THẬN

Nexavar® (sorafenib) tablets

Điều trị ung thư tế bào biểu mô thận [1]

Thành phần: Hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim có chứa 200mg 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.
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.
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:** Khi nghi ngờ xảy ra tác dụng ngoại ý của thuốc có thể cần dừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều dùng của sorafenib. Trong trường hợp phải giảm liều, liều sorafenib nên giảm xuống 2 viên 200mg uống ngày 1 lần. **Nhóm bệnh nhân đặc biệt:** *Trẻ em:* Không có số liệu 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 đối với yếu tố tuổi tác (trên 65 tuổi), giới tính và cân nặng. *Suy gan:* Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan ở mức độ Child-Pugh A hoặc B. Chưa có nghiên cứu về sử dụng sorafenib ở bệnh nhân suy gan ở mức độ Child-Pugh C. *Suy thận:* Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa, nặng mà chưa phải lọc máu. Chưa có nghiên cứu về sử dụng sorafenib ở bệnh nhân suy thận đã lọc máu. 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.
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 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. Không sử dụng sorafenib khi đang có thai. Khi kê đơn cần cân nhắc nếu lợi ích mang lại nhiều hơn nguy cơ đối với thai nhi. Ngừng cho con bú khi điều trị với sorafenib. **Độc tính trên da:** Phản ứng trên da tay và chân (chứng đỏ da lòng bàn tay - bàn chân) và phát ban. Các phản ứng này thường là CTCAE độ 1 & 2 (tiêu chí đánh giá các độc tính phổ biến của Viện Ung thư Quốc gia) & 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 ngưng sử dụng sorafenib. **Tăng huyết áp:** Tăng huyết áp có thể ở mức độ nhẹ và vừa, xuất hiện sớm ở giai đoạn đầu & dễ dàng điều trị bằng liệu pháp chống tăng HA chuẩn. **Xuất huyết:** Tăng nguy cơ chảy máu có thể xuất hiện trong quá trình điều trị với sorafenib. Nên chấm dứt sử dụng sorafenib đối với bất kỳ trường hợp chảy máu nào phải can thiệp bằng các biện pháp y tế. **Warfarin:** Chảy máu bất thường hoặc gia tăng tỉ số INR đã được báo cáo ở 1 số bệnh nhân sử dụng warfarin đồng thời với sorafenib. **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. **Thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim:** Nên cân nhắc ngừng sử dụng tạm thời hoặc vĩnh viễn sorafenib đối với bệnh nhân tiến triển thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim. **Kéo dài khoảng QT:** Nexavar cho thấy kéo dài khoảng QT/QTc, điều này có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ nhịp nhanh thất. **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. **Suy gan:** Không có số liệu đối với 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. **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 hóa của sorafenib và do đó làm giảm nồng độ sorafenib. **Các thuốc ức chế CYP3A4:** Ketoconazole, 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:** 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. **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 các men xúc tác cytochrome P450. **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. **Capecitabine:** Uống đồng thời với capecitabine (750-1050 mg/m^2 2 lần/ngày, ngày 1-14 mỗi 21 ngày) và sorafenib (200 hay 400mg 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. **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 hóa bởi con đường UGT1A1, có sự gia tăng AUC của SN-38 từ 67-120% và tăng 26-42% AUC của irinotecan. **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. **Phối hợp với các kháng sinh khác:** Sử dụng đồng thời với neomycinsẽ làm ảnh hưởng đến chu trình gan ruột của sorafenib, dẫn đến làm giảm hấp thu sorafenib. 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
Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú: Phụ nữ có thai: Chưa có đủ nghiên cứu & chưa có nghiên cứu đối chứng về việc sử dụng sorafenib với phụ nữ có thai. Nên tránh có thai trong thời gian điều trị sorafenib. Không sử dụng sorafenib trong thời gian mang thai. **Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ:** Nên sử dụng biện pháp tránh thai hợp lý trong thời gian sử dụng thuốc và 2 tuần tiếp theo sau khi ngừng thuốc. **Cho con bú:** Hiện chưa rõ sorafenib có bài tiết vào sữa mẹ hay không. 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.
