

ชื่อผลิตภัณฑ์

อินซูลินทีนิบ

ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

แต่ละแคปซูลประกอบด้วยอินซูลินทีนิบ 12.5, 25, 37.5 หรือ 50 มิลลิกรัม

ลักษณะของผลิตภัณฑ์

อินซูลินทีนิบ (12.5 มก.): แคปซูลเบอร์ 4 สีส้ม พิมพ์อักษรสีขาว “12.5 mg” บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุแกรนูลสีเหลืองถึงสีส้ม

อินซูลินทีนิบ (25 มก.): แคปซูลเบอร์ 3 สีส้มออกเหลือง-สีส้ม พิมพ์อักษรสีขาว “25 mg” บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุแกรนูลสีเหลืองถึงสีส้ม

อินซูลินทีนิบ (37.5 มก.): แคปซูลเบอร์ 2 สีเหลือง พิมพ์อักษรสีดำ “37.5 mg” บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุแกรนูลสีเหลืองถึงสีส้ม

อินซูลินทีนิบ (50 มก.): แคปซูลเบอร์ 1 สีส้มออกเหลือง พิมพ์อักษรสีขาว “50 mg” บนตัวแคปซูล ภายในบรรจุแกรนูลสีเหลืองถึงสีส้ม

รายการส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ (List of excipients)

ส่วนประกอบแคปซูล

Microcrystalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose Sodium, Povidone, Magnesium Stearate

เปลือกแคปซูล

อินซูลินทีนิบ (12.5 มก.): Gelatin, Red Iron Oxide, Titanium Dioxide

อินซูลินทีนิบ (25 มก.): Gelatin, Black Iron Oxide, Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

อินซูลินทีนิบ (37.5 มก.): Gelatin, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

อินซูลินทีนิบ (50 มก.): Gelatin, Black Iron Oxide, Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์

อินซูลินทีนิบยับยั้งไทโรซีนไคเนส (RTKs) ที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับ (RTKs) ของสารหลายอย่าง มีบทบาทในการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ การสร้างหลอดเลือดแดงใหม่ที่ผิดปกติ และการลุกลามแพร่กระจายของมะเร็ง อินซูลินทีนิบยับยั้งตัวรับของ platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and PDGFR β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3), stem cell factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony stimulating factor receptor Type 1 (CSF-1R) และ the glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET) การยับยั้งของอินซูลินทีนิบในการทำงานของ RTKs เหล่านี้ แสดงให้เห็นได้จาก biochemical และ cellular assays และผลของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แสดงให้เห็นได้จาก cell proliferation assays ตัวเมตาบอไลต์ปฐมภูมิจะมีความแรงใกล้เคียงกับอินซูลินทีนิบเมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ biochemical และ cellular assay

ในสัตว์ทดลอง ชูนิทินิบบยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ RTKs หลายชนิด (PDGFR β , VEGFR2, KIT) ใน tumor xenografts ที่มี RTK เป้าหมาย และแสดงความสามารถในการยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกหรือการลดขนาดลงของเนื้องอก และ/หรือ ยับยั้งการลุกลามแพร่กระจายของมะเร็งในแบบจำลองการทดสอบมะเร็งบางการทดลอง ชูนิทินิบแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอกโดย dysregulated target RTKs (PDGFR, RET, or KIT) ในหลอดทดลองและยับยั้ง PDGFR β และ VEGFR2 ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดแดงใหม่ของเนื้องอก (angiogenesis) ในสัตว์ทดลอง

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

โดยทั่วไปความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) ภายหลังการรับประทานยาอยู่ระหว่าง 6-12 ชั่วโมง (t_{max}) อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของชูนิทินิบ

การกระจายยา

จากการวิเคราะห์ในหลอดทดลอง ยาชูนิทินิบและเมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ของยา (primary active metabolite) จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์เท่ากับ 95% และ 90% ตามลำดับโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในช่วงระหว่าง 100-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าปริมาตรการกระจายตัวของยาชูนิทินิบ (volume of distribution, V_d/F) มาก (2,230 ลิตร) ซึ่งบ่งชี้ถึงการกระจายยาเข้าถึงเนื้อเยื่อในขนาดการให้ยาในช่วง 25-100 มิลลิกรัม ค่า AUC และ C_{max} เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้

การเมตาบอไลซึม

จากการศึกษาในหลอดทดลอง ค่า K_i ที่คำนวณได้สำหรับ CYP isoforms ทั้งหมดที่ทำการทดสอบ (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 และ CYP4A9/11) แสดงให้เห็นว่า ชูนิทินิบและเมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาต่อกันในทางคลินิกอย่างเด่นชัดกับยาอื่น ๆ ที่อาจถูกเมตาบอไลซ์ด้วยเอนไซม์เหล่านี้

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า ชูนิทินิบไม่ได้ถูกเหนี่ยวนำหรือถูกยับยั้งจาก CYP enzymes รวมทั้ง CYP3A4 ด้วย

ชูนิทินิบถูกเมตาบอไลซ์ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 ซึ่งเป็น cytochrome P450 enzyme ได้เมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์และจะถูกเมตาบอไลซ์ต่อไปด้วย CYP3A4 เมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์คิดเป็น 23% ถึง 37% ของปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับ

การกำจัดยา

การขับถ่ายยาส่วนใหญ่จะผ่านทางอุจจาระ (61%) และการกำจัดยาและเมตาบอไลต์ผ่านไตคิดเป็น 16% ของขนาดยาที่ได้รับ ชูนิทินิบและเมตาบอไลต์ปฐมภูมิที่ออกฤทธิ์ของมันเป็นสารประกอบหลักของยาที่พบในพลาสมา ปัสสาวะและอุจจาระคิดเป็น 91.5% 86.4% และ 73.8% ตามลำดับ จากการศึกษาด้วย radioactivity ของตัวอย่างแบบ pooled เมตาบอไลต์ส่วนน้อย (minor) จะพบในปัสสาวะและอุจจาระ แต่โดยทั่วไปไม่พบในพลาสมา ค่าการกำจัดยาที่ให้โดยการรับประทาน (oral clearance: CL/F) อยู่ในระหว่าง 34-62 ลิตร/ชม. และค่าความผันแปรระหว่างผู้ป่วยเท่ากับ 40% จากการให้ยารับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครที่สุขภาพดี ค่าครึ่งชีวิต (terminal half-lives) ของชูนิทินิบและเมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ชนิด desethyl โดยประมาณเท่ากับ 40-60 ชั่วโมง และ 80-110 ชั่วโมงตามลำดับ

ข้อบ่งชี้

ซูนิตินิบใช้รักษามะเร็งของเนื้อเยื่อส่วนโครงในกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal stromal tumour (GIST)) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย imatinib mesylate แล้วเกิดการดื้อยาหรือไม่สามารถทนต่อยาได้

ซูนิตินิบมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษามะเร็งของเซลล์ไตชนิดแพร่กระจาย (metastatic renal cell carcinoma (MRCC)) และชนิดลุกลาม (advanced renal cell carcinoma)

ซูนิตินิบมีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาเนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อนแบบ well-differentiated (well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)) ชนิดที่มีการลุกลามเฉพาะที่จนไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable locally advances) หรือชนิดแพร่กระจาย (metastatic disease)

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา

สำหรับการรักษา GIST และ MRCC ขนาดยาที่แนะนำของซูนิตินิบ คือ 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ตามด้วยช่วงพักการรับประทานยา 2 สัปดาห์ (แผนการรักษา 4/2) เพื่อให้ครบวงจรการรักษา 6 สัปดาห์

ขนาดยาสำหรับการรักษา pNET ขนาดยาที่แนะนำของซูนิตินิบ คือ 37.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง โดยไม่ต้องมีช่วงพักการรับประทานยา

ซูนิตินิบอาจรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

หากลิ้มรับประทายยา ให้ขำยามือหนึ่งไป แล้วกลับมารับประทายยาขนาดเดิมในวันต่อมา ไม่ต้องรับประทานเพิ่มเพื่อชดเชยมือที่ไม่ได้รับประทาย

การปรับเปลี่ยนขนาดยา (Dose modifications)

ความปลอดภัยและการทนต่อยา

สำหรับการรักษา GIST และ MRCC อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล อาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 75 มิลลิกรัม หรือลดลงเหลือ 25 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับการรักษา pNET อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล ขนาดยาสูงสุดที่ให้ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 คือ 50 มิลลิกรัมต่อวัน

อาจต้องหยุดใช้ยา โดยขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของแต่ละบุคคล

การยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4

ควรหลีกเลี่ยงการให้ซูนิตินิบร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง เช่น rifampin ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดซูนิตินิบครั้งละ 12.5 มิลลิกรัม จนได้ขนาดยาสูงสุด 87.5 มิลลิกรัม (GIST และ MRCC) หรือ 62.5 มิลลิกรัม (pNET) ต่อวัน ทั้งนี้ต้องเฝ้าระวังติดตามความสามารถในการทนต่อยา

ควรหลีกเลี่ยงการให้ซุนิทิบร่วมกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง เช่น ketoconazole ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากกลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องลดขนาดซุนิทิบลงคราวละ 12.5 มิลลิกรัม จนถึงขนาดยาต่ำสุด 37.5 มิลลิกรัม (GIST และ MRCC) หรือ 25 มิลลิกรัม (pNET) ต่อวัน

แนะนำให้พิจารณาเลือกใช้ยาร่วมตัวอื่นที่ไม่มีผลหรือมีผลน้อยต่อการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 แทน

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของซุนิทิบในผู้ป่วยเด็ก

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่พบความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยหรือประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยอายุน้อยกับผู้ป่วยสูงอายุอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยาซุนิทิบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) หรือปานกลาง (Child-Pugh Class B) ยังไม่มีการศึกษาซุนิทิบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh class C)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นเมื่อให้ยาซุนิทิบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับอ่อนถึงรุนแรง หรือที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease (ESRD)) ที่ต้องทำการล้างไต การปรับขนาดยาที่ให้ในครั้งต่อไป ควรขึ้นอยู่กับความปลอดภัยและการทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ซุนิทิบในผู้ป่วยที่ภาวะภูมิไวเกินต่อซุนิทิบหรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา (โปรดดูหัวข้อ รายการส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ)

คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ผิวหนังและเนื้อเยื่อ

การเปลี่ยนสีของผิวหนัง อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากสีของตัวยาสำคัญ (สีเหลือง) เป็นปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยมาก ควรแนะนำผู้ป่วยว่าสีผมหรือผิวหนังอาจมีสีจางลงระหว่างการรักษาด้วยซุนิทิบ ผลอื่น ๆ ต่อผิวหนังที่อาจพบ ได้แก่ ผื่นแดง ผื่นพุพอง หรือผื่นแตกมีตุ่มน้ำ หรือบางครั้งอาจพบผื่นที่ฝ่ามือ และฝ่าเท้า

เหตุการณ์ดังกล่าวข้างต้น จะไม่เกิดสะสมและมักกลับคืนเป็นปกติ โดยทั่วไปไม่มีผลให้ต้องหยุดการรักษา

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังอย่างรุนแรง ซึ่งรวมถึง erythema multiforme (EM) และกรณีซึ่งอาจจะเป็น Stevens-

Johnson syndrome (SJS) ที่บางครั้งเป็นอันตรายถึงชีวิต หากพบอาการแสดงหรืออาการของ SJS หรือ EM (เช่น ผื่นที่ผิวหนัง ซึ่งลุกลามและมักมีตุ่มพองหรือแผลพุพองที่เยื่อเมือกร่วมด้วย) ควรหยุดยาซุนิทินิบ และห้ามกลับไปให้ยาอีกหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็น SJS ในบางกรณีที่สูงสัยะว่าเกิด EM ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ยาซุนิทินิบได้ใหม่ ที่ขนาดยาต่ำลงหลังหายจาก EM แล้ว ผู้ป่วยบางรายในกลุ่มนี้ได้รับยากลุ่ม corticosteroids หรือยาต้านฮิสตามีนร่วมด้วย

ภาวะเลือดออก

ภาวะเลือดออกที่พบ ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร (GI) ทางเดินหายใจ ก้อนมะเร็ง ทางเดินปัสสาวะและสมอง

ควรเฝ้าระวังผู้ป่วยโดยการตรวจและนับเม็ดเลือด (complete blood counts) ร่วมกับการตรวจร่างกายอย่างใกล้ชิด

ทางเดินอาหาร

พบผลแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร พบได้น้อยในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งในช่องท้องที่ได้รับการรักษาด้วยซุนิทินิบ โดยบางครั้งผลแทรกซ้อนที่เกิดกับระบบทางเดินอาหารอาจทำให้เสียชีวิตได้ รวมถึงทางเดินอาหารทะลุ

อาการอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการคลื่นไส้ ท้องเสีย เยื่อในช่องปากอักเสบ อาหารไม่ย่อย อาเจียน เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยที่สุดในการรักษา การรักษาแบบประคับประคอง อาจรวมการรักษาเพื่อต้านอาเจียนหรือท้องเสีย

ตับอ่อนอักเสบ

พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ lipase และ amylase ในซีรัมของผู้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกที่เป็นมะเร็งก้อนที่ชนิดต่าง ๆ ที่ได้รับซุนิทินิบ การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ lipase เป็นแบบชั่วคราว และโดยทั่วไปไม่เกี่ยวข้องกับอาการและอาการแสดงของตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นมะเร็งก้อนที่ชนิดต่าง ๆ หากเกิดอาการตับอ่อนอักเสบ ผู้ป่วยควรหยุดใช้ซุนิทินิบ และให้การรักษาแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม

