

PMR 81122520 (08/01/MU-Y0405) Euroscala: Cyan, Yellow, Schwarz,

BỘ Y TẾ
C QUẢN LÝ DƯỢC
PHÊ DUYỆT

đầu: 06/10/2015

ke

Rx Thuốc kê đơn

Stivarga 40 mg

film-coated tablets

regorafenib

Hộp 1 lo 28 viên

Mỗi viên nén bao phim chứa 40 mg regorafenib.
Để nguyên miếng chống ẩm trong chai thuốc.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Để nguyên thuốc trong chai ban đầu để tránh ẩm.

Vận chuyển nắp chai sau khi mở.

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng xem tờ HDSD
bên trong hộp thuốc.

17480

81122520
5843363

Stivarga 40 mg

film-coated tablets

regorafenib

Keep the desiccant in the bottle.
Read the package leaflet before use.
Medicinal product subject to medical
prescription.

Keep out of the reach and sight of
children.
Do not store above 30 °C.

Store in the original package in order
to protect from moisture.

Keep the bottle tightly closed after
first opening.

Stivarga 40 mg

film-coated tablets

regorafenib

Box of 28 film-coated tablets

Stivarga 40 mg

film-coated tablets

regorafenib



- 40 mg
- Box of 28 film-coated tablets
- For oral use / Dùng đường uống



SDK: VN-XXXX-XX

DNKK: Công ty Cổ phần Dược liệu TW 2,
Tp Hồ Chí Minh

Manufactured by/ SX bởi
Bayer Pharma AG
D-51368 Leverkusen
Germany

Bayer

LOT/Số lô: EXP/HD:

MFD/NSX:

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

Handwritten signature/initials.

DRAFT 2012-10-10 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING



Stivarga® 40 mg
film-coated tablets
regorafenib

Stivarga® 40 mg
film-coated tablets
regorafenib

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

MFD/NSX:

LOT/SH. EXP/HD:

Stivarga® 40 mg
film-coated tablets
regorafenib

Rx Thuốc kê đơn
Stivarga® 40 mg
film-coated tablets
regorafenib

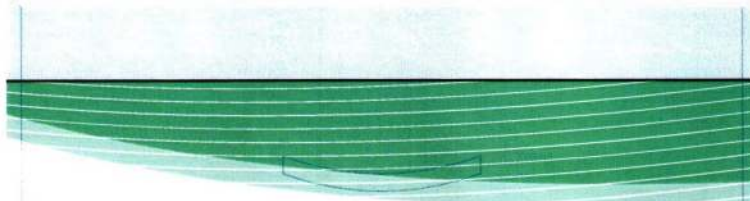
Each film-coated tablet contains 40 mg of regorafenib.
Keep the desiccant in the bottle.
Read the package leaflet before use.
Medicinal product subject to medical prescription.
Keep out of the reach and sight of children.
Do not store above 30 °C.
Store in the original package in order to protect from moisture.
Keep the bottle tightly closed after first opening.

Mỗi viên nén bao phim chứa 40 mg regorafenib.
Đã nguyên miêng chống ẩm trong chai thuốc.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.
Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.
Để nguyên thuốc trong chai ben đầu để tránh ẩm.
Vặn chặt nắp chai sau khi mở.

Bayer

81122539
6x43x128

SDK: VN-XXXX-XX
Manufactured by / SX bởi:
Bayer Pharma AG
D-51368 Leverkusen
Germany
DNNK: Công ty phân Dược Liệu TW 2,
Tp Hồ Chí Minh



17179

PMR 81122539 (08/01/MU-Y0405) Euroscala: Cyan, Yellow, Schwarz,

DRAFT 2012-10-10 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

DRAFT 2012-10-19 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

PMR 81122512 (08/01/MU-Y0405) Pantone: 326, Schwarz

Keep the desiccant in the bottle.
Read package leaflet before use.

Stivarga 40 mg
film-coated tablets
regorafenib

— 40 mg
— 28 film-coated tablets
— For oral use

Do not store above 30 °C
Store in the original package in order to protect from moisture.

Bayer Pharma AG
D-51368 Leverkusen
Germany

LOT/Sé: 

MFD/NSK: 

EXP/HD: 

81122512

DRAFT 2012-10-19 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

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



R_x Thuốc bán theo đơn



Stivarga®

Viên nén bao phim

Bayer Pharma AG

Thành phần

Hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa 40 mg regorafenib.

Các tá dược:

Lõi viên không bao: Cellulose vi tinh thể, Croscarmellose natri, Magnesi stearat, Povidon, Silica colloidal khan

Màng bao phim: Oxyd sắt đỏ, Oxyd sắt vàng, Lecithin (xuất nguồn từ đậu nành), Macrogol, cồn Polyvinyl thủy phân một phần, bột Talc, Titan dioxyd

Mô tả

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình bầu dục với chiều dài 16 mm và chiều rộng 7 mm với chữ 'BAYER' được dập nổi ở một bên và '40' ở phía bên kia.

Chỉ định

Stivarga được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân ung thư đại trực tràng (colorectal cancer - CRC) di căn trước đó đã được điều trị bằng, hoặc không được coi là ứng cử viên để sử dụng phác đồ hóa trị có dẫn xuất fluoropyrimidin, liệu pháp kháng VEGF, và một liệu pháp kháng EGFR nếu bệnh nhân có tuýp KRAS hoang dã.

Liều dùng và cách dùng

Stivarga phải được kê đơn bởi bác sĩ có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu điều trị ung thư.

Cách dùng

Dùng đường uống

Chế độ liều

Liều khuyến cáo là 160 mg regorafenib (4 viên Stivarga, mỗi viên chứa 40 mg regorafenib), uống một lần mỗi ngày trong 3 tuần điều trị, sau đó nghỉ điều trị 1 tuần để tạo thành một chu kỳ 4 tuần.

Stivarga nên được uống cùng thời điểm mỗi ngày. Các viên thuốc phải được nuốt nguyên viên với nước sau một bữa ăn nhẹ. Nếu quên một liều Stivarga, sau đó nên uống lại trong cùng một ngày ngay sau khi bệnh nhân nhớ ra. Bệnh nhân không nên dùng hai liều trong cùng một ngày để bù đắp cho liều đã quên.

Nên tiếp tục điều trị khi vẫn thấy có lợi ích hoặc cho đến khi xảy ra độc tính không thể chấp nhận được (xem phần 'Cảnh báo đặc biệt và thận trọng').

Bệnh nhân có tình trạng toàn thân (PS) bằng 2 hoặc cao hơn được loại ra khỏi nghiên cứu lâm sàng. Có rất ít dữ liệu trên bệnh nhân có chỉ số PS $\geq$ 2.

Hiệu chỉnh liều

Có thể cần ngừng và / hoặc giảm liều dựa trên an toàn và khả năng dung nạp của từng cá thể. Hiệu chỉnh liều được áp dụng theo từng bậc 40 mg (một viên). Liều khuyến cáo hàng ngày thấp nhất là 80 mg. Liều dùng hàng ngày tối đa là 160 mg.

Đề khuyến cáo hiệu chỉnh liều và các biện pháp áp dụng trong trường hợp có phản ứng da lòng bàn tay-chân (Hand Foot Skin Reaction- HFSR / - Hội chứng tay – chân / hội chứng loạn cảm do lòng bàn tay-bàn chân), xem Bảng 1.