Tác dụng lên 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 động không mong muốn: 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, phát ban, rụng tóc, hội chứng trên da tay và chân (tương ứng với hội chứng đỏ da lòng bàn tay-bàn chân trong MedDRA). **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:** chán ăn; đau đầu; tăng huyết áp, bốc hỏa; tiêu chảy, buồn nôn, nôn, táo bón; phát ban, rụng tóc, hội chứng tay-chân, ngứa, ban đỏ, khô da, tróc da; đau khớp, đau dau chi; mệt mỏi, suy nhược. **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:** chán ăn; tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, nôn; hội chứng tay-chân, rụng tóc, phát ban, ngứa, khô da; mệt mỏi, suy nhược, giảm cân, khàn tiếng. **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:** *Rất thường gặp (≥1/10):* Giảm lymphô bào; giảm phosphat trong máu; xuất huyết (bao gồm xuất huyết dạ dày, đường hô hấp & xuất huyết não), tăng huyết áp; tiêu chảy, buồn nôn, nôn; mẩn đỏ, rụng tóc, các triệu chứng ở chân và tay, ban đỏ, ngứa; mệt mỏi, đau (bao gồm: miệng, bụng, xương, đau tại khối u và đau đầu); tăng amylase, tăng lipase. *Thường gặp (≥1/100, <1/10):* Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính thiếu máu, giảm tiểu cầu; biếng ăn, giảm calci máu; trầm cảm; bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên; ù tai; bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên; suy tim xung huyết, thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim; khàn tiếng; táo bón, viêm miệng (bao gồm khô miệng và loét ở lưỡi), khó tiêu, nuốt khó; khô da, ngứa, bong da, nổi mụn, bong vảy trên da; đau khớp, đau cơ; suy thận; đạm niệu; rối loạn cương dương; suy nhược, sốt, giả cúm; giảm cân, tăng thoáng qua transaminase. *Không thường gặp (≥1/1,000):* Viêm nang lông; các phản ứng quá mẫn (bao gồm các phản ứng ngoài da và nổi mày; nhược giáp, cường giáp; giảm natri máu, mất nước; hội chứng não chất trắng (RPLE); cơn huyết áp cao kịch phát; chảy nước mũi. bệnh phổi mô kẽ; trào ngược dạ dày thực quản, viêm tuỵ, viêm dạ dày, thủng đường tiêu hóa; tăng bilirubin và vàng da, viêm túi mật, viêm đường mật; chàm, ban đỏ da dạng, u gai sừng/ung thư tế bào vảy của da; chứng vú to ở nam; tăng phosphatase kiềm, thoáng qua trong máu, rối loạn đông máu nồng độ prothrombin bất thường. *Hiếm gặp (≥1/10,000, <1/1,000):* Kéo dài khoảng QT; hội chứng thận hư. *Không rõ:* Phù mạch, phản ứng quá mẫn; viêm gan do thuốc; viêm da sau xạ trị, viêm mạch hủy bạch cầu, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu mô; tiêu cơ vân. **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. **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. **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 ngưng sorafenib và tiến hành chăm sóc hỗ trợ.
Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng: Độc tính toàn thân: Các nghiên cứu về liều độc nhắc lại cho thấy những thay đổi từ nhẹ đến vừa (thoái hóa và tái sinh) tại các cơ quan khác nhau trên cơ thể. **Độc tính trên hệ sinh sản:** Khi sử dụng thuốc trên chuột và thỏ, Sorafenib gây ra nhiễm độc thai và quái thai. **Độc tính trên gen và tính sinh ung thư:** Nghiên cứu khả năng gây ung thư không được tiến hành trên sorafenib.
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Điều kiện bảo quản: Bảo quản tại nhiệt độ phòng, dưới 30^{0}C.
Quy cách đóng gói: Hộp 6 vỉ x 10 viên.
Nhà sản xuất: Bayer Schering Pharma AG - D-51368 Leverkusen, CHLB Đức
Công ty đăng ký: Bayer South East Asia Pte., Ltd., Singapore
Tờ hướng dẫn sử dụng đã được phê duyệt: Nexavar/CCDS 20/ 260912/ PI VN 01

Tài liệu tham khảo:

1. Expert Rev. Anticancer Ther 7(5). (2007) 617-626
2. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al; Sorafenib TARGET Clinical Trial Group. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Follow-up of patients from phase III TARGET. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group: Sorafenib in advanced clear-cell carcinoma N Engl J Med. 2007;356(2):125-135

BAYER

5/9/13