https://nhathuocngocanh.com/

DRAFT 2014-05-07 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

PMR 81968403 (93/02)
Pantone: 2718. 1255.
TAUZN 16990

11961

BAYER

Nexavar® 200mg
film-coated tablets

200 mg

sorafenib (as tosylate)

Open here

For oral use.
Read enclosed leaflet before use.
Each tablet contains 200 mg Sorafenib (as tosylate).

60 film-coated tablets

℞ Thuốc bán theo đơn

Nexavar® 200mg film-coated tablets

Medicinal product subject to medical prescription.
Keep medicament out of reach of children.

SĐK
Mỗi viên có chứa 200 mg Sorafenib (dạng tosylate)
Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim
Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30°C
Số lô SX, NSX, HD: xin xem phần 'LOT', 'MFD' và 'EXP' trên bao bì
Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định, Các thông tin khác: đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
SX tại: **Bayer Pharma AG**, D-51368 Leverkusen, CHLB Đức
DNNK: Công ty cổ phần dược liệu TW2, TP Hồ Chi Minh

EXP
LOT
MFD

Nexavar® 200mg
film-coated tablets

Nexavar® 200mg
film-coated tablets

BAYER

Nexavar® 200mg
film-coated tablets

200 mg

sorafenib (as tosylate)

Open here

For oral use.
Read enclosed leaflet before use.
Each tablet contains 200 mg Sorafenib (as tosylate).

60 film-coated tablets

℞ Thuốc bán theo đơn

Nexavar® 200mg film-coated tablets

Medicinal product subject to medical prescription.
Keep medicament out of reach of children.

Bayer

Manufacturing site
Bayer Pharma AG
D-51368 Leverkusen, Germany

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 17/12/2015

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

13/92

DRAFT 2014-05-07 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

https://nhathuocngocanh.com/

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

PMR 81968888 (93/02) Pantone: Schwarz
Z.-Nr. 17394 (FPL 172) (215,8 mm = 98,09%)

DRAFT 2014-05-07 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

Charge
Batch

LOT:

Verfalldatum
Expiry date

EXP:

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

Nexavar® 200mg
film-coated tablets
Sorafenib Tosylate
Bayer Pharma AG, Germany

EXP: LOT: 81968888

DRAFT 2014-05-07 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

https://nhathuocngocanh.com/

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

R_x *Thuốc bán theo đơn*

Nexavar®

Viên nén bao phim chứa 200 mg sorafenib

Bayer Pharma AG

Thành phần

Hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim có chứa 200 mg sorafenib (274 mg sorafenib tosylate)

Tá dược: Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, hypromellose (5cP), sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, macrogol 3350, titanium dioxide, oxide sắt đỏ.

Mô tả sản phẩm

Viên nén bao phim dùng đường uống, hình tròn, màu đỏ, hai mặt lồi có đường kính 10 mm, nặng 350mg.

Khắc chữ

Một mặt: khắc hình chữ thập Bayer, một mặt khắc "200"

Chỉ định

Điều trị bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển.

Điều trị bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô gan.

Điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã thất bại điều trị với iod phóng xạ

Liều lượng và cách dùng

Liều khuyên dùng

Liều khuyên dùng hàng ngày của sorafenib là 400 mg (2 viên x 200 mg) một lần, uống 2 lần một ngày, có thể uống không kèm thức ăn hoặc uống cùng bữa ăn có tỉ lệ mỡ thấp hoặc vừa.

Cách dùng

Thuốc viên dùng theo đường uống: Nuốt viên thuốc kèm theo một ít nước.

Thời gian điều trị

Cần điều trị liên tục cho đến khi bệnh nhân không còn nhận được những lợi ích lâm sàng từ liệu pháp này hoặc đến khi xuất hiện các độc tính không chấp nhận được.

Dò liều, chỉnh liều, những khuyên dùng đặc biệt

Giảm liều đối với bệnh nhân bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển và ung thư tế bào biểu mô gan

Khi nghi ngờ xảy ra tác dụng ngoại ý của thuốc có thể cần dừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều dùng của sorafenib. Khi cần thiết phải giảm liều trong quá trình điều trị bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển và ung thư tế bào biểu mô gan, liều sorafenib nên giảm xuống 2 viên 200mg uống ngày 1 lần (xem mục Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Sự thay đổi của liều khuyên dùng cho sự xuất hiện độc tính trên da được thể hiện tại bảng 0.

Bảng 0: Bảng gợi ý điều chỉnh liều khuyên dùng khi xuất hiện độc tính trên da bệnh nhân ung thư tế bào hiểu mô gan và bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận

Mức độ	Xuất hiện	Điều chỉnh liều dùng sorafenib
Mức độ 1	Bất cứ lúc nào	Ngay lập tức điều trị bằng các *biện pháp hỗ trợ* và duy trì điều trị sorafenib.
Mức độ 2	Lần đầu	Ngay lập tức điều trị bằng các *biện pháp hỗ trợ* và cân nhắc giảm liều điều trị với sorafenib xuống 400 mg/ngày trong 28 ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

Mức độ	Xuất hiện	Điều chỉnh liều dùng sorafenib
		• Nếu độc tính hồi phục trở lại độ 0-1 sau khi giảm liều, thì tăng liều điều trị theo mức liều khuyên dùng sau 28 ngày. Nếu độc tính không hồi phục về độ 0-1 mặc dù đã giảm liều, ngưng dùng sorafenib trong thời gian 7 ngày cho đến khi độc tính hồi phục về độ 0-1. • Khi trở lại điều trị sau khi ngưng dùng thuốc, duy trì liều điều trị sorafenib 400mg/ngày trong 28 ngày. • Nếu độc tính duy trì ở độ 0-1 khi giảm liều dùng, tăng liều sorafenib theo mức liều khuyên dùng sau 28 ngày.
	Lần 2 hoặc 3	Cũng như khi xuất hiện lần đầu, cùng với việc giảm liều Sorafenib, liều duy trì điều trị giảm xuống mức 400 mg/ngày.
	Lần 4	Cần quyết định ngưng điều trị sorafenib dựa trên đánh giá lâm sàng và sự lựa chọn của bệnh nhân.
Mức độ 3	Lần đầu	Ngay lập tức điều trị bằng các *biện pháp hỗ trợ* và tạm ngưng điều trị với sorafenib trong ít nhất 7 ngày cho đến khi độc tính hồi phục về độ 0-1. • Khi trở lại điều trị sau khi ngưng dùng thuốc, duy trì liều điều trị sorafenib 400mg/ngày trong 28 ngày. • Nếu độc tính duy trì ở độ 0-1 khi giảm liều dùng, tăng liều sorafenib theo mức liều khuyên dùng sau 28 ngày.
	Lần 2	Cũng như khi xuất hiện lần đầu, cùng với việc giảm liều Sorafenib, liều duy trì điều trị giảm xuống mức 400 mg/ngày.
	Lần 3	Cần quyết định ngưng điều trị sorafenib dựa trên đánh giá lâm sàng và sự lựa chọn của bệnh nhân.