Bảng 1: Hiệu chỉnh liều và các biện pháp được khuyến nghị đối với hội chứng tay-chân (HFSR)

Mức độ độc tính trên da	Xuất hiện	Hiệu chỉnh liều và các biện pháp được khuyến nghị
Mức độ 1	Xuất hiện bất kỳ lần nào	Duy trì liều dùng và áp dụng ngay các biện pháp hỗ trợ để làm giảm triệu chứng.
Mức độ 2	Xuất hiện lần đầu	Liều giảm 40 mg (một viên) và áp dụng ngay các biện pháp hỗ trợ. Nếu không cải thiện mặc dù đã giảm liều, tạm ngừng điều trị tối thiểu là 7 ngày, cho đến khi độc tính được giải quyết về mức 0-1. Việc tăng một mức liều là được phép theo quyết định của bác sĩ điều trị.
	Không cải thiện trong vòng 7 ngày hoặc xuất hiện lần 2	Tạm ngừng điều trị cho đến khi độc tính được giải quyết về mức 0-1. Khi trở lại điều trị, giảm liều 40 mg (một viên). Việc tăng một mức liều là được phép theo quyết định của bác sĩ điều trị.
	Xuất hiện lần thứ 3	Tạm ngừng điều trị cho đến khi độc tính được giải quyết về mức 0-1. Khi trở lại điều trị, giảm liều 40 mg (một viên). Việc tăng một mức liều là được phép theo quyết định của bác sĩ điều trị.
	Xuất hiện lần thứ 4	Dừng điều trị
Mức độ 3	Xuất hiện lần đầu	Áp dụng ngay các biện pháp hỗ trợ. Tạm ngừng điều trị ít nhất 7 ngày cho đến khi độc tính được giải quyết về mức 0-1. Khi điều trị lại, giảm liều 40mg (1 viên). Việc tăng một mức liều là được phép theo quyết định của bác sĩ điều trị.
	Xuất hiện lần thứ 2	Áp dụng ngay các biện pháp hỗ trợ. Tạm ngừng điều trị ít nhất 7 ngày cho đến khi độc tính được giải quyết về mức 0-1. Khi điều trị lại, giảm liều 40mg (1 viên).

Mức độ độc tính trên da	Xuất hiện	Hiệu chỉnh liều và các biện pháp được khuyến nghị
	Xuất hiện lần thứ 3	Ngừng điều trị

Các cách hiệu chỉnh liều và các biện pháp cần áp dụng được khuyến nghị trong trường hợp các xét nghiệm chức năng gan xấu đi có liên quan đến trị liệu bằng Stivarga, xem bảng 2 (cũng xem phần 'Cảnh báo đặc biệt và thận trọng').

Bảng 2: Các biện pháp và cách hiệu chỉnh liều được khuyến cáo trong trường hợp có bất thường về các xét nghiệm chức năng gan liên quan đến thuốc

Tăng ALT và/ hoặc AST	Xuất hiện	Các biện pháp và cách hiệu chỉnh liều được khuyến nghị
≤ 5 lần giới hạn trên bình thường (ULN) (tối đa mức độ 2)	Lần xuất hiện bất kỳ	Tiếp tục điều trị Stivarga. Giám sát chức năng gan hàng tuần cho đến khi các enzym transaminase trở về mức < 3 lần ULN (Mức độ 1) hoặc trở về mức trước điều trị.
> 5 lần ULN đến ≤ 20 lần ULN (Mức độ 3)	Lần xuất hiện đầu tiên	Tạm ngừng điều trị Stivarga. Giám sát chức năng gan hàng tuần cho đến khi các enzym transaminase trở về mức < 3 lần ULN hoặc trở về mức trước điều trị. Bắt đầu dùng lại: nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ độc tính trên gan, khởi đầu lại điều trị với <i>Stivarga</i> , giảm liều đi 40mg (1 viên) và giám sát chức năng gan hàng tuần trong ít nhất 4 tuần.
	Tái xuất hiện	Ngừng hẳn việc điều trị bằng Stivarga.
> 20 lần ULN (Mức độ 4)	Lần xuất hiện bất kỳ	Ngừng hẳn việc điều trị bằng Stivarga.
> 3 lần ULN (Mức 2 hoặc cao hơn) kèm theo bilirubin > 2 lần ULN	Lần xuất hiện bất kỳ	Ngừng hẳn việc điều trị bằng Stivarga. Giám sát chức năng gan hàng tuần cho đến khi giải quyết hoặc trở về mức trước điều trị. <u>Ngoại lệ:</u> Các bệnh nhân bị hội chứng Gilbert's có tăng transaminases cần được điều trị như khuyến cáo ở trên đối với riêng dấu hiệu tăng ALT và/hoặc AST.

Thông tin bổ sung về các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Các bệnh nhân suy gan

Không quan sát thấy có sự khác biệt lâm sàng quan trọng về sự phơi nhiễm giữa các bệnh nhân có suy gan nhẹ (Child-Pugh A) hoặc bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) so với các bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình.

Khuyến cáo giám sát chặt chẽ an toàn trên những bệnh nhân này (xem thêm phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng" và "Đặc điểm dược động học").

Stivarga không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) vì Stivarga chưa được nghiên cứu trong nhóm dân số này.

Bệnh nhân suy thận

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không quan sát thấy có sự khác biệt về tính phơi nhiễm, an toàn hoặc hiệu quả giữa các bệnh nhân suy thận nhẹ và bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các dữ liệu dược động học còn hạn chế cho thấy không có sự khác biệt trong sự phơi nhiễm ở những bệnh nhân suy thận trung bình. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (xem thêm phần "Đặc điểm dược động học"). Không có dữ liệu lâm sàng cho các bệnh nhân suy thận nặng.

Người già

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác nhau đáng kể trong phơi nhiễm, tính an toàn hoặc hiệu quả được quan sát giữa bệnh nhân già (tuổi ≥ 65) và bệnh nhân trẻ. Có rất ít thông tin ở bệnh nhân trên 75 tuổi.

Trẻ em

Không dùng Stivarga ở bệnh nhi trong chỉ định ung thư đại trực tràng.

Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất và bất kỳ thành phần tá dược nào trong công thức thuốc.

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Các tác dụng trên gan

Những bất thường về xét nghiệm chức năng gan (alanine aminotransferase -ALT, aspartate aminotransferase -AST và bilirubin) thường được quan sát ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga. Những bất thường nghiêm trọng về các xét nghiệm chức năng gan (mức độ 3 đến 4) và rối loạn chức năng gan với các biểu hiện lâm sàng (bao gồm cả tử vong) đã được báo cáo trên một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân (xem phần "Tác dụng không mong muốn").

Khuyến cáo thực hiện xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST và bilirubin) trước khi bắt đầu điều trị Stivarga và giám sát chặt chẽ (ít nhất 2 tuần/lần) trong vòng 2 tháng đầu điều trị. Sau đó, nên tiếp tục giám sát định kỳ ít nhất là hàng tháng và khi có chỉ định lâm sàng.

