp	127 (33,9)	50 (13,3)	13 (3,6)	1 (0,3)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khó thở	99 (26,4)	24 (6,4)	71 (19,7)	15 (4,2)
	Rất thường gặp	Chảy máu cam	80 (21,3)	5 (1,3)	9 (2,5)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Dau họng-thanh quản**	51 (13,6)	2 (0,5)	9 (2,5)	0 (0,0)
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	246 (65,6)	37 (9,9)	76 (21,1)	1 (0,3)
	Rất thường gặp	Buồn nôn	216 (57,6)	21 (5,6)	147 (40,8)	6 (1,7)
	Rất thường gặp	Nôn ói	148 (39,5)	19 (5,1)	62 (17,2)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Khó tiêu	128 (34,1)	8 (2,1)	16 (4,4)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	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	Dẩy 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)
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Dẩy bụng	28 (7,5)	1 (0,3)	6 (1,7)	0 (0,0)
	Rất thường gặp	Phát ban****	140 (37,5)	6 (1,6)	51 (11,4)	3 (0,9)

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Dộ 3/4 Sunitinib n (%)	Tất cả các độ IFN-α n (%)	Dộ 3/4 IFN-α n (%)	
Rối loạn da	Rất thường gặp	Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay, bàn chân	108 (28,8)	32 (8,5)	3 (0,8)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Rối loạn sắc tố da	94 (25,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Khô da	85 (22,7)	1 (0,3)	26 (7,2)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Thay đổi màu tóc	75 (20,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Rụng tóc	51 (13,6)	0 (0,0)	34 (9,4)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Đỏ da	46 (12,3)	2 (0,5)	5 (1,4)	0 (0,0)	
	Rất thường gặp	Ngứa	44 (11,7)	1 (0,3)	24 (6,7)	1 (0,3)	
	Thường gặp	Tróc da	37 (9,9)	3 (0,8)	5 (1,4)	0 (0,0)	
	Thường gặp	Loét ở da	26 (6,9)	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	
	Thường gặp	Phản ứng da	22 (5,9)	3 (0,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	
	Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp	111 (29,6)	10 (2,7)	69 (19,2)	4 (1,1)
	Rất thường gặp	Đau ở đầu các chi	101 (26,9)	10 (2,7)	31 (8,6)	4 (1,1)	
	Rất thường gặp	Đau cơ	46 (12,3)	4 (1,1)	68 (18,9)	3 (0,8)	
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ sử dụng thuốc	Rất thường gặp	Mệt mỏi	233 (62,1)	55 (14,7)	202 (56,1)	54 (15,0)	
	Rất thường gặp	Phù nề*****	114 (30,4)	7 (1,9)	21 (5,8)	2 (0,6)	
	Rất thường gặp	Viêm niêm mạc	100 (26,7)	8 (2,1)	7 (1,9)	1 (0,3)	
	Rất thường gặp	Suy nhược	96 (25,6)	42 (11,2)	81 (22,5)	21 (5,8)	
	Rất thường gặp	Sốt	84 (22,4)	3 (0,8)	134 (37,2)	1 (0,3)	
	Rất thường gặp	Ón lạnh	53 (14,1)	3 (0,8)	111 (30,8)	0 (0,0)	
	Thường gặp	Bệnh giang cùm	18 (4,8)	0 (0,0)	54 (15,0)	1 (0,3)	
Chi số xét nghiệm (Nghiên cứu)	Rất thường gặp	Phân suất tổng máu giảm	61 (16,3)	10 (2,7)	19 (5,3)	6 (1,7)	
	Rất thường gặp	Giảm cân	60 (16,0)	1 (0,3)	60 (16,7)	3 (0,8)	
	Thường gặp	Giảm số lượng 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)	

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 hẫu-thanh quản - Bao gồm những thuật ngữ sau: đau hẫu-thanh quản và đau miệng hậu.

