

Rx

NINTESUN

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

NINTESUN 100

Mỗi viên nang mềm chứa: Nintedanib esylat tương đương với nintedanib 100 mg

NINTESUN 150

Mỗi viên nang mềm chứa: Nintedanib esylat tương đương với nintedanib 150 mg

Thành phần tá dược:

Triglycerid chuỗi trung bình, lecithin, lauroyl polyoxyl-6 glycerid, gelatin type B, glycerin, titan dioxit, oxid sắt (vàng), oxid sắt (đỏ), nước tinh khiết, Opacode Black S-1-17823.

Opacode Black S-1-17823 là mực in pha sẵn có chứa shellac glaze, isopropyl alcohol, oxid sắt đen, N-butyl alcohol, propylen glycol và ammoni hydroxid.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang mềm.

Mô tả dạng bào chế:

NINTESUN 100 : Viên nang gelatin mềm màu hồng đào, hình thuôn dài, được in "S105" bằng mực màu đen và có chứa hỗn dịch dạng dầu màu vàng.

NINTESUN 150 : Viên nang gelatin mềm màu nâu, hình thuôn dài, được in "S106" bằng mực màu đen và có chứa hỗn dịch dạng dầu màu vàng.

3. CHỈ ĐỊNH

Nintedanib được chỉ định ở người lớn nhằm điều trị bệnh xơ hoá phổi tự phát (IPF).

Nintedanib cũng được chỉ định ở người lớn nhằm điều trị bệnh xơ hóa phổi mô kẽ mạn tính khác (ILDs) với một kiểu hình tiến triển.

Nintedanib cũng được chỉ định ở người lớn nhằm điều trị bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể (SSc-ILD).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị các tình trạng mà nintedanib được phê duyệt để điều trị.

Liều lượng:

Liều dùng khuyến cáo là 150 mg nintedanib hai lần mỗi ngày, dùng cách nhau khoảng 12 giờ. Liều dùng 100 mg hai lần mỗi ngày chỉ được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp được liều 150 mg hai lần mỗi ngày.

Nếu quên một liều thì nên tiếp tục dùng liều đề nghị vào thời điểm uống thuốc kế tiếp. Nếu quên uống một liều, không nên cho bệnh nhân uống liều bổ sung. Không nên sử dụng quá liều dùng tối đa hàng ngày là 300 mg.

Điều chỉnh liều

Ngoài việc điều trị triệu chứng trong trường hợp cần thiết, kiểm soát các tác dụng không mong muốn của nintedanib có thể bao gồm việc giảm liều dùng và tạm ngưng cho đến khi phản ứng bất lợi cụ thể đã hồi phục đến mức độ cho phép tiếp tục điều trị. Có thể điều trị trở lại bằng nintedanib với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều đã giảm (100 mg hai lần mỗi ngày). Nếu một bệnh nhân không dung nạp với liều 100 mg hai lần mỗi ngày, nên ngừng điều trị với nintedanib.

Nếu có tiêu chảy, buồn nôn và/hoặc nôn dai dẳng mặc dù đã điều trị hỗ trợ (bao gồm các biện pháp chống nôn), có thể cần giảm liều hoặc tạm ngưng điều trị. Có thể điều trị trở lại bằng nintedanib với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều đã giảm (100 mg hai lần mỗi ngày). Trong trường hợp tiêu chảy, buồn nôn và/hoặc nôn trầm trọng kéo dài dù đã được điều trị theo triệu chứng, nên ngừng sử dụng nintedanib.

Trong trường hợp ngừng điều trị do tăng enzym aspartat aminotransferase (AST) hoặc alanin aminotransferase (ALT) > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), khi enzym transaminase trở về giới hạn ban đầu, có thể bắt đầu điều trị lại bằng nintedanib với liều đã giảm (100 mg hai lần mỗi ngày), sau đó có thể tăng lên liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày).

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không ghi nhận thấy có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân cao tuổi. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu theo tuổi tác của bệnh nhân. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi có thể cần giảm liều để kiểm soát tác dụng không mong muốn.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Tính an toàn, hiệu quả, và dược động học của nintedanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), liều khuyến cáo của nintedanib là 100 mg hai lần mỗi ngày cách nhau khoảng 12 giờ. Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), nên xem xét tạm ngừng hoặc dừng hẳn điều trị để kiểm soát tác dụng không mong muốn. Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan mức Child Pugh B và C. Không khuyến cáo dùng nintedanib để điều trị cho những bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh B) và nặng (Child Pugh C).

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib ở trẻ em từ 0 – 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Cách dùng

Viên nang nintedanib được dùng bằng đường uống. Nên dùng thuốc cùng với thức ăn, nuốt nguyên viên thuốc với nước, và không nên nhai hay nghiền nát viên thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Phụ nữ có thai
- Quá mẫn cảm với nintedanib, với đậu phộng hoặc đậu nành, hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tiêu hóa

Tiêu chảy

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tiêu chảy là phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa thường gặp nhất. Ở phần lớn bệnh nhân, phản ứng bất lợi thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu điều trị.

