

NN-255745 (861-0)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 16/1/2015

02





Soft capsules
6 x 10 soft capsules

100 mg

Nintedanib

Ofev®

Rx PRESCRIPTION MEDICINE

Ofev®

Nintedanib

100 mg

Soft capsules

Oral use
6 x 10 soft capsules

Mỹ phẩm

Phân loại GSK

Được cấp phép

Ofev®

Nintedanib

100 mg

Viên nang mềm

6 x 10 viên nang mềm

Rx THUỐC KẸ ĐƠN

Ofev®

Nintedanib

100 mg

Soft capsules

Oral use
6 x 10 soft capsules

Each capsule contains 100 mg nintedanib (corresponding to 120.4 mg nintedanib anhydrous).

READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USING.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Store in the original package in order to protect from moisture.

Indications, contraindications, administration & other information:
See enclosed leaflet.

TCCS

SĐK:

ĐNNK:

Manufactured by: Nhà sản xuất:
Catalent Germany
Eberbach GmbH
Carmel/Bachar Str. 2
69112 Eberbach, Germany
Produced and released by:
Đồng sản xuất và xuất xưởng bởi:
Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55252 Ingelheim am Rhein, Germany

Wirtedamilo

100 mg

Soft capsules

6 x 10 soft capsules



Keywords:
 Applied Information
 Training Costs
 Training Needs
 Training Needs Analysis

[illegible]

Rx

OFEV®

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**



Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Viên nang mềm 100 mg: 1 viên nang chứa 100 mg nintedanib bazơ tự do tương ứng với 120,4 mg nintedanib esilate.

Viên nang mềm 150 mg: 1 viên nang chứa 150 mg nintedanib bazơ tự do tương ứng với 180,6 mg nintedanib esilate.

Thành phần tá dược:

Lõi nang: Triglycerid chuỗi trung bình, chất béo cứng, soya lecithin (E322)

Vỏ nang: Gelatine, glycerol 85 %, titan dioxit (E171), oxid sắt đỏ (E172), oxid sắt vàng (E172), mực đen (Opacode)

Mực đen: Shellac glaze, oxid sắt đen (E172), propylen glycol (E1520)

Dạng bào chế

Viên nang mềm

Viên nang mềm 100mg: Viên nang gelatin mềm, hình tròn, màu quả đào, đục, một mặt in mực đen biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và "100", chứa hỗn dịch nhót màu vàng sáng.

Viên nang mềm 150mg: Viên nang gelatin mềm, hình tròn, màu nâu, đục, một mặt in mực đen biểu tượng công ty Boehringer Ingelheim và "150", chứa hỗn dịch nhót màu vàng sáng.

Chỉ định

OFEV® được chỉ định dùng kết hợp với docetaxel để điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tại chỗ tiến triển, di căn hoặc NSCLC tái phát là ung thư biểu mô tuyến theo mô học sau khi đã điều trị bước một bằng hóa trị liệu.

OFEV® được chỉ định điều trị bệnh xơ hoá phổi tự phát (IPF) và làm giảm tiến triển bệnh.

Liều dùng, cách dùng

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

Nếu quên một liều **OFEV®** 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.

Đối với điều trị NSCLC:

Điều trị với **OFEV®** nên được bắt đầu và được giám sát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các trị liệu chống ung thư.

Về liều lượng, cách dùng, và cách chỉnh liều docetaxel, xin vui lòng tham khảo thông tin sản phẩm docetaxel tương ứng.

Liều khuyến cáo của **OFEV®** là 200 mg hai lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ, vào ngày 2 đến ngày 21 của chu kỳ điều trị chuẩn 21 ngày với docetaxel.

Không được dùng **OFEV**[®] trong cùng một ngày dùng hóa trị liệu docetaxel (= ngày 1).

Không được vượt quá liều tối đa đề nghị mỗi ngày là 400 mg.

Bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị với **OFEV**[®] sau khi ngừng docetaxel khi vẫn còn có được lợi ích lâm sàng hoặc cho đến khi xảy ra độc tính không chấp nhận được.

Đối với điều trị IPF:

Nên khởi đầu điều trị với **OFEV**[®] bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị IPF.

Liều dùng khuyến cáo của **OFEV**[®] là 150 mg hai lần mỗi ngày dùng cách nhau khoảng 12 giờ.

Không nên vượt quá liều dùng tối đa hàng ngày là 300 mg.

Chỉnh liều

Đối với điều trị NSCLC:

Để quản lý các tác dụng phụ (xem **Bảng 1** và **2**), biện pháp đầu tiên là nên tạm ngừng điều trị với **OFEV**[®] cho đến khi phản ứng bất lợi rõ rệt đã được hồi phục đến mức cho phép tiếp tục điều trị (về độ 1 hoặc mức ban đầu). Có thể dùng lại **OFEV**[®] với liều đã giảm. Khuyến cáo mỗi bước chỉnh liều khoảng 100 mg mỗi ngày (tức là giảm 50 mg mỗi liều) dựa trên sự an toàn và khả năng dung nạp của mỗi cá thể như mô tả trong **Bảng 1** và **Bảng 2**.

Trong trường hợp các phản ứng bất lợi vẫn kéo dài nghĩa là khi bệnh nhân không dung nạp liều 100 mg hai lần mỗi ngày, thì phải ngừng điều trị bằng **OFEV**[®].

Trong trường hợp có sự tăng rõ rệt các chỉ số men aspartate aminotransferase (AST) / alanine aminotransferase (ALT) > 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN) kết hợp với tăng bilirubin toàn phần ≥ 2 lần ULN và alkaline phosphatase ALKP < 2 lần ULN (xem **Bảng 2**), nên ngừng điều trị với **OFEV**[®]. Nên chấm dứt vĩnh viễn điều trị với **OFEV**[®], trừ khi phát hiện do nguyên nhân khác.

Bảng 1: Khuyến cáo chỉnh liều cho **OFEV**[®] trong trường hợp tiêu chảy, nôn và các phản ứng bất lợi liên quan hoặc không liên quan đến huyết học trừ trường hợp tăng men gan (xem **Bảng 2**)

Phản ứng bất lợi CTCAE*	Chỉnh liều
Tiêu chảy tương đương độ 2 hơn 7 ngày liên tiếp mặc dù điều trị chống tiêu chảy ** HOẶC Tiêu chảy ≥ độ 3 mặc dù điều trị chống tiêu chảy **	Sau khi ngừng thuốc và hồi phục về độ 1 hoặc mức ban đầu, giảm liều từ 200 mg hai lần mỗi ngày đến 150 mg hai lần mỗi ngày và - nếu xem xét cần thiết phải giảm liều lần hai - từ 150 mg hai lần mỗi ngày còn 100 mg hai lần mỗi ngày.
Nôn ** ≥ độ 2 VÀ/HOẶC Buồn nôn ≥ độ 3 mặc dù điều trị chống nôn**	
Phản ứng bất lợi khác liên quan hoặc không	

liên quan đến huyết học với mức độ > độ 3
*CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố bất lợi)
** cũng xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

Bảng 2: Khuyến cáo chỉnh liều OFEV® (nintedanib) trong trường hợp tăng AST và/hoặc ALT và bilirubin

Tăng AST / ALT và bilirubin	Chỉnh liều
Tăng các giá trị AST và/hoặc ALT tới > 2,5 lần ULN kết hợp với tăng bilirubin toàn phần tới $\geq 1,5$ lần ULN <i>hoặc</i> Tăng các giá trị AST và/hoặc ALT tới > 5 lần ULN	Sau khi ngừng thuốc và các giá trị men transaminase khôi phục về mức $\leq 2,5$ lần ULN kết hợp với bilirubin về mức bình thường, giảm liều từ 200 mg hai lần mỗi ngày đến 150 mg hai lần mỗi ngày và - nếu xem xét cần thiết phải giảm liều lần hai - từ 150 mg hai lần mỗi ngày còn 100 mg hai lần mỗi ngày.
Tăng các giá trị AST và/hoặc ALT tới > 3 lần ULN kết hợp với tăng bilirubin toàn phần tới ≥ 2 lần ULN và ALKP < 2 lần ULN	Nên chấm dứt điều trị vĩnh viễn với OFEV®, trừ khi phát hiện do nguyên nhân khác

AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase;
ALKP: Alkaline phosphatase; ULN: Upper limit normal (Giới hạn bình thường trên)

Đối với điều trị IPF:

Ngoài việc điều trị triệu chứng thêm nếu cần, kiểm soát các tác dụng phụ (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc*) của OFEV® có thể bao gồm việc giảm liều dùng và ngưng tạm thời cho đến khi phản ứng bất lợi cụ thể đã hồi phục đến mức độ cho phép tiếp tục điều trị. Điều trị với OFEV® có thể lại tiếp tục với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc liều 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 OFEV®.

Trong trường hợp ngừng điều trị do tăng men transaminase (AST hoặc ALT) > 3 lần ULN, khi men transaminase trở về giới hạn ban đầu, có thể bắt đầu điều trị lại với OFEV® với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày), sau đó có thể tăng lên liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Quản thể đặc biệt

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của OFEV® ở bệnh nhi chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

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 so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu theo tuổi tác của bệnh nhân (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Chung tộc

Dựa trên phân tích dược động học quần thể (-PK), không cần chỉnh liều **OFEV[®]** trước khi dùng (xem mục **Đặc tính dược động học**). Dữ liệu an toàn trên bệnh nhân da đen còn hạn chế.

Trọng lượng cơ thể

Dựa trên phân tích dược động học quần thể (-PK), không cần chỉnh liều **OFEV[®]** trước khi dùng (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Suy thận

Dưới 1% liều đơn nintedanib được bài tiết qua thận (xem mục **Đặc tính dược động học**). Không cần thiết chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Chưa nghiên cứu tính an toàn, hiệu quả, và dược động học của nintedanib ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút).

Suy gan

Nintedanib được thải trừ chủ yếu qua đường mật/ phân (> 90%). Nồng độ thuốc trong cơ thể tăng lên ở bệnh nhân suy gan (Child Pugh A, Child Pugh B; xem mục **Đặc tính dược động học**).

Chưa nghiên cứu tính an toàn, hiệu quả của nintedanib ở những bệnh nhân bị suy gan mức Child Pugh B và C. Không khuyến cáo dùng **OFEV[®]** để điều trị cho những bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh B) và nặng (Child Pugh C), xem mục **Đặc tính dược động học**.