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

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

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Từ điển y khoa về các hoạt động pháp quy); MRCC = Metastatic Renal Cell Carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào thận và/ hoặc di căn); IFN-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 số hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc không phải luôn có thể thực hiện được.

### Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Các trường hợp bị huyêt khối trong mao mạch 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, suy thất trái, khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh, bệnh cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim và nhồi máu cơ tim, trong một số trường hợp gây tử vong, đã được báo cáo.

### Rối loạn nội tiết

Các trường hợp bị cường giáp, một số dẫn đến suy giáp, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và qua trải nghiệm sau khi thuốc lưu hành (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, khói 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 tế bào), sôc do nhiễm trùng/nhiễm trùng máu và áp-xe (như miệng, đường sinh dục, hậu môn, da, chân tay, nội tạng). Nhiễm trùng có thể do vi khuẩn hoặc nấm. Các trường hợp viêm cân mạc hoại tử hiếm gặp, bao gồm viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo (xem Mục 4.4).

### Chỉ số xét nghiệm (Nghiên cứu)

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

### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

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

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

### Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Các trường hợp bệnh cơ và/hoặc ly giải cơ vân kèm hoặc không kèm suy thận cấp, trong một số trường hợp dẫn 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.

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

Các trường hợp hoại tử xương hàm đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib, đa số xảy ra ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ xác định đối với hoại tử xương hàm, đặc biệt là đã dùng các chất bisphosphonat IV và/ hoặc có tiền sử bị bệnh nha khoa đòi hỏi phải dùng thủ thuật nha khoa xâm lấn (xem Mục 4.4)

### Rối loạn hệ thần kinh

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

### Rối loạn thận và tiết niệu

Các trường hợp bị yếu và suy thận, trong một số trường hợp dẫn tới kết 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  $\geq 65$ , 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. 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 DUỢC LÝ HỌC

### 5.1 Các đặc tính được lực học

Sunitinib ức chế nhiều thụ thể tyrosin kinase (RTKs) liên quan tới sự phát triển của khối u, sự tân tạo mạch máu và sự tiến triển của ung thư. Sunitinib ức chế được các thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiều 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 tân 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 cytokin.

#### U mô đệm đường tiêu hóa (GIST)

Một nghiên cứu nhän mỏ 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 biều 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 (quần thể ITT)**

Tiêu chí đánh giá	Điều trị mù đôi					Nhóm chuyển từ giả dược Cách điều trị <sup>b</sup>	
	Trung bình (khoảng tin cậy 95%)		Tỷ lệ rủi ro				
	Sunitinib	Giả dược	(khoảng tin cậy 95%)	P			
<b>Chính: thời gian tới khi khối u tiến triển (tuần)</b>							
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	6,4 (4,4 đến 10,0)	0,339 (0,244 đến 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 đến 22,0)		

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

Tiêu chí đánh giá	Điều trị mù đôi				Nhóm chuyển từ giả dược	
	Trung bình (khoảng tin cậy 95%)		Tỷ lệ rủi ro			
	Sunitinib	Giả dược	(khoảng tin cậy 95%)	P		
	32,1)					
<b>Phụ</b>						
<i>Giữa kỳ</i>						
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tuần) <sup>c</sup>	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 (%) <sup>d</sup>	6,8 (3,7 đến 11,1)	0 (-)	Không áp dụng	0,006	-	
Thời gian sống còn toàn bộ (tuần) <sup>e</sup>	-	-	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 (%) <sup>d</sup>	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	-	

<sup>a</sup> Kết quả của việc điều trị mù đôi là từ quần thể ITT và dùng kết quả đánh giá X quang trung tâm nếu thích hợp.

<sup>b</sup> Kết quả về tính hiệu quả của 99 bệnh nhân chuyển từ giả dược sang sunitinib sau khi mờ nhẫn. Mức căn bản được xác định lại ở các phân tích xuyên suốt và về tính hiệu quả được dựa trên sự đánh giá của các nhà nghiên cứu.