Giảm liều đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa
Việc giám sát các tác dụng ngoại ý nghi ngờ của thuốc có thể yêu cầu việc ngừng thuốc tạm thời và/ hoặc giảm liều điều trị của sorafenib.
Khi thấy cần thiết phải giảm liều trong quá trình điều trị ung thư biểu mô giáp trạng biệt hóa, liều sorafenib có thể giảm xuống còn 600mg chia hai lần mỗi ngày (hai viên 200mg và một viên 200mg cách nhau 12 giờ)
Nếu cần thiết phải giảm liều nữa, có thể giảm liều sorafenib xuống còn 1 viên 200mg hai lần mỗi ngày, sau đó giảm xuống còn một viên 200mg mỗi ngày. Sau khi có sự cải thiện của các tác dụng ngoại ý không liên quan đến huyết học, có thể tăng liều sorafenib.

Bảng 1: Mức độ giảm liều gợi ý cho những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa

Mức độ	Liều Sorafenib	
0	800mg một ngày	(400 mg hai lần mỗi ngày, tương đương 2 viên hai lần mỗi ngày)
-1	600mg một ngày	(400 mg and 200mg cách nhau 12 giờ, tương đương 2 viên và 1 viên uống cách nhau 12 giờ – liều nào dùng trước cũng được)
-2	400mg một ngày	(200 mg hai lần mỗi ngày, tương đương 1 viên hai lần mỗi ngày)
-3	200mg daily dose	(200 mg một lần mỗi ngày, tương đương 1 viên mỗi ngày)

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 2: Bảng gợi ý điều chỉnh liều khuyên dùng khi xuất hiện độc tính trên da trên bệnh nhân ung thư biểu mô giáp trạng biệt hóa		
Mức độ	Xuất hiện	Điều chỉnh liều sorafenib*
Độ 1	Bất cứ lúc nào	Ngay lập tức sử dụng các biện pháp hỗ trợ và tiếp tục điều trị với sorafenib
Độ 2	Lần đầu tiên	Ngay lập tức sử dụng các biện pháp hỗ trợ và cân nhắc giảm liều sorafenib xuống 600mg mỗi ngày (400mg và 200mg mỗi lần uống cách nhau 12 giờ). Nếu không cải thiện, xem liều điều chỉnh phía dưới
	Không cải thiện trong vòng 7 ngày hoặc xuất hiện lần thứ hai	Ngừng dùng sorafenib cho tới khi độc tính trở về độ 0-1. Khi sorafenib được dùng lại, giảm liều xuống một mức độ liều.
	Lần thứ ba	Ngừng dùng sorafenib cho đến khi độc tính trở về độ 0-1. Khi sorafenib được dùng lại, giảm liều xuống hai mức độ liều
	Lần thứ tư	Ngừng hẳn sorafenib
Độ 3	Lần đầu	Ngừng dùng sorafenib cho tới khi độc tính trở về độ 0-1. Khi sorafenib được dùng lại, giảm liều xuống một mức độ liều
	Lần hai	Ngừng sorafenib cho tới khi độc tính trở về độ 0-1. Khi sorafenib được dùng lại, giảm liều xuống hai mức độ liều.
	Lần ba	Ngừng hẳn sorafenib

*Với những bệnh nhân xuất hiện độc tính trên da ở mức độ 2 hoặc 3, phải yêu cầu giảm liều, có thể tăng liều sorafenib trở lại sau ít nhất 28 ngày điều trị trên liều đã giảm của sorafenib nếu độc tính trên da trở về độ 0-1.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em:

Không có số liệu về an toàn và hiệu quả của sorafenib đối với nhóm bệnh nhân nhi.

Người già (trên 65 tuổi), giới tính và cân nặng

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng đối với yếu tố tuổi tác (trên 65 tuổi), giới tính hoặc cân nặng.

Suy gan

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng với bệnh nhân suy gan ở mức độ Child-Pugh A hoặc B. Chưa có nghiên cứu về sử dụng sorafenib ở những bệnh nhân suy gan Child-Pugh C (Xem mục Đặc tính dược lý - Nhóm bệnh nhân đặc biệt - Suy gan).

Suy thận

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng đối với những bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa, nặng mà chưa phải lọc máu.Chưa có nghiên cứu về sử dụng sorafenib ở những bệnh nhân suy thận đã có lọc máu (Xem mục đặc tính dược lực học - Nhóm bệnh nhân đặc biệt - Suy thận).

Nên theo dõi cân bằng nước và điện giải ở các bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận.

Chống chỉ định

Không dùng Nexavar® cho những bệnh nhân quá mẫn với sorafenib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

https://nhathuocngocanh.com/

Cảnh báo và thận trọng

Có thai

Phụ nữ tránh có thai trong khi điều trị với sorafenib.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần phải được thông báo cho biết về khả năng có hại của sorafenib với bào thai, bao gồm dị dạng thai nhi (sinh quái thai), làm chậm phát triển và gây thai chết lưu (gây độc cho phôi thai).

Không sử dụng sorafenib khi đang có thai. Khi kê đơn cần phải cân nhắc nếu lợi ích mang lại nhiều hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Ngừng cho con bú khi điều trị với sorafenib.

(Xem phần Có thai và cho con bú và phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng)

Độc tính trên da: phản ứng trên da tay và chân (chứng đỏ da lòng bàn tay-bàn chân) và phát ban, những triệu chứng này chính là những phản ứng phụ thông thường nhất của sorafenib. Phát ban và những phản ứng trên da tay và chân thường là CTCAE độ 1 và 2 (Tiêu chí đánh giá các độc tính phổ biến của Viện Ung thư Quốc gia) và nhìn chung thường xuất hiện trong 6 tuần đầu điều trị sorafenib.

Điều trị độc tính trên da có thể sử dụng các loại thuốc bôi tại chỗ nhằm làm giảm triệu chứng, ngưng điều trị tạm thời và/hoặc thay đổi liều dùng sorafenib, hoặc đối với những trường hợp nặng hoặc kéo dài dai dẳng, nên ngừng sử dụng sorafenib (xem phần Các tác dụng không mong muốn).

Tăng huyết áp: Gia tăng tỷ lệ tăng huyết áp đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng sorafenib. Tăng huyết áp có thể ở mức độ nhẹ và vừa, xuất hiện sớm ở giai đoạn đầu và dễ dàng điều trị bằng liệu pháp chống tăng huyết áp chuẩn. Trường hợp cần thiết cần theo dõi và điều trị tăng huyết áp thường xuyên theo tiêu chuẩn thực hành lâm sàng. Trong các trường hợp cao huyết áp nặng hoặc kéo dài dai dẳng nên chấm dứt sử dụng sorafenib (xem mục các tác dụng không mong muốn).

Xuất huyết: Tăng nguy cơ chảy máu có thể xuất hiện trong quá trình điều trị với sorafenib. Sự xuất hiện chảy máu trầm trọng thường hiếm xảy ra. Nên chấm dứt sử dụng sorafenib (xem phần Các tác dụng không mong muốn) đối với bất kỳ trường hợp chảy máu nào phải can thiệp bằng các biện pháp y tế. Do nguy cơ về chảy máu có thể xảy ra, sự thâm nhiễm khí quản, phế quản và thực quản nên được điều trị tại chỗ trước khi dùng sorafenib trên những bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa.