พิษต่อตับ

พบความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ใช้ซุนิทินิบ กรณีที่เกิดตับวาย ซึ่งมีบางรายเสียชีวิตนั้น พบไม่ถึง 1% ในผู้ป่วยเนื้องอกชนิดก้อนที่ที่รักษาด้วยซุนิทินิบ ให้ตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับ (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], ระดับ bilirubin) ก่อนเริ่มการรักษา ระหว่างการรักษาในแต่ละรอบ และเมื่อมีอาการบ่งชี้ทางคลินิก ควรระงับการให้ยาซุนิทินิบไว้ก่อน หากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับตับในระดับความรุนแรง 3 หรือ 4 และเลิกใช้ยาหากผลข้างเคียงต่อตับยังคงอยู่แม้จะหยุดการให้ยาแล้ว

ภาวะทางโลหิตวิทยา

มีรายงานการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและการลดลงของเกล็ดเลือด เหตุการณ์ดังกล่าวจะไม่เกิดสะสม มักกลับคืนเป็นปกติ และโดยทั่วไปไม่มีผลให้ต้องหยุดใช้ยา ยังมีรายงานของภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า

ปกติซึ่งบางรายพบการเสียชีวิตร่วมด้วย

ควรทำ complete blood counts เมื่อเริ่มแต่ละวงจรของการรักษาแต่ละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาซุนิทินิบ

ระบบหลอดเลือดและหัวใจ

มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจรวมถึงหัวใจล้มเหลว โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischaemia) และกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction) ซึ่งบางรายพบการเสียชีวิตร่วมด้วย จึงต้องระมัดระวังเมื่อให้ซุนิทินิบกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือมีประวัติของเหตุการณ์เหล่านี้

จากการศึกษาทางคลินิกของยาซุนิทินิบที่ได้คัดผู้เข้าร่วมการศึกษาออกหากที่มีอาการทางหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย เนื่องจากการขาดเลือด (รวมทั้งอาการเจ็บหน้าอกชนิดรุนแรง/ไม่คงที่) การผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (coronary/peripheral artery bypass graft) ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการ โรคหลอดเลือดสมองผิดปกติ (แตก ตีบ อุดตัน) หรือสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischaemic attack) หรือการอุดตันของหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) ภายในช่วง 12 เดือนก่อนได้รับซุนิทินิบ พบว่ายังไม่สามารถทราบว่ามีภาวะเหล่านี้ร่วมด้วยอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติที่สัมพันธ์กับยาหรือไม่ แพทย์ควรได้รับคำแนะนำให้พิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงนี้กับประโยชน์ของยาที่อาจเป็นไปได้ ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด สำหรับอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลวในขณะที่ได้รับซุนิทินิบ ควรพิจารณาประเมินค่า LVEF ก่อนการรักษาและประเมินเป็นระยะ ๆ ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับซุนิทินิบ ในผู้ป่วยที่ปราศจากปัจจัยเสี่ยงด้านหัวใจก็ควรได้รับการประเมินค่า LVEF ก่อนการรักษาด้วย

แนะนำให้หยุดใช้ซุนิทินิบ เมื่อปรากฏอาการทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานทางคลินิกของภาวะหัวใจล้มเหลว แต่มี ejection fraction น้อยกว่า 50% และลดลงมากกว่า 20% ของค่าก่อนการรักษาควรหยุดใช้ซุนิทินิบและ/หรือลดขนาดยา

QT interval Prolongation

ยาซุนิทินิบที่ระดับความเข้มข้นประมาณ 2 เท่าของขนาดที่ใช้รักษา ทำให้ QTcF (Fridericia's correction) interval ยาวนานขึ้น แต่ไม่มีผู้ป่วยความรุนแรงมากกว่าชั้น 2 ตามเกณฑ์คำจำกัดความทั่วไปของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ฉบับที่ 3 เรื่องอุบัติการณ์ QT/QTc interval ยาวนานขึ้น (Common Terminology Criteria for Adverse Events เวอร์ชัน 3.0 (CTCAE) QT/QTc interval prolongation) QT interval prolongation ซึ่งอาจนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจห้องล่างเต้นไม่เป็นจังหวะ (ventricular arrhythmias) รวมทั้ง Torsade de pointes พบการเกิด Torsade de pointes น้อยกว่า 0.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับซุนิทินิบ จึงแนะนำให้ใช้ซุนิทินิบด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติของ QT interval prolongation ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจที่เกี่ยวข้องอยู่เดิม หัวใจเต้นช้าหรือมีความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในร่างกาย การให้การรักษา ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อาจเพิ่มความเข้มข้นของซุนิทินิบในพลาสมา จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และควรลดขนาดของยาซุนิทินิบที่ใช้ลง

ภาวะความดันโลหิตสูง

พบรายงานการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงเมื่อใช้ซุนิทินิบ รวมถึงความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง (ความดันซิสโตลิกมากกว่า 200 มม.ปรอท หรือความดันไดแอสโตลิกมากกว่า 110 มม.ปรอท) ควรตรวจผู้ป่วยเพื่อค้นหาภาวะความดันโลหิตสูงและทำการควบคุมตามความเหมาะสม แนะนำให้หยุดยาชั่วคราวในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา โดยอาจจะกลับมาใช้ยาได้ใหม่เมื่อควบคุมความดันโลหิตได้อย่างเหมาะสมแล้ว

ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ (Thyroid dysfunction)

แนะนำให้ตรวจวัดค่าพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของต่อมไทรอยด์ และผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์บกพร่อง (hypothyroidism) หรือภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์สูง (hyperthyroidism) ควรได้รับการรักษาตามมาตรฐานปฏิบัติทางการแพทย์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยซุนิทินิบ ในระหว่างการรักษาด้วยซุนิทินิบ ควรสังเกตผู้ป่วยทุกรายอย่างใกล้ชิดว่ามีสัญญาณและอาการของภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์หรือไม่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณ และ/หรือ อาการที่บ่งถึงภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ควรได้รับการตรวจจะวังและติดตามผลทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของต่อมไทรอยด์และได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ต่อไป

อาการชัก (Seizures)

มีรายงานพบอาการชัก ผู้ป่วยที่มีอาการชักจาก reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) อาจมีอาการ/อาการแสดงของ RPLS เช่น ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ ความตื่นตัวลดลง การทำงานทางสมองเปลี่ยนแปลง และสูญเสียการมองเห็น รวมทั้งตาบอดจากรอยโรคในสมอง (cortical blindness) ควรได้รับการควบคุมอาการด้วยยา รวมทั้งควบคุมภาวะความดันโลหิตสูง แนะนำให้หยุดใช้ซุนิทินิบชั่วคราว ตามด้วยการรักษาอาการที่เกิด ภายหลังจากที่อาการกลับสู่ปกติแล้วอาจกลับไปให้การรักษาตามเดิมโดยอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

การผ่าตัด (Surgical procedures)