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

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

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

Trong số các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm sunitinib, 62,7% sống sót 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 khỏi u tiến triển – tiêu chí đánh giá chính – khi đánh giá giữa việc sử dụng 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

- *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- $\alpha$ . 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- $\alpha$  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- $\alpha$ . 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- $\alpha$ . 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- $\alpha$  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 ( $\geq 2$  vị trí) khi đánh giá ban đầu (80% so với 77%).

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

	MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị	
	Sunitinib (n=375)	IFN- $\alpha$ (n=375)
<b>Giới [n (%)]</b>		
Nam	267 (71)	269 (72)
Nữ	108 (29)	106 (28)
<b>Chủng tộc [n (%)]</b>		
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)
<b>Nhóm tuổi [n (%)]</b>		
< 65 tuổi	223 (59)	252 (67)
$\geq 65$ tuổi	152 (41)	123 (33)
<b>Trạng thái hoạt động [n (%)]</b>		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) <sup>a</sup>
<b>Trước khi điều trị [n (%)]</b>		
Cắt bỏ thận	340 (91)	335 (89)
Xạ trị	53 (14)	54 (14)

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

Thời gian điều trị trung bình là 11,1 tháng (từ 0,4-46,1) với sunitinib và 4,1 tháng (từ 0,1-45,6) với IFN- $\alpha$ . Gián đoạn liều xảy ra ở 202 (54%) bệnh nhân đang dùng sunitinib và 141 (39%) bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Liều được giảm ở 194 (52%) bệnh nhân dùng sunitinib và 98

(27%) bệnh nhân dùng IFN- $\alpha$ . Tỷ lệ ngưng thuốc do tác dụng không mong muốn là 20% cho sunitinib và 23% cho IFN- $\alpha$ . Các bệnh nhân được điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hay rút khỏi nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính về tính hiệu quả là thời gian sống không bệnh tiến triển. Một phân tích giữa kỳ theo kế hoạch định trước đã cho thấy sunitinib cải thiện có ý nghĩa thống kê so với IFN- $\alpha$  dựa trên tiêu chí đánh giá chính là thời gian sống không bệnh tiến triển, với thời gian sống không bệnh tiến triển, cao hơn gấp 2 lần so với IFN- $\alpha$  (tương ứng 47,3 tuần so với 22,0 tuần). Đối với tiêu chí đánh giá phụ về tỷ lệ đáp ứng khách quan, sunitinib cao gấp 4 lần so với IFN- $\alpha$  (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- $\alpha$ .

Tại thời điểm phân tích cuối cùng, có lợi điểm đáng kể có ý nghĩa thống kê cho sunitinib so với IFN- $\alpha$  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 riêng về sunitinib hơn là IFN- $\alpha$ . Việc đánh giá chính bằng X quang được ngưng sau khi tiêu chí đánh giá chính đạt được. 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- $\alpha$  [ $p<0,001$ ] (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- $\alpha$  (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- $\alpha$  (tỷ số nguy cơ 0,547, khoảng tin cậy 95% [0,423 – 0,707]); và với 47 bệnh nhân (6%) có  $\geq 3$  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- $\alpha$  (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- $\alpha$ . Thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 114,6 tuần cho nhóm sunitinib (khoảng tin cậy 95%: 100,1-142,9) và 94,9 tuần cho nhóm IFN- $\alpha$  (khoảng tin cậy 95%: 77,7-117,0) [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  $\geq 1$ , 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- $\alpha$  tính cho cả 25 bệnh nhân đã ngưng điều trị bằng IFN- $\alpha$  vì bệnh tiến triển và chuyển qua điều trị bằng sunitinib. Sau khi rút khỏi nghiên cứu, 213 bệnh nhân trong nhóm IFN- $\alpha$  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- $\alpha$  sang điều trị bằng 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- $\alpha$  (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 biếng mô tế bào thận tiến triển và/ hoặc di căn (MRCC)**