Warfarin: Chảy máu bất thường hoặc gia tăng tỉ số INR đã được báo cáo ở một số bệnh nhân sử dụng warfarin đồng thời với sorafenib. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này để xác định sự thay đổi thời gian prothrombin, INR và hiện tượng chảy máu lâm sàng (xem phần Các tác dụng không mong muốn).

Những biến chứng trong giai đoạn lành vết thương: Chưa có nghiên cứu chính thức được tiến hành về tác dụng của sorafenib trong thời gian lành vết thương. Ở những bệnh nhân đang trong giai đoạn phẫu thuật, nên tạm thời ngừng sử dụng sorafenib vì những lý do cẩn trọng. Có ít kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng lại liệu pháp điều trị này sau thời gian phẫu thuật. Do đó, khi quyết định sử dụng lại sorafenib sau khi tiến hành phẫu thuật cần dựa trên những đánh giá lâm sàng phù hợp với giai đoạn lành vết thương.

Thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim: Trong nghiên cứu 11213, tỷ lệ bệnh thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim cần điều trị ở nhóm điều trị với sorafenib (4,9%) cao hơn so với nhóm giả dược (0,4%). Trong nghiên cứu 100554, tỷ lệ bệnh thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim cần điều trị ở nhóm điều trị với sorafenib (2,7%) cao hơn so với nhóm giả dược (1,3%). Những bệnh nhân mắc chứng động mạch vành không ổn định hoặc bị nhồi máu cơ tim trong thời gian gần đây không được chọn tham gia trong những nghiên cứu trên.

Nên cân nhắc ngừng sử dụng tạm thời hoặc vĩnh viễn sorafenib đối với những bệnh nhân tiến triển thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim (xem phần Các tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược lý học - Hiệu quả lâm sàng).

Kéo dài khoảng QT

NEXAVAR cho thấy kéo dài khoảng QT/QTc (xem phần Đặc tính dược lý học:- Đặc tính dược lực học), điều này có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ nhịp nhanh thất. Sử dụng sorafenib thận

https://nhathuocngocanh.com/

trọng ở bệnh nhân có hay tiến triển kéo dài QTc, như những bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh, các bệnh nhân đã điều trị với anthracycline tích lũy liều cao, những bệnh nhân điều trị với nhiều thuốc chống nhịp nhanh hay các thuốc có thể kéo dài QT, và những bệnh nhân rối loạn điện giải như giảm kali máu, canxi máu hay giảm magne máu. Khi chỉ định NEXAVAR cho những bệnh nhân này, nên cân nhắc theo dõi thường xuyên ECG và các chất điện giải (magne, kali, canxi).

Thủng đường tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa là biến cố hiếm khi xảy ra và theo báo cáo chỉ xuất hiện với tỉ lệ ít hơn 1% bệnh nhân sử dụng sorafenib. Trong một vài trường hợp hiện tượng này không do biểu hiện của khối u trong ổ bụng. Có thể ngưng sử dụng liệu pháp sorafenib (xem phần Các tác dụng không mong muốn).

Suy gan: Không có số liệu đối với các bệnh nhân suy gan nặng Child-Pugh C. Vì sorafenib chủ yếu đào thải qua gan, sự tiếp xúc với thuốc có thể tăng lên ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần Các đặc tính dược lý).

Hạ calci máu

Khi dùng sorafenib cho những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, nên theo dõi sát nồng độ calci máu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, giảm calci máu xuất hiện thường xuyên và nặng hơn trên những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, đặc biệt bệnh nhân có tiền sử thiểu năng tuyến giáp, so với bệnh nhân ung thư biểu mô thận và gan (xem phần Tác dụng không mong muốn)

Sự ức chế TSH ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ TSH tăng trên 0,5mU/l được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng sorafenib. Khi dùng sorafenib cho các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ TSH.

Tương tác thuốc-thuốc

Con đường UGT1A1: Cần thận trọng khi sử dụng sorafenib kết hợp với các thuốc mà được chuyển hoá/ thải trừ chủ yếu qua con đường UGT1A1 (ví dụ irinotecan).

Docetaxel: Sử dụng đồng thời docetaxel (75 hoặc 100 mg/m^2) và sorafenib (200 hoặc 400mg 2lần/ ngày), sử dụng liều dùng thông thường của docetaxel với 3 ngày ngừng uống thuốc, cho thấy kết quả làm AUC (diện tích dưới đường cong) của docetaxel tăng từ 36-80%. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời sorafenib và docetaxel.

Neomycin

Sử dụng đồng thời với Neomycin có thể dẫn đến giảm sinh khả dụng của sorafenib (xem Phần tương tác thuốc & các dạng tương tác khác)

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

Các thuốc kích thích CYP3A4: Uống liên tục đồng thời sorafenib và rifampicin có thể gây giảm trung bình 37% diện tích dưới đường cong (AUC) của sorafenib. Các thuốc kích thích hoạt động của CYP3A4 khác (ví dụ: Hypericum perforatum hay St. John wort, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, và dexamethasone) cũng có thể làm tăng chuyển hoá của sorafenib và do đó làm giảm nồng độ sorafenib.

Các thuốc ức chế CYP3A4: Ketoconazole, một ức chế khá mạnh của CYP3A4, được dùng mỗi ngày một lần trong 7 ngày cho các tình nguyện nam khoẻ mạnh không làm thay đổi AUC của một liều đơn 50 mg sorafenib. Do đó, dường như không có các tương tác dược lý lâm sàng của sorafenib và các thuốc ức chế CYP3A4.

Các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9: Tác động có thể có của sorafenib đến warfarin, một thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9, đã được đánh giá trên các bệnh nhân điều trị với sorafenib khi so sánh với nhóm dùng giả dược. Điều trị đồng thời sorafenib và warfarin không làm thay đổi PT-INR khi so với giả dược. Tuy nhiên bệnh nhân khi sử dụng warfarin phải kiểm tra INR đều đặn (xem phần Cảnh báo đặc biệt và Thận trọng khi sử dụng thuốc).

Các thuốc chuyển hóa bởi đồng phân chọn lọc của CYP: Uống đồng thời với midazolam, dextromethorphan, và omeprazole, những thuốc chuyển hóa lần lượt bởi các cytochromes CYP3A4, CYP2D6, và CYP2C19, sau khi uống sorafenib 4 tuần không làm thay đổi sự hấp thu của các thuốc này. Điều này cho thấy rằng sorafenib không ức chế cũng như không kích thích

https://nhathuocngocanh.com/

các men xúc tác cytochrome P450. Trong một nghiên cứu riêng biệt, uống đồng thời sorafenib với paclitaxel làm tăng, thay vì giảm, sự hấp thu của 6-OH paclitaxel, chất chuyển hóa đầu tiên của paclitaxel được hình thành bởi CYP2C8. Những dữ liệu này gợi ý sorafenib có thể không phải là chất ức chế CYP2C8 trong *in vivo*. Trong một nghiên cứu lâm sàng khác, uống đồng thời sorafenib với cyclophosphamide làm giảm nhẹ hấp thu cyclophosphamid, nhưng không làm giảm hấp thu toàn thân của 4-OH cyclophosphamide là chất chuyển hoá có hoạt tính của cyclophosphamid được hình thành chủ yếu bởi CYP2B6. Những dữ liệu này gợi ý rằng sorafenib có thể không gây ức chế CYP2B6 trên in vivo.