มีรายงานการสมานแผลบกพร่องในระหว่างการรักษาด้วยยาซุนิทินิบ เพื่อเป็นการป้องกันไว้ก่อน จึงแนะนำให้หยุดการใช้ยาซุนิทินิบไว้ชั่วคราวในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดใหญ่ ประสบการณ์ทางคลินิกเกี่ยวกับระยะเวลาที่จะกลับมาเริ่มรักษาด้วยยาซุนิทินิบต่อหลังจากการผ่าตัดใหญ่ยังมีจำกัด ดังนั้นการตัดสินใจกลับมาเริ่มรักษาด้วยยาซุนิทินิบต่อนั้นควรขึ้นอยู่กับการคาดคะเนทางคลินิกถึงการฟื้นตัวจากการผ่าตัดของผู้ป่วย

การตายของกระดูกขากรรไกร (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

พบการรายงานของการเกิดการตายของกระดูกขากรรไกรในผู้ป่วยที่ได้รับยาซุนิทินิบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดอาการดังกล่าวนี้เกิดจากการได้รับยาบิสฟอสฟาเนต (biphosphanates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) มาก่อนหรือได้รับยานี้พร้อมกัน ซึ่งกรณีดังกล่าวนี้ถูกจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการตายของกระดูกขากรรไกร ดังนั้นควรระมัดระวังเมื่อได้รับซุนิทินิบพร้อมกันกับหรือต่อจากยาบิสฟอสฟาเนต (biphosphanates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การทำหัตถการในช่องปากที่ก่อให้เกิดแผล เป็นอีกปัจจัยที่ถูกจัดว่าเป็นความเสี่ยงที่ก่อให้เกิดการตายของกระดูกขากรรไกร ก่อนได้รับยาซุนิทินิบควรมีการตรวจฟันและการป้องกันทางทันตกรรมอย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาซุนิทินิบ และได้รับยาบิสฟอสฟาเนต (biphosphanates) สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อน หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงวิธีการต่าง ๆ ที่รุกรานฟัน

กลุ่มอาการมะเร็งถูกทำลาย (Tumor Lysis Syndrome, TLS)

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ TLS มักเป็นผู้ป่วยที่มีขนาดของเนื้องอกใหญ่ก่อนการรักษา ควรเฝ้าระวังติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างใกล้ชิดและให้การรักษาตามที่ระบุทางคลินิก

Necrotizing fasciitis

มีรายงาน Necrotizing fasciitis รวมถึงที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง ซึ่งพบได้น้อย แต่บางกรณีอันตรายถึงชีวิต ควรหยุดใช้ซุนิทินิบในผู้ป่วยที่เกิด Necrotizing fasciitis และเริ่มการรักษาที่เหมาะสมโดยทันที

เส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (Thrombotic microangiopathy)

พบภาวะเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก (Thrombotic microangiopathy, TMA) รวมไปถึงภาวะผื่นจ้ำเลือดจากเกล็ดเลือดน้อย (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) และกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic uremic syndrome, HUS) ที่บางครั้งสามารถนำไปสู่ภาวะไตวาย หรือมีอันตรายถึงแก่ชีวิต และมีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยซุนิทินิบเพียงชนิดเดียว และในผู้ป่วยที่ได้รับซุนิทินิบร่วมกับ bevacizumab ควรหยุดการรักษาด้วยซุนิทินิบในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ TMA พบว่าภาวะ TMA ที่เกิดจากยานี้สามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดใช้ยา

ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)

มีรายงานภาวะโปรตีนในปัสสาวะ และ nephrotic syndrome แนะนำให้ตรวจหาค่าปัสสาวะตั้งต้นไว้ และควรตรวจติดตามผู้ป่วยว่ามีภาวะโปรตีนในปัสสาวะเกิดขึ้นหรือแยลงหรือไม่ ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยอย่างเป็นทางการใช้ซุนิทินิบต่อไปในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในปัสสาวะขั้นปานกลางหรือรุนแรง ควรหยุดใช้ซุนิทินิบในผู้ป่วยที่เป็น nephrotic syndrome

ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

มีรายงานระดับกลูโคสในเลือดลดลง ซึ่งบางกรณีแสดงอาการทางคลินิกร่วมด้วย ระหว่างการรักษาด้วยซุนิทินิบ ควรตรวจระดับกลูโคสในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานเป็นประจำ เพื่อประเมินว่าจำเป็นต้องปรับขนาดยาการรักษาเบาหวานหรือไม่ เพื่อลดความเสี่ยงต่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาที่อาจเพิ่มความเข้มข้นของซุนิทินิบในพลาสมา

การให้ซุนิทินิบร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง เช่น คีโตโคนาโซล มีผลเพิ่มค่า C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ ของสารประกอบเชิงซ้อน (ซุนิทินิบ + เมตาบอไลต์หลัก) ขึ้น 49% และ 51% ตามลำดับ หลังจากให้ซุนิทินิบเพียงครั้งเดียว ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

การให้ซุนิทินิบร่วมกับยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงตัวอื่น ๆ (เช่น ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, grapefruit juice) อาจเพิ่มความเข้มข้นของซุนิทินิบ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาก่อนหน้านี้ อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาของซุนิทินิบลง

ยาที่อาจลดความเข้มข้นของซุนิทินิบในพลาสมา

การให้ซุนิทินิบร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampicin มีผลลดค่า C_{max} และ $AUC_{0-\infty}$ ของสารประกอบเชิงซ้อน (ซุนิทินิบ + เมตาบอไลต์หลัก) ลง 23% และ 46% ตามลำดับ หลังจากให้ซุนิทินิบเพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

การให้ซุนิทินิบร่วมกับยาในกลุ่มเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรงตัวอื่น ๆ (เช่น dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital หรือ Hypericum perforatum ที่รู้จักในชื่อ St. John's Wort) อาจลดความเข้มข้น

ของซุนิทิบ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนียวน้ำ หรือพิจารณาเลือกให้ยาร่วมที่ไม่มีหรือมีศักยภาพต่ำในการเหนียวน้ำเอนไซม์ CYP3A4 หากจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดของซุนิทิบขึ้น

ผลของอาหารที่มีต่อยา

น้ำเกรปฟรุตอาจเพิ่มความเข้มข้นของซุนิทิบในเลือด อาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของซุนิทิบ จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยาร่วมกับน้ำเกรปฟรุต

สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ไม่มีการศึกษาการใช้ซุนิทิบในสตรีมีครรภ์ ไม่ควรใช้ซุนิทิบในระหว่างตั้งครรภ์หรือหญิงที่ไม่ได้รับการคุมกำเนิดเพียงพอ ถ้าประโยชน์ที่อาจได้รับไม่มากกว่าความเสี่ยงที่เกิดกับทารกในครรภ์ หากใช้ซุนิทิบในระหว่างตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ขณะได้รับซุนิทิบ ผู้ป่วยควรได้รับรู้ถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะที่กำลังได้รับการรักษาด้วยซุนิทิบ

การเจริญพันธุ์

ภาวะการเจริญพันธุ์ของชายและหญิงลดลงได้ในขณะรักษาด้วยซุนิทิบ

สตรีให้นมบุตร

ซุนิทิบ และ/หรือเมตาบอไลต์ของยาถูกขับออกทางน้ำนมมหนู จึงไม่ควรให้นมบุตรขณะได้รับซุนิทิบ ถึงแม้จะยังไม่ทราบว่ายากถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ เนื่องจากยาโดยทั่วไปถูกขับออกทางน้ำนม และเพราะมีโอกาสเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ร้ายแรงต่อทารก จึงไม่ควรให้เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองระหว่างใช้ยาซุนิทิบ

