



*Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

## LENVANIB 4/LENVANIB 10

### Viên nang cứng Lenvatinib 4 mg/10 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc  
Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định*

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng có chứa:

#### **Hoạt chất**

*Viên nang cứng Lenvatinib 4 mg:*

Lenvatinib (dưới dạng Lenvatinib mesylate) ..... 4 mg

*Viên nang cứng Lenvatinib 10 mg:*

Lenvatinib (dưới dạng Lenvatinib mesylate) ..... 10 mg

**Tá dược vừa đủ:** Hydroxypropyl cellulose, mannitol, microcrystalline cellulose 102, calcium carbonate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, talc và nang rỗng gelatin.

*Viên nang cứng Lenvatinib 4 mg:* Nang rỗng nắp cam bạc, thân vàng bạc (thành phần: Gelatin, sodium lauryl sulfate, candurin silver fine, sunset yellow, quinoline yellow).

*Viên nang cứng Lenvatinib 10 mg:* Nang rỗng nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc (thành phần: Gelatin, sodium lauryl sulfate, candurin silver fine, brilliant blue, tartrazine, erythrosine).

#### **DẠNG BÀO CHẾ**

*Viên nang cứng Lenvatinib 4 mg:* Viên nang cứng nắp cam bạc, thân vàng bạc, bên trong chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

*Viên nang cứng Lenvatinib 10 mg:* Viên nang cứng nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc, bên trong chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

#### **CHỈ ĐỊNH**

##### ***Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá (DTC)***

Lenvatinib được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tái phát tại chỗ hoặc di căn, tiến triển, kháng iod phóng xạ.

##### ***Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)***

Lenvatinib phối hợp với pembrolizumab là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân người lớn mắc ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển.

Lenvatinib phối hợp với everolimus được chỉ định cho bệnh nhân người lớn mắc ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển đã trải qua một liệu pháp chống tăng sinh mạch trước đó.

##### ***Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)***

Lenvatinib là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ.

##### ***Ung thư biểu mô nội mạc tử cung (EC)***

Lenvatinib phối hợp với pembrolizumab được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô nội mạc tử cung tiến triển không thiếu hụt protein sửa chữa bắt cặp sai (pMMR) hoặc không có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (MSI-H), xác định bằng xét nghiệm được chấp thuận, những người có bệnh tiến triển đã trải qua liệu pháp toàn thân trước đó ở bất kỳ điều kiện nào và không thể phẫu thuật hoặc xạ trị.

## **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**

### **Liều dùng**

#### ***Lựa chọn bệnh nhân***

Đối với chỉ định ung thư biểu mô nội mạc tử cung tiến triển pMMR/không có MSI-H, lựa chọn bệnh nhân để điều trị bằng lenvatinib kết hợp với pembrolizumab dựa trên tình trạng protein sửa chữa bắt cặp sai (MMR) hoặc mất ổn định vi vệ tinh (MSI) trong mẫu bệnh phẩm khối u.

#### ***Liều dùng quan trọng***

Giảm liều ở một số bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Dùng lenvatinib 1 lần/ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn, vào một thời điểm cố định trong ngày. Nếu quên một liều lenvatinib và không thể uống trong vòng 12 giờ, bỏ qua liều này và uống liều tiếp theo vào thời điểm dùng thuốc thông thường.

#### ***Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá (DTC)***

Khuyến cáo uống 24 mg lenvatinib x 1 lần/ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được.

#### ***Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)***

##### ***Điều trị đầu tay ở bệnh nhân RCC tiến triển***

Khuyến cáo liều 20 mg lenvatinib x 1 lần/ngày kết hợp với truyền tĩnh mạch 200 mg pembrolizumab trong 30 phút mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được hoặc đã điều trị 2 năm. Sau 2 năm điều trị phối hợp, có thể dùng lenvatinib đơn độc cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được.

Tham khảo hướng dẫn sử dụng của pembrolizumab để biết thêm thông tin về liều của pembrolizumab.

##### ***Bệnh nhân RCC đã điều trị trước đó***

Khuyến cáo uống 18 mg lenvatinib kết hợp với 5 mg everolimus 1 lần/ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được.

Tham khảo hướng dẫn sử dụng của everolimus để biết thêm thông tin về liều khuyến cáo của everolimus.

#### ***Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)***

Liều lenvatinib khuyến cáo dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế:

- Bệnh nhân có cân nặng  $\geq 60$  kg: 12 mg.
- Bệnh nhân có cân nặng  $< 60$  kg: 8 mg.

Uống lenvatinib 1 lần/ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được.

#### ***Ung thư biểu mô nội mạc tử cung (EC)***

Khuyến cáo uống 20 mg lenvatinib x 1 lần/ngày kết hợp với truyền tĩnh mạch 200 mg pembrolizumab trong 30 phút mỗi 3 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xảy ra độc tính không thể chấp nhận được.

Tham khảo hướng dẫn sử dụng của pembrolizumab để biết thêm thông tin về liều của pembrolizumab.

**Điều chỉnh liều dựa trên các phản ứng bất lợi**

Các khuyến cáo về gián đoạn liều, giảm liều và ngừng lenvatinib do các tác dụng phụ được liệt kê trong bảng 1. Bảng 2 trình bày các khuyến cáo về giảm liều theo các phản ứng bất lợi.

*Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều lenvatinib do phản ứng bất lợi*

| <b>Phản ứng bất lợi</b> | <b>Mức độ nghiêm trọng<sup>a</sup></b> | <b>Điều chỉnh liều lenvatinib</b>   |
|-------------------------|--|---|
| Tăng huyết áp           | Độ 3                                   | - Tạm ngừng thuốc mặc dù đã có liệu pháp hạ huyết áp tối ưu.<br>- Sử dụng lại với liều giảm khi đã kiểm soát tăng huyết áp về độ 2 hoặc thấp hơn.   |
|                         | Độ 4                                   | - Ngừng vĩnh viễn.  |
| Rối loạn chức năng tim  | Độ 3                                   | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi cải thiện về độ 0 – 1 hoặc về mức ban đầu.<br>- Sử dụng lại với liều giảm hoặc ngừng tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng và phản ứng bất lợi kéo dài.   |
|                         | Độ 4                                   | - Ngừng vĩnh viễn.  |
| Huyết khối động mạch    | Bất kỳ mức độ nào                      | - Ngừng vĩnh viễn.  |
| Nhiễm độc gan           | Độ 3 hoặc 4                            | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi cải thiện về độ 0 – 1 hoặc về mức ban đầu.<br>- Sử dụng lại với liều giảm hoặc ngừng thuốc dựa vào mức độ nghiêm trọng và tình trạng nhiễm độc gan kéo dài.<br>- Ngừng vĩnh viễn nếu suy gan. |
| Suy thận                | Độ 3 hoặc 4                            | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi cải thiện về độ 0 – 1 hoặc về mức ban đầu.<br>- Sử dụng lại với liều giảm hoặc ngừng thuốc dựa vào mức độ nghiêm trọng và tình trạng suy thận kéo dài.  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Protein niệu                                     | $\geq 2$ g/24 giờ   | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi protein niệu $\leq 2$ g/24 giờ.<br>- Tiếp tục dùng với liều giảm.<br>- Ngừng vĩnh viễn đối với hội chứng thận hư.                  |
| Thủng đường tiêu hoá                             | Bất kỳ mức độ nào   | - Ngừng vĩnh viễn.   |
| Hình thành lỗ rò                                 | Bất kỳ mức độ nào   | - Ngừng vĩnh viễn.   |
| Khoảng QT kéo dài                                | $> 500$ mili giây hoặc $> 60$ mili giây so với mức ban đầu  | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi khoảng QT $\leq 480$ mili giây hoặc về mức ban đầu.<br>- Sử dụng với liều giảm.  |
| Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có hồi phục | Bất kỳ mức độ nào   | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi giải quyết được hoàn toàn.<br>- Sử dụng lại với liều giảm dựa vào mức độ nghiêm trọng và sự kéo dài của các triệu chứng thần kinh. |
| Các tác dụng phụ khác                            | Tác dụng không mong muốn độ 2 hoặc 3 kéo dài hoặc không thể chấp nhận được. Xét nghiệm bất thường độ 4. | - Tạm ngừng thuốc cho đến khi cải thiện về độ 0 – 1 hoặc về mức ban đầu.<br>- Sử dụng lại với liều giảm.   |
|  | Tác dụng không mong muốn độ 4   | - Ngừng vĩnh viễn.   |

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn thông dụng về đánh giá biến cố bất lợi của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0.

*Bảng 2: Khuyến cáo giảm liều lenvatinib do biến cố bất lợi*

| Chỉ định              | Giảm liều lần 1    | Giảm liều lần 2    | Giảm liều lần 3    |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| DTC                   | 20 mg x 1 lần/ngày | 14 mg x 1 lần/ngày | 10 mg x 1 lần/ngày |
| RCC                   | 14 mg x 1 lần/ngày | 10 mg x 1 lần/ngày | 8 mg x 1 lần/ngày  |
| EC                    | 14 mg x 1 lần/ngày | 10 mg x 1 lần/ngày | 8 mg x 1 lần/ngày  |
| HCC                   |                    |                    |                    |
| Cân nặng $\geq 60$ kg | 8 mg x 1 lần/ngày  | 4 mg x 1 lần/ngày  | 4 mg x 1 lần/ngày  |
| Cân nặng $< 60$ kg    | 4 mg x 1 lần/ngày  | 4 mg cách ngày     | Ngừng lenvatinib   |

*Khuyến cáo điều chỉnh liều lenvatinib do tác dụng phụ khi kết hợp với pembrolizumab:*

Khi phối hợp lenvatinib với pembrolizumab, cần điều chỉnh liều phù hợp cho một hoặc cả hai thuốc. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng lenvatinib theo bảng 1. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của pembrolizumab để biết thêm thông tin về điều chỉnh liều.

*Khuyến cáo điều chỉnh liều lenvatinib do tác dụng phụ khi kết hợp với everolimus:*

Khi phối hợp lenvatinib với everolimus, cần tạm ngừng hoặc giảm liều lenvatinib trước, sau đó đến everolimus đối với các tác dụng phụ của cả hai thuốc. Tham khảo hướng dẫn sử dụng của everolimus để biết thêm thông tin về điều chỉnh liều.

### ***Các đối tượng đặc biệt***

#### ***Suy thận***

Liều lenvatinib khuyến cáo cho bệnh nhân DTC, RCC hoặc EC và bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault sử dụng trọng lượng cơ thể thực tế < 30 mL/phút):

- DTC: Uống 14 mg x 1 lần/ngày.
- RCC: Uống 10 mg x 1 lần/ngày.
- EC: Uống 10 mg x 1 lần/ngày.

#### ***Suy gan***

Liều lenvatinib khuyến cáo cho bệnh nhân DTC, RCC hoặc EC và bệnh nhân suy gan nặng (mức độ C theo thang đánh giá Child-Pugh):

- DTC: Uống 14 mg x 1 lần/ngày.
- RCC: Uống 10 mg x 1 lần/ngày.
- EC: Uống 10 mg x 1 lần/ngày.

