

Tham khảo hướng dẫn điều trị và hướng dẫn sử dụng của các thuốc sử dụng đồng thời (như ribavirin, peginterferon alfa) để biết thêm thông tin về liều lượng.

Ngừng sử dụng thuốc: Nếu các thuốc dùng đồng thời bị ngừng sử dụng, không tiếp tục sử dụng sofosbuvir.

Nôn và quên uống thuốc:

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc, nên uống lại một liều khác. Nếu bệnh nhân bị nôn sau 2 giờ uống thuốc, không cần dùng thêm liều khác.

Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong vòng 18 giờ so với thời gian uống thuốc hàng ngày, nên uống ngay một liều bổ sung và uống liều tiếp theo đúng theo thời gian thông thường hàng ngày. Nếu thời gian quên uống thuốc lớn hơn 18 giờ so với thời gian uống thuốc hàng ngày, bệnh nhân nên chờ và uống liều kế tiếp vào giờ thường lệ. Hướng dẫn bệnh nhân không uống gấp đôi liều.

Đối tượng đặc biệt:

Suy gan: Không cần thay đổi liều ở người suy gan nhẹ, vừa, nặng. Tính an toàn và hiệu quả của sofosbuvir chưa được thiết lập ở bệnh nhân bị xơ gan mất bù.

Suy thận: Không cần thay đổi liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa. Có ít dữ liệu đối với bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) và bệnh thận giai đoạn cuối cần lọc máu. Đối với những bệnh nhân này có thể không cần thay đổi liều lượng sofosbuvir khi không có các lựa chọn điều trị khác.

Người già: Không cần thay đổi liều.

Bệnh nhân đang chờ ghép gan: Cần đánh giá lợi ích và nguy cơ trên từng bệnh nhân cụ thể để xác định thời gian kéo dài điều trị bằng sofosbuvir.

Trẻ em dưới 3 tuổi: Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả ở độ tuổi này.

Tương tác thuốc

Sofosbuvir là cơ chất của chất vận chuyển thuốc P-glycoprotein và protein kháng ung thư vú (BCRP) trong khi chất chuyển hóa lưu hành chủ yếu GS-331007 thì không.

Các thuốc là chất cảm ứng mạnh P-glycoprotein trong ruột (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin và cò St. John) có thể làm giảm đáng kể nồng độ trong huyết tương của sofosbuvir, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của sofosbuvir, do đó chống chỉ định sử dụng đồng thời với sofosbuvir. Các thuốc là chất cảm ứng trung bình P-glycoprotein trong ruột (ví dụ: modafinil, oxcarbazepin và rifapentin) có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của sofosbuvir dẫn đến giảm tác dụng điều trị của sofosbuvir, do đó không khuyến cáo sử dụng đồng thời với sofosbuvir. Sử dụng đồng thời sofosbuvir với các chất ức chế P-glycoprotein và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của sofosbuvir mà không làm tăng nồng độ trong huyết tương của GS-331007, do đó, sofosbuvir có thể dùng đồng thời với các chất ức chế P-glycoprotein và/hoặc BCRP. Sofosbuvir và GS-331007 không phải là chất ức chế P-glycoprotein và BCRP và do đó dự kiến sẽ không làm tăng mức tiếp xúc của các thuốc là cơ chất của những chất vận chuyển này.

Loại bỏ nhiễm HCV bằng thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp có thể dẫn đến những thay đổi ở chức năng gan, có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng an toàn và hiệu quả của các loại thuốc sử dụng đồng thời. Giám sát thường xuyên các thông số xét nghiệm liên quan (ví dụ: Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế INR ở bệnh nhân dùng warfarin, mức đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường) hoặc nồng độ của các loại thuốc dùng đồng thời như cơ chất của cytochrom P450 có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ như một số chất ức chế miễn dịch) được khuyến nghị để đảm bảo sử dụng an toàn và hiệu quả sofosbuvir. Điều chỉnh liều của các thuốc dùng đồng thời có thể cần thiết.