อาการไม่พึงประสงค์

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: อาการเจ็บหน้าอก การลดลงของการสูดเลือดสู่หัวใจห้องล่างซ้าย การอุดตันหลอดเลือดดำ

ความดันโลหิตสูง อาการบวมที่หลอดเลือดขนาดเล็ก เส้นเลือดอุดตันที่ปอด ความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง

ระบบประสาทส่วนกลาง: หนาวสั่น ซึมเศร้า เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดลิ้น ปวดหัว นอนไม่หลับ ปวดปาก

ระบบผิวหนัง: ผื่นร่วง เกิดผื่นแดง ผื่นเปลี่ยนสี palmar-plantar erythrodysesthesia อาการคัน ผื่นหนังเปลี่ยนสี (สีเหลือง) ผื่นที่ผิวหนัง ผื่นหนังแห้งไวต่อแสงมากผิดปกติ

ระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม: อัลบูมินในเลือดลดลง แคลเซียมในเลือดลดลง แมกนีเซียมในเลือดลดลง ฟอสเฟตในเลือดลดลง โพแทสเซียมในเลือดลดลง โซเดียมในเลือดลดลง ภาวะน้ำตาลต่ำ ภาวะไทรอยด์ต่ำ แคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น น้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น โซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น กรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น

ระบบทางเดินอาหาร: อาการปวดท้อง เบื่ออาหาร ท้องผูก ท้องร่วง การรับรสผิดปกติ อาการอาหารไม่ย่อย ท้องอืด โรคกรดไหลย้อน ริดสีดวงทวาร อะไมเลสในเลือดเพิ่มขึ้น ไลเปสในเลือดเพิ่มขึ้น แผลในช่องปาก (รวมทั้งการเกิดเยื่อในช่องปากเปื่อย ปากแห้ง ปวดเหงือก เหงือกอักเสบ ลิ้นอักเสบ ไม่สบายปาก แผลที่ปาก เยื่อในช่องปากอักเสบ แผลที่ลิ้น) คลื่นไส้ ตับอ่อนอักเสบ อาเจียน น้ำหนักลด ปากแห้งอันเกิดจากต่อมน้ำลายไม่สามารถผลิตน้ำลาย

ระบบโลหิต: จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ที่ผิดปกติ (ลดลง) ซีโมโกลบินลดลง นิวโทรฟิลลดลง เกล็ดเลือดลดลง การตกเลือด (รวมถึง อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือด ไอเป็นเลือด อุจจาระมีสีดำ ภาวะเลือดออกระหว่างรอบเดือน) ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวลิวโคไซต์ (ลดลง)

ตับ: บิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้นทางอ้อม อัลคาไลน์ฟอสฟาเทสในเลือดเพิ่มขึ้น ALT ในเลือดเพิ่มขึ้น AST ในเลือดเพิ่มขึ้น บิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้น

ระบบกล้ามเนื้อและโครงร่าง: ปวดข้อ ปวดหลัง ครีเอตินีนฟอสฟาเทสในเลือดเพิ่มขึ้น ปวดแขนขา ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง

ระบบไต: ครีเอตินีนในเลือดเพิ่มขึ้น

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ หายใจลำบาก เลือดกำเดาไหล อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ โพรงจมูกอักเสบ ปวดบริเวณคอหอย การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน

อื่น ๆ: ไข้

อาการที่เกิดขึ้นน้อยแต่อาจทำให้เสียชีวิตได้: ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะ adrenocortical ไม่เพียงพอ ภาวะหลอดเลือดตีบตัน (รวมถึงอัมพาตชนิดสมองขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง อุบัติเหตุหลอดเลือดสมอง สมองขาดเลือดชั่วคราว) ภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ เลือดออกในสมอง อุ้งน้ำดีอักเสบ (ชนิดไม่มีก้อนนิ่ว) ผื่น erythema multiforme หลอดอาหารอักเสบ ผื่นคันทู่ (บางครั้งเกี่ยวข้องกับเนื้อร้ายและ / หรืออาการที่แย่ง) ภาวะติดเชื้ออย่างรุนแรงของ soft tissue (รวมถึงบริเวณ perineum) เลือดออกในทางเดินอาหาร ทางเดินอาหารทะลุ hemolytic uremic syndrome ตับล้มเหลว พิษต่อตับ ภาวะภูมิไวเกิน (รวมถึงการบวมใต้ชั้นผิวหนัง) ภาวะไทรอยด์เกิน หัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย อาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ neutropenic infection กระดูกขากรรไกรตาย ภาวะครรภ์เป็นพิษ (พบโปรตีนในปัสสาวะและความดันโลหิตสูงชนิดกลับคืนได้) QT interval ยาวขึ้น (ขึ้นอยู่กับขนาดยา) พบโปรตีนในปัสสาวะ เลือดออกในปอด pyoderma gangrenosum (รวมถึงเมื่อหยุดผลิตภัณฑ์แล้วอาการดีขึ้น) ไตล้มเหลว เลือดออกที่ทางเดินหายใจ ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ (อาจจะรุนแรง) ภาวะ reversible posterior leukoencephalopathy กล้ามเนื้ออ่อนแรง (รวม/ปราศจากไตล้มเหลวเฉียบพลัน) ชัก ติดเชื้อในเลือด ผื่นหนังติดเชื้อ (อาจจะรุนแรง) Stevens-Johnson syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, ไทรอยด์อักเสบ torsades de pointes, toxic epidermal necrolysis, เลือดออกที่ก้อนเนื้อ tumor lysis syndrome เลือดออกที่ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ (อาจจะรุนแรง) หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ ความผิดปกติของการสมานแผล

ผลต่อความสามารถในการขับถ่ายยาพิษ และการควบคุมเครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับถ่ายยาพิษและควบคุมเครื่องจักร ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำว่าอาจเกิดอาการมึนงงในระหว่างการรักษาด้วยซุนิทิบ

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ไม่มียาต้านฤทธิ์ (antidote) เฉพาะสำหรับการได้รับซุนิทิบเกินขนาด และการรักษาการได้รับยาเกินขนาดควรประกอบไปด้วยการให้การรักษาระดับประคองตามอาการ ถ้ามีข้อบ่งชี้ อาจจะกำจัดยาในส่วนของไม่ถูกดูดซึมโดยการทำให้อาเจียน หรือล้างท้อง

สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

แผงบลิสเตอร์ (Aluminium-OPA/Alu/PVC) ละ 7 แคปซูล บรรจุกล่องกระดาษละ 4 แผง

ขวดพลาสติกสีขาวชนิด High Density Polyethylene (HDPE) ปิดด้วยฝาสีขาวชนิด Polypropylene (PP) ละ 30 แคปซูล บรรจุ

กล่องกระดาษละ 1 ขวด

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต

REMEDICA LTD.