### **Cách dùng**

Dùng đường uống. Nuốt toàn bộ viên nang cứng lenvatinib cùng hoặc không cùng với thức ăn vào thời điểm cố định trong ngày. Không nghiền nát hoặc nhai viên nang cứng lenvatinib.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ cho con bú.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### ***Tăng huyết áp***

Tăng huyết áp xảy ra ở 73% bệnh nhân uống lenvatinib 24 mg x 1 lần/ngày trong nghiên cứu SELECT (DTC) và ở 45% bệnh nhân uống lenvatinib 8 mg hoặc 12 mg x 1 lần/ngày trong nghiên cứu REFLECT (HCC). Thời gian khởi phát trung bình của tình trạng tăng huyết áp mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơn là 16 ngày trong nghiên cứu SELECT và 26 ngày trong nghiên cứu REFLECT. Tăng huyết áp độ 3 xảy ra ở 44% bệnh nhân trong nghiên cứu SELECT và 24% bệnh nhân trong nghiên cứu REFLECT. Tăng huyết áp độ 4 ghi nhận ở < 1% bệnh nhân trong nghiên cứu SELECT và không có báo cáo về tăng huyết áp độ 4 trong nghiên cứu REFLECT.

Ở những bệnh nhân uống lenvatinib 8 mg x 1 lần/ngày cùng với everolimus trong nghiên cứu 205 (RCC), đã có báo cáo về tăng huyết áp ở 42% bệnh nhân và thời gian khởi phát trung bình của tình trạng tăng huyết áp mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơn là 35 ngày. Tăng huyết áp độ 3 xảy ra ở 13% bệnh nhân. Huyết áp tâm thu  $\geq$  160 mmHg và huyết áp tâm trương  $\geq$  100 mmHg lần lượt ghi nhận ở 29% và 21% bệnh nhân.

Đã ghi nhận các biến chứng nghiêm trọng của tăng huyết áp được kiểm soát kém.

Phải kiểm soát huyết áp trước khi bắt đầu điều trị với lenvatinib. Theo dõi huyết áp sau 1 tuần điều trị, sau đó mỗi 2 tuần trong 2 tháng đầu và ít nhất mỗi tháng sau đó trong quá

trình điều trị. Tạm ngừng và sử dụng lại với liều giảm khi đã kiểm soát được tình trạng tăng huyết áp hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng, xem mục "*Cách dùng và liều dùng*".

### ***Rối loạn chức năng tim***

Lenvatinib có thể gây rối loạn chức năng tim nghiêm trọng và gây tử vong. Qua các thử nghiệm lâm sàng trên 799 bệnh nhân mắc DTC, RCC hoặc HCC, 3% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib bị rối loạn chức năng tim độ 3 trở lên (bao gồm bệnh cơ tim, rối loạn chức năng tâm thất trái hoặc phải, suy tim sung huyết, suy tim, giảm vận động tâm thất hoặc giảm phân suất tống máu thất trái hoặc phải nhiều hơn 20% so với ban đầu).

Theo dõi các triệu chứng lâm sàng hoặc các dấu hiệu của rối loạn chức năng tim ở bệnh nhân. Tạm ngừng và sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng.

### ***Huyết khối động mạch***

Trong số những bệnh nhân dùng lenvatinib hoặc lenvatinib kết hợp với everolimus, biến cố huyết khối động mạch ở bất kỳ mức độ nào xảy ra ở 2% bệnh nhân trong nghiên cứu 205 (RCC) cũng như nghiên cứu REFLECT (HCC) và 5% bệnh nhân đối với nghiên cứu SELECT (DTC). Biến cố huyết khối động mạch độ 3 – 5 xảy ra với tần suất từ 2% – 3% trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng.

Ở bệnh nhân dùng lenvatinib phối hợp với pembrolizumab, biến cố huyết khối động mạch ở bất kỳ mức độ nào xảy ra ở 5% bệnh nhân trong nghiên cứu CLEAR, bao gồm nhồi máu cơ tim (3,4%) và tai biến mạch máu não (2,3%).

Ngừng vĩnh viễn lenvatinib nếu xảy ra biến cố huyết khối động mạch. Chưa thiết lập tính an toàn của việc sử dụng lại lenvatinib sau biến cố huyết khối động mạch và lenvatinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân đã gặp biến cố huyết khối động mạch trong 6 tháng trước đó.

### ***Nhiễm độc gan***

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên 1327 bệnh nhân có khối u ác tính không phải HCC điều trị bằng lenvatinib, 1,4% bệnh nhân có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên gan. Các biến cố gây tử vong, bao gồm suy gan, viêm gan cấp tính và hội chứng gan thận, xảy ra ở 0,5% bệnh nhân.

Trong nghiên cứu REFLECT (HCC), bệnh não gan (bao gồm bệnh não gan, bệnh não, bệnh não do chuyển hóa và hôn mê gan) xảy ra ở 8% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib và 3% bệnh nhân điều trị với sorafenib. Bệnh não gan độ 3 – 5 xảy ra ở 5% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib và 2% bệnh nhân điều trị bằng sorafenib. Suy gan độ 3 – 5 xảy ra ở 3% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib và 3% bệnh nhân điều trị bằng sorafenib. 2% bệnh nhân ngừng lenvatinib và 0,2% bệnh nhân ngừng sorafenib do bệnh não gan và 1% bệnh nhân ngừng lenvatinib hoặc sorafenib do suy gan.

Kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị với lenvatinib, sau đó mỗi 2 tuần trong 2 tháng đầu và ít nhất mỗi tháng sau đó trong quá trình điều trị. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân mắc HCC để phát hiện các dấu hiệu của suy gan, bao gồm bệnh não gan. Tạm ngừng và sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng.

### **Suy thận**

Lenvatinib có thể gây ra suy thận hoặc suy thận dẫn đến tử vong. Suy thận xảy ra ở 14% bệnh nhân dùng lenvatinib trong nghiên cứu SELECT (DTC) và 7% bệnh nhân trong nghiên cứu REFLECT (HCC). Suy thận độ 3 – 5 xảy ra ở 3% bệnh nhân DCT và 2% bệnh nhân HCC, trong đó mỗi nghiên cứu có 1 trường hợp tử vong.

Trong nghiên cứu 205 (RCC), 18% bệnh nhân dùng phối hợp lenvatinib với everolimus bị suy thận, bao gồm suy thận độ 3 ở 10% bệnh nhân.

Cần kiểm soát kịp thời tình trạng tiêu chảy hoặc mất nước/giảm thể tích máu. Tạm ngừng hoặc sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng của suy thận.

### **Protein niệu**

Protein niệu xảy ra ở 34% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib trong nghiên cứu SELECT (DTC) và 26% trong nghiên cứu REFLECT (HCC). Protein niệu độ 3 xảy ra lần lượt ở 11% và 6% bệnh nhân trong nghiên cứu SELECT và REFLECT. Trong nghiên cứu 205 (RCC), 31% bệnh nhân dùng lenvatinib phối hợp với everolimus và 14% bệnh nhân dùng everolimus có tình trạng protein niệu. Protein niệu độ 3 xảy ra ở 8% bệnh nhân dùng phối hợp lenvatinib với everolimus và 2% bệnh nhân dùng everolimus.

Theo dõi protein niệu trước khi dùng lenvatinib và định kỳ trong quá trình điều trị. Nếu kết quả protein niệu sử dụng que thử nước tiểu  $\geq 2+$ , tiến hành kiểm tra protein niệu 24 giờ. Tạm ngừng hoặc sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng.

### **Tiêu chảy**

Trong số 737 bệnh nhân được điều trị bằng lenvatinib ở nghiên cứu SELECT (DTC) và REFLECT (HCC), 49% bệnh nhân bị tiêu chảy, với 6% bệnh nhân tiêu chảy độ 3.

Trong nghiên cứu 205 (RCC), tình trạng tiêu chảy xảy ra ở 81% bệnh nhân dùng đồng thời lenvatinib và everolimus, trong đó 19% bệnh nhân tiêu chảy độ 3. Tiêu chảy là nguyên nhân thường gặp nhất gây gián đoạn/giảm liều và tiêu chảy vẫn tái phát mặc dù đã giảm liều.

Cần kiểm soát kịp thời tình trạng tiêu chảy. Tạm ngừng và sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng.

### **Hình thành lỗ rò và thủng đường tiêu hoá**

Trong số 799 bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib hoặc lenvatinib phối hợp với everolimus trong các nghiên cứu SELECT (DTC), 205 (RCC) và REFLECT (HCC), đã ghi nhận sự hình thành lỗ rò hoặc thủng đường tiêu hóa ở 2% bệnh nhân.

Ngừng vĩnh viễn lenvatinib ở những bệnh nhân thủng đường tiêu hóa ở bất kỳ mức độ nào hoặc có lỗ rò độ 3 hoặc 4.

### **Khoảng QT kéo dài**

Trong nghiên cứu SELECT (DTC), khoảng QT/QTc kéo dài xảy ra ở 9% bệnh nhân và khoảng QT kéo dài > 500 mili giây xảy ra ở 2% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib. Trong nghiên cứu 205 (RCC), khoảng QTc tăng > 60 mili giây ở 11% bệnh nhân và khoảng QTc > 500 mili giây ở 6% bệnh nhân dùng lenvatinib kết hợp với everolimus. Trong nghiên cứu

REFLECT (HCC), khoảng QTc tăng > 60 mili giây ở 8% bệnh nhân và khoảng QTc > 500 mili giây ở 2% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib.

Theo dõi và điều chỉnh các rối loạn điện giải tại thời điểm bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị. Theo dõi điện tâm đồ ở bệnh nhân mắc hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, nhịp tim chậm hoặc những người đang dùng thuốc gây kéo dài khoảng QT bao gồm thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia và III. Tạm ngừng và sử dụng lại lenvatinib với liều giảm sau khi đã phục hồi dựa trên mức độ nghiêm trọng.

#### ***Hạ calci máu***

Trong nghiên cứu SELECT (DTC), hạ calci máu độ 3 – 4 xảy ra ở 9% bệnh nhân dùng lenvatinib. Trong 65% trường hợp, tình trạng hạ calci đã máu được cải thiện hoặc giải quyết sau khi bổ sung calci, có hoặc không có sự gián đoạn liều hoặc giảm liều.

Trong nghiên cứu 205 (RCC), hạ calci máu độ 3 – 4 xảy ra ở 6% bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib kết hợp với everolimus. Trong nghiên cứu REFLECT (HCC), hạ calci máu độ 3 xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng lenvatinib.

Theo dõi nồng độ calci máu ít nhất hằng tháng và bổ sung calci nếu cần thiết trong quá trình điều trị. Tạm ngừng và sử dụng lại lenvatinib với liều giảm sau khi đã phục hồi dựa trên mức độ nghiêm trọng.