Con đường kích hoạt chuyển hóa nội bào của sofosbuvir được trung gian bởi các con đường phosphoryl hóa nucleotid và hydrolase có ái lực thấp và dung lượng cao mà không có khả năng bị ảnh hưởng bởi các sản phẩm thuốc dùng đồng thời.

Amiodaron: Sử dụng đồng thời cùng với liệu pháp điều trị có chứa sofosbuvir có thể dẫn tới nhịp tim chậm có triệu chứng nghiêm trọng. Không nên sử dụng đồng thời 2 thuốc này, nếu sử dụng đồng thời cần theo dõi tim chặt chẽ.

Thuốc ức chế protease HIV: Sử dụng đồng thời sofosbuvir với tipranavir/ritonavir có thể làm giảm nồng độ sofosbuvir dẫn tới giảm hiệu quả điều trị. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liều cao nhất được ghi nhận của sofosbuvir là một liều duy nhất 1 200 mg được dùng cho 59 đối tượng khỏe mạnh. Trong nghiên cứu đó, không có tác dụng nào được quan sát thấy ở mức liều này, tần suất và mức độ của các phản ứng có hại là tương tự nhau giữa nhóm placebo và nhóm điều trị với sofosbuvir 400 mg. Tác dụng của liều cao hơn vẫn chưa được biết.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi để tìm bằng chứng về độc tính. Điều trị quá liều với sofosbuvir bằng các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn cũng như theo dõi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Thăm tách máu có thể loại bỏ hiệu quả (tỷ lệ chiết xuất 53%) chất chuyển hóa chủ yếu trong tuần hoàn GS-331007. Một đợt thăm tách máu kéo dài 4 giờ loại bỏ 18% liều dùng.

Cập nhật lần cuối: 2021.

SORAFENIB TOSYLAT

Tên chung quốc tế: Sorafenib tosylate.

Mã ATC: L01XE05.

Loại thuốc: Chống ung thư, ức chế tyrosin kinase và chống sinh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg (sorafenib), tương đương 274 mg sorafenib tosylat.

Dược lực học

Sorafenib là một thuốc chống ung thư, ức chế một số serin/threonin và thụ thể tyrosin kinase. Các serin/threonin và thụ thể tyrosin kinase có liên quan đến các chuỗi tín hiệu nội bào dẫn đến sự tăng sinh tế bào và/hoặc ảnh hưởng đến các quá trình có tính quyết định đến sự sống còn của tế bào và sự tiến triển của khối u (ví dụ như sự hình thành mạch, sự chết tế bào theo chu trình, di căn). Mặc dù cơ chế hoạt động kháng ung thư của sorafenib chưa được hiểu một cách đầy đủ, tuy nhiên kết quả trên *in vitro* cho thấy sorafenib ức chế các đường dẫn truyền tín hiệu nội bào (ví dụ: c-Raf, b-Raf, đột biến b-Raf) và các kinase bề mặt tế bào (ví dụ: c-Kit, Flt-3, RET, thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch [VEGFR]-1, VEGFR-2, VEGFR-3, thụ thể yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu [PDGFR]-β). Trên chuột bị suy giảm miễn dịch, sorafenib ức chế sự hình thành mạch và sự phát triển của ung thư biểu mô tế bào gan người, ung thư biểu mô tế bào thận người và một số khối u người khác.