Đối với điều trị NSCLC:

Dựa trên dữ liệu lâm sàng, không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A, xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Đối với điều trị IPF:

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), liều khuyến cáo của **OFEV[®]** 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 phụ.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng **OFEV[®]** ở bệnh nhân đã biết mẫn cảm với nintedanib, lạp, đậu nành hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem mục **Thành phần công thức thuốc**).

Chống chỉ định dùng **OFEV[®]** trong thai kỳ (xem mục **Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú**).

Đối với điều trị NSCLC:

Đối với các chống chỉ định của docetaxel, xin vui lòng tham khảo thông tin sản phẩm docetaxel tương ứng.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Rối loạn tiêu hóa

Đối với điều trị NSCLC:

- Tiêu chảy

Tiêu chảy là biến cố đường tiêu hóa được báo cáo thường xuyên nhất và xuất hiện trong mối quan hệ chặt chẽ về thời gian với việc dùng docetaxel (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Trong thử nghiệm lâm sàng LUME-Lung 1 (xem mục **Thử nghiệm lâm sàng**), phần lớn bệnh nhân có tiêu chảy nhẹ đến trung bình. 6,3% số bệnh nhân bị tiêu chảy $\geq$ độ 3 trong điều trị phối hợp so với 3,6% bệnh nhân được đơn trị liệu với docetaxel. Cần điều trị tiêu chảy 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 tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn trị liệu với OFEV® (xem mục **Liều lượng, cách dùng**).

- **Buồn nôn và nôn**

Buồn nôn và nôn, đa phần từ mức độ nhẹ đến trung bình, là những biến cố ngoại ý đường tiêu hóa được báo cáo thường xuyên nhất (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Nếu như các triệu chứng kéo dài đủ đã được chăm sóc hỗ trợ thích hợp (bao gồm điều trị chống nôn), có thể cần giảm liều, tạm ngừng, hoặc ngừng hẳn trị liệu OFEV® (xem mục **Liều lượng, cách dùng**).

Trong trường hợp mất nước, cần truyền dịch và các chất điện giải. Phải theo dõi nồng độ các chất điện giải trong huyết tương nếu xảy ra các biến cố ngoại ý tiêu hóa khác có liên quan.

Đối với điều trị IPE:

- **Tiêu chảy**

Trong các thử nghiệm INPULSIS (xem mục **Thử nghiệm lâm sàng**), tiêu chảy là biến cố đường tiêu hóa được báo cáo thường xuyên nhất, tương ứng là 62,4% so với 18,4% ở những bệnh nhân điều trị với OFEV® so với giả được (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Ở hầu hết các bệnh nhân, biến cố này có mức độ từ nhẹ đến trung bình và xuất hiện trong 3 tháng đầu điều trị. Tiêu chảy dẫn đến phải giảm liều trên 10,7% bệnh nhân và ngừng sử dụng nintedanib ở 4,4% bệnh nhân.

Cần phải điều trị tiêu chảy khi có các dấu hiệu đầu tiên bằng cách bù nước đầy đủ và dùng thuốc chống tiêu chảy, ví dụ loperamid, và có thể phải ngừng điều trị. Có thể điều trị trở lại với OFEV® với liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng sử dụng OFEV® trong trường hợp tiêu chảy nặng, dai dẳng mặc dù đã điều trị triệu chứng.

- **Buồn nôn và nôn**

Buồn nôn và nôn là những biến cố ngoại ý được báo cáo thường xuyên nhất (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Ở hầu hết bệnh nhân bị nôn và buồn nôn với mức độ là nhẹ đến trung bình. Buồn nôn dẫn đến phải ngừng sử dụng nintedanib ở 2,0% bệnh nhân. Nôn dẫn đến phải ngừng sử dụng ở 0,8% bệnh nhân.

Có thể phải giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu các triệu chứng dai dẳng mặc dù đã áp dụng biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp (kể cả điều trị với thuốc chống nôn). Có thể tiếp tục điều trị với liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng sử dụng OFEV® trong những trường hợp các triệu chứng nặng, dai dẳng.

Tiêu chảy và nôn có thể dẫn đến mất nước và/ hoặc mất cân bằng điện giải

Giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng huyết

Đối với điều trị NSCLC:

Tần suất giảm bạch cầu trung tính theo CTCAE > độ 3 được ghi nhận cao hơn ở những bệnh nhân điều trị **OFEV[®]** kết hợp với docetaxel so với đơn trị liệu docetaxel. Các biến chứng tiếp theo như nhiễm trùng huyết hoặc giảm bạch cầu trung tính có sốt cũng xảy ra.

Cần theo dõi công thức máu trong suốt thời gian điều trị, đặc biệt trong thời gian điều trị kết hợp với docetaxel. Việc theo dõi công thức máu thường xuyên phải thực hiện từ khi bắt đầu mỗi chu trình điều trị và quanh thời điểm công thức máu ở mức thấp nhất (nadir) với bệnh nhân đang điều trị nintedanib kết hợp với docetaxel và khi có chỉ định lâm sàng sau khi điều trị đợt phối hợp cuối cùng.

Chức năng gan

Tính an toàn và hiệu quả của **OFEV[®]** 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 trị liệu **OFEV[®]** ở những bệnh nhân này (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Đốt với điều trị NSCLC:

Do nồng độ thuốc trong cơ thể tăng lên ở bệnh nhân suy gan nhẹ, nguy cơ xảy ra tác dụng phụ có thể tăng lên (Child Pugh A, xem mục **Liều lượng, cách dùng**).
Đã ghi nhận được các trường hợp tổn thương gan do thuốc khi điều trị với nintedanib.

Sử dụng nintedanib thường kèm theo tăng các men gan (ALT, AST, ALKP (alkalin phosphatase)), gamma-glutamyltransferase (GGT) và bilirubin. Sự gia tăng này có thể hồi phục trong đa số trường hợp.

Bệnh nhân nữ và châu Á có nguy cơ tăng các men gan cao hơn.

Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính với tuổi bệnh nhân, tương quan nghịch với cân nặng có thể dẫn đến nguy cơ cao hơn tăng men gan (xem mục **Đặc tính dược động học**). Khuyến cáo giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này.

Cần kiểm tra nồng độ các men transaminase, ALKP và bilirubin trước khi bắt đầu điều trị kết hợp **OFEV[®]** với docetaxel. Phải theo dõi các giá trị này khi có chỉ định lâm sàng hoặc theo dõi định kỳ trong suốt thời gian điều trị, tức là trong giai đoạn kết hợp với docetaxel tại lúc bắt đầu mỗi chu trình điều trị và hàng tháng, trong trường hợp tiếp tục dùng **OFEV[®]** như là đơn trị liệu sau khi đã ngừng docetaxel.

Nếu các men gan liên quan tăng, có thể phải tạm ngừng thuốc, giảm liều hoặc dừng điều trị với **OFEV[®]** (xem mục **Liều lượng, cách dùng /Bảng 2**). Cần phải tìm các nguyên nhân khác gây tăng men gan và có giải pháp tương ứng nếu cần.

Nếu có sự thay đổi rõ rệt các giá trị men gan (AST/ALT tăng > 3 lần ULN) kết hợp với tăng bilirubin ≥ 2 lần ULN và ALKP < 2 lần ULN, nên tạm ngừng điều trị với **OFEV[®]**. Nên chấm dứt vĩnh viễn điều trị với **OFEV[®]**, trừ khi phát hiện do nguyên nhân khác (xem mục **Liều lượng, cách dùng /Bảng 2**).

Đốt với điều trị IPF:

Do nồng độ thuốc trong cơ thể tăng lên ở bệnh nhân suy gan nhẹ, nguy cơ xảy ra tác dụng phụ có thể tăng lên (Child Pugh A). Bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A) nên được điều trị giảm liều **OFEV[®]**, xem mục **Liều lượng, cách dùng và Đặc tính dược động học**.
Đã ghi nhận được các trường hợp tổn thương gan do thuốc khi điều trị với nintedanib.

Sử dụng nintedanib đi kèm với việc tăng các men gan (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamyl-transferase (GGT)) và bilirubin. Tăng men transaminase là thuận nghịch khi giảm liều hoặc

tạm ngừng điều trị. Nên xét nghiệm men transaminase gan và nồng độ bilirubin trước khi khởi đầu điều trị với **OFEV**[®], và sau đó kiểm tra định kỳ (ví dụ tại mỗi lần thăm khám bệnh nhân) hoặc khi được chỉ định lâm sàng.

Bệnh nhân có cân nặng thấp (< 65 kg), bệnh nhân nữ, châu Á có nguy cơ tăng men gan cao hơn.

Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính với tuổi bệnh nhân có thể dẫn đến nguy cơ tăng men gan cao hơn (xem mục **Đặc tính dược động học**)

Khuyến cáo giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này

Nếu men transaminase (AST hoặc ALT) tăng > 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN), khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị với **OFEV**[®] và nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Khi các men transaminase trở về giá trị ban đầu, có thể tăng trở lại liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày) hoặc bắt đầu điều trị lại với **OFEV**[®] với liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày) và sau đó có thể tăng lên liều bình thường (xem mục **Liều lượng, cách dùng/Liều dùng khuyến cáo**). Nếu kiểm tra thấy sự tăng men gan có kèm thêm các triệu chứng lâm sàng hoặc các dấu hiệu tổn thương gan, như vàng da, phải chấm dứt vĩnh viễn điều trị với **OFEV**[®]. Cần xem xét các nguyên nhân khác dẫn tới tăng men gan.

Xuất huyết

Đối với điều trị NSCLC:

Ức chế VEGFR có thể kèm theo tăng nguy cơ xuất huyết. Trong thử nghiệm lâm sàng (LUME-Lung 1) với **OFEV**[®], tần suất xuất huyết ở cả 2 nhóm điều trị là tương tự nhau. Chảy máu cam nhẹ đến trung bình là biến cố xuất huyết thường xảy ra nhất. Không có báo cáo về sự mất cân bằng trên đường hô hấp hoặc xuất huyết gây tử vong hay xuất huyết trong não. Các biến cố xuất huyết chủ yếu dẫn đến tử vong có liên quan đến khối u.

Trong giai đoạn sau lưu hành, đã quan sát thấy những biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng, một số trong đó dẫn đến tử vong. Ở bệnh nhân đã từng xảy ra biến cố xuất huyết mức độ 3/4, nên đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ khi tiếp tục điều trị với **OFEV**[®] và có thể xem xét dừng điều trị với **OFEV**[®]. Nếu tiếp tục điều trị với **OFEV**[®], khuyến cáo giảm liều hàng ngày (xem mục **Liều dùng, cách dùng/Bảng 1**)

Bệnh nhân bị chảy máu phổi gần đây (> 2,5 mL máu đỏ tươi) cũng như bệnh nhân có khối u ở trung tâm với bằng chứng xâm lấn tại chỗ các mạch máu lớn trên X quang hoặc bằng chứng khối u tạo hang hoặc khối u hoại tử trên X quang được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, khuyến cáo không điều trị **OFEV**[®] cho những bệnh nhân này.