#### ***Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có hồi phục (RPLS)***

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên 1823 bệnh nhân sử dụng lenvatinib đơn trị liệu, hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có hồi phục xảy ra ở 0,3% bệnh nhân.

Chẩn đoán xác định RPLS dựa vào hình ảnh cộng hưởng từ. Tạm ngừng và sử dụng lại lenvatinib với liều giảm sau khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng và sự kéo dài của các triệu chứng thần kinh.

#### ***Xuất huyết***

Lenvatinib có thể gây các biến cố xuất huyết nghiêm trọng dẫn đến tử vong. Trong các nghiên cứu SELECT (DTC), 205 (RCC) và REFLECT (HCC), các biến cố xuất huyết ở các mức độ xảy ra ở 29% trong số 799 bệnh nhân dùng lenvatinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với everolimus. Các biến cố xuất huyết được báo cáo thường xuyên nhất (tất cả các mức độ và xảy ra ở ít nhất 5% bệnh nhân) là chảy máu cam và tiểu ra máu.

Trong nghiên cứu SELECT, xuất huyết độ 3 – 5 xảy ra ở 2% bệnh nhân dùng lenvatinib, bao gồm 1 trường hợp xuất huyết nội sọ gây tử vong trong số 16 bệnh nhân dùng lenvatinib và có di căn hệ thần kinh trung ương so với lúc ban đầu. Trong nghiên cứu 205, 8% bệnh nhân dùng lenvatinib phối hợp với everolimus xuất huyết độ 3 – 5, trong đó có 1 trường hợp xuất huyết não gây tử vong. Trong nghiên cứu REFLECT, 5% bệnh nhân dùng lenvatinib xuất huyết độ 3 – 5 với 7 trường hợp xuất huyết gây tử vong.

Chảy máu nghiêm trọng liên quan đến khối u, bao gồm các biến cố xuất huyết gây tử vong, xảy ra ở những bệnh nhân điều trị bằng lenvatinib trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường. Trong giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường, xuất huyết động mạch cảnh nghiêm trọng và gây tử vong thường được ghi nhận hơn ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể không biệt hoá (ATC) so với các ung thư khác. An toàn và hiệu quả của lenvatinib ở bệnh nhân mắc ATC chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng.

Xem xét nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng hoặc có thể gây tử vong liên quan đến sự xâm lấn hoặc thâm nhiễm của khối u đến các mạch máu lớn (như động mạch cảnh). Tạm ngừng và sử dụng lại với liều giảm khi đã phục hồi hoặc ngừng vĩnh viễn lenvatinib dựa trên mức độ nghiêm trọng.

### ***Suy giảm khả năng ức chế hormon kích thích tuyến giáp (TSH)/Rối loạn chức năng tuyến giáp***

Lenvatinib làm giảm khả năng ức chế tuyến giáp ngoại sinh. Trong nghiên cứu SELECT (DTC), 88% bệnh nhân có mức TSH ban đầu  $\leq 0,5$  mU/L. Ở những bệnh nhân có TSH bình thường tại thời điểm ban đầu, đã quan sát thấy mức TSH tăng  $> 0,5$  mU/L sau khi điều trị ở 57% bệnh nhân sử dụng lenvatinib.

Suy giáp độ 1 hoặc 2 xảy ra ở 24% bệnh nhân dùng lenvatinib kết hợp với everolimus trong nghiên cứu 205 (RCC) và 21% bệnh nhân dùng lenvatinib trong nghiên cứu REFLECT (HCC). Ở những bệnh nhân có TSH ban đầu bình thường hoặc thấp, TSH tăng lên sau khi điều trị ở 70% bệnh nhân dùng lenvatinib trong nghiên cứu REFLECT và 60% bệnh nhân dùng lenvatinib kết hợp với everolimus trong nghiên cứu 205.

Theo dõi chức năng tuyến giáp trước khi khởi trị với lenvatinib và ít nhất hằng tháng trong quá trình điều trị. Điều trị suy giáp theo thực hành y tế chuẩn.

### ***Khả năng lành vết thương kém***

Đã có báo cáo khả năng lành vết thương kém ở những bệnh nhân sử dụng lenvatinib.

Tạm ngừng lenvatinib ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật tự chọn. Không dùng thuốc trong ít nhất 2 tuần sau cuộc đại phẫu và cho đến khi vết thương lành hẳn. Chưa thiết lập tính an toàn của việc sử dụng lại lenvatinib sau khi giải quyết các biến chứng trong quá trình lành vết thương.

### ***Hoại tử xương hàm (ONJ)***

Đã ghi nhận tình trạng hoại tử xương hàm (ONJ) ở những bệnh nhân dùng lenvatinib. Việc tiếp xúc đồng thời với các yếu tố nguy cơ khác như bisphosphonate, denosumab, bệnh răng miệng hoặc các thủ thuật nha khoa xâm lấn có thể làm tăng nguy cơ mắc ONJ.

Thực hiện kiểm tra răng miệng trước khi điều trị với lenvatinib và định kỳ trong quá trình điều trị. Tư vấn cho bệnh nhân về thực hành tốt vệ sinh răng miệng. Tránh các thủ thuật nha khoa xâm lấn trong quá trình điều trị bằng lenvatinib nếu có thể, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tạm ngừng lenvatinib ít nhất 1 tuần trước khi tiến hành phẫu thuật nha khoa theo lịch trình hoặc các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với những bệnh nhân cần làm thủ thuật nha khoa xâm lấn, ngừng bisphosphonate có thể làm giảm nguy cơ ONJ. Ngừng lenvatinib nếu ONJ tiến triển và việc sử dụng lại phải dựa trên đánh giá lâm sàng với giải pháp phù hợp.