Limassol Industrial Estate, Building 10-Antineoplastic & Immunomodulating Products, Aharmon Street, Limassol, 3056,
Republic of Cyprus

ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท อินเทก้า (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2566

Product Name

INSUNITINIB

Name and Strength of Active Ingredient

Each hard capsule contains 12.5, 25, 37.5 or 50 mg sunitinib

Product Description

INSUNITINIB (12.5 MG): Capsules of size 4 with orange cap and orange body, printed with white ink “12.5 mg” on the body and containing yellow to orange granules

INSUNITINIB (25 MG): Capsules of size 3 with caramel cap and orange body, printed with white ink “25 mg” on the body and containing yellow to orange granules

INSUNITINIB (37.5 MG): Capsules of size 2 with yellow cap and yellow body, printed with black ink “37.5 mg” on the body and containing yellow to orange granules

INSUNITINIB (50 MG): Capsules of size 1 with caramel cap and caramel body, printed with white ink “50 mg” on the body and containing yellow to orange granules

List of excipientsCapsule content

Microcrystalline Cellulose, Mannitol, Croscarmellose Sodium, Povidone, Magnesium Stearate

Capsule shell

INSUNITINIB (12.5 MG): Gelatin, Red Iron Oxide, Titanium Dioxide

INSUNITINIB (25 MG): Gelatin, Black Iron Oxide, Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

INSUNITINIB (37.5 MG): Gelatin, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

INSUNITINIB (50 MG): Gelatin, Black Iron Oxide, Red Iron Oxide, Yellow Iron Oxide, Titanium Dioxide

Pharmacodynamic/ PharmacokineticsPharmacodynamic properties

Sunitinib inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) that are implicated in tumor growth, pathologic angiogenesis and metastatic progression of cancer. Sunitinib was identified as an inhibitor of platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and PDGFR β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3), stem cell factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony stimulating factor receptor Type 1 (CSF-1R), and the glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET). Sunitinib inhibition of the activity of these RTKs has been demonstrated in biochemical and cellular assays, and inhibition of function has been demonstrated in cell proliferation assays. The primary metabolite exhibits similar potency compared to sunitinib in biochemical and cellular assays.

Sunitinib inhibited the phosphorylation of multiple RTKs (PDGFR β , VEGFR2, KIT) in tumor xenografts expressing RTK targets *in vivo* and demonstrated inhibition of tumor growth or tumor regression, and/ or inhibited in metastases in some experimental models of cancer. Sunitinib demonstrated the ability to inhibit growth of tumor cells expressing dysregulated target RTKs (PDGFR, RET, or KIT) *in vitro* and to inhibit PDGFR β - and VEGFR2-dependent tumor angiogenesis *in vivo*.

Pharmacokinetic properties

Absorption

Maximum plasma concentrations (C_{max}) are generally observed from 6 to 12 hours (t_{max}) following oral administration. Food has no effect on the bioavailability of sunitinib.

Distribution

Binding of sunitinib and its primary active metabolite to human plasma protein *in vitro* was 95% and 90%, respectively, with no apparent concentration dependence in the range of 100-400 ng/mL. The apparent volume of distribution (V_d/F) for sunitinib was large (2230 L), indicating distribution into the tissues. In the dosing range of 25-100 mg, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and C_{max} increased proportionately with dose.

Metabolism

The calculated *in vitro* K_i values for all CYP isoforms tested (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, and CYP4A9/11) indicated that sunitinib and its primary active metabolite are unlikely to have any clinically relevant drug-drug interactions with drugs that may be metabolized by these enzymes.

In-vitro studies indicate that sunitinib neither induces nor inhibits major CYP enzymes, including CYP3A4.

Sunitinib is metabolized primarily by the cytochrome P450 enzyme, CYP3A4, to produce its primary active metabolite, which is further metabolized by CYP3A4. The primary active metabolite comprises 23% to 37% of the total exposure.

Elimination

Excretion is primarily via feces (61%) with renal elimination of drug and metabolites accounting for 16% of the administered dose. Sunitinib and its primary active metabolite were the major drug-related compounds identified in plasma, urine, and feces, representing 91.5%, 86.4%, and 73.8% of radioactivity in pooled samples, respectively. Minor metabolites were identified in urine and feces, but generally were not found in plasma. Total oral clearance (CL/F) ranged from 34-62 L/hr with an inter-patient variability of 40%. Following administration of a single oral dose in healthy volunteers, the terminal half-lives of sunitinib and its primary active desethyl metabolite were approximately 40-60 hours and 80-110 hours, respectively.

Indications

Sunitinib is indicated for the treatment of gastrointestinal stromal tumour (GIST) after failure of imatinib mesylate treatment due to resistance or intolerance.

Sunitinib is indicated for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (MRCC).

Sunitinib is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression.

Recommended Dose and Mode of Administration

For GIST and MRCC, the recommended dose of sunitinib is 50 mg taken orally once daily for 4 consecutive weeks, followed by a 2-week off period (Schedule 4/2) to comprise a complete cycle of 6 weeks.

For pNET, the recommended dose of sunitinib is 37.5 mg taken orally once daily without a scheduled rest period.

Sunitinib may be taken with or without food.

If a dose is missed, the patient should not be given an additional dose. The patient should take the usual prescribed dose on the following day.

Dose modifications

Safety and tolerability

For GIST and MRCC, dose modifications in 12.5 mg increments or decrements may be applied based on individual safety and tolerability up to 75 mg or down to 25 mg.

For pNET, dose modification in 12.5 mg increments or decrements may be applied based on individual safety and tolerability. The maximum dose is 50 mg daily.

Dose interruptions may be required based on individual safety and tolerability.

CYP3A4 inhibitors/inducers

Co-administration of sunitinib with strong CYP3A4 inducers such as rifampin, should be avoided. If this is not possible, the dose of sunitinib may need to be increased in 12.5 mg increments to a maximum of 87.5 mg (GIST and MRCC) or 62.5 mg (pNET) daily, based on careful monitoring of tolerability.

Co-administration of sunitinib with strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, should be avoided. If this is not possible, the dose of sunitinib may need to be reduced in 12.5 mg decrements to a minimum of 37.5 mg (GIST and MRCC) or 25 mg (pNET) daily.

Selection of an alternative concomitant medication with no or minimal potential to induce or inhibit CYP3A4 is recommended.

Use in Pediatrics

The safety and efficacy of sunitinib in pediatric patients have not been established.

Use in the Elderly

Dose adjustments are not required in elderly patients. No significant differences in safety or efficacy were observed between younger and older patients.

Hepatic Insufficiency

No dose adjustment is necessary when administering sunitinib to patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. Sunitinib was not studied in subjects with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment.

Renal Insufficiency

No starting dose adjustment is required when administering sunitinib to patients with renal impairment (mild-severe) or with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis. Subsequent dose adjustments should be based on individual safety and tolerability.

Contraindication

Use of sunitinib is contraindicated in patients with hypersensitivity to sunitinib or to any of the excipients.