Regorafenib là một chất ức chế men uridine diphosphate glucuronosyl transferase UGT1A1 (xem phần "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác"). Tăng bilirubin gián tiếp (không liên hợp) nhẹ có thể xảy ra ở các bệnh nhân bị hội chứng Gilbert.

Đối với những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan xấu đi có thể do điều trị bằng Stivarga (ví dụ khi không có nguyên nhân nào khác rõ ràng, như tắc mật sau gan hoặc tiến triển của bệnh), cần tuân thủ việc điều chỉnh liều và những lời khuyên về giám sát trong Bảng 2 (xem phần "Liều dùng và cách dùng" – mục "Hiệu chỉnh liều").

Cần giám sát chặt chẽ về an toàn chung trên các bệnh nhân có suy gan nhẹ hoặc trung bình (xem phần "Liều dùng và cách dùng" – mục "Bệnh nhân suy gan" và "Đặc điểm dược động học"). Stivarga không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) vì Stivarga chưa được nghiên cứu trong nhóm dân số này và sự phơi nhiễm có thể bị tăng lên ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có khối u đột biến KRAS

Ở những bệnh nhân có khối u đột biến KRAS, thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) được ghi nhận có cải thiện đáng kể và hiệu quả trên sống còn toàn bộ (OS) đã được ghi nhận là thấp hơn về mặt số lượng (xem phần “Các đặc tính được lực học”). Do độc tính liên quan đến điều trị là đáng kể, các bác sĩ nên đánh giá một cách cẩn thận lợi ích và rủi ro khi kê toa regorafenib ở bệnh nhân có khối u đột biến KRAS.

Xuất huyết

Stivarga có liên quan đến tăng tần suất các biến cố chảy máu, đôi khi gây tử vong, (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Cần giám sát số lượng các tế bào máu và các thông số đông máu trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ chảy máu, và trên những bệnh nhân điều trị với các chất chống đông (như warfarin) hoặc dùng các sản phẩm điều trị đông thời khác làm tăng nguy cơ chảy máu. Trong các trường hợp chảy máu cần can thiệp y tế khẩn cấp, nên cân nhắc ngừng hẳn Stivarga.

Thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim

Stivarga có liên quan với sự gia tăng tần suất mắc mới bệnh tim thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc cơn đau thắt ngực mới khởi phát (trong vòng 3 tháng bắt đầu điều trị Stivarga), nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tháng bắt đầu điều trị Stivarga) và bệnh nhân có phân độ suy tim NYHA II hoặc cao hơn bị loại khỏi nghiên cứu lâm sàng.

Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim thiếu máu cục bộ cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh tim thiếu máu cục bộ. Ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim tiến triển, được khuyến cáo sử dụng ngắt quãng Stivarga cho đến khi bệnh được giải quyết. Quyết định tái điều trị Stivarga phải dựa trên xem xét cẩn thận những lợi ích và rủi ro tiềm tàng của từng bệnh nhân. Nên chấm dứt điều trị Stivarga nếu không có hướng giải quyết.

Hội chứng bệnh lý chất trắng não có hồi phục (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)

Hội chứng bệnh lý chất trắng não có hồi phục (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome - RPLS) đã được báo cáo có liên quan với việc điều trị Stivarga (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Các dấu hiệu và triệu chứng của RPLS bao gồm co giật, đau đầu, tình trạng rối loạn tâm thần, rối loạn thị giác hoặc mù vô não, có hoặc không có kèm theo tăng huyết áp. Chẩn đoán xác định RPLS cần chụp ảnh não. Ở những bệnh nhân xuất hiện RPLS, ngừng sử dụng Stivarga, cùng với kiểm soát tăng huyết áp và điều trị hỗ trợ các triệu chứng khác. Chưa rõ tính an toàn của việc bắt đầu sử dụng lại liệu pháp Stivarga ở những bệnh nhân trước đó trải qua RPLS.

Thủng và rò đường tiêu hóa

Thủng và rò đường tiêu hóa đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Những sự cố này cũng được biết là các biến chứng thường gặp liên quan đến bệnh ở những bệnh nhân có khối u ác tính trong ổ bụng. Cần ngừng Stivarga ở những bệnh nhân bị thủng hoặc có lỗ rò đường tiêu hóa. Chưa biết về tính an toàn của việc bắt đầu sử dụng lại Stivarga sau khi bị thủng hoặc rò đường tiêu hóa.

Tăng huyết áp động mạch

Stivarga có liên quan với tăng tần suất mắc tăng huyết áp động mạch (xem phần “Tác dụng không mong muốn”). Cần kiểm soát huyết áp trước khi bắt đầu điều trị với Stivarga. Khuyến cáo theo dõi huyết áp và điều trị tăng huyết áp theo hướng dẫn điều trị chuẩn. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng

hay kéo dài cho đủ đã điều trị đầy đủ, nên tạm ngừng Stivarga và/hoặc giảm liều theo quyết định của bác sĩ điều trị (xem phần ‘Liều lượng và cách dùng’ – mục ‘Hiệu chỉnh liều’). Trong trường hợp của tăng huyết áp kịch phát, nên ngừng sử dụng Stivarga.

Các biến chứng trên việc làm lạnh vết thương

Không có nghiên cứu chính thức được thực hiện về tác dụng của Stivarga trên việc làm lạnh vết thương. Tuy nhiên, do các sản phẩm điều trị có đặc tính chống tạo mạch có thể ức chế hoặc ảnh hưởng đến sự làm lạnh vết thương, khuyến cáo tạm thời ngừng Stivarga vì lý do thận trọng ở những bệnh nhân phải có phẫu thuật lớn. Kinh nghiệm lâm sàng về thời gian bắt đầu lại điều trị sau can thiệp phẫu thuật lớn còn hạn chế. Vì vậy, quyết định tiếp tục điều trị Stivarga sau một can thiệp phẫu thuật lớn cần phải dựa trên đánh giá lâm sàng về tình trạng lành của vết thương.

Độc tính trên da

Phản ứng da lòng bàn tay- bàn chân (HFSR / palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) và phát ban là các phản ứng có hại trên da thường gặp nhất của Stivarga (xem phần ‘Tác dụng không mong muốn’). Các biện pháp phòng ngừa HFSR bao gồm điều trị các vết chai và sử dụng đệm giày và găng tay để ngăn chặn áp lực ấn mạnh lên gan bàn chân và lòng bàn tay. Điều trị HFSR có thể bao gồm việc sử dụng các loại kem có tác dụng tiêu sừng (ví dụ như kem có urê, salicylic acid, hoặc alpha hydroxyl acid- được bôi một cách vừa đủ chỉ trên các khu vực bị ảnh hưởng) và các loại kem dưỡng ẩm (được bôi rộng) để làm giảm triệu chứng. Giảm liều và / hoặc ngừng tạm thời Stivarga, hoặc trong các trường hợp nặng hay kéo dài, cần cân nhắc ngừng lâu dài Stivarga (xem phần ‘Liều lượng và cách dùng’ – mục ‘Hiệu chỉnh liều’).