Các trường hợp tiêu chảy nghiêm trọng dẫn đến mất nước và rối loạn điện giải đã được báo cáo hậu mại. Bệnh nhân cần được điều trị tiêu chảy ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên bằng cách bù nước đầy đủ và dùng các thuốc chống tiêu chảy như loperamid, và có thể phải giảm liều hoặc tạm ngừng điều trị. Có thể tiếp tục điều trị trở lại bằng nintedanib với liều đã giảm (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Trong trường hợp tiêu chảy nghiêm trọng kéo dài dù đã được điều trị theo triệu chứng, nên ngừng hẳn nintedanib.

Buồn nôn và nôn

Buồn nôn và nôn là những phản ứng ngoại ý trên đường tiêu hoá thường gặp. Mức độ buồn nôn và nôn ở hầu hết bệnh nhân có triệu chứng này thường nhẹ đến trung bình. Trong các nghiên cứu lâm sàng, buồn nôn dẫn đến ngừng hẳn nintedanib ở 2,1% bệnh nhân và nôn dẫn đến ngừng hẳn nintedanib ở 1,4% bệnh nhân.

Nếu các triệu chứng kéo dài dù đã điều trị hỗ trợ (bao gồm thuốc chống nôn), có thể cần giảm liều hoặc tạm ngừng nintedanib. Có thể điều trị trở lại bằng nintedanib với liều đã giảm (100

mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng hẳn nintedanib ở các trường hợp có triệu chứng trầm trọng và dai dẳng.

Chức năng gan

Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan trung bình (Child Pugh B) hoặc nặng (Child Pugh C). Do đó, không khuyến cáo điều trị bằng nintedanib ở những bệnh nhân này. Do nồng độ thuốc trong cơ thể tăng lên ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này có thể tăng lên. Bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A) nên được điều trị bằng nintedanib với liều đã giảm.

Các trường hợp tổn thương gan do thuốc đã được báo cáo đối với nintedanib, bao gồm tổn thương gan trầm trọng dẫn đến tử vong. Phần lớn biến cố trên gan xuất hiện trong vòng 3 tháng đầu điều trị. Do đó, nồng độ transaminase gan và bilirubin nên được xét nghiệm trước khi bắt đầu điều trị và trong suốt 1 tháng điều trị đầu tiên với nintedanib. Sau đó, bệnh nhân nên được theo dõi trong suốt 2 tháng sau và định kỳ sau đó, như mỗi lần bệnh nhân đi khám bệnh hoặc theo chỉ định lâm sàng.

Sự gia tăng các enzym gan (ALT, AST, phosphatase kiềm (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT)) và bilirubin có thể hồi phục khi giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc trong đa số trường hợp. Nếu tăng transaminase (AST hoặc ALT) > 3x ULN, khuyến cáo giảm liều hoặc tạm ngừng nintedanib và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Khi transaminases trở về giá trị ban đầu, có thể điều trị trở lại bằng nintedanib với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều đã giảm (100 mg hai lần mỗi ngày), sau đó có thể tăng lên đến liều thông thường. Nếu các giá trị xét nghiệm gan tăng có liên quan đến các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan, như vàng da, nên ngừng vĩnh viễn nintedanib. Nên đánh giá xem liệu có nguyên nhân khác gây tăng enzym gan hay không.

Bệnh nhân nhẹ cân (< 65kg), bệnh nhân nữ và bệnh nhân châu Á có nguy cơ tăng các enzym gan cao hơn.

Việc nồng độ nintedanib tăng tuyến tính với tuổi bệnh nhân cũng có thể dẫn đến nguy cơ tăng enzym gan cao hơn. Khuyến cáo giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này.

Chức năng thận

Các trường hợp suy thận, tử vong ở một số trường hợp, đã được báo cáo khi sử dụng nintedanib.

Bệnh nhân nên được giám sát trong suốt quá trình điều trị bằng nintedanib, đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị suy thận. Nên cân nhắc điều chỉnh liều ở những trường hợp bị suy thận.

Xuất huyết

Ức chế thụ thể trên tế bào lót thành mạch máu (VEGFR) có thể gây tăng nguy cơ xuất huyết. Bệnh nhân đã biết có yếu tố nguy cơ gây xuất huyết bao gồm khuynh hướng xuất huyết do di truyền hoặc bệnh nhân có sử dụng liều thông thường của thuốc chống đông không được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng. Xuất huyết trầm trọng và không trầm trọng, một số gây tử vong, đã được báo cáo hậu mại (bao gồm bệnh nhân sử dụng hoặc không sử dụng thuốc chống đông hoặc các thuốc khác có thể gây xuất huyết). Do đó, những bệnh nhân này chỉ nên được điều trị bằng nintedanib nếu lợi ích cao hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

Bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ bị loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch ít được báo cáo (nintedanib 2,5% so với giả dược 0,7%; nintedanib 0,9% so với giả dược 0,9%; nintedanib 0,7% so với giả dược 0,7%). Trong các thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân có nhồi máu cơ tim ở nhóm nintedanib (1,6%) cao hơn so với nhóm giả dược (0,5%), trong khi các biến cố bất lợi phản ánh bệnh tim thiếu máu cục bộ tương đương giữa nhóm nintedanib và nhóm giả dược. Trong một thử nghiệm, nhồi máu cơ tim được báo cáo có tần suất thấp: nintedanib 0,9% so với giả dược 0,9%. Trong thử nghiệm lâm sàng, nhồi máu cơ tim có tần suất thấp ở nhóm giả dược (0,7%) và không được ghi nhận ở nhóm nintedanib. Cần cẩn trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao bao gồm bệnh động mạch vành đã xác định. Nên cân nhắc ngừng điều trị ở những bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng thiếu máu cơ tim cấp tính.

Phình mạch não và bóc tách động mạch

Việc sử dụng thuốc ức chế VEGF ở bệnh nhân có hoặc không có tăng huyết áp có thể thúc đẩy sự hình thành phình mạch não và/ hoặc bóc tách động mạch. Trước khi bắt đầu điều trị bằng nintedanib, cần xem xét nguy cơ này một cách cẩn thận ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp hoặc tiền sử phình mạch não.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không quan sát thấy sự gia tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên các bệnh nhân được điều trị bằng nintedanib. Dựa trên cơ chế tác dụng của nintedanib, bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ gặp các biến cố thuyên tắc huyết khối.

Thủng đường tiêu hóa và viêm đại tràng thiếu máu cục bộ

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất bệnh nhân bị thủng dạ dày đến 0,3% ở cả hai nhóm điều trị. Do cơ chế tác dụng của nintedanib, bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa. Các trường hợp thủng đường tiêu hóa và các trường hợp viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, một số gây tử vong, đã được báo cáo hậu mại. Cần cẩn trọng khi điều trị ở những bệnh nhân đã từng được phẫu thuật bụng, tiền sử loét dạ dày, bệnh túi thừa hoặc sử dụng đồng thời corticosteroid hoặc thuốc NSAIDs. Do đó, chỉ nên bắt đầu dùng nintedanib ít nhất 4 tuần sau phẫu thuật bụng. Nên ngừng trị liệu nintedanib vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng

đường tiêu hóa hoặc viêm đại tràng thiếu máu cục bộ. Ngoài lệ, nintedanib có thể được sử dụng trở lại sau khi viêm đại tràng thiếu máu cục bộ đã hồi phục hoàn toàn và đánh giá cẩn thận các tình trạng của bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ khác.

Protein niệu ở mức thận hư và vi mạch huyết khối

Rất ít trường hợp protein niệu ở mức thận hư kèm hoặc không kèm suy giảm chức năng thận được báo cáo hậu mại. Các phát hiện về mô học ở các trường hợp này phù hợp với bệnh lý vi mạch cầu thận kèm hoặc không kèm cục máu đông ở thận. Sự đảo ngược các triệu chứng đã được ghi nhận sau khi ngừng nintedanib, với protein niệu còn sót lại ở một số trường hợp. Nên xem xét tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng thận hư.

Các thuốc ức chế VEGF liên quan đến bệnh lý vi mạch huyết khối (TMA), bao gồm rất ít trường hợp báo cáo đối với nintedanib. Nếu các phát hiện về xét nghiệm hoặc lâm sàng liên quan đến TMA xuất hiện ở một bệnh nhân đang nhận nintedanib, nên ngừng việc điều trị bằng nintedanib và đánh giá kỹ lưỡng về TMA.

Tăng huyết áp

Sử dụng nintedanib có thể làm tăng huyết áp. Nên đo huyết áp toàn thân định kỳ và theo chỉ định lâm sàng.

Tăng áp phổi

Các dữ liệu về việc sử dụng nintedanib ở bệnh nhân tăng áp phổi còn hạn chế.

Bệnh nhân bị tăng áp phổi đáng kể (chỉ số tim ≤ 2 L/phút/m², hoặc sử dụng epoprostenol/treprostinil tiêm hoặc suy tim phải đáng kể) bị loại trừ khỏi các nghiên cứu.

Không nên sử dụng nintedanib ở những bệnh nhân tăng áp phổi nặng. Cần theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân tăng áp phổi nhẹ đến trung bình.

Cản trở quá trình lành vết thương

Không có sự gia tăng tần suất chậm lành lành vết thương trong các nghiên cứu lâm sàng. Dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc, nintedanib có thể làm giảm quá trình lành vết thương. Không có nghiên cứu nào được thực hiện để khảo sát ảnh hưởng của nintedanib trên quá trình lành vết thương. Do đó, điều trị với nintedanib chỉ nên được bắt đầu hoặc dùng lại trong trường hợp ngừng do phẫu thuật dựa trên đánh giá lâm sàng về việc lành vết thương thỏa đáng.