Warnings and Precautions

Skin and tissue

Skin discoloration, possibly due to the active substance color (yellow) was a very common adverse reaction. Patients should be advised that depigmentation of the hair or skin may also occur during

treatment with sunitinib. Other possible dermatological effects may include dryness, thickness or cracking of the skin, blisters, or occasional rash on the palms of the hands and soles of the feet.

The above reactions were not cumulative, were typically reversible, and generally did not result in treatment discontinuation.

Severe cutaneous reactions have been reported, including cases of erythema multiforme (EM) and cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome (SJS), some of which were fatal. If signs or symptoms of SJS or EM (e.g., progressive skin rash often with blisters or mucosal lesions) are present, sunitinib treatment should be discontinued. If the diagnosis of SJS is confirmed, treatment must not be re-started. In some cases of suspected EM, patients tolerated the reintroduction of sunitinib therapy at a lower dose after resolution of the reaction; some of these patients also received concomitant treatment with corticosteroids or antihistamines.

Hemorrhagic events

Hemorrhagic events have included gastrointestinal (GI), respiratory, tumor, urinary tract and brain hemorrhages.

Routine assessment of bleeding events should include complete blood counts and physical examination.

Gastrointestinal tract

Serious, sometimes fatal GI complications including GI perforation, have occurred in subjects with intra-abdominal malignancies treated with sunitinib.

Gastrointestinal events

Nausea, diarrhea, stomatitis, dyspepsia, and vomiting were the most commonly reported treatment-related GI events. Supportive care for GI adverse reactions requiring treatment may include anti-emetic or anti-diarrheal medication.

Pancreatitis

Increases in serum lipase and amylase were observed in subjects with various solid tumors who received sunitinib. Increases in lipase levels were transient and were generally not accompanied by signs or symptoms of pancreatitis in subjects with various solid tumors. If symptoms of pancreatitis are present, patients should have sunitinib discontinued and be provided with appropriate supportive care.

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity has been observed in patients treated with sunitinib. Cases of hepatic failure, some with a fatal outcome, were observed in < 1% of solid tumor patients treated with sunitinib. Monitor liver function tests (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], bilirubin levels) before initiation of treatment, during each cycle of treatment, and as clinically indicated. Sunitinib should be interrupted for Grade 3 or 4 hepatic-related adverse events and discontinued if there is no resolution.

Hematological

Decreased absolute neutrophil counts and decreased platelet counts were reported in association with sunitinib. Such events were not cumulative, were typically reversible and generally did not result in treatment discontinuation. In addition, some cases of fatal hemorrhage associated with thrombocytopenia were reported.

Complete blood counts should be performed at the beginning of each treatment cycle for patients receiving treatment with sunitinib.

Cardiovascular

Cardiovascular events, including heart failure, cardiomyopathy, myocardial ischaemia and myocardial infarction, some of which were fatal, have been reported in patients treated with sunitinib. Use sunitinib with caution in patients who are at risk for, or who have a history of, these events.

Subjects who presented with cardiac events, such as myocardial infarction (including severe/unstable angina, coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic CHF, cerebrovascular accident or transient ischaemic attack, or pulmonary embolism within 12 months prior to sunitinib administration, were excluded from all sunitinib clinical studies. It is unknown whether patients with these concomitant conditions may be at a higher risk of developing drug-related left ventricular dysfunction. Physicians are advised to weigh this risk against the potential benefits of the drug. These patients should be carefully monitored for clinical signs and symptoms of CHF while receiving sunitinib. Baseline and periodic evaluations of LVEF should also be considered while the patient is receiving sunitinib. In patients without cardiac risk factors, a baseline evaluation of ejection fraction should be considered.

In the presence of clinical manifestations of CHF, discontinuation of sunitinib is recommended. The dose of sunitinib should be interrupted and/or reduced in patients without clinical evidence of CHF but with an ejection fraction < 50% and > 20% below baseline.

QT interval prolongation

At approximately twice the therapeutic concentrations, sunitinib has been shown to prolong the QTcF (Fridericia's correction) interval. There were no patients with greater than Grade 2 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE) QT/QTc interval prolongation. QT interval prolongation may lead to an increased risk for ventricular arrhythmias including torsade de pointes. Torsade de pointes has been observed in <0.1% of sunitinib-exposed patients. Sunitinib should be used with caution in patients with a known history of QT interval prolongation, patients who are taking antiarrhythmics, or patients with relevant pre-existing cardiac disease, bradycardia, or electrolyte disturbances. Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors, which may increase sunitinib plasma concentrations, should be used with caution and the dose of sunitinib reduced.

Hypertension

Hypertension has been reported in association with sunitinib, including severe hypertension (> 200 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic). Patients should be screened for hypertension and controlled as appropriate. Temporary suspension is recommended in patients with severe hypertension that is not controlled with medical management. Treatment may be resumed once hypertension is appropriately controlled.

Thyroid dysfunction

Baseline laboratory measurement of thyroid function is recommended and patients with hypothyroidism or hyperthyroidism should be treated as per standard medical practice prior to the start of sunitinib treatment. All patients should be observed closely for signs and symptoms of thyroid dysfunction on sunitinib treatment. Patients with signs and/or symptoms suggestive of thyroid dysfunction should have laboratory monitoring of thyroid function performed and be treated as per standard medical practice.

Seizures

Seizures have been reported. Patients with seizures and signs/symptoms consistent with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), such as hypertension, headache, decreased alertness, altered mental functioning and visual loss, including cortical blindness, should be

controlled with medical management including control of hypertension. Temporary suspension of sunitinib is recommended; following resolution, treatment may be resumed at the discretion of the treating physician.

Surgical procedures

Cases of impaired wound healing have been reported during sunitinib therapy. Temporary interruption of sunitinib therapy is recommended for precautionary reasons in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of therapy following major surgical intervention. Therefore, the decision to resume sunitinib therapy following a major surgical intervention should be based upon clinical judgment of recovery from surgery.

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

Cases of ONJ have been reported in patients treated with sunitinib. The majority of cases occurred in patients who had received prior or concomitant treatment with intravenous (IV) bisphosphonates, for which ONJ is an identified risk. Caution should therefore be exercised when sunitinib and IV bisphosphonates are used either simultaneously or sequentially.

Invasive dental procedures are also an identified risk factor for ONJ. Prior to treatment with sunitinib, a dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered. In patients being treated with sunitinib, who have previously received or are receiving IV bisphosphonates, invasive dental procedures should be avoided, if possible.

Tumour lysis syndrome (TLS)

Patients generally at risk of TLS are those with high tumor burden prior to treatment. These patients should be monitored closely and treated as clinically indicated.

Necrotizing fasciitis

Rare cases of necrotizing fasciitis, including of the perineum, sometimes fatal, have been reported. Sunitinib therapy should be discontinued in patients who develop necrotizing fasciitis, and appropriate treatment should be promptly initiated.

Thrombotic microangiopathy

Thrombotic microangiopathy (TMA), including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS), sometimes leading to renal failure or a fatal outcome, has been reported from use of sunitinib as monotherapy and in combination with bevacizumab. Discontinue sunitinib in patients developing TMA. Reversal of the effects of TMA has been observed after treatment discontinuation.