Kết hợp với các thuốc chống ung thư khác: Trong các nghiên cứu lâm sàng, sorafenib được sử dụng đồng thời với các thuốc chống ung thư khác với liều điều trị bao gồm: gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan, docetaxel và cyclophosphamide. Sorafenib không ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến dược động học của gemcitabine cisplatin, carboplatin, oxaliplatin hoặc cyclophosphamide.

Paclitaxel/Carboplatin

Sử dụng paclitaxel (225 mg/m^2) và carboplatin (AUC = 6) với uống sorafenib (≤ 400 mg 2 lần/ngày), uống sorafenib cho đến khi nghỉ 3 ngày trước khi sử dụng paclitaxel/carboplatin, kết quả không ảnh hưởng lớn đến dược động học của paclitaxel.

Sử dụng cùng lúc paclitaxel (225 mg/m^2, mỗi 3 tuần) và carboplatin (AUC=6) với sorafenib (400 mg 2 lần/ngày, không có khoảng ngưng thuốc) kết quả tăng 47% hấp thu sorafenib, và tăng 29% hấp thu paclitaxel và tăng 50% hấp thu 6-OH paclitaxel. Dược động học của carboplatin không bị ảnh hưởng.

Những dữ liệu này cho thấy không cần điều chỉnh liều khi điều trị đồng thời paclitaxel và carboplatin với sorafenib, mà sorafenib phải ngưng 3 ngày trước khi điều trị cho chu kì sau. Ý nghĩa lâm sàng của việc tăng hấp thu sorafenib và paclitaxel, sau khi điều trị đồng thời không có khoảng nghỉ, là chưa rõ.

Capecitabine

Uống đồng thời với capecitabine (750-1050 mg/m^2 2 lần/ngày, ngày 1-14 mỗi 21 ngày) và sorafenib (200 hay 400 mg 2 lần/ngày, uống liên tục) kết quả không làm thay đổi lớn sự hấp thu của sorafenib, nhưng tăng 15-50% hấp thu của capecitabine và 0-52% tăng hấp thu 5-FU. Ý nghĩa lâm sàng của việc tăng nhỏ đến vừa phải sự hấp thu của capecitabine và 5-FU khi uống đồng thời với sorafenib là chưa rõ.

Doxorubicin/Irinotecan

Điều trị đồng thời với sorafenib làm tăng lên 21% AUC của doxorubicin. Khi sử dụng với irinotecan, mà được chuyển hoá đầu tiên bởi SN38 và sau đó được chuyển hoá bởi con đường UGT1A1, có sự gia tăng AUC của SN-38 từ 67-120% và tăng 26-42% AUC của irinotecan. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này là chưa rõ ràng (xem phần Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Docetaxel

Docetaxel (75 hoặc 100 mg/m^2 1 lần mỗi 21 ngày) khi sử dụng đồng thời với sorafenib (200 mg ngày 2 lần hoặc 400mg ngày 2 lần sử dụng từ ngày thứ 2 đến 19 của chu kỳ 21 ngày), sau đó ngưng dùng thuốc trong 3 ngày, kết quả là AUC của docetaxel tăng từ 36-80% và nồng độ tối đa Cmax của docetaxel tăng từ 16-32%. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời sorafenib và docetaxel (xem phần Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Phối hợp với các kháng sinh khác

Neomycin

Sử dụng đồng thời với neomycin, một tác nhân diệt khuẩn không tác dụng toàn thân, được sử dụng để diệt khuẩn tại đường tiêu hóa, sẽ làm ảnh hưởng đến chu trình gan ruột của sorafenib (xem phần Dược lý lâm sàng, chuyển hóa và thải trừ), dẫn đến làm giảm hấp thu sorafenib. Trên những người tình nguyện khỏe mạnh với phác đồ điều trị 5 ngày sử dụng neomycin làm giảm sinh khả dụng trung bình của sorafenib 54%. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này vẫn chưa rõ. Ảnh hưởng của các kháng sinh khác vẫn chưa được nghiên cứu, nhưng gần như phụ thuộc vào khả năng của chúng làm giảm hoạt động của glucoronidase.

https://nhathuocngocanh.com/

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có đủ nghiên cứu và chưa có nghiên cứu đối chứng về việc sử dụng sorafenib với phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy có nguy cơ gây độc với khả năng sinh sản bao gồm gây quái thai. Ở chuột, sorafenib và các chất chuyển hoá của nó đã được chứng minh là đi qua nhau thai tham gia vào quá trình ức chế hình thành mạch máu của phôi thai.

Nên tránh có thai trong thời gian điều trị sorafenib. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần được thông báo về nguy cơ đối với phôi thai, bao gồm khả năng dị dạng phôi thai (quái thai), thai kém phát triển và có thể thai chết lưu (nhiễm độc phôi thai).

Không sử dụng sorafenib trong thời gian mang thai. Bác sĩ kê đơn cũng nên cân nhắc thận trọng khi sử dụng thuốc, nếu lợi ích của việc dùng thuốc vượt nguy cơ có thể có với thai nhi (xem mục Số liệu an toàn tiền lâm sàng).

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Ở động vật, sorafenib cho thấy nguy cơ gây quái thai và gây độc phôi thai. Nên sử dụng biện pháp tránh thai hợp lý trong thời gian sử dụng thuốc và 2 tuần tiếp theo sau khi ngừng thuốc (xem phần Số liệu an toàn tiền lâm sàng).

Cho con bú

Hiện chưa rõ sorafenib có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Đối với động vật, sorafenib và/hoặc chất chuyển hoá của nó được bài tiết vào sữa. Do có nhiều loại thuốc bài tiết vào sữa mẹ ở người và do ảnh hưởng của sorafenib đối với nhũ nhi chưa được xác định rõ ràng, phụ nữ nên ngừng cho con bú trong thời gian sử dụng sorafenib.

Khả năng sinh sản

Kết quả từ những nghiên cứu trên động vật cho thấy sorafenib có thể làm suy yếu khả năng sinh sản của cả giống đực và giống cái (xem phần Số liệu an toàn tiền lâm sàng).

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có bằng chứng cho thấy sorafenib có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng quan trọng nhất gồm: nhồi máu cơ tim/ thiếu máu cục bộ, thủng đường tiêu hoá, viêm gan do thuốc, xuất huyết và tăng huyết áp/cơn tăng huyết áp kịch phát.

Các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất gồm: tiêu chảy, mệt mỏi, rụng tóc, nhiễm trùng, phản ứng trên da tay và chân (tương ứng với hội chứng đỏ da lòng bàn tay-bàn chân trong MedDRA), phát ban.