Sử dụng đồng thời với pirfenidon

Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng đồng thời nintedanib cùng pirfenidon được khảo sát ở bệnh nhân IPF. Dựa trên kết quả thu được, không có bằng chứng tương tác dược động học thuốc-thuốc giữa nintedanib và pirfenidon khi sử dụng đồng thời. Cả hai thuốc có tính an toàn tương tự nhau, các phản ứng ngoại ý, bao gồm biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa và gan cũng được dự kiến. Hiện chưa thiết lập cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng đồng thời với pirfenidon.

Ảnh hưởng trên khoảng QT

Trong thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng về kéo dài khoảng QT do nintedanib. Do một số thuốc ức chế tyrosine kinase khác được biết gây kéo dài khoảng QT, cần thận trọng khi sử dụng nintedanib ở những bệnh nhân có thể kéo dài khoảng QTc.

Các phản ứng dị ứng

Các sản phẩm chứa đậu nành đã biết gây các phản ứng dị ứng bao gồm phản ứng phản vệ nặng ở những người dị ứng với đậu nành. Những bệnh nhân đã biết dị ứng với protein đậu phộng tăng nguy cơ phản ứng nghiêm trọng với các chế phẩm từ đậu nành.

7. SỬ DỤNG THUỐC Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có thông tin về việc sử dụng nintedanib ở phụ nữ có thai, nhưng các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật đã cho thấy độc tính của thuốc trên khả năng sinh sản. Do nintedanib cũng có thể gây hại lên thai ở người, không được dùng thuốc này trong khi mang thai và phải thử thai trước và trong khi điều trị với nintedanib.

Bệnh nhân nữ cần được tư vấn rằng họ cần thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu có thai trong khi điều trị với nintedanib.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng nintedanib, nên ngừng điều trị và bệnh nhân cần được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Phụ nữ có khả năng mang thai / tránh thai

Nintedanib có thể gây hại trên thai nhi ở người. Phụ nữ có khả năng mang thai nên tránh có thai trong khi điều trị bằng nintedanib và cần sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong suốt và ít nhất 3 tháng sau liều nintedanib cuối cùng. Hiện chưa biết nintedanib có làm giảm hiệu lực của thuốc tránh thai hormon hay không, do đó, phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai hormon cần sử dụng thêm một biện pháp tránh thai rào cản khác.

Phụ nữ cho con bú

Không có thông tin về sự bài tiết nintedanib và các chất chuyển hóa vào trong sữa người mẹ. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy một lượng nhỏ nintedanib và các chất chuyển hóa của nó ($\leq 0,5\%$ liều dùng) được bài tiết trong sữa của chuột mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Vì vậy, nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với nintedanib.

Khả năng sinh sản

Dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có bằng chứng về giảm khả năng sinh sản ở con đực. Từ các nghiên cứu độc tính bán cấp và kéo dài, không có bằng chứng cho thấy khả năng sinh sản ở chuột cống cái bị suy giảm ở nồng độ toàn thân tương ứng với liều khuyến cáo tối đa ở người (MRHD) là 150 mg hai lần mỗi ngày.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Nintedanib có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được khuyến khích thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong khi điều trị với nintedanib.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ THUỐC

Tương tác

P-glycoprotein (P-gp)

Nintedanib là một cơ chất của P-gp. Trong một nghiên cứu chuyên về tương tác thuốc - thuốc, việc sử dụng đồng thời với chất ức chế mạnh P-gp là ketoconazol đã làm tăng nồng độ nintedanib đến 1,61 lần tính theo AUC và 1,83 lần tính theo C_{max} .

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc với chất cảm ứng mạnh P-gp là rifampicin, nồng độ nintedanib đã giảm xuống còn 50,3% tính theo AUC và 60,3% tính theo C_{max} khi dùng đồng thời với rifampicin so với khi dùng một mình nintedanib.

Nếu dùng chung với nintedanib, các chất ức chế mạnh P-gp (như ketoconazol, erythromycin hoặc cyclosporin) có thể làm tăng nồng độ nintedanib. Trong trường hợp này, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về khả năng dung nạp nintedanib. Có thể yêu cầu tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn nintedanib để kiểm soát các phản ứng ngoại ý.

Các chất cảm ứng mạnh P-gp (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, và St. John's Wort) có thể làm giảm tiếp xúc với nintedanib. Nên xem xét việc thay thế thuốc dùng đồng thời bằng các thuốc không gây cảm ứng P-gp hoặc gây cảm ứng ở mức tối thiểu.