Thông số tính hiệu quả	MRCC chưa điều trị			
	Sunitinib (n=375)	IFN- $\alpha$ (n=375)	Giá trị P (log-rank test)	HR (95% CI)
<sup>a</sup> 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)
<sup>a</sup> Thời gian tới khi khôi 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)
<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> (25,0; 43,8)	36,5 <sup>b</sup> (24,7; 49,6)		
Khoảng thời gian đáp ứng [trung bình, tuần (khoảng tin cậy 95%)]	*	54 <sup>b</sup> (34,3; 70,1)		

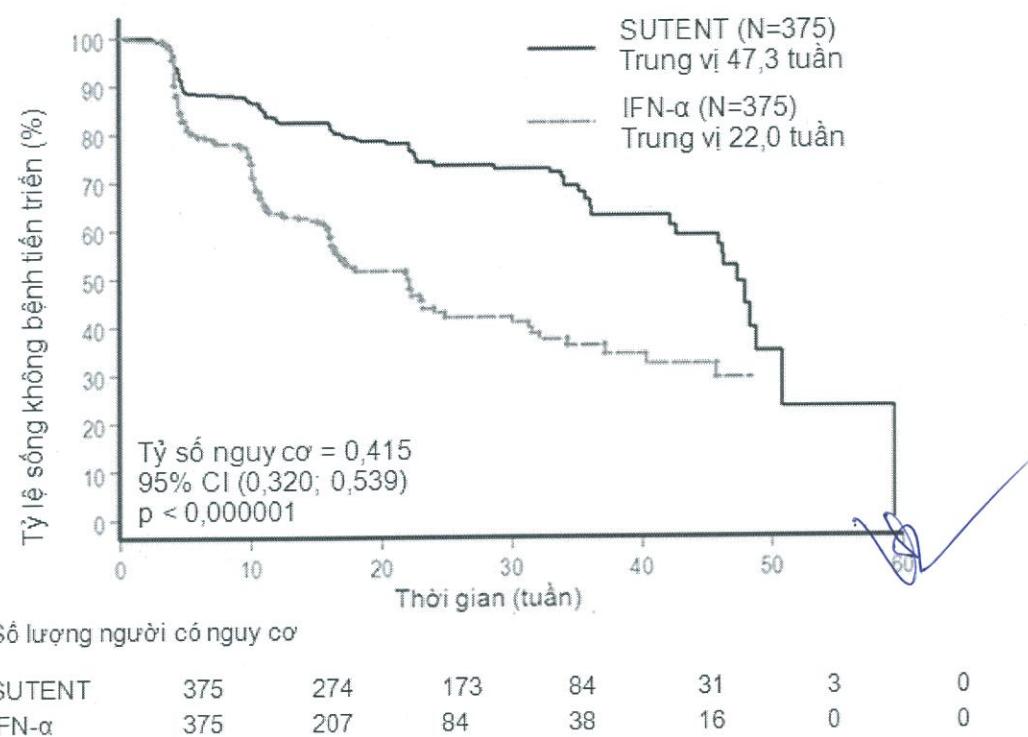
\* Trung vị DR chưa đạt được

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

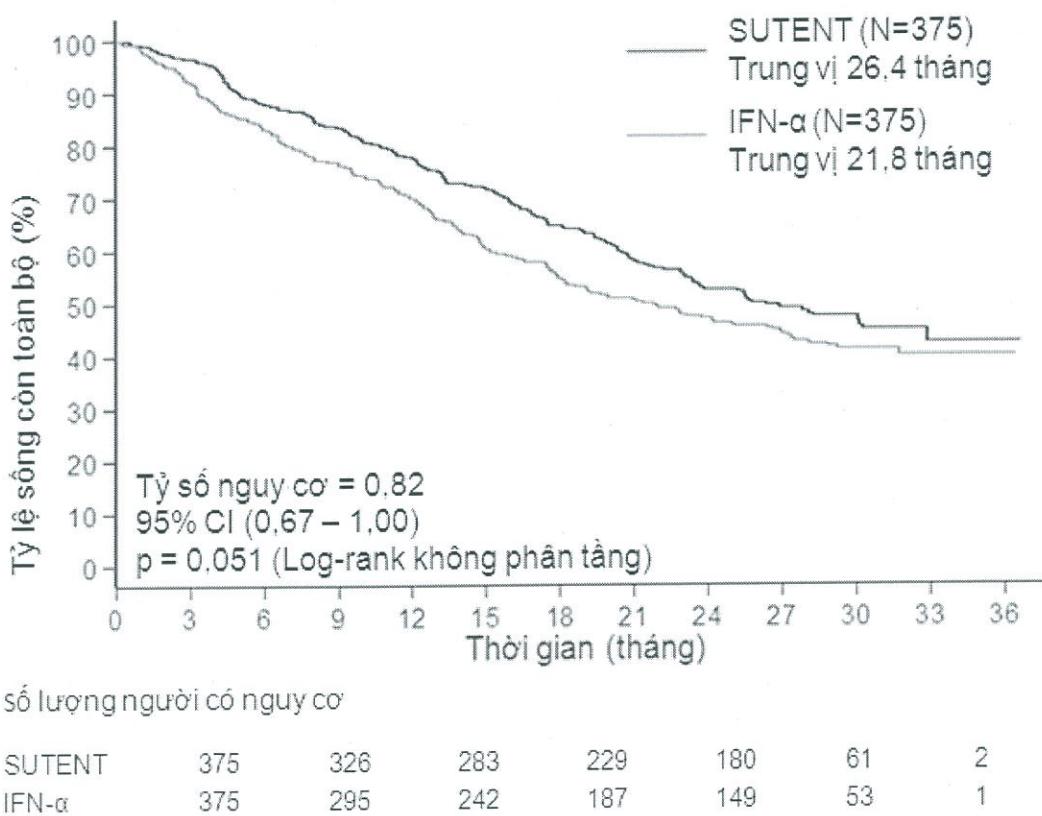
<sup>a</sup> Đánh giá bởi phòng xét nghiệm X-quang chính theo phương pháp mù: Phim chụp của 90 bệnh nhân chưa được đọc vào thời điểm phân tích.

<sup>b</sup> Đánh giá bởi các nghiên cứu viên

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



**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 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 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 (thiếu năng lượng/ mệt mỏi, đau/ đau xương, giảm thể trọng, thở ngắn, ho, sốt, tiêu 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 –  $\alpha$  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- $\alpha$  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 quả điều trị là tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) dựa vào tiêu chuẩn đánh giá về đáp ứng trong các khối u đặc (RECIST). 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 lễ (khoảng tin cậy 95% = 24,0 – 46,4 tuần).