• Di căn não

◦ Di căn não ổn định

Tần suất xuất huyết não không tăng ở bệnh nhân có di căn não đã được điều trị thích đáng trước mà vẫn ổn định ≥ 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị với **OFEV**[®]. Tuy nhiên, cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng xuất huyết não ở những bệnh nhân này.

◦ Di căn não tiến triển

Bệnh nhân có di căn não tiến triển bị loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng và không được khuyến cáo điều trị bằng **OFEV**[®].

• Điều trị chống đông máu

Chưa có sẵn dữ liệu về những bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu do di truyền hoặc bệnh nhân đã nhận một liều đầy đủ trị liệu chống đông máu trước khi bắt đầu điều trị với

OFEV®. Không thấy có sự tăng tần suất xuất huyết ở những bệnh nhân đang dùng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc acid acetylsalicylic liều thấp dài hạn. Bệnh nhân có biến cố xuất huyết khối nghẽn mạch trong quá trình điều trị và những người cần dùng thuốc chống đông máu vẫn được phép tiếp tục dùng **OFEV®** và không thấy tăng tần suất biến cố xuất huyết. Cần theo dõi thường xuyên về sự thay đổi thời gian prothrombin, INR hoặc các đợt xuất huyết trên lâm sàng đối với các bệnh nhân dùng kết hợp với các thuốc chống đông như warfarin hoặc phenprocoumon.

Đối với điều trị IPF:

Ức chế VEGFR có thể kèm theo tăng nguy cơ chảy máu. Trong thử nghiệm INPULSIS với **OFEV®**, tần suất các bệnh nhân gặp biến cố xuất huyết hơi cao hơn ở nhóm dùng **OFEV®** (10,3%) so với nhóm dùng giả được (7,8%). Chảy máu cam không nghiêm trọng là biến cố xuất huyết thường xảy ra nhất. Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng xảy ra với tần suất thấp và tương tự nhau ở hai nhóm (nhóm giả được: 1,4%; nhóm dùng **OFEV®**: 1,3%).

Những bệnh nhân đã được biết là có nguy cơ xuất huyết bao gồm bệnh nhân có khuynh hướng dễ chảy máu do di truyền hoặc bệnh nhân đang dùng liều đầy đủ thuốc điều trị chống đông máu không được lựa chọn vào các nghiên cứu INPULSIS. Do đó, chỉ nên dùng **OFEV®** cho những bệnh nhân này khi lợi ích tiềm năng vượt trội nguy cơ tiềm tàng. Trong giai đoạn sau lưu hành, đã quan sát thấy những biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng, một số trong đó dẫn đến tử vong.

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

Thận trọng khi điều trị trên những bệnh nhân có nguy cơ cao hơn về tim mạch bao gồm bệnh mạch vành đã biết. Nên xem xét đến việc ngừng thuốc trên bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu thiếu máu cơ tim cục bộ cấp.

Đối với điều trị NSCLC:

Tần suất các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch là như nhau giữa hai nhóm điều trị trong giai đoạn 3 của nghiên cứu 1199.13 (LUME-Lung 1). Bệnh nhân có tiền sử gần đây bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ được loại trừ khỏi nghiên cứu. Tuy nhiên, đã thấy có sự tăng tần suất các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch trên bệnh nhân xơ hoá phổi tự phát (IPF) khi dùng đơn trị liệu với nintedanib.

Đối với điều trị IPF:

Bệnh nhân có tiền sử gần đây bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ được loại trừ khỏi các thử nghiệm INPULSIS. Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch được báo cáo không thường xuyên: trên 0,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả được và 2,5% ở bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng nintedanib.

Trong khi các biến cố ngoại ý phản ánh bệnh thiếu máu trên tim là như nhau giữa nhóm dùng nintedanib và nhóm dùng giả được thì tỷ lệ bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim ở nhóm dùng nintedanib cao hơn (1,6%) so với nhóm dùng giả được (0,5%).

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Đối với điều trị NSCLC:

Bệnh nhân được điều trị bằng **OFEV®** có sự gia tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch kể cả huyết khối tĩnh mạch sâu. Cần theo dõi chặt chẽ các biến cố thuyên tắc huyết khối trên những bệnh nhân này. Nên ngừng dùng **OFEV®** ở bệnh nhân có phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch gây đe dọa tính mạng.

Đối với điều trị IPF:

Trong các thử nghiệm INPULSIS, 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

Dựa trên cơ chế tác dụng của nintedanib, bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa.

Đối với điều trị NSCLC:

Tần suất thủng đường tiêu hóa là như nhau giữa các nhóm điều trị trong nghiên cứu LUME-Lung 1. Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị bệnh nhân có phẫu thuật ổ bụng trước đây hoặc có tiền sử gần đây bị thủng tạng rỗng. Do đó, chỉ nên bắt đầu dùng OFEV® ít nhất 4 tuần sau cuộc phẫu thuật lớn, bao gồm phẫu thuật ổ bụng. Nên ngừng trị liệu OFEV® vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Đối với điều trị IPF:

Trong các thử nghiệm INPULSIS, không quan sát thấy sự gia tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa trên các bệnh nhân được điều trị bằng nintedanib. Các trường hợp thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo trong giai đoạn sau lưu hành. Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị bệnh nhân có phẫu thuật bụng trước đây hoặc có tiền sử gần đây bị thủng tạng rỗng, tiền sử loét đường tiêu hóa, bệnh túi thừa hoặc dùng đồng thời với thuốc corticosteroid hoặc thuốc NSAIDs. Do đó, chỉ nên bắt đầu dùng OFEV® ít nhất 4 tuần sau cuộc phẫu thuật lớn, bao gồm phẫu thuật bụng. Nên ngừng trị liệu OFEV® vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Cản trở việc lành vết thương

Dựa trên cơ chế tác dụng của thuốc, nintedanib có thể làm giảm quá trình lành vết thương. Tần suất chậm lành vết thương được ghi nhận không tăng trong các thử nghiệm lâm sàng. Không có nghiên cứu nào đã được thực hiện để khảo sát ảnh hưởng của nintedanib trên việc lành vết thương. Do đó, điều trị với OFEV® chỉ nên được bắt đầu hoặc – trong trường hợp ngừng do phẫu thuật- dừng lại dựa trên đánh giá lâm sàng về việc lành vết thương thỏa đáng.

Lecithin đậu nành

Viên nang mềm OFEV® có chứa lecithin đậu nành (xem mục **Chống chỉ định**).

Quần thể đặc biệt

Đối với điều trị NSCLC:

Trong nghiên cứu 1199.13 (LUME-Lung 1), tần suất gặp các biến cố nghiêm trọng cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với nintedanib và docetaxel mà trọng lượng cơ thể nhỏ hơn 50 kg so với những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể ≥ 50 kg; tuy nhiên số lượng bệnh nhân có trọng lượng cơ thể nhỏ hơn 50 kg ít. Do đó, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 50 kg.

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Khả năng sinh sản

Đối với điều trị NSCLC:

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 200 mg hai lần mỗi ngày.

Đối với điều trị IPF:

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.

Tránh thai

Phụ nữ có khả năng mang thai đang điều trị với **OFEV®** nên được tư vấn để sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp trong và ít nhất 3 tháng sau khi dùng liều **OFEV®** cuối cùng. Nên khuyến khích phụ nữ có khả năng mang thai tránh có thai trong khi đang điều trị với **OFEV®**.

Thai kỳ

Không có thông tin về việc sử dụng **OFEV®** 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 (xem mục **Độc tính**). Do nintedanib cũng có thể gây hại lên thai ở người, không được dùng thuốc này trong khi mang thai và phải xét nghiệm thử thai ít nhất là trước khi điều trị với **OFEV®**.

Bệnh nhân nữ cần được tư vấn để thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của họ nếu có thai trong khi điều trị với **OFEV®**.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng **OFEV®**, bệnh nhân cần được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn đối với thai nhi. Nên xem xét việc ngừng điều trị.

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 **OFEV®**.

Đối với điều trị NSCLC:

Về thông tin của docetaxel liên quan đến khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú, xin vui lòng tham khảo thông tin sản phẩm docetaxel tương ứng.

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

Chưa thực hiện nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyến khích bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong khi điều trị với **OFEV®**.

Tương tác của thuốc

P-glycoprotein (P-gp)

Nintedanib là một chất nền của P-gp (xem mục **Độc tính dược động học**). 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 dựa trên AUC và 1,83 lần dựa trên 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% dựa trên AUC và 60,3% dựa trên C_{max} khi dùng đồng thời với rifampicin so với khi dùng một mình nintedanib.

Nếu dùng chung với **OFEV[®]**, các chất ức chế mạnh P-gp (như ketoconazol hoặc erythromycin) 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 trị liệu **OFEV[®]** để kiểm soát các tác dụng phụ (xem mục *Liều lượng, cách dùng*).

Các chất cảm ứng mạnh P-gp (như rifampicin, carbamazepin, phenytoin, và thảo dược St. John) có thể làm giảm nồng độ nintedanib. Nên xem xét tới việc thay thế các thuốc này bằng các thuốc không gây cảm ứng P-gp hoặc gây cảm ứng ở mức tối thiểu khi dùng đồng thời với **OFEV[®]**.

Thức ăn

Khuyến cáo dùng **OFEV[®]** cùng với thức ăn (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Các men Cytochrome (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 BIBF 1202 gốc acid tự do và dạng phức hợp glucuronide của nó là BIBF 1202 -glucuronide đều không ức chế hoặc gây cảm ứng các men CYP trong các nghiên cứu tiền lâm sàng (xem mục *Đặc tính dược động học*). 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.