Các bất thường về xét nghiệm sinh hóa và chuyển hóa

Stivarga có liên quan đến tăng tần suất có bất thường về điện giải (bao gồm hạ phosphate máu, hạ calci máu, hạ natri máu và hạ kali máu) và các bất thường về chuyển hóa (bao gồm cả tăng hoặc môn kích thích tuyến giáp, lipase và amylase). Những bất thường nói chung là từ nhẹ đến trung bình, không liên quan đến biểu hiện lâm sàng, và thường không cần tạm ngừng thuốc hoặc giảm liều. Khuyến cáo cần giám sát các thông số sinh hóa và chuyển hóa trong quá trình điều trị Stivarga và áp dụng các biện pháp điều trị thay thế phù hợp với các hướng dẫn thực hành lâm sàng nếu cần. Tạm ngừng hoặc giảm liều hoặc ngưng vĩnh viễn Stivarga cần được xem xét trong trường hợp bất thường đáng kể kéo dài hoặc tái phát (xem phần ‘Liều lượng và cách dùng’ – mục ‘Hiệu chỉnh liều’).

Tương tác với thuốc khác và các loại tương tác khác

Chất ức chế / cảm ứng CYP3A4

Số liệu *in vitro* chỉ ra rằng regorafenib được chuyển hóa bởi cytochrome CYP3A4 và uridine diphosphate glucuronosyl transferase UGT1A9.

Dùng ketoconazole (400 mg trong 18 ngày), một chất ức chế CYP3A4 mạnh, với một liều duy nhất regorafenib (160 mg vào ngày 5) dẫn đến sự gia tăng phơi nhiễm regorafenib trung bình (AUC) khoảng 33%, và giảm sự phơi nhiễm của các chất chuyển hóa có hoạt tính, M-2 (N-oxit) và M-5 (N-oxide và N-desmethyl) trung bình khoảng 90%. Cần tránh sử dụng đồng thời thuốc ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 (ví dụ như clarithromycin, nước ép bưởi, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, telithromycin và voriconazole) vì ảnh hưởng của chúng trên sự phơi nhiễm với trạng thái ổn định của regorafenib và các chất chuyển hóa của nó (M-2 và M-5) chưa được nghiên cứu.

Dùng rifampin (600 mg trong 9 ngày), một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, với một liều duy nhất regorafenib (160 mg vào ngày 7) dẫn đến làm giảm AUC của regorafenib trung bình khoảng 50%, tăng 3 đến 4 lần phơi nhiễm trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính M-5, và không thay đổi phơi nhiễm của chất chuyển hóa có hoạt tính M-2. Các chất cảm ứng mạnh hoạt tính CYP3A4 khác (ví dụ như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) cũng có thể làm tăng chuyển hóa regorafenib. Do sự giảm nồng độ trong huyết tương của regorafenib có thể dẫn đến giảm hiệu quả, cần tránh sử dụng các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4, hoặc nên xem xét lựa chọn một thuốc thay thế khi dùng đồng thời, không có hoặc rất ít có khả năng cảm ứng CYP3A4.

Cơ chất UGT1A1 và UGT1A9

Số liệu *in vitro* cho thấy regorafenib cũng như các chất chuyển hóa hoạt động của nó M-2 ức chế glucoronin hóa trung gian bởi uridine transferases glucuronosyl diphosphate UGT1A1 và UGT1A9, trong khi M-5 chỉ ức chế UGT1A1 ở nồng độ đạt được trong cơ thể ở trạng thái ổn định.

Dùng regorafenib với một khoảng nghỉ dài 5 ngày trước khi dùng irinotecan làm tăng khoảng 44% AUC trung bình của SN-38, một cơ chất của UGT1A1 và là một chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan. Cũng quan sát thấy có sự gia tăng phơi nhiễm trung bình AUC với irinotecan khoảng 28%. Điều này cho thấy rằng việc sử dụng đồng thời regorafenib có thể làm tăng phơi nhiễm hệ thống với các cơ chất của UGT1A1 và UGT1A9.

Cơ chất BCRP (Breast cancer resistance protein : protein kháng ung thư vú) và P-glycoprotein

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng regorafenib là một chất ức chế –BCRP và P-glycoprotein. Điều trị đồng thời regorafenib có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cơ chất của BCRP, như methotrexate, hoặc các cơ chất của P-glycoprotein, như digoxin.

Cơ chất chọn lọc của các phân nhóm CYP

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng regorafenib là một chất ức chế cạnh tranh của các cytochrome CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 ở nồng độ đạt được *in vivo* ở trạng thái ổn định (nồng độ đỉnh trong huyết tương là 8,1 micromolar). Tiềm năng ức chế *in vitro* đối với CYP3A4 và CYP2C19 ít rõ ràng hơn.

Một nghiên cứu lâm sàng thăm dò cơ chất đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của 14 ngày dùng regorafenib với liều 160 mg trên dược động học các cơ chất của CYP2C8 (rosiglitazone), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2C19 (omeprazole) và CYP3A4 (midazolam). Dữ liệu dược động học cho thấy rằng regorafenib có thể được dùng đồng thời với các chất nền CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, và CYP2C19 mà không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng (xem thêm phần 'Cảnh báo đặc biệt và thận trọng').

Kháng sinh

Phân tích nồng độ - thời gian cho thấy regorafenib và các chất chuyển hóa của nó có thể trải qua tuần hoàn gan-ruột (xem phần "Các đặc tính dược động học"). Việc sử dụng đồng thời với kháng sinh mà có ảnh hưởng đến thân kinh thực vật đường tiêu hóa có thể gây cản trở cho tuần hoàn gan-ruột của regorafenib và có thể dẫn đến giảm sự phơi nhiễm của regorafenib. Ý nghĩa lâm sàng của những tương tác tiềm tàng này là không rõ, nhưng có thể làm giảm hiệu quả của regorafenib.

Các thuốc gắn acid mật

Regorafenib, M-2 và M-5 có khả năng trải qua tuần hoàn ruột-gan (xem phần 5.2). Các thuốc gắn acid mật như cholestyramin và cholestagel có thể tương tác với regorafenib bằng cách hình thành phức hợp không hòa tan có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu (hoặc tái hấp thu), vì vậy dẫn đến khả năng giảm sự phơi nhiễm. Ý nghĩa lâm sàng của những tương tác tiềm tàng này là không rõ, nhưng có thể dẫn đến giảm hiệu quả của regorafenib.

Có thai và cho con bú

Tránh thai

Phụ nữ có khả năng mang thai phải được thông báo rằng regorafenib có thể gây hại cho thai.

Phụ nữ khả năng mang thai và nam giới nên đảm bảo sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và kéo dài đến 8 tuần sau khi hoàn tất điều trị.

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng của regorafenib ở phụ nữ mang thai.

Dựa trên cơ chế tác dụng, regorafenib bị nghi ngờ gây ra tổn hại cho thai khi dùng trong thời gian mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính trên sinh sản (xem dữ liệu 'Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng').

Không nên sử dụng Stivarga trong thời kỳ mang thai, trừ khi rõ ràng là cần thiết và sau khi xem xét cẩn thận những lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Cho con bú

Chưa biết liệu regorafenib/chất chuyển hóa có được bài tiết trong sữa mẹ hay không.

Ở chuột, regorafenib/chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa.

Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Regorafenib có thể gây hại cho sự tăng trưởng và phát triển của trẻ em (xem dữ liệu 'Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng'). Phải ngừng cho con bú trong thời gian điều trị với Stivarga.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về tác dụng của Stivarga trên khả năng sinh sản ở người. Kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy regorafenib có thể làm giảm khả năng sinh sản của động vật đực và cái (xem dữ liệu 'Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng').