Một nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, nhãn mở để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sunitinib được tiến hành trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận và/ hoặc di căn (MRCC) đã kháng với liệu pháp cytokin trước đó. Có 106 bệnh nhân uống ít nhất một liều 50 mg sunitinib theo thời gian biểu 4/2. Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong nghiên cứu này là ORR. Còn các tiêu chí đánh giá phụ bao gồm thời gian tới sự khi khối u tiến triển, 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 khối 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 nanogram/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.

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 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 điểm ban đầu là 9,6 miligiây (khoảng tin cậy 90% với cận trên là

15,1 miligiây). Nếu tăng khoảng gấp 2 lần các nồng độ điều trị, thì sự thay đổi trung bình của QTcF tối đa so với mức cơ bản sẽ là 15,4 miligiây (khoảng tin cậy 90% CI với cận trên là 22,4 miligiây). Moxifloxacin (400 mg) dùng làm đối chứng cho thấy có thay đổi trung bình về QTcF tối đa là 5,6 miligiây so với mức ban đầu. Không có bệnh nhân nào gặp phản ứng liên quan đến QTc lớn hơn độ 2 theo tiêu chuẩn về thuật ngữ về các tác dụng không mong muốn 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 hàng ngày, thì thấy sunitinib 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 nanogram/mL, tức là đạt nồng độ đích dự đoán từ các dữ liệu tiền lâm sàng đủ để ức chế 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 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 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 chủng 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 chủng học về dược động học cho thấy không cần điều chỉnh trong liều ban đầu theo trọng lượng hay trạng thái hoạt động theo phân loại ECOG.