Đối với điều trị NSCLC:

Việc dùng nintedanib cùng với docetaxel (75 mg /m²) không làm thay đổi dược động học của cả hai thuốc đến một mức độ có ý nghĩa.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ về tính an toàn

Để quản lý các phản ứng bất lợi chọn lọc, cũng xin vui lòng xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Đối với điều trị NSCLC:

Dữ liệu về tính an toàn được cung cấp sau đây là dựa trên nghiên cứu then chốt trên toàn cầu giai đoạn 3, có mã số là 1199.13 (LUME - Lung 1) với thiết kế mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh trị liệu nintedanib kết hợp docetaxel với giả dược kết hợp docetaxel ở bệnh nhân có NSCLC tại chỗ tiến triển, hoặc đã di căn, hoặc NSCLC tái phát sau khi điều trị bước đầu bằng hóa trị liệu. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất đặc trưng cho nintedanib là tiêu chảy, tăng các giá trị men gan (ALT và AST) và nôn. **Bảng 3** cung cấp tóm tắt các phản ứng bất lợi theo phân loại hệ thống cơ quan (SOC).

Bảng 3: Phân loại tần suất tác dụng phụ dựa trên những biến cố ngoại ý ở những bệnh nhân NSCLC là ung thư biểu mô tuyến theo mô học

Những thuật ngữ sau đây dùng để phân loại các tác dụng phụ theo tần suất gặp phải: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), chưa biết tần suất (không thể đánh giá dựa trên những dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ trầm trọng giảm dần

Tần suất	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100 < 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000 < 1/100$)
Hệ cơ quan			
<u>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</u>		Sốt giảm bạch cầu trung tính ¹ Áp-xe Nhiễm trùng huyết ¹	
<u>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</u>	Giảm bạch cầu trung tính ¹ (bao gồm sốt giảm bạch cầu trung tính)	Giảm tiểu cầu 	
<u>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</u>	Giảm ngon miệng Mất cân bằng điện giải	Mất nước Giảm cân	
<u>Rối loạn hệ thần kinh</u>	Rối loạn thần kinh ngoại vi ¹		
<u>Rối loạn mạch máu</u>	Xuất huyết ²	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch Tăng huyết áp	
<u>Rối loạn tiêu hóa</u>	Tiêu chảy Nôn Buồn nôn Đau bụng Viêm miệng		Thủng đường tiêu hóa ² Viêm tụy
<u>Rối loạn gan mật</u>	Tăng alanine aminotransferase, Tăng aspartate aminotransferase, Tăng alkaline phosphatase máu	Tăng bilirubin máu, Tăng Gamma-glutamyltransferase	Tổn thương gan do thuốc
<u>Các rối loạn trên da và mô dưới da</u>	Viêm niêm mạc ¹ , (bao gồm viêm miệng) Nổi mẩn da		

1) Xin xem cả thông tin sản phẩm của docetaxel

- 2) Tần suất không tăng trên những bệnh nhân điều trị với nintedanib phối hợp với docetaxel so với bệnh nhân điều trị bằng giả được phối hợp với docetaxel
- 3) Biến cố viêm tụy đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng nintedanib điều trị IPF và NSCLC. Phần lớn những biến cố này được báo cáo ở bệnh nhân IPF

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Tiêu chảy

Tiêu chảy ở xảy ra ở 43,4% ($\geq$ mức 3:6.3%) bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến ở nhóm dùng nintedanib. Phần lớn các tác dụng phụ xuất hiện trong mối quan hệ chặt chẽ về thời gian với việc dùng docetaxel. Phần lớn bệnh nhân hồi phục tiêu chảy sau khi dùng điều trị, dùng các liệu pháp chống tiêu chảy và giảm liều nintedanib

Các biện pháp được khuyến cáo và điều chỉnh liều trong trường hợp tiêu chảy, xin xem lần lượt trong mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và mục **Liều dùng, cách dùng**.

Tăng men gan và tăng bilirubin máu

Những tác dụng phụ liên quan đến gan xảy ra ở 42,8% bệnh nhân điều trị với nintedanib. Xấp xỉ 1/3 số bệnh nhân này gặp các tác dụng phụ liên quan đến gan nặng $\geq$ mức độ 3. Ở những bệnh nhân có các chỉ số về gan tăng cao, việc sử dụng biểu đồ giảm liều bậc thang đã được thiết lập là biện pháp thích hợp và chỉ cần thiết dùng điều trị ở 2,2% bệnh nhân. Ở phần lớn các bệnh nhân, việc tăng các chỉ số về gan là có thể hồi phục được.

Thông tin về các nhóm bệnh nhân đặc biệt, các biện pháp được khuyến cáo và điều chỉnh liều trong trường hợp tăng men gan và bilirubin, xin xem lần lượt trong mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và mục **Liều dùng, cách dùng**.

Giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng huyết

Nhiễm trùng huyết và sốt giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo như các biến chứng của giảm bạch cầu trung tính. Tỷ lệ nhiễm trùng huyết (1,3 %) và sốt giảm bạch cầu trung tính (7,5%) tăng lên khi điều trị với nintedanib so với nhóm dùng giả được. Việc giám sát công thức máu trong quá trình điều trị là quan trọng, đặc biệt trong quá trình điều trị kết hợp với docetaxel (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Xuất huyết

Trong giai đoạn sau lưu hành, những biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng, một số trong đó dẫn đến tử vong đã được báo cáo, bao gồm những bệnh nhân có hoặc không dùng liệu pháp điều trị chống đông hoặc các thuốc có thể gây xuất huyết. Các biến cố xuất huyết sau lưu hành bao gồm nhưng không giới hạn trên đường tiêu hóa, hệ hô hấp và các cơ quan hệ thần kinh trung ương, với tần suất hay gặp nhất là hệ hô hấp (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Thủng đường tiêu hóa

Dựa vào cơ chế tác dụng của thuốc, thủng đường tiêu hóa có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với nintedanib. Tuy nhiên tần suất bệnh nhân xảy ra thủng đường tiêu hóa là thấp

Rối loạn thần kinh ngoại vi

Rối loạn thần kinh ngoại vi cũng được biết đến xảy ra khi điều trị với docetaxel. Rối loạn thần kinh ngoại vi được báo cáo ở 16,5% bệnh nhân điều trị với giả được và 19,1% bệnh nhân điều trị với nintedanib

Đối với điều trị IPF:

Nintedanib đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng với 1529 bệnh nhân bị xơ hoá phổi tự phát (IPF).

Dữ liệu về tính an toàn được cung cấp sau đây là dựa trên hai nghiên cứu giai đoạn 3, với thiết kế ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng bằng giả được trên 1061 bệnh nhân, so sánh giữa nhóm điều trị với nintedanib 150mg hai lần mỗi ngày với nhóm dùng giả được trong 52 tuần (INPULSIS-1 và INPULSIS-2).

Các biến cố bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất liên quan đến việc dùng nintedanib bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, giảm ngon miệng, giảm cân và tăng men gan.

Bảng 4: Tóm tắt các tác dụng phụ phân loại theo tần suất ở bệnh nhân IPF

Những thuật ngữ sau đây dùng để phân loại các tác dụng phụ theo tần suất gặp phải: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$), chưa biết tần suất (không thể đánh giá dựa trên những dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng phụ được trình bày theo thứ tự mức độ trầm trọng giảm dần.

Tần suất	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100 < 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000 < 1/100$)
Hệ cơ quan			
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm ngon miệng Giảm cân	
Rối loạn mạch máu		Xuất huyết ^{1,2)}	Tăng huyết áp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Buồn nôn Đau bụng	Nôn	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	Tăng men gan	Tăng alanine aminotransferase, Tăng aspartate aminotransferase, Tăng gamma-glutamyltransferase	Tổn thương gan do thuốc, Tăng bilirubin máu huyết Tăng alkaline Phosphatase máu

1) Thuật ngữ chỉ một nhóm các biến cố có khái niệm y học rộng hơn một tình trạng đơn thuần hoặc thuật ngữ tham khảo MedDRA

2) Đã quan sát thấy những biến cố xuất huyết nghiêm trọng và không nghiêm trọng, một số trong đó dẫn đến tử vong trong giai đoạn sau lưu hành

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Tiêu chảy

Tiêu chảy đã được báo cáo ở 62,4% bệnh nhân điều trị với nintedanib. Biến cố được báo cáo là mức độ nặng ở 3,3% bệnh nhân điều trị với nintedanib. Hơn 2/3 số bệnh nhân gặp tiêu chảy báo cáo tác dụng phụ này bắt đầu trong ba tháng đầu điều trị. Tiêu chảy dẫn đến dừng điều trị vĩnh viễn xảy ra ở 4,4% bệnh nhân; các biến cố khác có thể kiểm soát bởi các liệu pháp chống tiêu chảy, giảm liều hoặc tạm dừng điều trị (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**)

Tăng men gan

Tăng men gan (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) được báo cáo ở 13,6 % bệnh nhân điều trị với nintedanib. Tăng men gan có thể hồi phục được và không liên quan đến

bệnh gan có biểu hiện lâm sàng. 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 men gan, xin xem lần lượt trong mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Liều dùng, cách dùng*.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Không có thuốc giải độc hoặc điều trị đặc hiệu khi bị quá liều OFEV®. Liều đơn cao nhất của nintedanib được dùng trong các nghiên cứu giai đoạn 1 là 450 mg mỗi ngày một lần. Ngoài ra, có 2 bệnh nhân đã dùng thuốc quá liều đến mức tối đa 600 mg hai lần mỗi ngày cho đến 8 ngày. Biện cố bất lợi quan sát được đều phù hợp với hồ sơ về tính an toàn đã được biết đến của nintedanib, nghĩa là tăng các men gan và các triệu chứng tiêu hóa. Cả hai bệnh nhân đều hồi phục khỏi những phản ứng bất lợi này.

Trong trường hợp quá liều, nên tạm ngừng điều trị và bắt đầu dùng các biện pháp hỗ trợ chung phù hợp.

Đối với điều trị IPF:

Trong các thử nghiệm INPULSIS, một bệnh nhân đã vô tình dùng liều 600mg trong tổng cộng 21 ngày. Một biến cố bất lợi không nghiêm trọng (viêm mũi họng) đã xảy ra và được giải quyết trong thời gian dùng sai liều, không thấy xuất hiện biến cố nào trong số các biến cố đã được báo cáo.

Đặc tính dược lý học

Đặc tính dược lực học

Nhóm thuốc điều trị: chất chống ung thư - Chất ức chế Tyrosine kinase.

Mã ATC: L01XE31

Cơ chế tác dụng

Đối với điều trị NSCLC:

Nintedanib là một chất ức chế angiokinasase bậc ba ngăn chặn hoạt tính của các enzym kinase của các thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR 1-3), thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR α và β) và các thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR 1-3). Nintedanib gắn kết cạnh tranh vào ổ gắn kết adenosine triphosphate (ATP) của các thụ thể này và ngăn chặn việc truyền các tín hiệu nội bào, đây là quá trình quyết định đến sự phát triển và tồn tại của tế bào nội mô mạch máu cũng như tế bào xung quanh mạch máu và tế bào cơ trơn mạch máu. Bên cạnh đó, tyrosine protein kinase giống Fms (Flt) -3, tyrosine protein kinase đặc hiệu của lym pho bào (Lck) và tyrosine-protein kinase Src (Src) của gen khởi thủy gây ung thư cũng bị ức chế.