Các enzym cytochrom (CYP)

Chỉ có một lượng nhỏ nintedanib được chuyển hóa sinh học qua con đường CYP. Nintedanib và các chất chuyển hóa của nó là bán phần acid tự do BIBF 1202 và dạng phức hợp glucuronid của nó là BIBF 1202-glucuronid đều không ức chế hoặc gây cảm ứng các enzym CYP trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Do đó, khả năng tương tác thuốc - thuốc của nintedanib dựa trên sự chuyển hóa qua CYP được coi là thấp.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Khả năng nintedanib tương tác với các thuốc tránh thai chứa nội tiết tố chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời nintedanib với bosentan không làm thay đổi dược động học của nintedanib.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành trên thị trường, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất liên quan đến việc sử dụng nintedanib là tiêu chảy, buồn nôn và nôn, đau bụng, giảm cảm giác ngon miệng, giảm cân và tăng enzym gan.

Danh sách các phản ứng bất lợi dưới dạng bảng

Bảng dưới đây cung cấp tóm tắt các phản ứng thuốc bất lợi (ADRs) được phân loại theo hệ thống cơ quan MedDRA (SOC) và tần suất được trình bày theo quy ước sau: 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 ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), chưa rõ (không thể ước đoán từ các dữ liệu có sẵn).

Bảng: Tóm tắt các phản ứng có hại ADR theo tần suất

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Tần suất		
	bệnh xơ hoá phổi tự phát	bệnh xơ hóa phổi mô kẽ mạn tính khác (ILDs) với một kiểu hình tiến triển	bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Giảm cân	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Giảm cảm giác ngon miệng	Thường gặp	Rất thường gặp	Thường gặp
Mất nước	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Rối loạn tim			
Nhồi máu cơ tim	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Rối loạn mạch			
Xuất huyết	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng huyết áp	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Phình mạch não và bóc tách động mạch	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Rối loạn tiêu hóa			
Tiêu chảy	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Buồn nôn	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Đau bụng	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Nôn	Thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Viêm tụy	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Viêm đại tràng	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn gan mật			

	Tần suất		
Phân loại theo hệ thống cơ quan	bệnh xơ hoá phổi tự phát	bệnh xơ hóa phổi mô kẽ mạn tính khác (ILDs) với một kiểu hình tiến triển	bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể
Tổn thương gan do thuốc	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
Tăng enzym gan	Rất thường gặp	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Tăng alanin aminotransferase (ALT)	Thường gặp	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng aspartat aminotransferase (AST)	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng gamma glutamyl transferase (GGT)	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng bilirubin máu	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Tăng phosphatase kiềm trong máu (ALKP)	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban	Thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Rụng tóc	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Rối loạn thận và tiết niệu			
Suy thận	Chưa rõ	Ít gặp	Ít gặp
Protein niệu	Ít gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Rối loạn hệ thần kinh			
Nhức đầu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc:

Tiêu chảy

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tiêu chảy là biến cố trên hệ tiêu hóa thường gặp nhất. Ở hầu hết bệnh nhân, biến cố được báo cáo với cường độ nhẹ đến trung bình. Hơn 2/3 bệnh nhân bị tiêu chảy khởi phát tiêu chảy trong 3 tháng đầu điều trị. Phần lớn bệnh nhân hồi phục tiêu chảy sau khi dùng các liệu pháp chống tiêu chảy, giảm liều nintedanib hoặc dùng điều trị. Tổng quan về các biến cố tiêu chảy trong các nghiên cứu lâm sàng được liệt kê trong bảng:

Bảng: các biến cố tiêu chảy trong các nghiên cứu lâm sàng trên 52 tuần.

	Ở bệnh nhân xơ hóa phổi tự phát		Ở bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể		Nghiên cứu lâm sàng thứ 3	
	Giả dược	Nintedanib	Giả dược	Nintedanib	Giả dược	Nintedanib
Tiêu chảy	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Tiêu chảy nặng	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Tiêu chảy dẫn đến giảm liều nintedanib	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Tiêu chảy dẫn đến ngừng nintedanib	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Tăng enzym gan

Trong các thử nghiệm, tăng enzym gan được báo cáo ở 13,6% bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 2,6% ở nhóm sử dụng giả dược. Trong một thử nghiệm khác, tăng enzym gan được báo cáo ở 22,6 % bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 5,7% ở nhóm sử dụng giả dược. Trong một thử nghiệm khác, tăng enzym gan được báo cáo ở 13,2% bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 3,1% ở nhóm sử dụng giả dược. Tăng enzym gan có thể hồi phục được và không liên quan đến bệnh gan có biểu hiện lâm sàng.

Để biết thêm thông tin khác về các nhóm bệnh nhân đặc biệt, các biện pháp được khuyến cáo và điều chỉnh liều trong trường hợp tiêu chảy và tăng enzym gan, xin xem lần lượt trong mục **Chống chỉ định** và **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và mục **Cách dùng, Liều dùng** *Xuất huyết*

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất bệnh nhân bị xuất huyết hơi cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng nintedanib hoặc tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (nintedanib 10,3%

so với giả dược 7,8%; nintedanib 11,1% so với giả dược 12,7%; nintedanib 11,1% so với giả dược 8,3%). Chảy máu cam không nghiêm trọng là biến cố xuất huyết thường gặp nhất. Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng xuất hiện với tần suất thấp ở 2 nhóm điều trị (nintedanib 1,3% so với giả dược 1,4%; nintedanib 0,9% so với giả dược 1,5%; nintedanib 1,4% so với giả dược 0,7%).

