

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Sorafenib STELLA 200 mg

1. Tên thuốc
- Sorafenib STELLA 200 mg
2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- THUỐC ĐỘC
3. Thành phần công thức thuốc
- Thành phần hoạt chất:
- Sorafenib.....200 mg
- (dưới dạng sorafenib tosilate)
- Thành phần tá dược:
- Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, macrogol 6000, titanium dioxide, red iron oxide.
4. Dạng bào chế
- Viên nén bao phim.
- Viên nén tròn, bao phim màu nâu đỏ, hai mặt khum, một mặt khắc “200”, một mặt trơn.
5. Chỉ định
- Điều trị bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển thất bại với phác đồ có interferon-alpha hoặc interleukin-2 hoặc được coi là không phù hợp với các phác đồ này.
- 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.
6. Cách dùng, liều 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. Nếu bệnh nhân có ý định dùng một bữa ăn nhiều chất béo, thuốc sorafenib cần được uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.
- 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 khuyến dùng đặc biệt
- Giảm liều đối với 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 dùng 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 200 mg uống ngày 1 lần.
- 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 biểu 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. - 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 400 mg/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	Xuất hiện	Điều chỉnh liều dùng sorafenib
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 400 mg/ngày trong 28 ngày. - Nếu độc tính duy trì ở độ 0 - 1 khi giảm liều dùng, tăng liều sorafenib theo mức liều khuyến 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 ngưng 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 tuyến giáp biệt hóa, liều sorafenib có thể giảm xuống còn 600 mg chia hai lần mỗi ngày (hai viên 200 mg và một viên 200 mg cách nhau 12 giờ)
Nếu cần thiết phải giảm liều nữa, có thể giảm liều sorafenib xuống còn 1 viên 200 mg hai lần mỗi ngày, sau đó giảm xuống còn một viên 200 mg 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	800 mg một ngày	(400 mg hai lần mỗi ngày, tương đương 2 viên hai lần mỗi ngày)
-1	600 mg một ngày	(400 mg and 200 mg cách nhau 12 giờ, tương đương 2 viên và 1 viên uống cách nhau 12 giờ – liều nào dùng trước cũng được)
-2	400 mg một ngày	(200 mg hai lần mỗi ngày, tương đương 1 viên hai lần mỗi ngày)
-3	200 mg một ngày	(200 mg một lần mỗi ngày, tương đương 1 viên mỗi ngày)

Bảng 2: Bảng gợi ý điều chỉnh liều khuyến dùng khi xuất hiện độc tính trên da trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp 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	Ngay lập tức sử dụng các biện pháp hỗ trợ và cân nhắc giảm liều sorafenib xuống 600 mg mỗi ngày (400 mg và 200 mg mỗi lần uống cách nhau 12 giờ). Nếu không cải thiện trong vòng 7 ngày, xem liều điều chỉnh phía dưới.
	Không cải thiện trong vòng 7 ngày hoặc xuất hiện lần 2	Ngưng 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 3	Ngưng 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 4	Ngưng hẳn sorafenib.
Độ 3	Lần đầu	Ngưng 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 2	Ngưng sorafenib cho tới khi độc tính trở về độ 0 - 1. Khi sorafenib được dùng lại, giảm liều xuống hai mức độ liều.
	Lần 3	Ngưng 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.
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.
Nên theo dõi cân bằng nước và điện giải ở các bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận.

7. Chống chỉ định

Không dùng **Sorafenib STELLA 200 mg** cho những bệnh nhân quá mẫn với sorafenib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Có thai

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản 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.

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 ngưng sử dụng sorafenib.

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.

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 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.

Những biến chứng trong giai đoạn lành vết thương

Chưa có nghiên cứu chính thức được tiến hành về tác động của sorafenib trong thời gian lành vết thương. Ở những bệnh nhân đang trong giai đoạn phẫu thuật, nên tạm thời ngưng sử dụng sorafenib vì những lý do cần 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 TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), 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 SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol), 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 ngưng 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.

Kéo dài khoảng QT

Sorafenib cho thấy kéo dài khoảng QT/QTc, điều này có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ nhịp nhanh thất. Sử dụng sorafenib thận 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, calci máu hay giảm magesi máu. Khi chỉ định sorafenib cho những bệnh nhân này, nên cân nhắc theo dõi thường xuyên ECG và các chất điện giải (magesi, kali, calci).