Các phản ứng nghiêm trọng báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm hoặc qua sử dụng hậu mãi được liệt kê trong bảng 3 và bảng 4, dựa theo hệ cơ quan (trong MedDRA) và tần suất xuất hiện. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ((≥ 1/10), thường gặp (≥1/100 tới < 1/10), không thường gặp (≥1/1,000 tới < 1/100), hiếm gặp (≥1/10,000 tới < 1/1,000), không rõ (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Với từng nhóm tần suất, tác dụng ngoại ý được sếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 3: Các tác dụng ngoại ý được báo cáo ít nhất 5% trong số bệnh nhân ở bất kỳ nhóm điều trị nào – nghiên cứu số 11213 ung thư tế bào biểu mô thận. (xem nghiên cứu 11213)

	Nexavar N=451			Giả dược N=451		
	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng						
Chán ăn	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Rối loạn hệ thần kinh						
Đau đầu	6%	0%	0%	3%	0%	0%

https://nhathuocngocanh.com/

	Nexavar N=451			Giả dược N=451		
	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4
Rối loạn về mạch						
Tăng huyết áp	12%	2%	<1%	1%	<1%	0%
Bốc hoả	6%	0%	0%	2%	0%	0%
Rối loạn hệ tiêu hoá						
Tiêu chảy	38%	2%	0%	9%	<1%	0%
Buồn nôn	16%	<1%	0%	12%	<1%	0%
Nôn	10%	<1%	0%	6%	<1%	0%
Táo bón	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Rối loạn ở da và tổ chức dưới da						
Phát ban	28%	<1%	0%	9%	<1%	0%
Rụng tóc	25%	<1%	0%	3%	0%	0%
Phản ứng trên da tay-chân **	19%	4%	0%	3%	0%	0%
Ngứa	17%	<1%	0%	4%	0%	0%
Ban đỏ	15%	0%	0%	4%	0%	0%
Khô da	11%	0%	0%	2%	0%	0%
Tróc da	7%	<1%	0%	2%	0%	0%
Rối loạn cơ, xương khớp và mô liên kết						
Đau khớp	6%	<1%	0%	3%	0%	0%
Đau đầu chi	6%	<1%	0%	3%	0%	0%
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc						
Mệt mỏi	15%	2%	0%	12%	<1%	0%
Suy nhược	9%	<1%	0%	4%	<1%	0%

Bảng 4: Các phản ứng phụ được báo cáo ít nhất từ 5% trong số bệnh nhân ở bất kỳ nhóm điều trị nào – nghiên cứu số 100554 ung thư tế bào biểu mô gan (xem nghiên cứu 100554).

	Nexavar N=297			Giả dược N=302		
	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng						
Chán ăn	11%	<1%	0%	3%	<1%	0%
Rối loạn hệ tiêu hoá						
Tiêu chảy	39%	8%	0%	11%	<2%	0%
Buồn nôn	11%	<1%	0%	8%	<1%	0%
Đau bụng	7%	<2%	0%	3%	<1%	0%
Nôn	5%	1%	0%	3%	1%	0%
Rối loạn ở da và tổ chức dưới da						
Phản ứng trên da tay-chân **	18%	7%	0%	2%	0%	0%

https://nhathuocngocanh.com/

	Nexavar N=297			Giả dược N=302		
	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4	Mọi cấp độ	Độ 3	Độ 4
Rụng tóc	14%	0%	0%	2%	0%	0%
Phát ban	11%	<1%	0%	8%	0%	0%
Ngứa	8%	0%	0%	7%	<1%	0%
Khô da	11%	0%	0%	2%	0%	0%
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc						
Mệt mỏi	15%	2%	0%	12%	<1%	0%
Suy nhược	9%	<1%	0%	4%	<1%	0%
Khảo sát						
Giảm cân	9%	2%	0%	<1%	0%	0%
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất						
Khàn tiếng	5%	0%	0%	<1%	0%	0%

Các tác dụng ngoại ý ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc được ghi nhận trong quá trình sử dụng hậu mãi được liệt kê trong bảng 5 dưới đây, bằng cách phân loại các cơ quan trong cơ thể (trong MedDRA) và tần suất xuất hiện. Tần suất này được chia theo tỉ lệ: rất thường gặp (>1/10), thường gặp (>1/100, < 1/10), và không thường gặp (>1/1000, < 1/100), không rõ (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm được chia theo tần suất, các phản ứng phụ được liệt kê theo độ nặng giảm dần.

Bảng 5.: Các phản ứng phụ được ghi nhận ở các bệnh nhân từ các thử nghiệm lâm sàng khác nhau hoặc từ việc sử dụng hậu mãi

Phân loại các cơ quan trong cơ thể	**Rất thường gặp ≥ 1/10**	**Thường gặp ≥ 1/100, <1/10**	**Không thường gặp ≥1/1,000, < 1/100**	**Hiếm gặp ≥ 1/10,000, < 1/1000**	**Không rõ**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	Nhiễm trùng	Viêm nang lông			
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm lympho bào	Giảm bạch cầu, Giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, Giảm tiểu cầu			
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ Các phản ứng quá mẫn (bao gồm các phản ứng ngoài da và nổi mày đay)		Phù mạch
Rối loạn nội tiết		Nhược giáp	Cường giáp		

https://nhathuocngocanh.com/

Phân loại các cơ quan trong cơ thể	Rất thường gặp ≥ 1/10	Thường gặp ≥ 1/100, <1/10	Không thường gặp ≥1/1,000,	Hiếm gặp ≥ 1/10,000, < 1/1000	Không rõ
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Biếng ăn Giảm phosphate trong máu	Giảm calci máu Giảm kali máu Giảm Natri máu	Mất nước		
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm			
Rối loạn hệ thần kinh		Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên Rối loạn vị giác	Hội chứng não chất trắng thùy sau có hồi phục (RPLS) *		
Rối loạn cơ quan thính giác và tai trong		ù tai			
Rối loạn tim		suy tim xung huyết * Thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim *		Kéo dài khoảng QT	
Rối loạn mạch	Xuất huyết (bao gồm xuất huyết dạ dày*, đường hô hấp* và xuất huyết não *), tăng huyết áp	Da nóng đỏ	cơn huyết áp cao kịch phát*		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Chảy nước mũi Khàn tiếng Khó phát âm	Bệnh phổi mô kẽ		
Rối loạn hệ tiêu hoá	Tiêu chảy Buồn nôn nôn Táo bón	Viêm miệng (bao gồm khô miệng và loét ở lưỡi), khó tiêu, nuốt khó Trào ngược dạ dày thực quản	, Viêm tuỵ, viêm dạ dày, Thủng đường tiêu hóa *		