### ***Độc tính phôi thai***

Dựa trên cơ chế hoạt động và dữ liệu từ các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, lenvatinib có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, dùng lenvatinib đường uống trong quá trình hình thành cơ quan với liều thấp hơn liều khuyến cáo trên lâm sàng dẫn đến nhiễm độc phôi thai, nhiễm độc thai nhi và gây quái thai ở chuột và thỏ.

Tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh sản sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng lenvatinib và trong 30 ngày sau liều cuối cùng.

#### ***Tá dược***

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên thuốc, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

Viên nang cứng lenvatinib 4 mg có chứa sunset yellow, có thể gây phản ứng dị ứng.

### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### ***Phụ nữ mang thai***

##### *Tóm tắt nguy cơ*

Dựa trên những phát hiện từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động của thuốc, lenvatinib có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, dùng lenvatinib đường uống trong quá trình hình thành cơ quan ở liều thấp hơn liều khuyến cáo ở người dẫn đến nhiễm độc phôi, nhiễm độc thai nhi và gây quái thai ở chuột và thỏ. Không có sẵn dữ liệu ở người về nguy cơ liên quan đến thuốc. Tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Đối với dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ ước tính của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trong thai kỳ ghi nhận trên lâm sàng lần lượt là 2% – 4% và 15% – 20%.

##### *Dữ liệu trên động vật*

Trong một nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai, việc cho chuột mang thai uống lenvatinib mesylate hằng ngày với liều  $\geq 0,3$  mg/kg (khoảng 0,14 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg tính theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA)) trong quá trình hình thành cơ quan dẫn đến giảm trọng lượng cơ thể trung bình của thai nhi, chậm cốt hóa xương ở thai nhi liên quan đến liều, tăng các dị tật ở bên ngoài (phù đỉnh và bất thường ở đuôi), bất thường ở nội tạng và xương của thai nhi liên quan đến liều. Đã quan sát thấy tỷ lệ sảy thai sau khi làm tổ trong tử cung  $> 80\%$  ở liều 1,0 mg/kg/ngày (khoảng 0,5 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg tính theo BSA).

Cho thỏ mang thai uống lenvatinib mesylate hằng ngày với liều  $\geq 0,03$  mg/kg trong quá trình hình thành cơ quan dẫn đến các dị tật ở bên ngoài (đuôi ngắn), ở nội tạng (động mạch dưới đòn đi sau thực quản) và ở xương của thai nhi (khoảng 0,03 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg tính theo BSA). Ở liều 0,03 mg/kg, tỷ lệ sảy thai sau khi làm tổ trong tử cung tăng, trong đó có 1 trường hợp thai chết. Lenvatinib là tác nhân gây sảy thai ở thỏ, dẫn đến sảy thai muộn ở khoảng 1/3 số thỏ điều trị với liều 0,5 mg/kg/ngày (khoảng 0,5 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg tính theo BSA).

#### ***Phụ nữ cho con bú***

##### *Tóm tắt nguy cơ*

Chưa rõ liệu lenvatinib có bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không, tuy nhiên, lenvatinib và các chất chuyển hoá của nó được bài tiết qua sữa chuột với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương mẹ. Do có khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú sữa mẹ, khuyến cáo phụ nữ ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng lenvatinib và trong 1 tuần sau liều cuối cùng.

##### *Dữ liệu trên động vật*

Sau khi cho chuột Sprague Dawley đang cho con bú dùng lenvatinib đánh dấu phóng xạ, hoạt độ phóng xạ liên quan đến lenvatinib trong sữa cao hơn khoảng 2 lần (dựa trên diện tích dưới đường cong (AUC)) so với huyết tương mẹ.

#### ***Khả năng sinh sản ở nam giới và nữ giới***

Dựa trên dữ liệu trên động vật và cơ chế hoạt động của lenvatinib, thuốc này có thể gây hại cho thai nhi khi dùng ở phụ nữ mang thai.

#### ***Xét nghiệm có thai***

Xác định tình trạng mang thai của phụ nữ có khả năng sinh sản trước khi bắt đầu điều trị với lenvatinib.

#### ***Tránh thai***

Nữ giới: Tư vấn cho phụ nữ có khả năng sinh sản về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng lenvatinib và trong 30 ngày sau liều cuối cùng.

#### ***Vô sinh***

Lenvatinib có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới và nữ giới có khả năng sinh sản.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác**

Đã có báo cáo lenvatinib gây kéo dài khoảng QT/QTc. Không sử dụng đồng thời lenvatinib với các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT/QTc.

#### **Tương kỵ**

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

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được trình bày chi tiết trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng:

- Tăng huyết áp
- Rối loạn chức năng tim
- Huyết khối động mạch
- Nhiễm độc gan
- Suy thận
- Protein niệu
- Tiêu chảy
- Hình thành lỗ rò và thủng đường tiêu hoá
- Khoảng QT kéo dài
- Hạ calci máu
- Hội chứng bệnh lý chất trắng não sau có hồi phục
- Xuất huyết
- Suy giảm khả năng ức chế hormon kích thích tuyến giáp/rối loạn chức năng tuyến giáp

- Khả năng lành vết thương kém
- Hoại tử phôi thai.

#### ***Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường***

Các phản ứng bất lợi bên dưới được xác định trong quá trình sử dụng sau khi thuốc được phê duyệt. Những biến cố này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có cỡ mẫu không cố định, do đó không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc.