Các biến cố xuất huyết được báo cáo hậu mại bao gồm (nhưng không phải là tất cả) hệ tiêu hóa, hô hấp và hệ thần kinh trung ương, thường gặp nhất ở hệ tiêu hóa.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc hoặc điều trị đặc hiệu khi bị quá liều nintedanib. Có 2 bệnh nhân đã dùng thuốc quá liều đến mức tối đa 600 mg hai lần mỗi ngày cho đến 8 ngày. Biến cố bất lợi quan sát được đều phù hợp với hồ sơ về tính an toàn đã được biết của nintedanib như tăng các enzym gan và các triệu chứng tiêu hóa. Cả hai bệnh nhân đều hồi phục khỏi những phản ứng bất lợi này. Trong một thử nghiệm lâm sàng, một bệnh nhân đã vô tình uống liều 600 mg mỗi ngày trong tổng số 21 ngày. Biến cố bất lợi không nghiêm trọng (viêm mũi họng) và hồi phục trong thời gian dùng sai liều mà không khởi phát các biến cố khác. Trong trường hợp quá liều, nên tạm ngừng điều trị và bắt đầu dùng các biện pháp hỗ trợ chung khi phù hợp.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: chất chống ung thư, chất ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01EX09

Cơ chế tác dụng

Nintedanib là một chất ức chế tyrosin kinase phân tử nhỏ bao gồm thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR) α và β , thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) 1-3, VEGFR 1-3. Thêm vào đó, nintedanib ức chế các kinase Lck (tyrosine protein kinase đặc hiệu của lympho bào), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src), và CSF1R (thụ thể kích thích tạo khúm 1). Nintedanib gắn kết cạnh tranh vào ổ gắn kết adenosin triphosphat (ATP) của các thụ thể này và ngăn chặn việc truyền các tín hiệu nội bào có tham gia vào con đường bệnh sinh của sự tái cấu trúc mô xơ trong bệnh phổi kẽ.

Đặc tính dược lực học

Trong các nghiên cứu *in vitro* sử dụng tế bào người, nintedanib đã được báo cáo ức chế các quá trình khởi phát sự xơ hóa, sự phóng thích các chất điều hòa tiền xơ hóa từ các tế bào bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại biên và phân cực đại thực bào thành đại thực bào dạng hoạt động. Nintedanib ức chế các quá trình cơ bản trong xơ hóa cơ quan, tăng sinh và di trú của nguyên bào sợi và biến đổi thành kiểu hình nguyên bào sợi cơ có hoạt tính và tiết chất nền ngoại bào. Trong các nghiên cứu trên động vật với các mô hình xơ phổi tự phát khác nhau, bệnh xơ cứng bì toàn thể / bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể, viêm khớp dạng thấp do bệnh phổi kẽ và xơ cơ quan khác, nintedanib có tác dụng kháng viêm và chống xơ hóa ở phổi,

da, tim, thận và gan. Nintedanib cũng tác dụng trên mạch. Nó làm giảm sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) ở tế bào nội mô vi mạch và làm suy giảm sự tái cấu trúc mạch máu phổi bằng cách giảm tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu, độ dày của thành mạch và tỷ lệ mạch phổi bị bít.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Nintedanib đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 2-4 giờ sau khi uống viên nang gelatin mềm trong trạng thái no (từ 0,5-8 giờ). Sinh khả dụng tuyệt đối của một liều 100 mg là 4,69% (khoảng tin cậy 90%: 3,615 - 6,078) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Hấp thu và sinh khả dụng của thuốc bị giảm bởi tác động của chất vận chuyển và sự chuyển hóa lần đầu. Tính tỷ lệ theo liều dùng được chứng minh qua nồng độ nintedanib gia tăng (phạm vi liều từ 50 - 450 mg một lần mỗi ngày và 150 - 300 mg hai lần mỗi ngày). Nồng độ trong huyết tương đạt được trạng thái ổn định chậm nhất là trong vòng một tuần dùng thuốc.

Sau khi ăn, nồng độ nintedanib tăng khoảng 20% so với dùng thuốc trong trạng thái đói (khoảng tin cậy: 95,3 - 152,5%) và sự hấp thu bị chậm lại (trung vị t_{max} khi đói: 2 giờ; no: 3,98 giờ).