Đối với điều trị IPF:

Nintedanib là một chất ức chế tyrosine kinase phân tử nhỏ bao gồm ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR) α và β , các thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) 1-3 và các thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR 1-3). Nintedanib gắn kết cạnh tranh vào ổ gắn kết adenosine triphosphate (ATP) của các thụ thể này và ngăn chặn việc truyền các tín hiệu nội bào, đây là quá trình quyết định đến sự phát triển, di trú và

biến đổi của nguyên bào sợi đại diện cho cơ chế chủ yếu trong bệnh học xơ hoá phổi tự phát (IPF). Ngoài ra, nintedanib cũng ức chế Flt-3 kinase, Lck kinase, Lyn kinase và Src kinase.

Tác dụng dược lực học

Đối với điều trị NSCLC:

Tăng sinh mạch máu ở khối u là một đặc tính thiết yếu góp phần tăng trưởng khối u, tiến triển và tạo di căn và chủ yếu khởi phát bởi sự phóng thích các yếu tố tiền sinh mạch (tức là VEGF và bFGF) do các tế bào khối u tiết ra để thu hút các tế bào nội mô mạch máu của vật chủ cũng như các tế bào ngoài mạch để tạo điều kiện thuận lợi cho việc cung cấp oxy và nuôi dưỡng thông qua hệ thống mạch máu của vật chủ. Trong mô hình bệnh ở thử nghiệm tiền lâm sàng, đơn trị liệu nintedanib can thiệp hữu hiệu lên việc hình thành và duy trì hệ thống mạch máu của khối u dẫn đến ức chế sự phát triển khối u và làm ngưng trệ lưu lượng máu ở khối u. Đặc biệt, việc điều trị khối u được ghép di chứng trong thực nghiệm với nintedanib dẫn đến giảm nhanh mật độ mao mạch ở khối u, tế bào Rouget bao phủ mạch máu và sự tưới máu ở khối u.

Đo cộng hưởng từ (DCE – MRI) cho thấy tác dụng chống tăng sinh mạch của nintedanib ở người. Tác dụng này dù không rõ ràng phụ thuộc vào liều, nhưng hầu hết các đáp ứng quan sát được ở liều ≥ 200 mg. Phân tích hồi quy logistic cho thấy sự liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa tác dụng chống tăng sinh mạch và nồng độ nintedanib. Kết quả DCE - MRI này đã được thấy sau khi uống liều thuốc đầu tiên 24-48 giờ và được duy trì hoặc thậm chí tăng lên sau khi điều trị liên tục trong nhiều tuần. Không có mối tương quan giữa đáp ứng DCE - MRI và kết quả kích thước tổn thương đích giảm đáng kể về mặt lâm sàng, nhưng đáp ứng DCE - MRI có liên quan đến sự ổn định của bệnh.

Đối với điều trị IPF:

Việc hoạt hoá dòng thác tín hiệu của FGFR và PDGFR là yếu tố quyết định tham gia vào sự phát triển và di cư của các nguyên bào sợi phổi/ nguyên bào sợi cơ, các tế bào phân biệt trong bệnh lý xơ hóa phổi tự phát. Hiện nay, các ảnh hưởng có thể có của việc ức chế VEGFR trên bệnh lý xơ hoá phổi tự phát chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Ở cấp độ phân tử, nintedanib được cho là ức chế dòng thác tín hiệu mà qua đó là trung gian cho sự phát triển và di trú các nguyên bào sợi phổi bằng cách gắn vào ổ gắn kết adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể kinase nội bào, do đó can thiệp vào sự hoạt hoá chéo thông qua quá trình phosphoryl hoá tự động của các thụ thể đồng nhị phân. Trên *in vitro*, các thụ thể mục tiêu bị ức chế bởi nintedanib ở nồng độ thấp mức nano. Trên các nguyên bào sợi phổi của bệnh nhân bị xơ hoá phổi tự phát, nintedanib ức chế sự tăng sinh các tế bào được kích thích bởi PDGF, FGF và VEGF với các giá trị EC_{50} tương ứng là 11 nmol/L; 5,5 nmol/L và nhỏ hơn 1 nmol/L. Ở nồng độ giữa 100 và 1000 nmol/L, nintedanib cũng ức chế sự di trú nguyên bào sợi cơ do cảm ứng và VEGF và ức chế sự biến đổi nguyên bào sợi thành các nguyên bào sợi do cảm ứng TGF-beta 2. Ngoài ra, các hoạt tính chống viêm của nintedanib được cho là hạn chế sự thúc đẩy quá trình xơ hoá bằng cách giảm các chất trung gian tạo xơ như IL-1 β và IL-6. Hiện chưa rõ vai trò của hoạt tính chống tạo mạch của nintedanib trong cơ chế hoạt động của nó trong các bệnh xơ phổi. Trong các nghiên cứu *in vivo*, nintedanib cho thấy có tác dụng chống xơ và chống viêm mạnh.

Đặc tính dược động học

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.

Hấp thu

Nintedanib đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 2 - 4 giờ sau khi uống viên nang gelatin mềm trong điều kiện ăn no (từ 0,5-8 giờ). Sinh khả dụng tuyệt đối của một liều 100 mg là 4,69% (KTC 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 bước 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 điều kiện đói (KTC: 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 BIBF 1202 gốc acid tự do. BIBF 1202 sau đó được gắn kết với glucuronide bởi các enzym UGT, cụ thể là UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, và UGT 1A10 để trở thành BIBF 1202 glucuronide.

Chỉ có một lượng nhỏ nintedanib được biến đổi sinh học qua con đường chuyển hóa CYP với CYP 3A4 là enzyme 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.

Đối với điều trị NSCLC:

Trong thực nghiệm tiền lâm sàng *in vivo*, không ghi nhận được hiệu lực của BIBF 1202 mặc dù chất này có hoạt tính tại các thụ thể đích của hoạt chất.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn bộ khỏi huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch là cao (CL: 1390 mL/phút, 28,8% gCV). Khoảng 0,05% liều thuốc (31,5% gCV) được đào thải trong nước tiểu ở dạng không thay đổi của hoạt chất 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 nintedanib gắn [^{14}C], các chất 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).

Quan hệ nồng độ - đáp ứng

Đối với điều trị NSCLC:

Trong các phân tích thâm dò được động học (PK)- tác dụng bất lợi, nồng độ nintedanib cao hơn có xu hướng gắn liền với tăng men gan, nhưng không kèm theo các biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa.

Các phân tích PK-hiệu quả không được thực hiện cho các tiêu chí đánh giá cuối cùng về mặt lâm sàng. Hồi quy logistic cho thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ nintedanib và đáp ứng trên DCE-MRI.

Đối với điều trị IPF:

Các phân tích nồng độ – đáp ứng cho thấy mối quan hệ tương tự như hiệu quả tối đa giữa nồng độ trong khoảng sử dụng ở giai đoạn II và III và tỷ lệ FVC bị xấp xỉ hàng năm với EC50 khoảng 3-5 ng/mL (sai số chuẩn tương đối: 54-67%).

Về mặt an toàn, có vẻ như có 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 (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Các yếu tố nội tại và ngoại sinh: quần thể đặc biệt

Các đặc tính PK của nintedanib là như nhau ở người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân xơ hoá phổi tự phát và bệnh nhân ung thư. Dựa trên các kết quả của phân tích được 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), di căn gan, thang điểm trạng thái theo ECOG, mức độ uống rượu, hoặc kiểu gen P-gp. Phân tích được động học quần thể cho thấy có những tác động vừa phải lên nồng độ nintedanib tùy thuộc vào độ tuổi, cân nặng và chủng tộc. Dựa trên tính biến thiên cao ở các cá thể về nồng độ quan sát được trong thử nghiệm lâm sàng LUME-Lung 1, những tác động này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Tuổi

Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính theo tuổi tác. AUC_{0-24} giảm 16% ở một bệnh nhân 45 tuổi (giá trị phân vị thứ 5) và tăng 13% ở một bệnh nhân 76 tuổi (giá trị phân vị thứ 95) 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.

Chưa thực hiện nghiên cứu ở dân số trẻ em.

Trọng lượng cơ thể

Mối mối tương quan nghịch giữa trọng lượng cơ thể và nồng độ nintedanib đã được ghi nhận. AUC_{0-24} 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

Giá trị trung bình quần thể của nồng độ nintedanib ở những bệnh nhân Trung Quốc, Đài Loan, và Ấn Độ thì cao hơn 33-50% và ở những bệnh nhân Nhật Bản thì cao hơn 16% trong khi giá trị này ở người Hàn Quốc thì 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.

Đối với điều trị NSCLC:

Tuy nhiên, dựa trên tính biến thiên cao giữa các cá thể về nồng độ, những tác động này không được cho là có ý nghĩa lâm sàng.

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; 90% CI lần lượt 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), nồng độ dựa trên C_{max} cao hơn 7,6 lần (90% CI 4,4 - 13,2) và nồng độ dựa trên AUC cao hơn 8,7 lần (90% CI 5,7 - 13,1) so với người tình nguyện khỏe mạnh. Không nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng đồng thời với pirfenidone

Đối với điều trị IPF:

Nghiên cứu việc sử dụng đồng thời nintedanib với pirfenidone đã được tiến hành trong một nghiên cứu thiết kế nhóm song song trên bệnh nhân Nhật Bản bị xơ hoá phổi tự phát. 24 bệnh nhân đã được điều trị bằng nintedanib 150mg hai lần mỗi ngày trong 28 ngày. Trong đó, 13 bệnh nhân được điều trị thêm với nintedanib trong khi đang dùng lâu dài pirfenidone liều chuẩn, 11 bệnh nhân dùng đơn trị liệu nintedanib. Nồng độ nintedanib có xu hướng thấp hơn khi điều trị đồng thời với pirfenidone so với chỉ dùng nintedanib. Nintedanib không có ảnh hưởng tới được động học của pirfenidone. Do khoảng thời gian dùng thuốc đồng thời ngắn và số bệnh nhân ít, không thể rút ra kết luận về tính an toàn và hiệu quả của việc phối hợp này.