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc

Không có nghiên cứu về những ảnh hưởng của Stivarga trên khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Nếu bệnh nhân có các triệu chứng ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản ứng khi điều trị với Stivarga, họ không được lái xe hay vận hành máy móc cho đến khi các ảnh hưởng giảm bớt.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt thông tin về an toàn

Thông tin về an toàn tổng thể của Stivarga được dựa trên dữ liệu từ hơn 1.200 bệnh nhân được điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm dữ liệu pha III có đối chứng placebo trên 500 bệnh nhân bị ung thư đại trực tràng di căn (CRC). Phản ứng có hại của thuốc **thường gặp nhất** ($\geq 30\%$) ở bệnh nhân dùng Stivarga là suy nhược/ mệt mỏi, phản ứng da chân-tay, tiêu chảy, giảm sự thèm ăn và giảm lượng thức ăn, tăng huyết áp, mất giọng và nhiễm trùng.

Các phản ứng có hại của thuốc **nguy hiểm nhất** ở những bệnh nhân dùng Stivarga là tổn thương gan nặng, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa.

Bảng các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân điều trị bằng Stivarga được thể hiện trong Bảng 3. Chúng được phân loại theo các hệ cơ quan. Thuật ngữ MedDRA thích hợp nhất được sử dụng để mô tả một phản ứng nhất định và các từ đồng nghĩa của nó và bệnh lý liên quan.

Phản ứng có hại của thuốc được phân nhóm theo tần suất. Các nhóm tần suất được xác định bởi các quy ước sau đây: rất thường gặp: $\geq 1/10$; thường gặp: $\geq 1/100$ đến $<1/10$; ít gặp: $\geq 1/1,000$ đến $<1/100$; hiếm gặp: $1/10,000$ đến $<1/1,000$.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

Bảng 3: Các phản ứng có hại được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân điều trị với Stivarga

Các hệ cơ quan (MedDRA)	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng			
Bướu lành, ác tính và không đặc hiệu (bao gồm nang và polyp)				U gai sừng/ Ung thư biểu mô tế bào vảy của da
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu Thiếu máu	Giảm bạch cầu		
Các rối loạn hệ nội tiết		Suy giáp		
Các rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Giảm thèm ăn và lượng thức ăn	Hạ kali máu Hạ phosphat máu hạ calci máu Hạ natri máu Hạ magesi máu Tăng acid uric máu		
Các rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Run		Hội chứng bệnh lý não trắng hồi phục (RPLS)
Các rối loạn ở tim			Nhồi máu cơ tim Thiếu máu cục bộ cơ tim	

Các hệ cơ quan (MedDRA)	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Các rối loạn ở mạch	Xuất huyết* Tăng huyết áp		Tăng huyết áp kích phát	
Các rối loạn hô hấp, ở lồng ngực và trung thất	Mất giọng			
Các rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy Viêm miệng Nôn Buồn nôn	Rối loạn vị giác Khô miệng Hội lưu dạ dày – thực quản Viêm dạ dày ruột	Thủng đường tiêu hóa* Rò đường tiêu hóa	
Các rối loạn gan mật	Tăng bilirubin máu	Tăng transaminases	Tổn thương gan nặng **	
Các rối loạn da và mô dưới da	Phản ứng da chân- tay** Ban đỏ Rụng tóc	Khô da Ban tróc da	Rối loạn móng Hồng ban đa dạng	Hội chứng Stevens-Johnson Hoại tử thượng bì nhiễm độc
Các rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		Cứng cơ xương		
Các rối loạn thận và tiết niệu		Protein niệu		
Các rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	Suy nhược/ mệt mỏi Đau Sốt Viêm niêm mạc			
Các xét nghiệm	Giảm cân	Tăng amylase Tăng lipase INR bất thường		

Một số ca tử vong đã được báo cáo

** hội chứng palmar-plantar erythrodysesthesia trong thuật ngữ MedDRA

theo tiêu chuẩn tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury -DILI) của nhóm chuyên gia DILI quốc tế

Mô tả một số phản ứng có hại

Xuất huyết

Trong hai thử nghiệm pha III có đối chứng placebo, tỷ lệ chung của biến cố xuất huyết/ chảy máu là 19,3% ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga. Hầu hết các trường hợp có biến cố chảy máu ở bệnh nhân điều trị bằng Stivarga có mức độ từ nhẹ đến trung bình (mức độ 1 và 2: 16,9%), đáng chú ý nhất là chảy máu cam (7,6%). Biến cố gây tử vong trên các bệnh nhân được điều trị bằng Stivarga ít gặp (0,6%), và xảy ra ở đường hô hấp, tiêu hóa và sinh dục.

Nhiễm trùng

Trong hai thử nghiệm pha III có đối chứng placebo, bệnh nhân điều trị với Stivarga bị nhiễm trùng nhiều hơn so với bệnh nhân dùng giả dược (tất cả các mức độ: 31,0% so với 14,4%). Hầu hết các nhiễm trùng ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga có mức độ từ nhẹ đến trung bình (mức độ 1 và 2: 22,9%), và bao gồm nhiễm trùng đường tiêu (6,8%) cũng như nhiễm nấm ở niêm mạc và nhiễm nấm toàn thân (2,4%). Không có sự khác biệt về các hậu quả gây tử vong liên quan đến nhiễm trùng giữa các nhóm điều trị (0,6% ở nhóm Stivarga so với 0,6%, ở nhóm placebo).

Phản ứng da lòng bàn tay – chân

Trong thử nghiệm pha III có đối chứng placebo trên bệnh nhân CRC di căn, tần suất chung của phản ứng da lòng bàn tay-chân là 45,2% ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga so với 7,1% ở những bệnh nhân dùng placebo. Hầu hết các trường hợp phản ứng da tay - chân ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga xuất hiện trong chu kỳ điều trị đầu tiên và có mức độ từ nhẹ đến trung bình (mức độ 1 và 2: 28,6%, CRC). Tỷ lệ phản ứng da lòng bàn tay-chân mức độ 3 là 16,6% (CRC).

Tăng huyết áp

Trong thử nghiệm pha III có đối chứng placebo trên bệnh nhân CRC di căn, tỷ lệ chung của tăng huyết áp là 30,4% ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga so với 7,9% ở những bệnh nhân dùng placebo. Hầu hết các trường hợp tăng huyết áp ở bệnh nhân được điều trị với Stivarga xuất hiện trong chu kỳ điều trị đầu tiên và có mức độ từ nhẹ đến trung bình (mức độ 1 và 2: 22,8%). Tỷ lệ tăng huyết áp mức độ 3 là 7,6% (CRC).

Các bất thường về xét nghiệm

Những bất thường về xét nghiệm cần điều trị khẩn cấp được quan sát thấy trong các thử nghiệm pha III có đối chứng placebo được trình bày trong Bảng 4 (xem thêm phần 'Cảnh báo đặc biệt và thận trọng').