Phân bố

Nintedanib tuân theo động lực học phân bố ít nhất hai giai đoạn. Sau khi truyền tĩnh mạch, đã ghi nhận có một thể tích lớn thuốc được phân bố (V_{ss} : 1050 L, 45,0% gCV). Tỷ lệ gắn kết protein trong huyết tương người trên *in vitro* của nintedanib cao, với tỷ lệ gắn kết là 97,8%. Albumin huyết thanh được coi là protein gắn kết chủ yếu. Nintedanib được phân bố ưu tiên trong huyết tương với tỷ lệ trong máu/huyết tương là 0,869.

Chuyển hóa

Phản ứng chuyển hóa phổ biến đối với nintedanib là phản ứng thủy phân bởi các enzym esterase tạo nên bán phần acid tự do BIBF 1202. BIBF 1202 sau đó được liên hợp glucuronid bởi các enzym uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT, cụ thể là UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, và UGT 1A10 để trở thành BIBF 1202 glucuronid.

Chỉ có một lượng nhỏ nintedanib được biến đổi sinh học qua con đường chuyển hóa CYP với CYP 3A4 là enzym tham gia chủ yếu. Trong nghiên cứu ADME ở người, không thể phát hiện được chất chuyển hóa chính phụ thuộc vào CYP trong huyết tương. Trên *in vitro*, sự chuyển hóa phụ thuộc vào CYP chiếm khoảng 5% so với khoảng 25% qua phản ứng thủy phân liên kết ester. Nintedanib, BIBF 1202 và BIBF1202 glucuronid không ức chế hoặc cảm ứng các enzym CYP trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Do đó, tương tác thuốc-thuốc giữa nintedanib và cơ chất CYP, chất ức chế CYP hoặc cảm ứng CYP ít khả năng xảy ra.

Thải trừ

Nintedanib có độ thanh thải toàn bộ khỏi huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch cao (CL: 1390 mL/ phút, 28,8% gCV). Thuốc được đào thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi chiếm khoảng 0,05% liều thuốc (31,5% gCV) trong vòng 48 giờ sau khi uống và khoảng 1,4% liều dùng (24,2% gCV) sau khi truyền tĩnh mạch; độ thanh thải ở thận là 20 mL/ phút (32,6% gCV). Sau khi uống [¹⁴C] nintedanib, thuốc có hoạt tính phóng xạ được thải trừ chủ yếu qua phân/ bài tiết mật (93,4% liều, 2,61% gCV). Sự bài tiết qua thận góp phần nhỏ vào độ thanh thải toàn bộ (0,649% liều, 26,3% gCV). Sự phục hồi toàn bộ được xem là hoàn toàn (trên 90%) trong vòng 4 ngày sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải cuối của nintedanib là khoảng 10-15 giờ (khoảng 50% gCV).

Tuyến tính / không tuyến tính

Dược động học (PK) của nintedanib có thể được xem là tuyến tính theo thời gian (tức là dữ liệu dùng liều đơn có thể được ngoại suy cho dữ liệu dùng liều nhiều lần). Sự tích lũy thuốc khi dùng nhiều liều là 1,04 lần đối với C_{max} và 1,38 lần đối với AUC_{τ} . Nồng độ đáy của nintedanib vẫn ổn định trong hơn một năm.

Vận chuyển

Nintedanib là một cơ chất của P-gp. Về khả năng tương tác của nintedanib với chất vận chuyển này, xem mục **Tương tác, tương kỵ thuốc**. Nintedanib được chứng minh không phải là một cơ chất hoặc chất ức chế OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 hoặc MRP-2 trên *in vitro*. Nintedanib cũng không phải là một cơ chất của BCRP. Chỉ ghi nhận được khả năng ức chế kém OCT-1, BCRP, và P-gp trên *in vitro* mà điều này được xem là ít có ý nghĩa lâm sàng. Ghi nhận này cũng áp dụng tương tự cho nintedanib với vai trò là một cơ chất của OCT-1.

Phân tích dược động học quần thể ở các nhóm quần thể đặc biệt

Các đặc tính PK của nintedanib là như nhau ở người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân xơ hóa phổi tự phát, bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng bì toàn thể và bệnh nhân ung thư. Dựa trên các kết quả của phân tích dược động học quần thể (PopPK) và các nghiên cứu mô tả, nồng độ nintedanib không bị ảnh hưởng bởi giới tính (trọng lượng cơ thể đã hiệu chỉnh), suy thận nhẹ và trung bình (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin), mức tiêu thụ rượu, hoặc kiểu gen P-gp. Phân tích dược động học quần thể cho thấy có những tác động trung bình lên nồng độ nintedanib tùy thuộc vào độ tuổi, cân nặng và chủng tộc. Dựa trên tính biến thiên cao giữa các cá thể về nồng độ quan sát được trong thử nghiệm lâm sàng, những tác động này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Tuổi

Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính theo tuổi tác. $AUC_{\tau,ss}$ giảm 16% ở một bệnh nhân 45 tuổi và tăng 13% ở một bệnh nhân 76 tuổi so với một bệnh nhân có trung vị tuổi là 62. Độ tuổi được đưa vào các phân tích là 29 đến 85 tuổi; khoảng 5% dân số lớn hơn 75 tuổi. Dựa trên

mô hình PopPK, phơi nhiễm nintedanib tăng khoảng 20 – 25% ở những bệnh nhân ≥ 75 tuổi so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Chưa thực hiện nghiên cứu ở dân số trẻ em.