Proteinuria

Cases of proteinuria and nephrotic syndrome have been reported. Baseline urinalysis is recommended, and patients should be monitored for the development or worsening of proteinuria. The safety of continued sunitinib treatment in patients with moderate to severe proteinuria has not been systematically evaluated. Discontinue sunitinib in patients with nephrotic syndrome.

Hypoglycemia

Decreases in blood glucose, in some cases clinically symptomatic, have been reported during sunitinib treatment. Blood glucose levels in diabetic patients should be checked regularly in order to assess if anti-diabetic drug dosage needs to be adjusted to minimize the risk of hypoglycemia.

Interactions with Other Medicaments

Drugs that may increase sunitinib plasma concentrations

Concomitant administration of sunitinib with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted

in an increase of the complex [sunitinib + primary active metabolite] maximum concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC_{0-∞}) values of 49% and 51%, respectively.

Administration of sunitinib with strong inhibitors of the CYP3A4 (e.g., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, grapefruit juice) may increase sunitinib concentrations. Concomitant administration with inhibitors should therefore be avoided, or the selection of an alternate concomitant medication with no or minimal potential to inhibit CYP3A4 should be considered. If this is not possible, the dosage of sunitinib may need to be reduced.

Drugs that may decrease sunitinib plasma concentrations

Concomitant use of sunitinib with the CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a reduction of the complex [sunitinib + primary active metabolite] C_{max} and AUC_{0-∞} values of 23% and 46%, respectively.

Administration of sunitinib with strong inducers of the CYP3A4 family (e.g., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital or Hypericum perforatum also known as St. John's Wort) may decrease sunitinib concentrations. Concomitant administration with inducers should therefore be avoided, or selection of an alternate concomitant medication with no or minimal potential to induce CYP3A4 should be considered. If this is not possible, the dosage of sunitinib may need to be increased.

Food Interactions

Grapefruit juice may increase the levels/ effects of sunitinib. Food has no effect on the bioavailability of sunitinib. Avoid grapefruit juice.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

There are no studies in pregnant women using sunitinib. Sunitinib should not be used during pregnancy or in any woman not employing adequate contraception unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. If sunitinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving sunitinib, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of child-bearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with sunitinib.

Fertility

Male and female fertility may be compromised by treatment with sunitinib.

Lactation

Sunitinib and/ or its metabolites are excreted in rat milk. It is not known whether sunitinib or its primary active metabolite are excreted in human milk. Because drugs are commonly excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, women should not breast-feed while taking sunitinib.

Undesirable Effects

Cardiovascular: Chest pain, decreased left ventricular ejection fraction, deep vein thrombosis, hypertension, peripheral edema, pulmonary embolism, severe hypertension

Central nervous system: Chills, depression, dizziness, fatigue, glossalgia, headache, insomnia, mouth pain

Dermatologic: Alopecia, erythema, hair discoloration, palmar-plantar erythrodysesthesia, pruritus, skin discoloration (yellow color), skin rash, xeroderma

Endocrine & metabolic: Decreased serum albumin, decreased serum calcium, decreased serum magnesium, decreased serum phosphate, decreased serum potassium, decreased serum sodium, hypoglycemia, hypothyroidism, increased serum calcium, increased serum glucose,

increased serum potassium, increased serum sodium, increased uric acid

Gastrointestinal: Abdominal pain, anorexia, constipation, diarrhea, dysgeusia, dyspepsia, flatulence, gastroesophageal reflux disease, hemorrhoids, increased serum amylase, increased serum lipase, mucositis (includes aphthous stomatitis, dry mucous membranes, gingival pain, gingivitis, glossitis, oral discomfort, oral mucosal ulcer, stomatitis, tongue ulceration), nausea, pancreatitis, vomiting, weight loss, xerostomia

Hematologic & oncologic: Abnormal absolute lymphocyte count (decreased), decreased hemoglobin, decreased neutrophils, decreased platelet count, hemorrhage (includes hematemesis, hematochezia, hematoma, hemoptysis, melena, metrorrhagia), leukocyte disorder (decreased leukocytes)

Hepatic: Increased indirect serum bilirubin, increased serum alkaline phosphatase, increased serum ALT, increased serum AST, increased serum bilirubin

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia, back pain, increased creatinine phosphokinase, limb pain, myalgia, weakness

Renal: Increased serum creatinine

Respiratory: Cough, dyspnea, epistaxis, flu-like symptoms, nasopharyngitis, oropharyngeal pain, upper respiratory tract infection

Miscellaneous: Fever

Rare but important or life-threatening: Acute renal failure, adrenocortical insufficiency, arterial thrombosis (includes cerebral infarction, cerebrovascular accident, transient ischemic attack), cardiac failure, cardiomyopathy, cerebral hemorrhage, cholecystitis (particularly acalculous), erythema multiforme, esophagitis, fistula (sometimes associated with tumor necrosis and/ or regression), fulminant necrotizing fasciitis (including of the perineum), gastrointestinal hemorrhage, gastrointestinal perforation, hemolytic uremic syndrome, hepatic failure, hepatotoxicity, hypersensitivity (includes angioedema), hyperthyroidism, ischemic heart disease, myocardial infarction, nephrotic syndrome, neutropenic infection, osteonecrosis of the jaw, preeclampsia (proteinuria and reversible hypertension), prolonged QT interval on ECG (dose dependent), proteinuria, pulmonary hemorrhage, pyoderma gangrenosum (including positive dechallenges), renal insufficiency, respiratory tract hemorrhage, respiratory tract infection (may be serious), reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, rhabdomyolysis (with/without acute renal failure), seizure, sepsis, skin infection (may be serious), Stevens-Johnson syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, thyroiditis, torsades de pointes, toxic epidermal necrolysis, tumor hemorrhage, tumor lysis syndrome, urinary tract hemorrhage, urinary tract infection (may be serious), ventricular arrhythmia, wound healing impairment

Effects on Ability to Drive and Use Machine

No studies on the effects on the ability to drive or operate machinery have been performed. Patients should be advised that they may experience dizziness during treatment with sunitinib.

Overdose and Treatment

There is no specific antidote for overdose with sunitinib and treatment of overdose should consist of general supportive measures. If indicated, elimination of unabsorbed drug may be achieved by emesis or gastric lavage.

Storage Condition

Store below 30°C.

Dosage Forms and Packaging Available

7 hard capsules packed in Aluminium-OPA/Alu/PVC blister and 4 blisters packed in one box.

30 hard capsules packed in High Density Polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene (PP) screw cap closure and 1 bottle packed in one box.

Name and Address of Manufacturer

REMEDICA LTD.

Limassol Industrial Estate, Building 10-Antineoplastic & Immunomodulating Products,
Aharnon Street, Limassol, 3056, Republic of Cyprus

Name and Address of Importer

Intega (Thailand) Co., Ltd.

Bangkok, Thailand

Date of Revision of Package Insert

November 2023