Khả năng tương tác thuốc - thuốc

Chuyển hóa

Tương tác thuốc-thuốc giữa nintedanib và các chất nền của CYP, các chất ức chế CYP, hoặc chất gây cảm ứng CYP được cho là sẽ không xảy ra, vì nintedanib, BIBF 1202, và BIBF 1202 glucuronide không ức chế hoặc kích thích các enzym CYP trong các thử nghiệm tiền lâm sàng và nintedanib cũng không được chuyển hóa bởi các enzym CYP ở một mức độ đáng kể.

Vận chuyển

Nintedanib là một chất nền của P-gp. Về khả năng tương tác của nintedanib với chất vận chuyển này, xem mục **Tương tác của thuốc**. Nintedanib được chứng minh không phải là một chất nền hoặc chất ức chế OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 hoặc MRP-2 trên *in vitro*. Nintedanib cũng không phải là một chất nền 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.

Thử nghiệm lâm sàng

Đối với điều trị NSCLC:

Hiệu quả trong thử nghiệm then chốt LUME-Lung 1 giai đoạn 3

Hiệu quả và tính an toàn của OFEV® đã được nghiên cứu ở 1314 bệnh nhân có NSCLC tiến triển tại chỗ, di căn hoặc NSCLC tái phát sau khi điều trị bước đầu bằng hóa trị. Thử nghiệm bao gồm 658 bệnh nhân (50,1%) với ung thư biểu mô tuyến, 555 bệnh nhân (42,2%) với ung thư biểu mô tế bào vảy và 101 bệnh nhân (7,7 %) với các khối u khác theo mô học.

Bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên (1:1) để nhận nintedanib 200 mg uống hai lần mỗi ngày kết hợp với docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 21 ngày (n = 655) hoặc placebo uống hai lần mỗi ngày kết hợp với docetaxel 75 mg/m² mỗi 21 ngày (n = 659). Việc phân nhóm ngẫu nhiên được phân tầng theo thang điểm trạng thái của Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 so với 1), điều trị trước với bevacizumab (có so với không), di căn não (có so với không) và kết quả mô học của khối u (u tế bào vảy so với u không phải tế bào vảy theo mô học).

Đặc điểm bệnh nhân là cân đối giữa các nhóm điều trị trong dân số tổng thể và trong các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến. Trong dân số tổng thể có 72,7% bệnh nhân là nam giới. Phần lớn bệnh nhân không phải là người châu Á (81,6%), độ tuổi trung vị là 60, trạng thái ban đầu theo thang điểm ECOG là 0 (28,6%) hoặc 1 (71,3%); một bệnh nhân đã có trạng thái ban đầu theo thang điểm ECOG là 2. Có 5,8% bệnh nhân có di căn não ổn định khi bắt đầu nghiên cứu và 3,8% bệnh nhân được điều trị trước với bevacizumab.

Giai đoạn của bệnh được xác định tại thời điểm chẩn đoán sử dụng hướng dẫn của Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC) phiên bản 6 hoặc 7. Trong dân số tổng thể có 16,0% bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn < IIIB/IV, 22,4% mắc bệnh giai đoạn IIIB và 61,6% mắc bệnh giai đoạn IV. Có 9,2% bệnh nhân tham gia nghiên cứu bị tái phát tại chỗ khi được đánh giá lúc ban đầu. Với những bệnh nhân bị khối u do ung thư biểu mô tuyến, có 15,8% mắc bệnh giai đoạn < IIIB/IV, 15,2% mắc bệnh giai đoạn IIIB và 69,0% mắc bệnh giai đoạn IV.

5,8% bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tham gia nghiên cứu đang ở giai đoạn tái phát tại chỗ khi được đánh giá lúc ban đầu. "Tái phát tại chỗ" được định nghĩa là sự xuất hiện trở lại tại chỗ của các khối mà không có di căn tại thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí đánh giá cuối cùng chủ yếu là tỷ lệ sống sót không có bệnh tiến triển (PFS) được đánh giá bởi một Ủy ban đánh giá độc lập (IRC) dựa vào phương pháp ITT (intent-to-treat) trên quần thể và kiểm tra bằng mô học. Tỷ lệ sống sót toàn bộ (OS) là tiêu chí đánh giá cuối cùng thứ yếu. Các kết quả cuối cùng khác về hiệu quả bao gồm đáp ứng mục tiêu, kiểm soát bệnh, thay đổi kích thước khối u và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe.

Như thể hiện trong **Bảng 5**, việc bổ sung nintedanib vào phác đồ docetaxel dẫn đến giảm có ý nghĩa thống kê về nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong đến 21% cho toàn bộ dân số (HR 0,79; KTC 95%: 0,68-0,92; p = 0,0019) theo sự xác định của IRC. Kết quả này đã được khẳng định trong phân tích theo dõi PFS (HR 0,85; KTC 95%: 0,75-0,96; p = 0,0070) trong đó bao gồm tất cả các biến cố được thu thập tại thời điểm phân tích OS cuối cùng. Phân tích về tỷ lệ sống sót toàn bộ trên dân số tổng thể không đạt đến mức có ý nghĩa thống kê (HR 0,94; KTC 95%: 0,83 – 1,05).

Chủ ý là các phân tích định trước theo mô học cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS giữa các nhóm điều trị chỉ trong quần thể bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến. Việc dùng thêm nintedanib với docetaxel dẫn đến giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tái phát bệnh hoặc tử vong đến 23% với bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (HR 0,77; KTC 95%: 0,62 – 0,96). Phù hợp với những ghi nhận này, có sự cải thiện đáng kể các tiêu chí đánh giá ở nghiên cứu có liên quan như là việc kiểm soát bệnh và thay đổi kích thước khối u.

07

Bảng 5

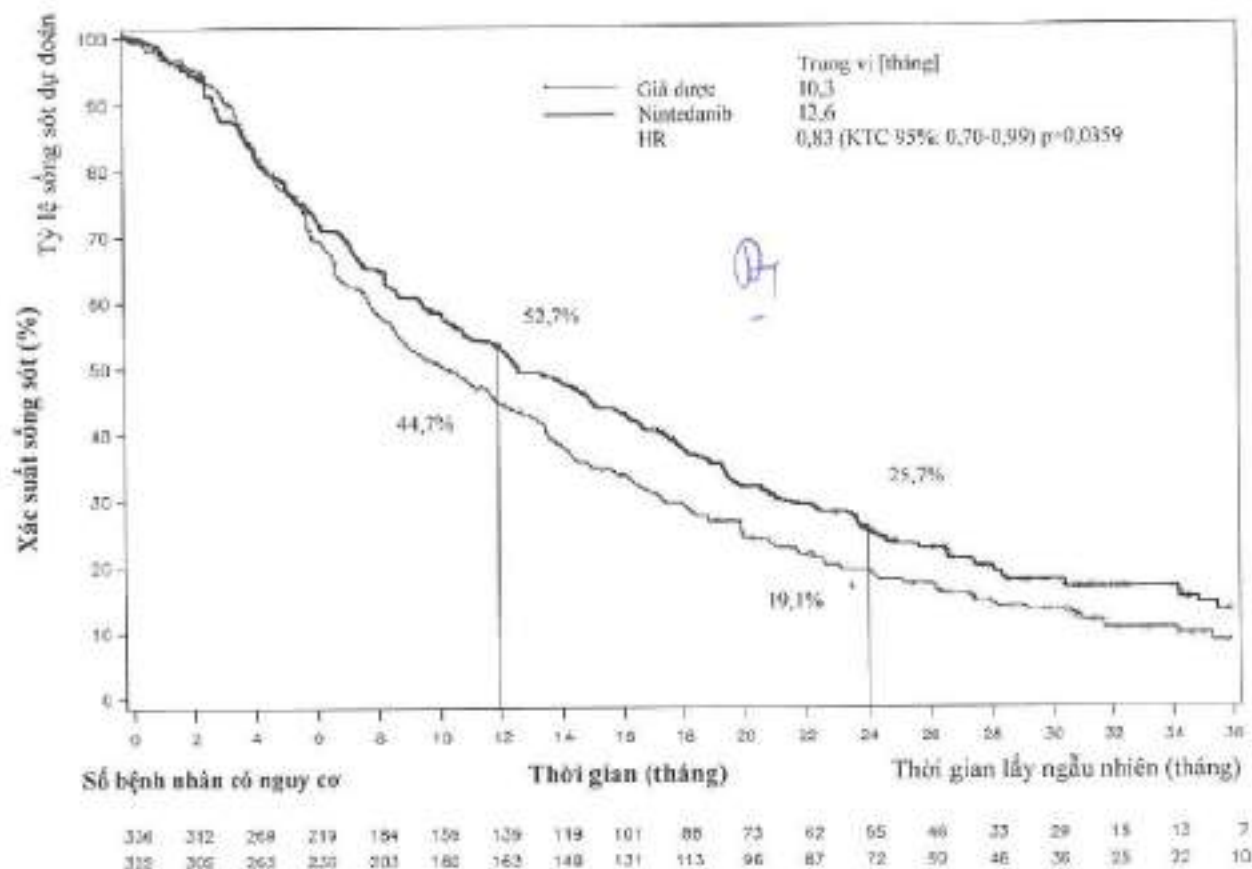
Các kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu LUME -Lung 1 đối với tất cả bệnh nhân và bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến theo mô học

	Tất cả bệnh nhân		Ung thư biểu mô tuyến theo mô học	
	OFEV [®] (n = 565)	Placebo (n = 569)	OFEV [®] (n = 277)	Placebo (n = 285)
Tỷ lệ sống không có bệnh tiến triển *				
Số lượng tử vong hoặc có bệnh tiến triển, n (%)	339 (60,0)	375 (65,9)	152 (54,9)	180 (63,2)
Trung vị PFS [tháng]	3,4	2,7	4,0	2,8
HR (KTC 95%)**	0,79 (0,68; 0,92)		0,77 (0,62; 0,96)	
Giá trị p của kiểm định Log-Rank theo phân tầng **	0,0019		0,0193	
Kiểm soát bệnh [%]	48,5	37,6	60,6	43,9
Tỉ số Odds (KTC 95%) [†]	1,56 (1,23; 1,98)		1,98 (1,41; 2,77)	
Giá trị p ⁺	0,0002		<0,0001	
Đáp ứng mục tiêu [%]	3,4	1,9	4,3	3,5
Tỉ số Odds (KTC 95%) [†]	1,77 (0,85; 3,89)		1,25 (0,53; 3,01)	
Giá trị p ⁺	0,1283		0,6122	
Giá trị trung bình đã hiệu chỉnh của % thay đổi kích thước khối u tốt nhất so với ban đầu [%]	-3,93	1,15	-7,38	-0,28
Giá trị p [°]	0,0002		0,0002	
Tỷ lệ sống sót toàn bộ***	(n = 655)	(n = 659)	(n = 322)	(n = 336)
Số lượng các biến cố OS, n (%)	564 (86,1)	557 (84,5)	259 (80,4)	276 (82,1)
Trung vị OS [tháng]	10,1	9,1	12,6	10,3
HR (KTC 95%)	0,94 (0,83; 1,05)		0,83 (0,70; 0,99)	
Giá trị p của kiểm định Log-Rank theo phân tầng*	0,2720		0,0359	