#### *Giới tính*

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

### **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), tuyến thượng thận (tụ máu và/ hoặc xuất huyết vỏ thượng thận ở chuột và khỉ, còn ở chuột là hoại tử sau đó là xơ hóa), hệ máu – bạch huyết (giảm tần sinh tế bào ở tủy xương và tiêu mô bạch huyết ở tuyến ức, 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 bắp đùi 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 gặp ở những nghiên cứu khác bao gồm kéo dài đoạn QTc, giảm phân suất tổng máu thất 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 sụn) 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 cống. 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 tuy xương chuột cống *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 bất thường của các tế bào tiết niêm mạc dạ dày đã được quan sát ở liều  $\geq 25$  mg/kg/ngày sau thời gian 1 hoặc 6 tháng ( $\geq 7,3$  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 cống (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 cống 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  $\geq 1$  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 cống với việc điều trị bằng sunitinib trên người.

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

Không thấy ảnh hưởng trên sự sinh sản của chuột cống 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 cống cái uống thuốc 14 ngày trước khi giao hợp với chuột cống 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 cống 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 cống, 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 phoi 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).

Đối với chuột công, tỷ lệ tử vong phôi thai liên quan tới thuốc đã cho thấy có giảm rõ rệt 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 phoi 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 phoi nhiễm toàn thân ở người.

Dùng sunitinib trên chuột công 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  $\geq 5$  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 công được phát hiện ở liều trong huyết tương cao gấp 6 lần nồng độ phoi nhiễm toàn thân ở người. Trên thỏ, tác dụng trên sự phát triển biểu hiện ở sự tăng tỷ lệ sứt môi khi phoi nhiễm thuốc ở nồng độ tương đương với nồng độ dùng trên lâm sàng, còn sứt môi và nứt khe vòm miệng khi nồng độ huyết tương gấp 2,7 lần nồng độ phoi 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 công và trong các nghiên cứu sơ bộ trên thỏ.

## 6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

### 6.1 Danh mục tá dược

Mannitol, Croscarmellose natri, Povidon, Magnesi Stearat, nước tinh khiết (nếu có).

Vỏ nang (Sutent 12,5 mg) chứa oxid sắt đỏ, titan dioxide, gelatin.

Vỏ nang (Sutent 25 mg) chứa oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxide, gelatin.

Vỏ nang (Sutent 50 mg) chứa oxid sắt đen, oxid sắt đỏ, oxid sắt vàng, titan dioxide, gelatin.

### 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  $30^{\circ}\text{C}$ .

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

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

Hộp 1 lọ HDPE chứa 28 viên nang.

### 6.6 Lưu ý đặc biệt về tiêu huỷ

Không có yêu cầu đặc biệt.

**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất.

**Nhà sản xuất:**

Pfizer Italia S.r.l.,  
Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Ý.

⑧ Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD date: Aug 19, 2014  
Reference CDS date: Aug 14, 2014



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*

Dược

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 10780/QLD-ĐK  
V/v cập nhật thông tin tờ hướng dẫn  
sử dụng

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

Hà Nội, ngày 17 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.

Ngày 25/3/2015, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 20/3/2015 và các tài liệu liên quan của công ty về việc cập nhật thông tin tờ 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 cập nhật thông tin tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Sutent, số đăng ký VN-18773-15.

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.

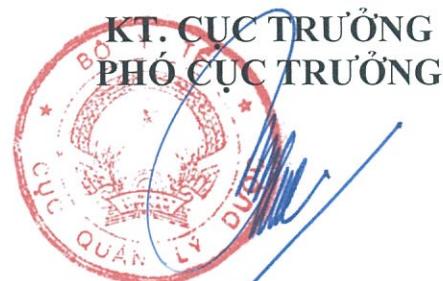
Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

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./.