Dược động học

Sorafenib được chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua quá trình oxy hóa bởi CYP3A4 và thông qua quá trình glucuronid hóa nhờ UGT1A9 (uridin diphosphat-glucuronosyl transferase). Có ít nhất 8 chất chuyển hóa của sorafenib đã được xác định. Trong đó chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là dẫn xuất pyridin N-oxyd, có hoạt tính dược lý và chiếm khoảng 9 - 16% tổng nồng độ thuốc

trong huyết tương. Khoảng 77% liều uống sorafenib được thải trừ qua phân, chủ yếu ở dạng sorafenib chưa chuyển hóa (51% liều) và 19% được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa glucuronid. Dược động học của sorafenib không bị ảnh hưởng bởi tuổi hoặc giới tính; tuy nhiên nồng độ thuốc giảm 30% ở người châu Á so với người da trắng. Sinh khả dụng của sorafenib dao động trong khoảng 38 - 49% và giảm xuống còn 29% sau bữa ăn giàu chất béo. Nồng độ đỉnh của sorafenib trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 3 giờ. Khoảng 99,5% sorafenib liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của sorafenib trong khoảng 25 đến 48 giờ và xấp xỉ 96% liều được thải trừ trong vòng 14 ngày.

Chỉ định

Ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển khi không thể điều trị với interferon alfa hoặc interleukin-2.

Ung thư biểu mô tuyến giáp tiến triển tại chỗ, hoặc di căn khi không điều trị được bằng iod phóng xạ.

Ung thư biểu mô tế bào gan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với sorafenib. Không kết hợp với carboplatin và paclitaxel ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào vảy.

Thận trọng

Trong thử nghiệm pha 3 của sorafenib ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ được, xấp xỉ 9,4% bệnh nhân dùng sorafenib có huyết áp cao so với 4,3% bệnh nhân dùng giả dược. Trong khi đó những con số này trong nghiên cứu pha 3 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển lần lượt là 16,9% và 1,8%. Nguy cơ huyết áp cao thường xảy ra trong 6 tuần đầu điều trị với sorafenib. Do đó cần theo dõi huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt trong 6 tuần đầu tiên.

Trong thử nghiệm pha 3 của sorafenib ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ được, bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu cơ tim xảy ra trên 2,7% bệnh nhân dùng sorafenib so với 1,3% bệnh nhân dùng giả dược. Trong thử nghiệm pha 3 của sorafenib ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển, bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu cơ tim xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng sorafenib so với bệnh nhân dùng giả dược (2,9% so với 0,4%). Cần thông báo cho bác sĩ khi có các cơn đau ngực hoặc các triệu chứng khác của thiếu máu tim. Ngừng sử dụng sorafenib tạm thời hoặc vĩnh viễn ở bệnh nhân tăng huyết áp quá cao hoặc kéo dài, mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ và/hoặc nhồi máu cơ tim.

Sorafenib có thể làm kéo dài khoảng QT, do đó làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất. Vì vậy, sorafenib nên tránh sử dụng trên những bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh. Cần theo dõi điện tâm đồ và các chất điện giải trong huyết thanh (kali, calci và magnesi) ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, nhịp tim chậm hoặc có những bất thường về điện giải và ở những bệnh nhân được biết có biến chứng kéo dài khoảng QT khi dùng thuốc (ví dụ, các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III). Cần thông báo cho bác sĩ ngay nếu thấy nhịp tim bất thường hoặc có cảm giác chóng mặt, uể oải. Bệnh nhân đang điều trị đồng thời warfarin và sorafenib cần được theo dõi thường xuyên thời gian prothrombin (PT) hoặc tỷ số chuẩn hóa quốc tế, INR (International Normalised Ratio) bởi sorafenib có thể gây ra chảy máu lâm sàng.

Mặc dù biến chứng thủng đường tiêu hóa, đôi khi kết hợp với khối u trong ổ bụng, hiếm khi xảy ra khi sử dụng sorafenib, tuy nhiên cần thông báo cho bác sĩ ngay nếu có những triệu chứng như sốt cao, buồn nôn, ói mửa, đau dạ dày hoặc đau bụng.