- * Phân tích chính PFS dựa trên tổng số của biến cố PFS thứ 713 được thu thập lần lượt trong toàn bộ dân số.
- ** Được phân tầng theo thang điểm ECOG PS lúc ban đầu (0 so với 1), di căn não lúc ban đầu (có so với không) và điều trị trước với bevacizumab (có so với không) và ngoài ra còn được phân tầng theo kết quả mô học khối u cho tất cả các nhóm bệnh nhân (tế bào vảy so với không phải tế bào vảy).
- *** Phân tích OS dựa trên tổng số 1121 trường hợp tử vong trong toàn dân số.
- + Tỉ số Odds và giá trị p thu được từ mô hình hồi quy logistic đã hiệu chỉnh đối với thang điểm đánh giá ECOG lúc ban đầu (0 so với 1) và ngoài ra còn được hiệu chỉnh theo kết quả mô học khối u cho tất cả các nhóm bệnh nhân (tế bào vảy so với không phải tế bào vảy).
- ° Giá trị trung bình đã hiệu chỉnh của % thay đổi kích thước khối u tốt nhất so với giá trị ban đầu và giá trị p được tạo ra từ một mô hình ANOVA hiệu chỉnh theo thang điểm ECOG PS (0 so với 1), di căn não ban đầu (có so với không) và điều trị trước với bevacizumab (có so với không). Ngoài ra, còn được hiệu chỉnh theo kết quả mô học khối u cho tất cả các nhóm bệnh nhân (tế bào vảy so với không phải tế bào vảy). Có 1 bệnh nhân (135301) có điểm số ban đầu theo ECOG PS là 2.

Sự cải thiện OS có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng liệu pháp nintedanib kết hợp với docetaxel đã được chứng minh ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến qua giảm 17% nguy cơ tử vong (HR 0,83, p = 0,0359) và trung vị cải thiện OS là 2,3 tháng (10,3 so với 12,6 tháng, Hình 1).

Hình 1 Đường cong Kaplan-Meier về tỷ lệ sống sót toàn bộ theo nhóm điều trị ở các bệnh nhân có khối u là ung thư biểu mô tuyến trên mô học trong thử nghiệm xLUME-Lung 1



Một đánh giá xác định trước được thực hiện trong dân số bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến được xem xét đưa vào nghiên cứu với một tiên lượng điều trị đặc biệt xấu, cụ thể là, bệnh nhân có bệnh tiến triển trong khi hoặc ngay sau khi điều trị bước đầu trước khi tham gia vào nghiên cứu. Nhóm dân số này bao gồm những bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến được xác định lúc ban đầu là đang tiến triển và tham gia nghiên cứu trong vòng 9 tháng kể từ khi bắt đầu trị liệu bước đầu. Liệu pháp nintedanib kết hợp với docetaxel làm giảm nguy cơ tử vong đến 25% ở các bệnh nhân này, so với giả dược kết hợp với docetaxel (HR 0,75; KTC 95%: 0,60-0,92; $p = 0,0073$). Trung vị OS đã cải thiện đến 3 tháng (nintedanib: 10,9 tháng; placebo: 7,9 tháng).

Trong một phân tích tương quan ngẫu nhiên trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có bệnh tiến triển và tham gia nghiên cứu sau 9 tháng kể từ khi trị liệu bước đầu, sự khác biệt không đạt đến mức có ý nghĩa thống kê (HR cho OS: 0,89, KTC: 95% : 0,66 – 1,19).

Tỷ lệ bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giai đoạn < IIIB/IV theo chẩn đoán nhỏ và cân bằng giữa 2 nhóm điều trị (giả dược: 54 bệnh nhân (16,1%); nintedanib: 50 bệnh nhân (15,5%)). Tỷ số nguy cơ đối với những bệnh nhân này với PFS và OS lần lượt là 1,24 (KTC 95%: 0,68; 2,28) và 1,09 (KTC 95%: 0,70; 1,70). Tuy nhiên do cỡ mẫu nhỏ nên không có sự tương tác có ý nghĩa và khoảng tin cậy rộng bao gồm tỷ số nguy cơ cho OS của toàn bộ bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến.

Đối với điều trị IPF:

Hiệu quả lâm sàng của nintedanib đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân IPF trong 2 nghiên cứu có thiết kế giống nhau, mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm chứng bằng giả được, giai đoạn 3 (INPULSIS-1 and INPULSIS-2). Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 3:2 vào nhóm điều trị với OFEV® 150mg hoặc dùng giả được hai lần mỗi ngày trong 52 tuần.

Tiêu chí đánh giá cuối cùng chính là tỷ lệ xấu đi của dung tích sống gắng sức (FVC) hàng năm. Tiêu chí đánh giá cuối cùng thứ yếu là sự thay đổi về tổng điểm đánh giá theo bộ câu hỏi về hô hấp của Saint George (SGRQ) trong 52 tuần từ thời điểm ban đầu tới thời điểm có cơn bùng phát cấp tính IPF đầu tiên.

Tỷ lệ xấu đi của FVC hàng năm

Tỷ lệ xấu đi của FVC hàng năm (tính bằng mL) giảm rõ rệt trên bệnh nhân dùng nintedanib so với bệnh nhân dùng giả được. Hiệu quả điều trị trong các thử nghiệm là đồng nhất. Xem **Bảng 6** kết quả riêng lẻ và kết quả gộp.

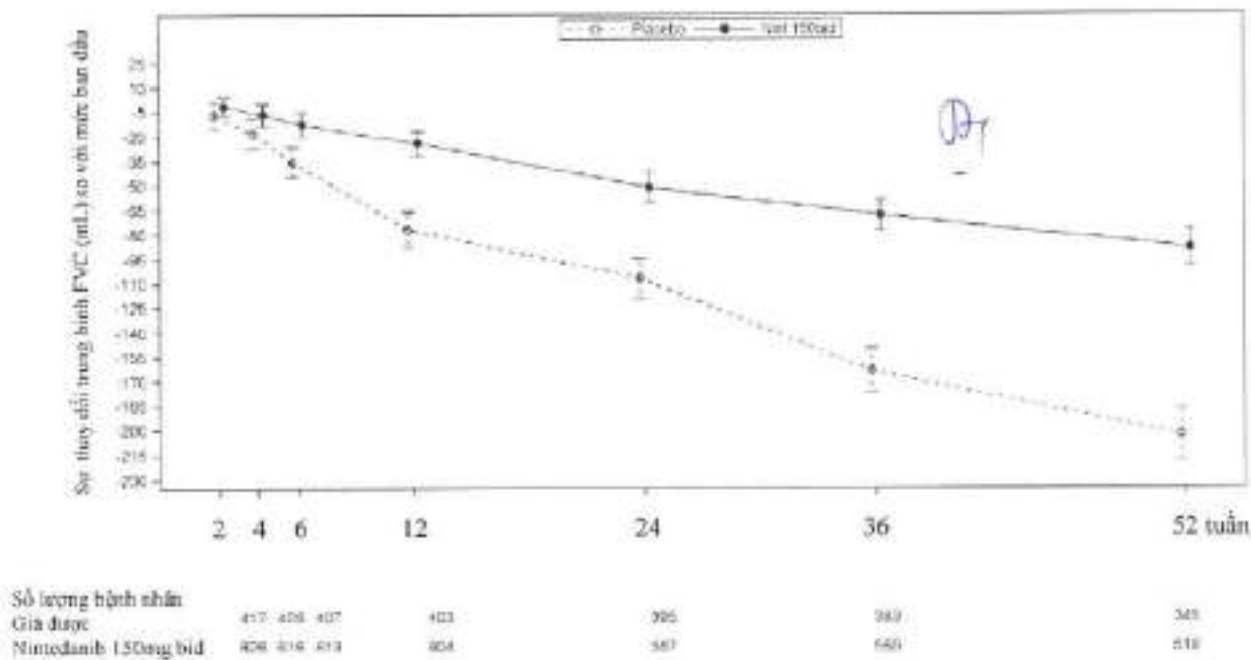
Bảng 6: Tỷ lệ xấu đi của dung tích sống gắng sức (FVC) (mL) hàng năm trong các thử nghiệm INPULSIS-1, INPULSIS-2 và trong dữ liệu gộp về điều trị

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả được	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày
Số lượng bệnh nhân được phân tích	204	309	219	329	423	638
Tỷ lệ ¹ (SE) giảm qua 52 tuần	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
So sánh với giả được						
Khác biệt ¹		125,3		93,7		109,9
KTC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-value		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹ Ước tính dựa trên một thiết kế về hệ số ngẫu nhiên và hồi quy

Hiệu quả bền vững của nintedanib trong giảm tỷ lệ xấu đi của dung tích sống gắng sức (FVC) hàng năm đã được khẳng định trong tất cả các phân tích được định trước về tính nhạy. Ngoài ra, các hiệu quả tương tự cũng đã được ghi nhận trên các tiêu chí đánh giá khác về chức năng phổi, như thay đổi trên FVC tại tuần 52 so với thời điểm ban đầu và các phân tích trên bệnh nhân có đáp ứng FVC cũng cho thấy bằng chứng về hiệu quả của nintedanib trong việc làm chậm tiến triển của bệnh. Xin xem **Hình 2** về sự thay đổi so với mức ban đầu theo thời gian trên cả hai nhóm điều trị, dựa trên các phân tích gộp của các nghiên cứu INPULSIS-1 and INPULSIS-2

Hình 2: Sự thay đổi trung bình FVC (mL) so với mức ban đầu qua thời gian, các nghiên cứu gộp INPULSIS-1 và INPULSIS-2



bid = hai lần mỗi ngày

Phân tích về sự đáp ứng FVC

Trong cả 2 thử nghiệm INPULSIS, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng FVC, được xác định là những bệnh nhân có tỷ lệ % FVC xấu đi tuyệt đối được dự đoán là không lớn hơn 5% (ngưỡng biểu hiện cho việc tăng nguy cơ tử vong trong bệnh IPF), cao hơn rõ rệt ở nhóm dùng nintedanib so với nhóm dùng giả được. Quan sát thấy kết quả tương tự trong các phân tích sử dụng ngưỡng cũ là 10%. Xem **Bảng 7** kết quả riêng lẻ và kết quả gộp.