*Nơi nhận:*

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Li).



Nguyễn Việt Hùng

**BẢN TÓM TẮT THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CỦA THUỐC**  
**SUTENT 50 mg (SĐK: VN-18773-15)**

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phần loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phần thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng)
<p>...</p> <p><b>1. TÊN SẢN PHẨM</b> SUTENT ...</p> <p><b>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</b></p> <p><b>4.1. Chỉ định điều trị</b></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>...</p> <p><b>4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng</b></p> <p><i>Da và mô</i></p> <p>...</p> <p>Trong một số trường hợp nghi ngờ hồng ban đa dạng, bệnh nhân đã dung nạp thuốc dùng lại liệu pháp sunitinib ở liều thấp hơn sau khi giải quyết tình trạng phản ứng; một số bệnh nhân này cũng được dùng biện pháp điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc thuốc kháng histamin.</p> <p>...</p>	<p>...</p> <p><b>1. TÊN SẢN PHẨM</b> <b>SUTENT®</b></p> <p><b>4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</b></p> <p><b>4.1. Chỉ định điều trị</b></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>...</p> <p><b>4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng</b></p> <p><i>Da và mô</i></p> <p>...</p> <p>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.</p> <p>...</p>



<p><b>Huyết học</b></p> <p>Giảm số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính 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.</p> <p>...</p> <p><b>Kéo dài đoạn QT</b></p> <p>...</p>	<p><b>Huyết học</b></p> <p>Giảm số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính 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.</p> <p>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.</p> <p>...</p> <p><b>Kéo dài đoạn QT</b></p> <p>...</p> <p><b>Hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch</b></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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 gặp 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</p>
--	--

<p><i>Hoại tử xương hàm</i></p> <p>Bệnh hoại tử xương hàm được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo <b>hậu mãi</b> ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib.</p> <p>...</p> <p><i>Hội chứng ly giải khối u (TLS)</i></p> <p>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 <b>hậu mãi</b> 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</p>	<p>dùng thuốc.</p> <p>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-<math>\alpha</math>, có 6 bệnh nhân (2%) gặp hiện tượng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch; 1 bệnh nhân (&lt; 1%) gặp hiện tượng huyết khối tĩnh mạch sâu ở độ 3 và 5 bệnh nhân (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><i>Hiện tượng thuyên tắc huyết khối động mạch</i></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 <math>\geq 65</math> 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>...</p> <p><i>Hoại tử xương hàm</i></p> <p>Bệnh hoại tử xương hàm được quan sát thấy không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo <b>sau khi thuốc lưu hành</b> ở bệnh nhân điều trị bằng sunitinib.</p> <p>...</p> <p><i>Hội chứng ly giải khối u (TLS)</i></p> <p>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 <b>sau khi thuốc lưu hành</b> ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib. Bệnh nhân thường có nguy cơ xuất hiện hội chứng ly giải khối u là</p>
--	---

<p>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.</p> <p><b>Viêm cân mạc hoại tử</b></p> <p>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 <b>phát triển</b> viêm cân mạc hoại tử và bắt đầu phương pháp điều trị thích hợp ngay lập tức.</p> <p>...</p>	<p>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.</p> <p><b>Nhiễm trùng</b></p> <p>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.</p> <p>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 <b>các bệnh nhân có biểu hiện</b> viêm cân mạc hoại tử và bắt đầu phương pháp điều trị thích hợp ngay lập tức.</p> <p><b>Huyết khối trong mao mạch</b></p> <p>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.</p> <p>...</p>
<p><b>4.8 Tác dụng không mong muốn</b></p> <p>Tần <b>số</b> của các tác dụng không mong muốn (ADR) trình bày trong mục này là tần <b>số</b> của biến cố xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib không phụ thuộc vào kết quả đánh giá , quan hệ</p>	<p><b>4.8 Tác dụng không mong muốn</b></p> <p>Tần <b>suất</b> của các tác dụng không mong muốn (ADR) trình bày trong mục này là tần <b>suất</b> của biến cố xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng sunitinib không phụ thuộc vào kết quả đánh giá, quan</p>



nhân quả.