https://nhathuocngocanh.com/

Phân loại các cơ quan trong cơ thể	Rất thường gặp ≥ 1/10	Thường gặp ≥ 1/100, <1/10	Không thường gặp ≥1/1.000,	Hiếm gặp ≥ 1/10,000, < 1/1000	Không rõ
Rối loạn gan mật			Tăng bilirubin và vàng da, viêm túi mật, viêm đường mật	Viêm gan do thuốc*	
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Khô da, mẩn đỏ, rụng tóc , phản ứng trên da tay-chân**, Ban đỏ, ngứa	, U gai sừng/ Ung thư tế bào vẩy của da, viêm da, Bong vảy trên da, dày sừng	Chàm. Ban đỏ đa dạng,		Viêm da sau xạ trị viêm mạch hủy bạch cầu hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu mô
Rối loạn hệ cơ, xương khớp	Đau khớp	Đau cơ Co thắt cơ			Tiêu cơ vân
Hệ tiết niệu/thận:		Suy thận Đạm niệu		Hội chứng thận hư	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú		Rối loạn cương dương	Chứng vú to ở nam		
Rối loạn chung và phản ứng tại chỗ khi sử dụng thuốc	Mệt mỏi, đau (bao gồm: miệng, bụng, xương, đau tại khối u và đau đầu), sốt	, Suy nhược, giả cúm, viêm cơ			
Xét nghiệm	Tăng amylase tăng lipase Giảm cân	Tăng thoáng qua transaminase	Tăng phosphatase kiềm,thoáng qua trong máu, rối loạn đông máu nồng độ prothrombin bất thường		

** những biến chứng có thể đe dọa tính mạng hoặc có nguy cơ tử vong thường không thường gặp hoặc tần suất ít hơn mức không thường gặp.*

*** các triệu chứng mẩn đỏ trong lòng bàn tay và bàn chân trong MedDRA*

Thông tin thêm về những phản ứng bất lợi của thuốc được lựa chọn

https://nhathuocngocanh.com/

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng so sánh hiệu quả và sự an toàn của sorafenib khi dùng kết hợp với hóa trị kép trên nền platinum (carboplatin/ paclitaxel và gemcitabine/cisplatin riêng rẽ) so với dùng hóa trị kép trên nền platinum đơn lẻ để điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến xa cho thấy không đạt được mục tiêu ban đầu là cải thiện thời gian sống còn toàn bộ. Các dữ liệu an toàn gần như không khác biệt với các báo cáo trước đó. Tuy nhiên trong cả hai nghiên cứu, tỷ lệ tử vong cao hơn đã được quan sát thấy ở phân nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vẩy tại phổi được điều trị với sorafenib và hóa trị kép trên nền platinum so với phác đồ hóa trị kép trên nền platinum đơn thuần (paclitaxel/carboplatin: HR 1,81, 95% CI 1,19 – 2,74; gemcitabine/cisplatin: HR 1.22, 95% CI 0.82 – 1.80). Không xác định được nguyên nhân cụ thể cho những kết quả này.

Những bất thường xét nghiệm cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân ung thư tế bào thận RCC (nghiên cứu số 11213):

Tăng lipase và amylase thường được báo cáo. Trong nghiên cứu 11213, tăng lipase CTCAE độ 3 và 4 xuất hiện ở 12% bệnh nhân trong nhóm sử dụng sorafenib và 7% ở nhóm giả dược. Sự tăng lên của amylase CTCAE độ 3 và 4 xuất hiện 1% ở nhóm sử dụng sorafenib và 3% ở nhóm giả dược. 2 trong số 451 bệnh nhân nhóm sorafenib được báo cáo viêm tuỵ lâm sàng (CTCAE độ 4) trong đó chỉ có 1 trong số 451 bệnh nhân nhóm giả dược (CTCAE độ 2).

Những bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô gan HCC (nghiên cứu số 100554):

Tăng lipase đã được ghi nhận từ 40% bệnh nhân trong nhóm NEXAVAR và 37% bệnh nhân trong nhóm giả dược. Tăng lipase CTCAE độ 3 và 4 xuất hiện với 9% bệnh nhân trong mỗi nhóm. Tăng amylase cũng được ghi nhận 34% bệnh nhân trong nhóm NEXAVAR và 29% bệnh nhân trong nhóm giả dược. Tăng amylase CTCAE độ 3 và 4 xuất hiện với 2% bệnh nhân trong mỗi nhóm. Nhiều trường hợp tăng lipase và amylase thoáng qua và trong đa số các trường hợp này, việc sử dụng NEXAVAR vẫn được tiếp tục. 1 trong 297 bệnh nhân sử dụng NEXAVAR được báo cáo xuất hiện viêm tuỵ lâm sàng. (CTCAE độ 2).

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

Quá liều và cách xử lý

Không có điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân sử dụng quá liều sorafenib.

Liều dùng cao nhất của sorafenib trong nghiên cứu lâm sàng là 800mg 2 lần/ngày. Các tác dụng ngoại ý được ghi nhận khi sử dụng liều dùng này chủ yếu là tiêu chảy và phản ứng trên da.

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên ngừng sorafenib và tiến hành chăm sóc hỗ trợ.

Đặc điểm dược lý học

Đặc điểm dược lực học

Sorafenib là chất ức chế nhiều loại nội bào khác nhau (c-CRAF, BRAF và đột biến BRAF) và các kinase trên bề mặt tế bào (KIT, FLT- 3, RET, VEGFR-1, VEGFR- 2, VEGFR- 3, và PDGFR-ß). Một số Kinase được cho là có liên quan đến tín hiệu của tế bào khối u, sự sinh mạch và sự chết tế bào theo chu trình. Sorafenib ức chế sự phát triển của tế bào khối u ở biểu mô gan và tế bào thận của người, ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa và một số loại ung thư khác của người được ghép dị loại trên chuột bị tổn thương hệ miễn dịch. Sự giảm các mạch máu đến khối u và tăng chết các tế bào khối u theo chu trình được phát hiện ở tế bào biểu mô gan và thận, và ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa. Bên cạnh đó, người ta cũng nhận thấy có hiện tượng giảm tín hiệu của tế bào khối u trong các trường hợp ung thư biểu mô gan và ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa ở người.

Kéo dài khoảng QT

Trong một nghiên cứu dược lý học lâm sàng, Khoảng QT/QTc được ghi nhận bình thường ở 31 bệnh nhân lúc tình trạng ban đầu (trước điều trị) và sau điều trị. Sau một chu kỳ điều trị 28 ngày lúc nồng độ tối đa sorafenib, khoảng QTcB bị kéo dài 4 ±19 msec và QTcF by 9 ±18 msec so với ban đầu, so với nhóm giả dược. Không có bệnh nhân nào có khoảng QTcB hay QTcF >500 msec sau khi theo dõi bằng ECG sau khi điều trị. (xem phần Các cảnh báo và thận trọng)

Đặc điểm dược động học

Hấp thu và phân bố

https://nhathuocngocanh.com/

Sau khi sử dụng thuốc viên sorafenib, sinh khả dụng tương đối trung bình đạt được vào khoảng 38-49% so với sử dụng dung dịch uống. Sau khi uống, sorafenib đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương trong khoảng 3 giờ. Khi sử dụng cùng bữa ăn với lượng mỡ vừa phải, sinh khả dụng tương đương với sử dụng khi đói. Với bữa ăn có lượng mỡ cao, sinh khả dụng của sorafenib giảm đi khoảng 29% so với sử dụng khi đói.