Viêm gan nghiêm trọng hoặc tử vong cùng sự tăng đáng kể nồng

độ aminotransferase, bilirubin huyết thanh, tăng INR có thể xảy ra khi sử dụng sorafenib. Do vậy, nên theo dõi bệnh nhân và kiểm tra chức năng gan thường xuyên. Cần báo cáo cho bác sĩ khi có những dấu hiệu và triệu chứng viêm gan (ví dụ như vàng da, nước tiểu màu nâu sẫm, phân màu nhạt, buồn nôn hoặc nôn mửa, đau bụng). Phụ nữ cần tránh mang thai và cho con bú trong thời gian điều trị với sorafenib và sau điều trị ít nhất 2 tuần. Nam giới cũng được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai khi đang sử dụng sorafenib và sau khi dừng sử dụng thuốc 2 tuần.

Ngoài ra cần thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân phải phẫu thuật trong thời gian điều trị với sorafenib bởi vì sorafenib có thể gây biến chứng lành vết thương sau mổ.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng sorafenib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy thuốc gây dị tật bẩm sinh. Sorafenib và các chất chuyển hóa của nó được chứng minh có thể đi qua nhau thai chuột và gây ra những ảnh hưởng có hại cho thai nhi. Do đó không nên sử dụng sorafenib trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Hiện vẫn chưa thể khẳng định sorafenib có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên những nghiên cứu trên động vật cho thấy sorafenib và/hoặc chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa. Bởi vì sorafenib có thể ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của trẻ sơ sinh, do đó phụ nữ không nên cho con bú khi đang điều trị bằng sorafenib.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Toàn thân: suy nhược, trầm cảm, mệt mỏi, sốt, xuất huyết, khó chịu, bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Da: mụn trứng cá, viêm da, bong vảy, da khô, ban đỏ, chứng đỏ bừng, hội chứng tay chân, chứng dày biểu bì, ung thư da, ngứa, phát ban.

Tiêu hóa: chán ăn, táo bón, bệnh tiêu chảy, chứng khó tiêu, khó nuốt, rối loạn vị giác, khàn tiếng, trào ngược dạ dày - thực quản.

Xương - cơ - khớp: đau khớp, co thắt cơ bắp, đau cơ.

Tim mạch: suy tim sung huyết, cao huyết áp, giảm phosphat huyết, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim.

Thận: rối loạn điện giải, protein niệu, suy thận.

Khác: rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tuyến giáp, ù tai, sổ mũi.

Ít gặp

Tiêu hóa: viêm đường mật, viêm túi mật, viêm dạ dày, thủng đường tiêu hóa, viêm tụy.

Da: chàm, hồng ban đa dạng.

Khác: thay đổi INR, thay đổi thời gian prothrombin, mất nước, vú to ở nam, cơn tăng huyết áp, các triệu chứng giống bệnh phổi kẽ, hội chứng bệnh não tuần hoàn sau có thể hồi phục.

Hiếm gặp

Viêm gan, viêm mạch máu dưới da, hội chứng thận hư, kéo dài khoảng QT, tiêu cơ vân, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì do nhiễm độc.

Chưa xác định được tần suất

Rụng tóc, ức chế tủy xương, tăng acid uric, buồn nôn, viêm niêm mạc miệng, nghẽn mạch huyết khối, hội chứng tiêu khối u, nôn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Sorafenib được dùng đường uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn để tránh ảnh hưởng của thức ăn có hàm lượng chất béo cao

đến sinh khả dụng của thuốc. Thuốc nên được uống với một cốc nước. Điều trị với sorafenib cần được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư.

Lưu ý an toàn: Nên sử dụng găng tay khi lấy viên sorafenib từ hộp. Khi chuẩn bị thuốc (bao gồm cả việc bẻ, nghiền và xử lý viên sorafenib không bao phim), khuyến cáo nên sử dụng 2 lớp găng tay, áo choàng bảo vệ và quá trình xử lý được thực hiện trong thiết bị thông khí (nếu không có thiết bị này cần sử dụng dụng cụ bảo hộ đường hô hấp). Khi cho uống, đeo găng tay và đeo bảo hộ mắt/mặt do bệnh nhân khó nuốt và có thể nhổ hoặc nôn thuốc ra ngoài.