...

**Tần số** 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 **hậu mãi** được liệt kê bên dưới theo hệ thống/ cơ quan, tần **số** và độ nặng.

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

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

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	...	...	...	...	...
	Rất thường gặp	Phù*****	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	...	...	...	...	...

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

...

**Bảng 2. Tần số tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do tất cả mọi nguyên nhân ở bệnh nhân MRCC kháng cytokin**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần số	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
...	...	...	...	...	...

hệ nhân quả.

...

**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 ( $\geq 1/1000$  tới  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  tới  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ).

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

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Biến cố	Tất cả các mức độ n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	...	...	...	...	...
	Rất thường gặp	Phù nề*****	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	...	...	...	...	...

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

...

**Bảng 2. Tần suất tác dụng không mong muốn xảy ra khi đang điều trị do tất cả mọi nguyên nhân ở bệnh nhân 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 (%)
...	...	...	...	...	...



**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của thuốc báo cáo ở bệnh nhân MRCC chưa từng điều trị dùng sunitinib hoặc IFN- $\alpha$**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần <b>số</b>	Biến cố	Tất cả các độ sunitinib n (%)	Độ 3/4 Sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3/4 IFN- $\alpha$ n (%)
...	...	...	...	...	...	...

#### 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 số hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc không phải luôn có thể thực hiện được.

#### Rối loạn máu và hệ bạch huyết

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

**Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của thuốc báo cáo ở bệnh nhân MRCC chưa từng điều trị dùng sunitinib hoặc IFN- $\alpha$**

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần <b>suất</b>	Biến cố	Tất cả các mức độ sunitinib n (%)	Độ 3/4 Sunitinib n (%)	Tất cả các mức độ IFN- $\alpha$ n (%)	Độ 3/4 IFN- $\alpha$ n (%)
...	...	...	...	...	...	...

#### 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.

#### 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.



## 5. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC

### 5.1 Các đặc tính được lực học

...

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

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

...Việc đánh giá chính bằng X quang được ngưng sau khi tiêu chí đánh giá chính **đạt được**. 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- $\alpha$  [ $p<0,001$ ] (xem Bảng 6).

...

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

Hình 1: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu

## 5. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LÝ HỌC

### 5.1 Các đặc tính được lực học

...

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

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

...Việc đánh giá chính bằng 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- $\alpha$  [ $p<0,001$ ] (xem Bảng 6).

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

Hình 1: Đường biểu diễn Kaplan – Meier trong nghiên cứu

<p><b>MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị (quần thể ITT)</b></p> <p>...</p> <p><b>Hình 2: Đường biểu diễn Kaplan – Meier</b> trong nghiên cứu RCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)</p> <p>...</p>	<p><b>MRCC ở bệnh nhân chưa điều trị (quần thể ITT)</b></p> <p>...</p> <p><b>Hình 2: Đường biểu diễn Kaplan – Meier</b> trong nghiên cứu RCC ở bệnh nhân chưa điều trị (số người tự nguyện điều trị)</p> <p>...</p>
<p><b>5.2 Các đặc tính dược động học</b></p> <p>...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.</p>	<p><b>5.2 Các đặc tính dược động học</b></p> <p>...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.</p>
<p>...</p> <p>LPD date: <b>Aug 19, 2014</b></p> <p>Reference CDS date: <b>Aug 14, 2014</b></p>	<p>...</p> <p>LPD date: <b>Feb 17, 2015</b></p> <p>Reference CDS date: <b>Feb 12, 2015</b></p> <p>Reference UK SPC: <b>Feb, 2015</b></p>