Trên in vitro, gắn kết của sorafenib với protein trong huyết tương là 99,5%.

Chuyển hoá và thải trừ

Sorafenib được chuyển hoá chủ yếu trong gan thông qua quá trình oxi hoá và được hoạt hoá bởi CYP3A4, cũng như phản ứng liên hợp glucuronic được hoạt hoá bởi UGT1A9.

Sorafenib liên hợp có thể được tách ra trong ống tiêu hóa bởi các hoạt động glucoronic hóa của vi khuẩn, cho phép tái hấp thu thuốc ở dạng không liên hợp. Sử dụng đồng thời với neomycin sẽ làm ảnh hưởng tới quá trình này, làm giảm sinh khả dụng trung bình của sorafenib tới 54%.

Khi uống dung dịch sorafenib liều 100mg, 96% liều dùng được thải trừ khỏi cơ thể trong vòng 14 ngày, với 77% liều dùng được bài tiết qua phân và 19% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa glucuronidate. Sorafenid dạng không chuyển hóa, chiếm 51% liều dùng, được tìm thấy trong phân mà không có trong nước tiểu.

Thời gian bán thải của Sorafenib trong khoảng từ 25-48 giờ.

Các thông tin khác trên các đối tượng đặc biệt

Các nghiên cứu về ức chế men trên in vitro

Các nghiên cứu với vi lạp thể của gan ở người cho thấy sorafenib là một chất ức chế cạnh tranh của CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4. Uống đồng thời với midazolam, dextromethorphan, và omeprazole, những thuốc chuyển hóa lần lượt bởi các cytochromes CYP3A4, CYP2D6, và CYP2C19, sau khi uống sorafenib 4 tuần không làm thay đổi sự hấp thu của các thuốc này. Điều này cho thấy rằng sorafenib không ức chế cũng như không kích thích các men xúc tác cytochrome P450.

In invitro dữ liệu cho thấy sorafenib ức chế phản ứng liên hợp glucoronic thông qua con đường UGT1A1 (Ki =1 μM) và UGT1A9 (Ki=2 μM). Khi sử dụng với irinotecan, mà bị chuyển hoá đầu tiên bởi SN38 và sau đó được chuyển hoá bởi con đường UGT1A1, có sự gia tăng AUC của SN-38 từ 67-120%. Sự hấp thu toàn thân của các thuốc chuyển hóa bởi UGT1A1 và UGT1A9 có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với sorafenib.

Sorafenib ức chế CYP2B6 và CYP2C8 trên in vitro với giá trị K_i tương ứng là 6 và 1-2 μM. Uống đồng thời sorafenib với paclitaxel làm tăng, thay vì giảm, sự hấp thu của 6-OH paclitaxel, chất chuyển hóa đầu tiên của paclitaxel được hình thành bởi CYP2C8. Những dữ liệu này gợi ý sorafenib có thể không phải là chất ức chế CYP2C8 trong in vivo.

Uống đồng thời sorafenib với cyclophosphamide làm giảm nhẹ hấp thu cyclophosphamid, nhưng không làm giảm hấp thu toàn thân của 4-OH cyclophosphamide là chất chuyển hoá có hoạt tính của cyclophosphamid được hình thành chủ yếu bởi CYP2B6. Những dữ liệu này gợi ý rằng sorafenib có thể không gây ức chế CYP2B6 trên in vivo.

Các nghiên cứu trên microsomes trong gan người cho thấy sorafenib là một ức chế cạnh tranh của CYP2C9 với giá trị K_i 7-8 μM. Sorafenib có thể tác động đến các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9 đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng sorafenib hoặc giả dược kết hợp với warfarin. Những thay đổi trung bình so với mức ban đầu của PT-INR không cao hơn khi so nhóm bệnh nhân sorafenib với nhóm bệnh nhân giả dược, cho thấy rằng sorafenib có thể không ức chế CYP2C9 trên in vivo.

Tác động ức chế CYP3A4

Ketoconazole (400 mg), được dùng mỗi ngày một lần trong 7 ngày cho các tình nguyện nam khoẻ mạnh không làm thay đổi AUC của một liều đơn 50 mg sorafenib. Do đó, dường như không có các tương tác dược lý lâm sàng của sorafenib và các thuốc ức chế CYP3A4..

Tác động lên các thuốc kích thích CYP

Hoạt tính của CYP1A2 và CYP3A4 không bị thay đổi sau khi uống sorafenib trên các tế bào gan trên người được nuôi cấy, cho thay rằng sorafenib gần như không phải là chất kích thích CYP1A2 và CYP3A4. Uống liên tục sorafenib và rifampicin làm giảm trung bình 37% AUC sorafenib. Các chất kích thích hoạt tính CYP3A4 khác (như Hypericum perforatum hay được gọi

https://nhathuocngocanh.com/

là St. John's wort, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, và dexamethasone) có thể cũng tăng chuyển hóa sorafenib và do đó làm giảm nồng độ sorafenib.

Kết hợp với các thuốc chống ung thư khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sorafenib được sử dụng đồng thời với các thuốc chống ung thư khác với liều điều trị bao gồm: gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan và cyclophosphamide. Sorafenib không ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng đến dược động học của gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin hoặc cyclophosphamid.

Paclitaxel/Carboplatin

Sử dụng paclitaxel (225 mg/m^2) và carboplatin (AUC = 6) với uống sorafenib (≤ 400 mg 2 lần/ngày), uống sorafenib cho đến khi nghỉ 3 ngày trước khi sử dụng paclitaxel/carboplatin, kết quả không ảnh hưởng lớn đến dược động học của paclitaxel.

Sử dụng cùng lúc paclitaxel (225 mg/m^2, mỗi 3 tuần) và carboplatin (AUC=6) với sorafenib (400 mg 2 lần/ngày, không có khoảng ngưng thuốc) kết quả tăng 47% hấp thu sorafenib, và tăng 29% hấp thu paclitaxel và tăng 50% hấp thu 6-OH paclitaxel. Dược động học của carboplatin không bị ảnh hưởng.

Những dữ liệu này cho thấy không cần điều chỉnh liều khi điều trị đồng thời paclitaxel và carboplatin với sorafenib, mà sorafenib phải ngưng 3 ngày trước khi điều trị cho chu kì sau.

Ý nghĩa lâm sàng của việc tăng hấp thu sorafenib và paclitaxel, sau khi điều trị đồng thời không có khoảng nghỉ, là chưa rõ.

Capecitabine

Uống đồng thời với capecitabine (750-1050 mg/m^2 2 lần/ngày, ngày 1-14 mỗi 21 ngày) và sorafenib (200 hay 400 mg 2 lần/ngày, uống liên tục) kết quả không làm thay đổi lớn sự hấp thu của sorafenib, nhưng tăng 15-50% hấp thu của capecitabine và 0-52% tăng hấp thu 5-FU. Ý nghĩa lâm sàng của việc tăng nhỏ không đáng kể hấp thu của capecitabine và 5-FU khi uống đồng thời với sorafenib là chưa rõ.