Liều lượng

Người lớn: 400 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của sorafenib ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi (bệnh nhân trên 65 tuổi).

Suy thận: Không điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Chưa có dữ liệu ở những bệnh nhân chạy thận. Tuy nhiên cần theo dõi cân bằng dịch và chất điện giải ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân mắc suy gan theo phân loại Child Pugh A hoặc B (từ nhẹ đến trung bình). Hiện chưa có dữ liệu về bệnh nhân suy gan Child Pugh C (nặng).

Điều chỉnh liều:

Khi cần giảm liều trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển, nên giảm liều sorafenib xuống liều 2 viên 200 mg, 1 lần/ngày.

Khi cần giảm liều trong thời gian điều trị ung thư tuyến giáp, liều sorafenib nên được giảm xuống còn 600 mg mỗi ngày, chia 2 lần (2 viên 200 mg và một viên 200 mg cách nhau 12 giờ).

Nếu cần giảm liều thêm, có thể giảm đến 400 mg mỗi ngày chia 2 lần, cách nhau 12 giờ, và nếu cần thiết giảm thêm liều, chỉ cần uống một viên 200 mg/ngày. Sau khi cải thiện các phản ứng phụ, liều sorafenib có thể tăng lên.

Chú ý: Khi quên liều, không được dùng liều gấp đôi ở liều tiếp theo để bù liều đã quên.

Điều chỉnh liều sorafenib khi bị nhiễm độc da:

Mức độ 1 (cảm giác tê, khó chịu, dị cảm, ngứa ran, sưng tấy không đau, ban đỏ hoặc sự khó chịu ở bàn tay hoặc bàn chân, nhưng không làm gián đoạn hoạt động bình thường của người bệnh):

Gặp bất cứ lúc nào. Triển khai các biện pháp điều trị hỗ trợ giảm triệu chứng trên da, tiếp tục duy trì điều trị với sorafenib.

Mức độ 2 (đỏ, đau và sưng tấy ở bàn tay hoặc bàn chân và/hoặc khó chịu ảnh hưởng đến hoạt động bình thường của người bệnh):

Lần đầu: Triển khai các biện pháp điều trị hỗ trợ giảm triệu chứng trên da và cân nhắc giảm liều điều trị với sorafenib xuống 400 mg/ngày trong 28 ngày. Nếu tình trạng nhiễm độc trở lại mức độ 0 - 1 sau khi giảm liều, tăng liều điều trị theo mức liều dùng thông thường sau 28 ngày. Nếu tình trạng nhiễm độc không trở lại mức độ 0 - 1 mặc dù đã giảm liều, ngừng dùng sorafenib trong thời gian 7 ngày cho đến khi mức độ nhiễm độc trở lại độ 0 - 1. Khi điều trị lại sorafenib sau khi ngừng dùng thuốc, duy trì liều điều trị sorafenib 400 mg/ngày trong 28 ngày. Nếu mức độ nhiễm độc duy trì ở độ 0 - 1 khi đã giảm liều, tăng liều sorafenib tới mức thông thường sau 28 ngày.

Lần 2 hoặc 3: Ngừng điều trị sorafenib cho đến khi độc tính trở lại độ 0 - 1, thì sử dụng lại, liều dùng là 400 mg/ngày.

Lần 4: Ngừng điều trị sorafenib.