Bảng 4: Những bất thường về xét nghiệm cần điều trị khẩn cấp được báo cáo trong thử nghiệm pha III có đối chứng placebo trên bệnh nhân CRC di căn

Các thông số xét nghiệm, (% mẫu được xét nghiệm)	Stivarga phối hợp với BSC (N=500)			Placebo phối hợp với BSC (N=253)		
	Tất cả các mức độ*	Mức độ 3*	Mức độ 4*	Tất cả các mức độ*	Mức độ 3*	Mức độ 4*
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết						
Giảm hemoglobin	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Giảm tiểu cầu	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Giảm bạch cầu trung tính	2.8	0.6	0	0	0	0

Các thông số xét nghiệm, (% mẫu được xét nghiệm)	Stivarga phối hợp với BSC (N=500)			Placebo phối hợp với BSC (N=253)		
	Tất cả các mức độ*	Mức độ 3*	Mức độ 4*	Tất cả các mức độ*	Mức độ 3*	Mức độ 4*
Giảm bạch cầu lympho	54.1	9.3	0	34.4	3.2	0
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng						
Giảm calcium	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Giảm kali	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Giảm phosphat	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
Các rối loạn gan mật						
Tăng bilirubin	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
Tăng AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Tăng ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
Các rối loạn thận và tiết niệu						
Protein niệu	59.7	0.4	0	34.1	0.4	0
Các xét nghiệm thăm dò						
Tăng INR**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
Tăng lipase	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Tăng amylase	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

* Tiêu chí thuật ngữ chung về biến số có hại (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), phiên bản 3.0

** International normalized ratio

- Không có mức độ 4 được ghi trong Common Terminology Criteria for Adverse Events -CTCAE), phiên bản 3.0

Các tác dụng phụ có thể xảy ra trong quá trình dùng thuốc cần được báo cáo cho bác sĩ.

Quá liều

Liều cao nhất của Stivarga được nghiên cứu trên lâm sàng là 220 mg mỗi ngày. Phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất ở liều này là các biến cố trên da, mất giọng, tiêu chảy, viêm niêm mạc, khô miệng, chán ăn, tăng huyết áp, và mệt mỏi.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều Stivarga. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên ngừng Stivarga ngay lập tức, với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất được áp dụng bởi một chuyên gia y tế, và bệnh nhân cần được theo dõi cho đến khi ổn định lâm sàng.

Các đặc tính dược lý

Các đặc tính dược lý:

Nhóm dược lý: các tác nhân chống ung thư, chất ức chế protein kinase

Mã ATC: L01XE21

Cơ chế tác động và tác dụng dược lực học

Regorafenib là một tác nhân bất hoạt khối u đường uống, ức chế mạnh nhiều protein kinase, bao gồm cả các kinase liên quan đến sự tân sinh mạch ở khối u (VEGFR1, -2, -3, TIE2), sinh ung thư (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) và vi môi trường khối u (PDGFR, FGFR).. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, regorafenib đã được chứng minh có hoạt tính chống ung thư mạnh trên một số lượng lớn các mô hình khối u bao gồm các khối u đại trực được thể hiện dưới các tác dụng chống tạo mạch và chống tăng sinh. Ngoài ra, regorafenib đã cho thấy tác dụng chống di căn *in vivo*. Chất chuyển hóa chính ở người (M-2 và M-5) thể hiện hiệu quả tương tự so với regorafenib *in vitro* và trong các mô hình *in vivo*.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Ung thư đại trực tràng (Colorectal cancer -CRC) di căn

Hiệu quả lâm sàng và an toàn của Stivarga đã được đánh giá trong một nghiên cứu pha III quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng placebo (CORRECT) ở những bệnh nhân đã được điều trị nặng trước đó, bị ung thư đại trực tràng di căn đã tiến triển sau khi thất bại với điều trị chuẩn.

Tiêu chí hiệu quả chính là sống còn toàn bộ (Overall Survival - OS). Tiêu chí phụ là thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression-Free Survival -PFS), tỷ lệ đáp ứng khối u và tỷ lệ kiểm soát bệnh.

Tổng cộng, 760 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận 160 mg regorafenib (4 viên Stivarga mỗi viên có chứa 40 mg regorafenib) đường uống một lần mỗi ngày (N = 505) phối hợp với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (Best Supportive Care -BSC) hoặc placebo tương ứng (N = 255) phối hợp với BSC trong 3 tuần sau đó có 1 tuần ngừng điều trị. Liều trung bình hàng ngày regorafenib là 147 mg.

Bệnh nhân tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính quá mức. Một phân tích tạm thời đã được lên kế hoạch trước để đánh giá về hiệu quả được thực hiện khi 432 trường hợp tử vong xảy ra. Nghiên cứu được mở mù sau khi phân tích tạm thời về OS này đã vượt qua ngưỡng hiệu quả xác định trước, cho thấy bằng chứng về việc kéo dài cuộc sống khi dùng Stivarga cộng với BSC so với placebo cộng với BSC.

Trong số 760 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, giá trị trung vị của tuổi là 61 năm, 61% là nam giới, 78% là người da trắng, và tất cả các bệnh nhân có ECOG Performance Status (PS) trước điều trị là 0 hoặc 1. Các bệnh nhân PS2 và bệnh nhân bị mất nước ≤ 1 bị loại khỏi nghiên cứu. Các vị trí khối u chính là đại tràng (65%), trực tràng (29%), hoặc cả hai (6%). 57% bệnh nhân có đột biến KRAS lúc khởi đầu nghiên cứu.

Phần lớn các bệnh nhân (52%) đã dùng 3 hoặc ít hơn các phác đồ điều trị bệnh di căn trước đó. Phương pháp điều trị bao gồm điều trị bằng hóa trị liệu có fluoropyrimidine, liệu pháp kháng VEGF, và, nếu bệnh nhân có loại KRAS hoang dã, một liệu pháp kháng EGFR.

Việc đưa thêm Stivarga vào BSC làm kéo dài thời gian sống thêm đáng kể hơn so với placebo cộng với BSC với một tỷ số rủi ro (hazard ratio) là 0,774 ($p = 0,005178$ log rank test phân tầng) và giá trị trung vị của OS là 6,4 tháng so với 5,0 tháng [95% CI 0,636, 0,942 (xem Bảng và Hình 1). PFS dài hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng Stivarga cộng với BSC (hazard ratio: 0,494, $p < 0,000001$, xem Bảng và Hình 1).