Doxorubicin/Irinotecan

Điều trị đồng thời với sorafenib làm tăng lên 21% AUC của doxorubicin. Khi sử dụng với irinotecan, mà được chuyển hoá đầu tiên bởi SN38 và sau đó được chuyển hoá bởi con đường UGT1A1, có sự gia tăng AUC của SN-38 từ 67-120% và tăng 26-42% AUC của irinotecan. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này là chưa rõ ràng (xem phần Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Docetaxel

Docetaxel (75 hoặc 100 mg/m^2 1 lần mỗi 21 ngày) khi sử dụng đồng thời với sorafenib (200 mg ngày 2 lần hoặc 400mg ngày 2 lần sử dụng từ ngày thứ 2 đến 19 của chu kỳ 21 ngày), sau đó ngưng dùng thuốc trong 3 ngày, kết quả là AUC của docetaxel tăng từ 36-80% và nồng độ tối đa Cmax của docetaxel tăng từ 16-32%. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời sorafenib và docetaxel (xem phần Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Kết hợp với các kháng sinh khác

Neomycin

Sử dụng đồng thời với neomycin, một tác nhân diệt khuẩn không tác dụng toàn thân, được sử dụng để diệt khuẩn tại đường tiêu hóa, sẽ làm ảnh hưởng đến chu trình gan ruột của sorafenib (xem phần Dược lý lâm sàng, chuyển hóa và thải trừ), dẫn đến làm giảm hấp thu sorafenib. Trên những người tình nguyện khỏe mạnh với phác đồ điều trị 5 ngày sử dụng neomycin làm giảm sinh khả dụng trung bình của sorafenib 54%. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này vẫn chưa rõ. Ảnh hưởng của các kháng sinh khác vẫn chưa được nghiên cứu, nhưng gần như phụ thuộc vào khả năng của chúng làm giảm hoạt động của glucoronidase.

Dược động học đối với một số nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già (trên 65 tuổi) và giới tính

Các phân tích dựa trên số liệu nhân khẩu học cho thấy không cần thiết điều chỉnh liều dùng đối với yếu tố tuổi tác và giới tính.

Trẻ em: Không có số liệu về dược động học đối với nhóm bệnh nhân nhi khoa.

https://nhathuocngocanh.com/

Suy gan: Sorafenib được đào thải chủ yếu qua gan.

Ở những bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô gan có suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc suy gan vừa (Child-Pugh B), giá trị tiếp xúc trong phạm vi đã quan sát ở những bệnh nhân không suy gan. Dược động học (PK) của sorafenib ở bệnh nhân Child-Pugh A và Child-Pugh B không ung thư gan tương tự như PK ở những người tình nguyện khoẻ mạnh. Dược động học của sorafenib chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng và phần Liều dùng và cách dùng thuốc).

Suy thận: Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, dược động học của sorafenib được đánh giá dựa trên liều dùng duy nhất là 400mg đối với những đối tượng có chức năng thận bình thường, các đối tượng suy thận nhẹ (CrCL 50-80 ml/phút), suy thận vừa (CrCL 30 đến < 50 ml/phút) hoặc suy thận nặng (CrCL <30 ml/phút) nhưng không cần phải lọc máu. Không ghi nhận được mối liên quan giữa việc sử dụng sorafenib và chức năng thận. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng dựa trên mức độ suy thận nhẹ, vừa hoặc nặng mà chưa lọc máu (xem phần Liều dùng và cách dùng thuốc).

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các số liệu về an toàn tiền lâm sàng của sorafenib đã được đánh giá trên chuột, chó và thỏ.

Độc tính toàn thân

Các nghiên cứu về liều độc nhắc lại cho thấy những thay đổi từ nhẹ đến vừa (thoái hoá và tái sinh) tại các cơ quan khác nhau trên cơ thể.

Sau khi sử dụng liều dùng nhắc lại đối với chó con và chó đã trưởng thành, các ảnh hưởng đến xương và răng đã được ghi nhận. Những thay đổi bao gồm sự dày lên bất thường ở đĩa sụn đầu xương đùi khi sử dụng liều dùng sorafenib 600 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể - BSA (tương đương với 1,2 lần liều khuyên dùng trên lâm sàng là 500 mg/m^2 BSA), giảm hoạt tính tế bào trong tuỷ xương dẫn đến thay đổi sự trưởng thành của đĩa sụn đầu xương với liều dùng là 200mg/m^2/ngày, sự thay đổi của thành phần men răng cũng xảy ra ở liều dùng 600 mg/m^2/ngày. Tuy nhiên không thấy có ảnh hưởng đối với chó trưởng thành.

Có tác động gây đột biến gien được ghi nhận đối với sorafenib trong một thử nghiệm với tế bào trên invitro của động vật có vú (buồng trứng chuột hamster Trung Quốc) để tìm ra thực bào gây đột biến (nhiễm sắc thể bất thường) được biểu hiện qua sự chuyển hoá phóng xạ. Trong một thử nghiệm với tế bào vi khuẩn trên in vitro (thử nghiệm Ames), một hoạt chất cuối cùng của thuốc (<0,15%) xuất hiện trong giai đoạn trung gian có gây đột biến gien. Sorafenib không phải là chất sinh đột biến trong thử nghiệm Ames (các nguyên liệu khác có trong giai đoạn trung gian là 0,34%) và trong một thử nghiệm micronucleus trên in vivo ở chuột.

Độc tính trên hệ sinh sản

Khi sử dụng thuốc trên chuột và thỏ, Sorafenib gây ra nhiễm độc thai và quái thai. Những ảnh hưởng được ghi nhận bao gồm sự suy giảm về khả năng sinh sản và cân nặng của phôi thai, tăng số lượng phôi thai không phát triển được và tăng số lượng dị tật ngoại hình cũng như trong nội tạng. Ảnh hưởng có hại đối với phôi thai cũng đã được ghi nhận khi sử dụng liều dùng uống là 6 mg/m2/ngày ở chuột và 36 mg/m2/ngày ở thỏ (xem phần Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng thuốc đối với phụ nữ có thai và cho con bú).

Độc tính trên gen và tính sinh ung thư

Nghiên cứu về khả năng gây ung thư không được tiến hành với sorafenib.

Không có nghiên cứu cụ thể với sorafenib được tiến hành trên động vật để đánh giá các ảnh hưởng tới khả năng sinh sản. Tuy nhiên cũng có thể xảy ra một số ảnh hưởng có hại tới khả năng sinh sản của giống đực và giống cái bởi vì nghiên cứu sử dụng liều dùng nhắc lại trên động vật đã cho thấy sự thay đổi tại cơ quan sinh sản của giống đực và giống cái.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản tại nhiệt độ phòng, dưới 30°C.

https://nhathuocngocanh.com/

Quy cách đóng gói

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Sản xuất bởi:
Bayer Pharma AG
D-51368 Leverkusen,CHLB Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 12/06/2013
Sorafenib/CCDS21/120613/PI VN 02

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

Ltd