Mức độ 3 (da ẩm ướt, loét, phỏng rộp hoặc đau nặng ở bàn tay hoặc bàn chân, hoặc thấy khó chịu nghiêm trọng, người bệnh không thể làm việc hoặc thực hiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày):

Lần 1 hoặc 2: Triển khai các biện pháp điều trị hỗ trợ giảm triệu chứng trên da và ngừng dùng sorafenib trong thời gian ít nhất 7 ngày cho đến khi mức độ nhiễm độc xuống còn 0 - 1. Khi điều trị lại sorafenib sau thời gian ngừng dùng thuốc, liều dùng nên giảm xuống 400 mg/ngày trong 28 ngày. Nếu mức độ nhiễm độc duy trì ở độ 0 - 1 khi giảm liều, có thể tăng liều sorafenib tới mức thông thường sau 28 ngày.

Lần 3: Ngừng điều trị sorafenib.

Tương tác thuốc

Không kết hợp sorafenib với carboplatin và paclitaxel ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào vảy.

Sorafenib được chuyển hóa phần lớn tại gan bởi CYP3A4 và UGT1A9. Hiện vẫn chưa có thông tin lâm sàng về ảnh hưởng của thuốc cảm ứng CYP3A4 lên dược động học của sorafenib. Các chất gây cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampin, cò St. John, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital và dexamethason) được dự đoán sẽ làm tăng quá trình chuyển hóa của sorafenib và do đó làm giảm nồng độ sorafenib trong huyết tương. Tuy nhiên nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy khi sử dụng đồng thời ketoconazol (một chất ức chế mạnh CYP3A4) ở liều 400 mg ngày 1 lần, trong 7 ngày với một liều 50 mg sorafenib thì sinh khả dụng trung bình của sorafenib không bị thay đổi.

Các nghiên cứu *in vitro* trên gan người cho thấy sorafenib có thể ức chế CYP 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Tuy nhiên, khi dùng phối hợp sorafenib với cyclophosphamid (một cơ chất của CYP2B6) hoặc paclitaxel (một cơ chất của CYP2C8), sorafenib ức chế không đáng kể những enzym này. Ngoài ra, sorafenib không làm thay đổi nồng độ của dextromethorphan (một cơ chất của CYP2D6), midazolam (một cơ chất của CYP3A4), hoặc omeprazol (một cơ chất của CYP2C19), điều này cho thấy những tương tác không quan trọng về mặt lâm sàng của sorafenib với những thuốc được chuyển hóa bởi những enzym nêu trên.

Qua đánh giá xét nghiệm PT-INR trên người cũng cho thấy sorafenib không ức chế sự chuyển hóa của warfarin (cơ chất của CYP2C9). Tuy nhiên, một số trường hợp xuất huyết hoặc tăng INR không thường xuyên đã được báo cáo ở một số bệnh nhân điều trị đồng thời sorafenib với warfarin.

Sorafenib làm tăng nồng độ trong máu của docetaxel, paclitaxel, doxorubicin, capecitabin và chất chuyển hóa fluorouracil của capecitabin; nhưng không thay đổi nồng độ carboplatin, gemcitabin hoặc oxaliplatin.

Khi dùng sorafenib cùng irinotecan (thuốc được chuyển hóa nhờ UGT1A1), sinh khả dụng chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 của irinotecan tăng 67 - 120% và kéo theo sinh khả dụng của irinotecan tăng 26 - 42%.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sorafenib là chất ức chế P-glycoprotein (P-gp). Do vậy khi sử dụng sorafenib với các thuốc là cơ chất của P-gp (ví dụ digoxin) có thể làm tăng nồng độ của các cơ chất đó. Neomycin làm giảm nồng độ của sorafenib do neomycin can thiệp vào chu trình gan ruột, do đó làm giảm sinh khả dụng của sorafenib.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Liều cao nhất của sorafenib được nghiên cứu lâm sàng là 800 mg/lần, 2 lần/ngày. Các tác dụng ngoại ý quan sát thấy ở liều này chủ yếu là tiêu chảy và các vấn đề về da.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều sorafenib, bệnh nhân nên được giữ lại và chăm sóc hỗ trợ khi cần thiết.

Cập nhật lần cuối: 2017.