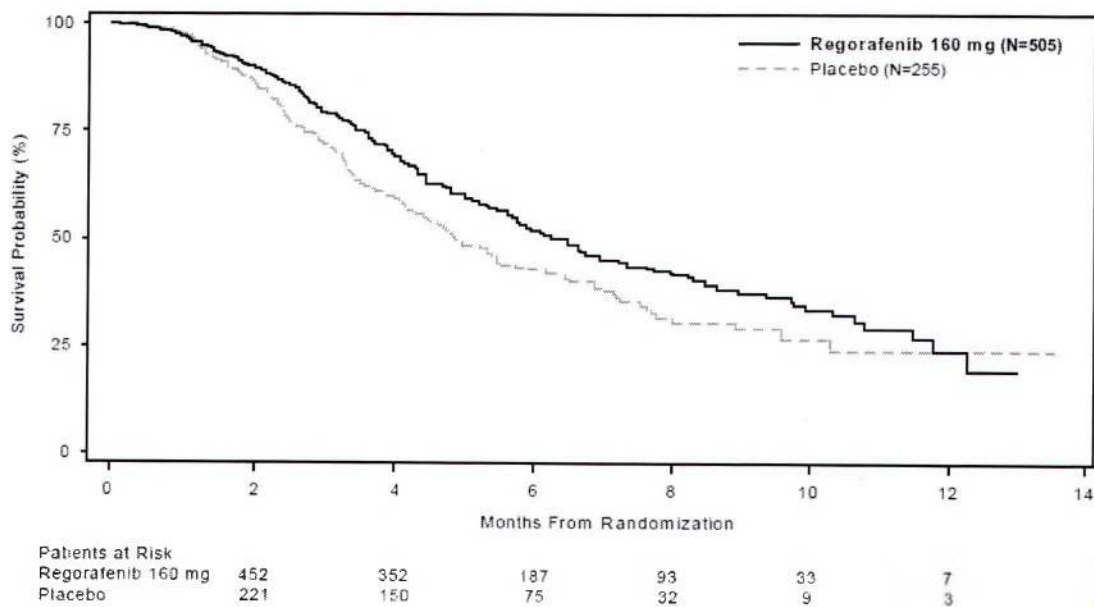
Bảng 5: Kết quả về hiệu quả từ nghiên cứu CORRECT

Các thông số về hiệu quả	Tỉ số nguy cơ* (95% CI)	Giá trị P (một phía)	Trung vị (95% CI)	
			Stivarga và BSC (N=505)	Giả dược và BSC (N=255)
Trung vị của thời gian sống còn toàn bộ	0.774 (0.636, 0.942)	0.005178	6.4 tháng (5.9, 7.3)	5.0 tháng (4.4, 5.8)
Trung vị của thời gian sống bệnh không tiến triển**	0.494 (0.419, 0.582)	<0.000001	1.9 tháng (1.9, 2.1)	1.7 tháng (1.7, 1.7)

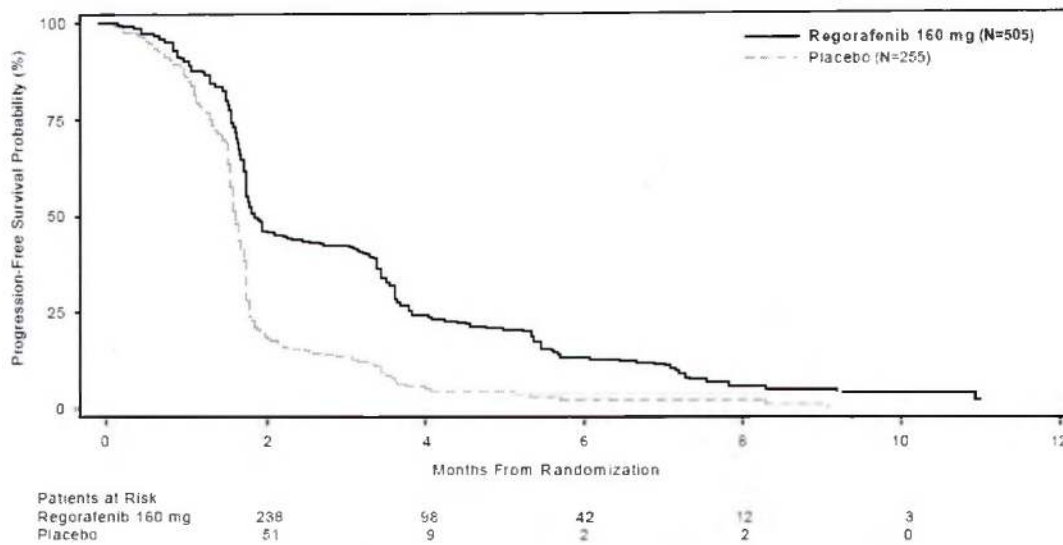
* Hazard ratio < 1 ưu thế cho *Stivarga*

** Dựa trên đánh giá của nghiên cứu viên về đáp ứng khối u

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier về thời gian sống thêm (Overall Survival)



Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier của thời gian sống thêm không tiến triển bệnh



Lợi ích về OS và PFS vẫn duy trì không phụ thuộc độ tuổi, tình trạng đột biến KRAS, và số lượng các bước điều trị trước đó. Tỷ lệ đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần) là 1% và 0,4% tương ứng cho Stivarga và bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định) cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị với Stivarga (41,0% so với 14,9%, $p < 0,000001$).

Các đặc tính dược động học

- **Hấp thu**

Regorafenib đạt đỉnh nồng độ trong huyết tương trung bình khoảng 2,5 mg / L ở khoảng 3 đến 4 giờ sau khi uống liều duy nhất 160 regorafenib dưới dạng 4 viên mỗi viên có chứa 40 mg. Sinh khả dụng tương đối trung bình của viên nén so với dạng dung dịch uống là 69-83%.

Nồng độ regorafenib và chất chuyển hóa dược lý hoạt động của nó M-2 (N-oxide) và M-5 (N-oxide và N-desmethyl) cao nhất khi được uống ra sau một bữa ăn sáng ít chất béo so với uống sau một bữa ăn sáng nhiều chất béo hoặc uống lúc đói. Mức độ phơi nhiễm với regorafenib tăng 48% khi dùng chung với bữa ăn sáng nhiều chất béo, và 36% khi dùng chung với một bữa ăn sáng ít chất béo, so với ăn chay. Mức phơi nhiễm của chất chuyển hóa M-2 và M-5 là cao hơn khi regorafenib được dùng với bữa ăn sáng ít chất béo so với ăn chay, và thấp hơn khi được dùng với một bữa ăn giàu chất béo so với ăn chay.

- **Phân bố**

Số liệu nồng độ- thời gian trong huyết tương của regorafenib cũng như các chất chuyển hóa chính cho thấy có nhiều đỉnh trong khoảng thời gian đưa liều 24 giờ, có sự tham gia của tuần hoàn gan-ruột. Trên in vitro, regorafenib gắn với protein huyết tương người với tỷ lệ cao (99,5%).

- **Chuyển hóa / chuyển dạng sinh học**

Regorafenib được chuyển hóa chủ yếu ở gan bởi chuyển hóa oxy hóa qua trung gian CYP3A4, cũng như được gắn glucuronid qua trung gian UGT1A9. Hai chất chuyển hóa chính và sáu chất chuyển hóa phụ của regorafenib đã được xác định trong huyết tương. Các chất chuyển hóa lưu hành chính của regorafenib trong huyết tương của người là M-2 (N-oxit) và M-5 (N-oxide và N-desmethyl), có hoạt tính dược lý và có nồng độ tương tự như regorafenib ở trạng thái ổn định.

Sự gắn kết protein trên in vitro của M-2 và M-5 cao hơn (theo thứ tự là 99,8% và 99,95%,) so với của regorafenib.

Các chất chuyển hóa có thể bị khử hoặc thủy phân trong đường tiêu hóa bởi hệ vi khuẩn chí, cho phép tái hấp thu thuốc và các chất chuyển hóa dạng không liên hợp (tuần hoàn gan - ruột).

- **Thải trừ**

Sau khi uống, thời gian bán thải trung bình của regorafenib và chất chuyển hóa M-2 của nó trong huyết tương dao động trong khoảng từ 20 đến 30 giờ trong các nghiên cứu khác nhau. Thời gian bán thải trung bình của chất chuyển hóa M-5 là khoảng 60 giờ (từ 40 đến 100 giờ).