Trọng lượng cơ thể

Một mối tương quan nghịch giữa trọng lượng cơ thể và nồng độ nintedanib đã được ghi nhận. $AUC_{\tau,ss}$ tăng 25% ở một bệnh nhân nặng 50 kg (giá trị phân vị thứ 5) và giảm 19% ở một bệnh nhân nặng 100 kg (giá trị phân vị thứ 95) so với một bệnh nhân có trọng lượng trung vị 71,5 kg.

Chủng tộc

Phơi nhiễm trung bình quần thể với nintedanib ở những bệnh nhân Trung Quốc, Đài Loan, và Ấn Độ cao hơn 33-50% và ở những bệnh nhân Nhật Bản cao hơn 16% trong khi giá trị này ở người Hàn Quốc thấp hơn 16-22% so với người da trắng (trọng lượng cơ thể đã hiệu chỉnh). Dữ liệu trên người da đen tuy rất hạn chế nhưng vẫn trong khoảng giá trị giống như ở người da trắng.

Suy gan

Trong một nghiên cứu Pha I đơn liều riêng biệt và so sánh với các bệnh nhân khỏe mạnh, nồng độ nintedanib dựa trên C_{max} và AUC ở người tình nguyện suy gan nhẹ cao hơn 2,2 lần. (Child Pugh A; khoảng tin cậy 90% lần lượt là 1,3 – 3,7 đối với C_{max} và 1,2 – 3,8 đối với AUC). Ở người tình nguyện suy gan trung bình (Child Pugh B), phơi nhiễm dựa trên C_{max} cao hơn 7,6 lần (khoảng tin cậy 90% là 4,4 – 13,2) và phơi nhiễm dựa trên AUC cao hơn 8,7 lần (khoảng tin cậy 90% là 5,7 – 13,1) so với người tình nguyện khỏe mạnh. Bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C) chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời với pirfenidon

Trong một nghiên cứu riêng biệt về dược động học, sử dụng đồng thời nintedanib với pirfenidon được nghiên cứu ở những bệnh nhân IPF. Nhóm 1 được nhận liều đơn 150 mg nintedanib trước và sau khi điều chỉnh liều lên 801 mg pirfenidon 3 lần/ngày ở trạng thái ổn định. Nhóm 2 được nhận điều trị ổn định 801 mg pirfenidon 3 lần/ngày và được ghi nhận tình trạng dược động học trước và sau ít nhất 7 ngày điều trị đồng thời với 150 mg nintedanib 2 lần/ngày. Trong nhóm 1, tỷ số trung bình nhân được điều chỉnh (khoảng tin cậy 90%) là 93% (57 -151%) và 96% (70% - 131%) đối với C_{max} và AUC_{0-tz} của nintedanib. Ở nhóm 2, tỷ số trung bình nhân được điều chỉnh (khoảng tin cậy 90%) là 97% (86% - 110%) và 95% (86% - 106%) đối với $C_{max,ss}$ và $AUC_{\tau,ss}$ của pirfenidon.

Dựa trên các kết quả nghiên cứu này, không có bằng chứng về tương tác dược động học thuốc-thuốc giữa nintedanib và pirfenidone khi sử dụng phối hợp.

Sử dụng đồng thời với bosentan

Trong một nghiên cứu riêng biệt về dược động học, việc sử dụng đồng thời nintedanib với bosentan được nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các đối tượng nhận liều đơn

150 mg nintedanib trước và sau khi dùng nhiều liều 125 mg bosentan 2 lần / ngày ở trạng thái ổn định. Tỷ số trung bình nhân được điều chỉnh (khoảng tin cậy 90%) là 103% (86% - 124%) và 99% (91% - 107%) đối với C_{max} và AUC_{0-tz} của nintedanib, chỉ ra rằng sử dụng đồng thời nintedanib với bosentan không làm thay đổi dược động học của nintedanib.

Mối tương quan phơi nhiễm – đáp ứng

Các phân tích phơi nhiễm – đáp ứng ở bệnh nhân IPF và bệnh nhân ILD xơ hóa mạn tính khác có kiểu hình tiến triển cho thấy mối liên hệ yếu giữa nồng độ nintedanib trong huyết tương và sự tăng ALT và/ hoặc AST. Liều dùng thực tế có thể là yếu tố dự báo tốt hơn nguy cơ xuất hiện tiêu chảy ở bất kỳ mức độ nào, ngay cả khi không loại trừ yếu tố xác định nguy cơ là nồng độ thuốc trong huyết tương.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 10 viên

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

15. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

17. CƠ SỞ SẢN XUẤT:



SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Halol - Baroda Highway, Halol - 389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat State, Ấn Độ