- Tiêu hoá: Viêm tụy, tăng amylase.
- Toàn thân: Khả năng lành vết thương kém.
- Gan mật: Viêm túi mật.
- Thận và tiết niệu: Hội chứng thận hư.
- Mạch máu: Phình, tách, vỡ động mạch (bao gồm động mạch chủ).

*Tùy theo mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở từng bệnh nhân, bác sĩ xem xét đưa ra quyết định ngưng thuốc và xây dựng phác đồ điều trị phù hợp. Bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.*

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Do khả năng liên kết với protein huyết tương cao, lenvatinib dự kiến sẽ không thể thẩm tách được. Từ vong do rối loạn chức năng đa cơ quan đã xảy ra ở một bệnh nhân dùng một liều lenvatinib 120 mg đường uống.

#### **DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Chất ức chế protein kinase.

*Mã ATC:* L01EX08.

#### ***Cơ chế hoạt động***

Lenvatinib là một chất ức chế kinase có tác dụng ức chế hoạt động của enzym kinase tại các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) như VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) và VEGFR3 (FLT4). Lenvatinib ức chế các kinase khác có liên quan đến quá trình hình thành mạch gây bệnh, sự phát triển của khối u và sự tiến triển của ung thư ngoài các chức năng tế bào bình thường của chúng, bao gồm các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF) như FGFR1, 2, 3 và 4; thụ thể alpha của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR $\alpha$ ), KIT và RET. Lenvatinib cũng cho thấy hoạt tính chống tăng sinh đối với các dòng tế bào ung thư biểu mô tế bào gan dựa vào tín hiệu kích hoạt FGFR và đồng thời ức chế quá trình phosphoryl hóa cơ chất 2 $\alpha$  của thụ thể FGF (FRS2 $\alpha$ ).

Trong các mô hình khối u ở chuột đồng sinh, lenvatinib làm giảm các đại thực bào liên quan đến khối u, làm tăng kích hoạt các tế bào T gây độc và thể hiện hoạt tính chống ung thư tốt hơn khi kết hợp với kháng thể đơn dòng kháng PD-1 so với chỉ điều trị bằng một trong hai.

Phối hợp lenvatinib với everolimus cho thấy hoạt tính chống tân sinh mạch và chống ung thư tăng lên, được thể hiện ở việc giảm sự tăng sinh tế bào nội mô ở người, sự hình thành

mạch, truyền tín hiệu VEGF *in vitro* và làm giảm thể tích khối u trong mô hình xenograft trên chuột với ung thư tế bào thận ở người tốt hơn so với các đối tượng chỉ dùng một trong hai thuốc.

### Tác dụng dược lý

#### Mối quan hệ giữa liều và đáp ứng

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (1:1) đa trung tâm trên 152 bệnh nhân mắc DTC kháng iod phóng xạ (RAI), mối quan hệ liều – đáp ứng dựa trên tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) được khảo sát trong khoảng liều từ 18 mg (0,75 lần so với liều khuyến cáo là 24 mg) đến 24 mg. Kết quả cho thấy ORR cao hơn ở liều lenvatinib khuyến cáo.

Không có mối quan hệ liều – đáp ứng đối với các tác dụng không mong muốn, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc và gián đoạn thuốc được quan sát trên cùng một phạm vi liều.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở bệnh nhân có khối u rắn dùng đơn liều và nhiều liều lenvatinib 1 lần/ngày, nồng độ lenvatinib tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và diện tích dưới đường cong nồng độ – thời gian (AUC) tăng tỷ lệ thuận trong phạm vi liều từ 3,2 mg (0,1 lần so với liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg) đến 32 mg (gấp 1,33 lần liều khuyến cáo trên lâm sàng là 24 mg) với chỉ số tích lũy trung bình từ 0,96 (20 mg) đến 1,54 (6,4 mg).

Giá trị trung bình nhân của  $C_{max}$  và AUC ở trạng thái ổn định đối với RCC, DTC và HCC được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3: Giá trị  $C_{max}$  và AUC của lenvatinib ở bệnh nhân có khối u rắn<sup>a</sup>

| Khối u                    | Liều  | Thông số          | N   | Giá trị trung bình | %CV  |
|---------------------------|-------|-------------------|-----|--------------------|------|
| RCC                       | 18 mg | $C_{max}$ (ng/mL) | 350 | 267                | 36,7 |
|                           |       | AUC (ng x giờ/mL) | 350 | 3148               | 42,5 |
|                           | 20 mg | $C_{max}$ (ng/mL) | 346 | 275                | 32,6 |
|                           |       | AUC (ng x giờ/mL) | 346 | 3135               | 41,3 |
| DTC                       | 24 mg | $C_{max}$ (ng/mL) | 251 | 323                | 33,3 |
|                           |       | AUC (ng x giờ/mL) | 251 | 3483               | 34,7 |
| HCC<br>(Cân nặng < 60 kg) | 8 mg  | $C_{max}$ (ng/mL) | 150 | 154                | 25,4 |
|                           |       | AUC (ng x giờ/mL) | 150 | 1835               | 34,0 |
| HCC<br>(Cân nặng ≥ 60 kg) | 12 mg | $C_{max}$ (ng/mL) | 318 | 172                | 23,1 |
|                           |       | AUC (ng x giờ/mL) | 318 | 2013               | 29,3 |

a: Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định được dự đoán theo mô hình.

### Hấp thu

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $T_{max}$ ) thường từ 1 – 4 giờ sau khi dùng thuốc.