Khoảng 90% liều có hoạt tính phóng xạ đã được tìm thấy trong vòng 12 ngày sau khi dùng thuốc, với khoảng 71% liều được bài tiết trong phân (47% là chất mẹ, 24% là chất chuyển hóa), và khoảng 19% liều được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng glucuronid.

Sự bài tiết qua nước tiểu của glucuronides giảm dưới 10% ở điều kiện trạng thái ổn định. Hợp chất mẹ tìm thấy trong phân có thể được bắt nguồn từ sự thoái giáng thuốc không được hấp thu trong đường ruột của glucuronides hoặc chất chuyển hóa M-2, cũng như của thuốc không được hấp thu.

- **Tuyến tính / phi tuyến tính**

Sự phơi nhiễm hệ thống của regorafenib ở trạng thái ổn định tăng tỷ lệ với liều khi tăng liều lên đến 60 mg và tăng ít hơn theo tỷ lệ ở liều lớn hơn 60 mg. Tích lũy của regorafenib ở trạng thái ổn định dẫn đến tăng khoảng 2 lần nồng độ trong huyết tương, phù hợp với thời gian bán thải và số lần dùng thuốc. Ở trạng thái ổn định, regorafenib đạt được nồng độ đỉnh huyết tương trung bình khoảng 3,9 mg/L (8.1 micromolar) sau khi uống 160 mg regorafenib và tỷ lệ đỉnh-đáy của nồng độ trong huyết tương trung bình ít hơn 2.

Cả hai chất chuyển hóa, M-2 và M-5, đều thể hiện tính tích lũy phi tuyến tính. Trong khi đó, nồng độ trong huyết tương của M-2 và M-5 sau một liều regorafenib duy nhất thấp hơn nhiều so với nồng độ huyết tương của hợp chất mẹ, nồng độ trong huyết tương trạng thái ổn định của M-2 và M-5 có thể so sánh với nồng độ huyết tương regorafenib.

Thông tin bổ sung về quần thể bệnh nhân đặc biệt

- **Bệnh nhân suy gan**

Dược động học của Stivarga trên các bệnh nhân suy gan Child-Pugh A và B (nhẹ đến trung bình) tương tự như được động học ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Không có dữ liệu cho các bệnh nhân suy gan Child-Pugh C (nặng). Regorafenib chủ yếu đào thải qua gan, và phơi nhiễm có thể tăng lên trong nhóm dân số bệnh nhân này.

- **Bệnh nhân suy thận**

Hiện đã có các dữ liệu lâm sàng và dược động học dựa trên mô hình sinh lý cho thấy sự phơi nhiễm với trạng thái ổn định của regorafenib và các chất chuyển hóa của nó M-2 và M-5 là tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Dược động học của regorafenib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối. Tuy nhiên, các mô hình dược động học dựa trên sinh lý học không dự đoán bất kỳ sự thay đổi nào liên quan tiếp xúc ở những bệnh nhân này

- **Bệnh nhân lớn tuổi**

Tuổi không ảnh hưởng đến dược động học của regorafenib trong khoảng tuổi nghiên cứu (29 - 85 năm).

- **Giới tính**

Dược động học của regorafenib không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

- **Khác biệt về dân tộc**

Sự phơi nhiễm với regorafenib trong nhiều nhóm dân số châu Á khác nhau (Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc) có cùng khoảng phơi nhiễm với các bệnh nhân da trắng.

- **Sinh lý điện tim / kéo dài khoảng QT**

Không quan sát thấy có tác dụng kéo dài khoảng QTc sau khi uống regorafenib 160mg ở trạng thái ổn định trong một nghiên cứu QT chuyên biệt ở bệnh nhân ung thư nam và nữ.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

- **Độc tính toàn thân**

Sau khi dùng liều lặp lại cho chuột nhắt, chuột cống và chó, tác dụng có hại đã được quan sát trong một số cơ quan, chủ yếu ở thận, gan, đường tiêu hóa, tim, tuyến giáp, hệ thống tạo máu-/lympho, hệ nội tiết, hệ sinh sản và da. Các tác dụng này xảy ra khi phơi nhiễm hệ thống trong khoảng hoặc thấp hơn sự phơi nhiễm được dự đoán trên người (dựa trên so sánh AUC).

Sự thay đổi của răng và xương đã được quan sát thấy ở chuột non và chuột đang tăng trưởng và chỉ ra một nguy cơ tiềm ẩn cho trẻ em và thanh thiếu niên.

- **Độc tính trên gen và khả năng sinh ung thư**

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của regorafenib chưa được thực hiện.

Không có chỉ định để thử nghiệm khả năng gây độc tính trên gen của regorafenib trong các thử nghiệm tiêu chuẩn *in vitro* và *in vivo* ở chuột.

- **Độc tính trên sinh sản và phát triển**

Các nghiên cứu chuyên biệt trên sinh sản chưa được thực hiện. Tuy nhiên, tiềm năng của regorafenib ảnh hưởng xấu đến sinh sản nam và nữ đã được xem xét dựa trên các thay đổi hình thái học trong tinh hoàn, buồng trứng và tử cung quan sát thấy sau khi dùng thuốc với liều lặp lại ở chuột và chó với mức phơi nhiễm nhỏ hơn mức phơi nhiễm dự kiến ở người (dựa trên so sánh AUC). Những thay đổi chỉ hồi phục một phần.

Một tác dụng của regorafenib trên sự phát triển trong tử cung đã được thể hiện trên thỏ ở mức phơi nhiễm nhỏ hơn mức phơi nhiễm dự kiến ở người (dựa trên so sánh AUC). Những phát hiện chính bao gồm dị tật ở hệ tiết niệu, tim và các mạch máu lớn, và xương

Tương kỵ

Không

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Giữ lọ đầy kín sau khi mở lần đầu tiên. Sau khi mở nắp chai, thuốc đã thể hiện tính ổn định trong 28 ngày mà không cần hút ẩm. Sau đó, sản phẩm điều trị cần được loại bỏ.

Điều kiện bảo quản

Không quá 30°C

Lưu trữ trong bao bì ban đầu để tránh ẩm.

Đề chất hút ẩm trong chai.

Bản chất và hàm lượng của bao bì

Lọ 28 viên nén. Hộp 1 lọ hoặc 3 lọ.

Hướng dẫn sử dụng / xử lý

Ấn nắp đẩy theo hướng dẫn trên nắp đồng thời xoay sang bên trái. Giữ lọ đẩy kín sau khi mở lần đầu tiên. Không được uống viên nang hút ẩm.

Bất kỳ sản phẩm thuốc không sử dụng hoặc vật liệu phế thải cần được xử lý phù hợp với yêu cầu của cơ sở điều trị.

Để thuốc xa tầm với của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng

Để biết thêm thông tin, xin vui lòng hỏi lời khuyên của bác sĩ

Nhà sản xuất:

Bayer Pharma AG

D-51368 Leverkusen, Đức

Ngày phê duyệt tài liệu: 05 tháng 11 năm 2012

Stivarga / CCDS5 / 051112/PI VN04



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

Pte Ltd
Floor