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.

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.

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 thiếu năng tuyến giáp, so với bệnh nhân ung thư biểu mô thận và gan.

Hạ calci máu độ 3 và 4 đã xảy ra ở 6,8% và 3,4% bệnh nhân DTC được điều trị với sorafenib. Cần điều trị các trường hợp hạ calci máu nặng để ngăn ngừa các biến chứng như kéo dài khoảng QT hoặc xoắn đỉnh (xem phần Kéo dài khoảng QT).

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 0,5 mU/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.

Trước khi bắt đầu điều trị, khuyến cáo các bác sĩ đánh giá một cách cẩn thận tiên lượng ở từng bệnh nhân dựa trên kích thước tổn thương tối đa, các triệu chứng liên quan đến bệnh và tốc độ tiến triển bệnh.

Việc xử lý các phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc có thể đòi hỏi tạm thời ngừng điều trị hoặc giảm liều sorafenib. Trong nghiên cứu 5, 37% bệnh nhân đã tạm ngừng điều trị và 35% có giảm liều chỉ trong chu kỳ 1 của liệu trình điều trị sorafenib.

Việc giảm liều chỉ thành công một phần trong việc giảm các phản ứng bất lợi. Do đó khuyến cáo cần có đánh giá lại về lợi ích và nguy cơ, dựa trên hoạt tính chống khối u và khả năng dung nạp.

Ung thư tế bào biểu mô thận

Các bệnh nhân có nguy cơ cao, theo nhóm tiên lượng của MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), không được đưa vào trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III trên bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận, và lợi ích-nguy cơ ở những bệnh nhân này chưa được đánh giá.

Nhóm bệnh nhân cao tuổi

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo. Cần giám sát chức năng thận.

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/m²) và sorafenib (200 hoặc 400 mg 2 lần/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 neomycin hoặc các kháng sinh khác gây rối loạn hệ vi khuẩn chí đường ruột có thể dẫn đến làm giảm sinh khả dụng sorafenib. Cần cân nhắc nguy cơ giảm nồng độ trong huyết tương của sorafenib trước khi bắt đầu một liệu trình điều trị kháng sinh.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

9. Sử dụng thuốc cho 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.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

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.

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 nhu 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.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

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

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

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's 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 khỏe 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.

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 cytochrome 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 enzyme 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/m²) 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/m², 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 kỳ 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/m² 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 SN-38 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.

• **Docetaxel**

Docetaxel (75 hoặc 100 mg/m² 1 lần mỗi 21 ngày) khi sử dụng đồng thời với sorafenib (200 mg ngày 2 lần hoặc 400 mg 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 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, 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 glucuronidase.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

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 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 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 ($ADR \geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$); chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

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

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh: Nhiễm trùng.
- Máu và hệ bạch huyết: Giảm lympho bào.
- Chuyển hoá và dinh dưỡng: Biếng ăn, giảm phosphate trong máu.
- Mạch: Xuất huyết (bao gồm xuất huyết dạ dày*, đường hô hấp* và xuất huyết não*), tăng huyết áp.
- Hệ tiêu hoá: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, táo bón.
- Da và tổ chức dưới da: Khô da, mẩn đỏ, rụng tóc, phản ứng trên da tay-chân**, ban đỏ, ngứa.
- Hệ cơ, xương khớp: Đau khớp.
- 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.
- Xét nghiệm: Tăng amylase, tăng lipase, giảm cân.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh: Viêm nang lông.
- Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- Nội tiết: Nhược giáp.
- Chuyển hoá và dinh dưỡng: Giảm calci máu, giảm kali máu, giảm natri máu.
- Tâm thần: Trầm cảm.
- Hệ thần kinh: Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn vị giác.
- Cơ quan thính giác và tai trong: Ò tai.
- Tim: Suy tim sung huyết*, thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim*.
- Mạch: Da nóng đỏ.
- Hô hấp, ngực và trung thất: Chảy nước mũi, khàn tiếng, khó phát âm.
- Hệ tiêu hoá: Viêm miệng (bao gồm khô miệng và loét ở lưỡi), khó tiêu, nuốt khó, trào ngược dạ dày thực quản.
- Da và tổ chức dưới da: U gai sừng/Ung thư tế bào vảy của da, viêm da, mụn, bong vảy trên da, dày sừng.
- Hệ cơ, xương khớp: Đau cơ, co thắt cơ.
- Hệ tiết niệu/thận: Suy thận, đạm niệu.
- Hệ sinh sản và tuyến vú: Rối loạn cương dương.
- Rối loạn chung và phản ứng tại chỗ khi sử dụng thuốc: Suy nhược, giả cúm, viêm cơ.
- Xét nghiệm: Tăng thoái qua transaminase.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

- Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, các phản ứng quá mẫn (bao gồm các phản ứng ngoài da và nổi mề đay).
- Nội tiết: Cường giáp.
- Chuyển hoá và dinh dưỡng: Mất nước.
- Hệ thần kinh: Hội chứng não chất trắng thùy sau có hồi phục (RPLS)*.
- Mạch: Cơn huyết áp cao kịch phát*.
- Hô hấp, ngực và trung thất: Bệnh phổi mô kẽ*.
- Hệ tiêu hoá: Viêm tụy, viêm dạ dày, thủng đường tiêu hóa*.
- Gan mật: Tăng bilirubin và vàng da, viêm túi mật, viêm đường mật.
- Da và tổ chức dưới da: Chàm, ban đỏ đa dạng.
- Hệ sinh sản và tuyến vú: Chứng vú to ở nam.
- Xét nghiệm: Tăng phosphatase kiềm, thoái qua trong máu, rối loạn đông máu, nồng độ prothrombin bất thường.

Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$)

- Tim: Kéo dài khoảng QT.
- Gan mật: Viêm gan do thuốc*.
- Hệ tiết niệu/thận: Hội chứng thận hư.

Chưa rõ tần suất (Không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)

- Hệ miễn dịch: Phù mạch.
 - Da và tổ chức dưới da: Viêm da sau xạ trị, viêm mạch hủi bạch cầu, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu mô*.
 - Hệ cơ, xương khớp: Tiêu cơ vân.
- * 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 báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

13. Quá liều và cách xử trí

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 800 mg 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.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các thuốc kháng ung thư; Các chất ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01EX02.

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-β). 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.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

An toàn và hiệu quả trên lâm sàng của sorafenib đã được nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô gan (Hepatocellular Carcinoma - HCC), ở những bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô thận tiến triển (Renal Cell Carcinoma - RCC) và ở những bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa (Differentiated Thyroid Carcinoma - DTC).

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu và phân bố

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%.

C_{max} và AUC trung bình tăng ít hơn so với mức tăng tỷ lệ theo liều khi mức liều vượt quá 400 mg hai lần mỗi ngày.

Chế độ đa liều của sorafenib trong 7 ngày dẫn đến tích lũy thuốc từ 2,5 đến 7 lần so với đơn liều. Nồng độ trong huyết tương của sorafenib ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 7 ngày, với tỷ lệ của các giá trị nồng độ trung bình đỉnh/đáy là nhỏ hơn 2.

Nồng độ ở trạng thái ổn định của sorafenib khi dùng với mức liều 400 mg hai lần mỗi ngày được đánh giá trên các bệnh nhân DTC, RCC và HCC. Nồng độ trung bình cao nhất đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân DTC (xấp xỉ hai lần nồng độ quan sát thấy ở những bệnh nhân bị RCC và HCC), mặc dù sự dao động là lớn đối với tất cả các loại khối u. Nguyên nhân của sự tăng nồng độ ở bệnh nhân DTC là không rõ.

Chuyển hoá và thải trừ

Sorafenib được chuyển hoá chủ yếu trong gan thông qua quá trình oxy 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 glucuronic 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%.

Sorafenib chiếm khoảng 70 - 85% các chất lưu hành trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Tám chất chuyển hóa của sorafenib đã được xác định, trong đó năm chất được xác định trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính của sorafenib lưu hành trong huyết tương, pyridine N-oxide, cho thấy hoạt lực *in vitro* tương tự với sorafenib và chiếm khoảng 9 - 16% các chất phân tích lưu hành ở trạng thái ổn định. Khi uống dung dịch sorafenib liều 100 mg, 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. Sorafenib 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.

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.
- **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 khỏe mạnh. Dược động học của sorafenib chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).
- **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 400 mg 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.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI301025

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Ngọc Liễu