### Ảnh hưởng của thức ăn

Bữa ăn nhiều chất béo (khoảng 900 calo trong đó khoảng 55% là từ chất béo, 15% từ protein và 30% từ carbohydrate) không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, nhưng làm giảm tốc độ hấp thu và làm kéo dài  $T_{max}$  trung bình từ 2 – 4 giờ.

### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình nhân ở trạng thái ổn định dự đoán theo mô hình là 97 L (%CV: 30,2%). Tỷ lệ liên kết với protein của lenvatinib là 97% – 99%, tỷ lệ này không phụ thuộc vào nồng độ và không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan hoặc thận. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu và huyết tương dao động từ 0,59 – 0,61 với nồng độ từ 0,1 – 10 µg/mL *in vitro*.

### **Chuyển hoá**

Các con đường chuyển hoá chính của lenvatinib ở người bao gồm các quá trình chuyển hoá thông qua enzym (CYP3A và aldehyd oxidase) và không thông qua enzym.

### **Thải trừ**

Thời gian bán thải cuối cùng của lenvatinib khoảng 28 giờ.

10 ngày sau khi dùng liều duy nhất lenvatinib có đánh dấu phóng xạ, lượng chất có đánh dấu phóng xạ thải ra trong phân và nước tiểu lần lượt khoảng 64% và 25%.

### **Dược động học ở những đối tượng đặc biệt**

Tuổi (18 – 92), giới tính, chủng tộc/dân tộc (da trắng, da đen và châu Á), loại khối u (DTC, RCC, HCC và các khối u khác) và suy thận (độ thanh thải creatinin từ 15 – 89 mL/phút) ảnh hưởng không đáng kể đến độ thanh thải biểu kiến đường uống (CL/F). Nghiên cứu không thực hiện trên đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối.

### **Suy gan**

Dược động học của lenvatinib sau một liều 10 mg duy nhất được đánh giá trên những đối tượng bị suy gan nhẹ (mức độ A theo thang đánh giá Child-Pugh) hoặc vừa (mức độ B theo thang đánh giá Child-Pugh). Dược động học của liều duy nhất 5 mg được đánh giá trên những bệnh nhân suy gan nặng (mức độ C theo thang đánh giá Child-Pugh). So với người có chức năng gan bình thường, AUC<sub>0-inf</sub> đã hiệu chỉnh theo liều cho các đối tượng suy gan nhẹ, vừa và nặng lần lượt là 119%, 107% và 180%.

Độ thanh thải biểu kiến của lenvatinib đường uống ở bệnh nhân HCC có suy gan nhẹ tương tự như ở bệnh nhân HCC bị suy gan vừa.

### **Cân nặng**

Nồng độ lenvatinib ở những bệnh nhân HCC có cân nặng < 60 kg dùng liều khởi đầu 8 mg trong nghiên cứu REFLECT tương đương với những bệnh nhân nặng ≥ 60 kg dùng liều khởi đầu 12 mg.

### **Các nghiên cứu tương tác thuốc**

#### **Ảnh hưởng của các thuốc khác lên lenvatinib**

Các thuốc ức chế CYP3A, P-gp và BCRP: Ketoconazol (400 mg/ngày trong 18 ngày) làm tăng AUC của lenvatinib (dùng liều 5 mg duy nhất vào ngày 5) lên 15% và C<sub>max</sub> lên 19%.

Thuốc ức chế P-gp: Rifampicin (600 mg liều duy nhất) làm tăng AUC của lenvatinib (24 mg liều duy nhất) lên 31% và C<sub>max</sub> lên 33%.

Các thuốc gây cảm ứng CYP3A và P-gp: Rifampicin (600 mg/ngày trong 21 ngày) làm giảm AUC của lenvatinib (24 mg dưới dạng liều duy nhất vào Ngày 15) xuống 18% nhưng không làm thay đổi C<sub>max</sub>.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy cả everolimus và pembrolizumab đều không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lenvatinib.

Các nghiên cứu *in vitro* với các chất vận chuyển: Lenvatinib là cơ chất của P-gp và BCRP nhưng không phải là cơ chất của chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT) 1, OAT3,

polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP) 1B1, OATP1B3, chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) 1, OCT2, chất vận chuyển đa thuốc và độc tố (MATE) 1, MATE2-K hoặc bơm xuất muối mật (BSEP).

Ảnh hưởng của lenvatinib lên các thuốc khác:

Cơ chất của CYP2C8: Dự kiến không có nguy cơ tương tác thuốc – thuốc đáng kể giữa lenvatinib và repaglinide.

Cơ chất của CYP3A4: Dùng đồng thời lenvatinib với midazolam không ảnh hưởng đến dược động học của midazolam.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy lenvatinib không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của everolimus hoặc pembrolizumab.

Các nghiên cứu *in vitro* với cơ chất của CYP hoặc UDP-glucuronosyltransferase (UGT): Lenvatinib ức chế CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A nhưng không ức chế CYP2A6 và CYP2E1. Lenvatinib gây cảm ứng CYP3A nhưng không cảm ứng CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 và CYP2C9.

Lenvatinib ức chế UGT1A1, UGT1A4 và UGT1A9 *in vitro*, nhưng nhiều khả năng chỉ ức chế UGT1A1 ở đường tiêu hóa *in vivo* dựa vào hoạt tính của enzym ở các mô. Lenvatinib không ức chế UGT1A6, UGT2B7 hoặc aldehyd oxydase. Lenvatinib không gây cảm ứng UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 hoặc UGT2B7.

Các nghiên cứu *in vitro* với cơ chất của các chất vận chuyển: Lenvatinib không có khả năng ức chế MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 hoặc OATP1B3 *in vivo*.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Cơ sở sản xuất:

**Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.