Bảng 7: Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng FVC trong 52 tuần trong các thử nghiệm INPULSIS-1, INPULSIS-2 và trong dữ liệu gộp về điều trị

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày
Số lượng bệnh nhân được phân tích	204	309	219	329	423	638
Ngưỡng 5%						
Số lượng (%) bệnh nhân đáp ứng FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
So sánh với giả được						
Tỷ số Odds	1,85		1,79		1,84	
KTC 95%	(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)	
Giá trị p ²	0,0010		0,0011		<0,0001	
Ngưỡng 10%						
Số lượng (%) bệnh nhân đáp ứng FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
So sánh với giả được						
Tỷ số Odds	1,91		1,29		1,58	
KTC 95%	(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)	
Giá trị p ²	0,0007		0,1833		0,0007	

¹ Bệnh nhân đáp ứng là bệnh nhân không có % FVC xấu đi tuyệt đối dự kiến lớn hơn 5% hoặc lớn hơn 10%, tùy thuộc vào ngưỡng và với sự đánh giá FVC trong 52 tuần

² Dựa trên hồi quy logistic

Thời gian tiến triển bệnh (% FVC xấu đi tuyệt đối dự kiến $\geq 10\%$ hoặc tử vong)

Trong cả 2 thử nghiệm INPULSIS, nguy cơ tiến triển bệnh giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng nintedanib so với dùng giả được. Trong các phân tích gộp, tỷ số nguy cơ HR là 0,60. Chỉ số này cho thấy nguy cơ tiến triển bệnh ở bệnh nhân điều trị bằng nintedanib giảm 40% so với dùng giả được, xem **Bảng 8**.

Bảng 8: Tần suất bệnh nhân có % FVC xấu đi tuyệt đối dự kiến $\geq 10\%$ hoặc tử vong qua 52 tuần và thời gian tiến triển của bệnh trong các thử nghiệm INPULSIS-1, INPULSIS-2 và trong dữ liệu gộp về điều trị

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày
Số bệnh nhân có nguy cơ	204	309	219	329	423	638
Bệnh nhân gặp các biến cố, N(%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
So với giả được ¹						
Giá trị p ²	0,0001		0,0054		<0,0001	
Tỷ số nguy cơ ³	0,53		0,67		0,60	
KTC 95%	(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)	

¹ Dựa trên dữ liệu thu thập được đến 372 ngày (52 tuần + 7 ngày biến).

² Dựa trên Log-rank test.

³ Dựa trên mô hình hồi quy Cox.

Thay đổi so với thời điểm ban đầu trên tổng điểm SGRQ tại tuần 52

Tổng điểm theo bộ câu hỏi về hô hấp của St. George (SGRQ) đo lường chất lượng cuộc sống có liên quan đến sức khỏe (HRQoL) được phân tích trong 52 tuần. Trong thử nghiệm INPULSIS-2, ở bệnh nhân dùng giả được có sự tăng tổng điểm SGRQ so với mức ban đầu so với bệnh nhân dùng nintedanib 150mg hai lần mỗi ngày. Mức giảm giá trị của HRQoL ở nhóm dùng nintedanib nhỏ hơn; sự khác biệt giữa các nhóm điều trị có ý nghĩa thống kê (-2,69; KTC 95%: -4,95; -0,43; p=0,0197).

Trong thử nghiệm INPULSIS-1, sự tăng tổng điểm SGRQ so với mức ban đầu ở tuần 52 là tương tự nhau ở nhóm dùng nintedanib và nhóm dùng giả được (sự khác biệt giữa các nhóm: -0,05; KTC 95%: -2,50; 2,40; p=0,9657). Trong phân tích gộp của các thử nghiệm INPULSIS, giá trị thay đổi trung bình ước tính của tổng điểm SGRQ so với thời điểm ban đầu tại tuần 52 trên nhóm dùng nintedanib là nhỏ hơn (3,53) so với nhóm dùng giả được (4,96), với sự khác biệt giữa các nhóm là -1,43 (KTC 95%: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Tóm lại, ảnh hưởng của nintedanib lên chất lượng cuộc sống có liên quan đến sức khỏe được đo bằng tổng điểm SGRQ rất nhỏ, cho thấy nó không làm tình trạng xấu đi so với giả được.

Thời gian xuất hiện cơn bùng phát cấp tính IPF đầu tiên

Trong thử nghiệm INPULSIS-2, nguy cơ xuất hiện cơn bùng phát cấp tính IPF đầu tiên qua 52 tuần giảm có ý nghĩa trên nhóm dùng nintedanib so với nhóm dùng giả được, trong thử nghiệm INPULSIS-1, không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Trong phân tích gộp của các thử nghiệm INPULSIS, đã nhận thấy ở nhóm dùng nintedanib có số lượng nguy cơ xuất hiện cơn bùng phát cấp tính IPF đầu tiên thấp hơn so với nhóm dùng giả được. Xem các kết quả riêng lẻ và kết quả gộp ở **Bảng 9**.

Bảng 9: Thời gian xuất hiện cơn bùng phát cấp tính đầu tiên qua 52 tuần dựa trên báo cáo về các biến cố của nghiên cứu viên trong các thử nghiệm INPULSIS-1, INPULSIS-2 và trong dữ liệu gộp về điều trị

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả được	OFEV [®] 150mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV [®] 150mg hai lần mỗi ngày
Số bệnh nhân có nguy cơ	204	309	219	329	423	638
Bệnh nhân gặp các biến cố, N(%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
So với giả được ¹						
Giá trị p ²	0,6728		0,0050		0,0823	
Tỷ số nguy cơ ³	1,15		0,38		0,64	
KTC 95%	(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)	

¹ Dựa trên dữ liệu thu thập được đến 372 ngày (52 tuần + 7 ngày biến).

² Dựa trên Log-rank test.

³ Dựa trên mô hình hồi quy Cox.

Tất cả các biến cố ngoại ý của cơn bùng phát cấp tính IPF được nghiên cứu viên báo cáo đã được kiểm chứng bởi một Hội đồng kiểm chứng độc lập. Một phân tích được định trước về tính nhạy về thời gian xuất hiện cơn bùng phát cấp tính IPF “ngghi ngờ” được kiểm chứng đã được tiến hành trên dữ liệu gộp. Ở nhóm bệnh nhân dùng nintedanib, tần suất bệnh nhân có ít nhất 1 cơn bùng phát được kiểm chứng xảy ra trong 52 tuần thấp hơn (1,9% bệnh nhân) so với nhóm dùng giả được (5,7% bệnh nhân). Phân tích về thời gian xảy ra biến cố của các biến cố do cơn bùng phát được kiểm chứng cho thấy tỷ số nguy cơ HR 0,32 (KTC 95% 0,16; 0,65; p=0,0010). Điều này cho thấy nguy cơ bị cơn bùng phát cấp tính IPF đầu tiên ở nhóm dùng nintedanib thấp hơn rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả được tại bất kỳ thời điểm nào.

Phân tích về sự sống sót

Trong các phân tích gộp được định trước của các thử nghiệm INPULSIS về dữ liệu sống sót, tổng số tử vong qua 52 tuần ở nhóm dùng nintedanib thấp hơn (5,5%) so với nhóm dùng giả được (7,8%). Kết quả phân tích về thời gian tử vong cho thấy tỷ số nguy cơ HR là 0,70% (KTC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399). Các kết quả của tất cả các tiêu chí cuối cùng về sống sót (như tử vong khi đang điều trị và tử vong liên quan đến hô hấp) cho thấy sự khác biệt nhất quán về số lượng có lợi hơn ở nhóm dùng nintedanib (xem **bảng 10**).

Bảng 10: Tử vong do mọi nguyên nhân qua 52 tuần trong các thử nghiệm INPULSIS-1, INPULSIS-2 và trong dữ liệu gộp về điều trị

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả được	OFEV[®] 150mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV[®] 150mg hai lần mỗi ngày	Giả được	OFEV[®] 150mg hai lần mỗi ngày
Số bệnh nhân có nguy cơ	204	309	219	329	423	638
Bệnh nhân gặp các biến cố, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
So với giả được ¹						
Giá trị p ²	0,2880		0,2995		0,1399	
Tỷ số nguy cơ ³	0,63		0,74		0,70	
KTC 95%	(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)	

¹ Dựa trên dữ liệu thu thập được đến 372 ngày (52 tuần + 7 ngày biến).

² Dựa trên Log-rank test.

³ Dựa trên mô hình hồi quy Cox.

Dr

Bằng chứng hỗ trợ từ kết quả thử nghiệm (1199.30) giai đoạn 2 dùng OFEV[®] 150 mg hai lần mỗi ngày

Một thử nghiệm dò liều được thiết kế ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả được giai đoạn 2 với nhóm dùng nintedanib 150mg hai lần mỗi ngày đã cung cấp thêm bằng chứng về tính hiệu quả.

Tiêu chí đánh giá cuối cùng chính yếu là tỷ lệ xấu đi của FVC qua 52 tuần ở nhóm dùng nintedanib thấp hơn (-0,060 L/năm, N=84) so với nhóm dùng giả được (-0,190 L/năm, N=83). Sự khác biệt ước tính giữa các nhóm điều trị là 0,131 L/năm (KTC 95% 0,027; 0,235). Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị có ý nghĩa thống kê không đáng kể (p= 0,0136).

Sự thay đổi trung bình ước tính so với thời điểm ban đầu về tổng điểm SGRQ tại tuần 52 là 5,46 với nhóm dùng giả được, chứng tỏ sự xấu đi về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và với nhóm dùng nintedanib là -0,66, chứng tỏ chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ổn định. Sự khác biệt trung bình ước tính của nintedanib so với giả được là -6,12 (KTC 95%: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Số lượng bệnh nhân IPF có cơn bùng phát cấp tính qua 52 tuần ở nhóm dùng nintedanib thấp hơn (2,3%, N=86) so với nhóm dùng giả được (13,8%, N=87). Tỷ số nguy cơ ước tính của nhóm dùng nintedanib so với giả được là 0,16 (KTC 95% 0,04; 0,71; p=0,0054).

Chất lượng cuộc sống

Đối với điều trị NSCLC:

Điều trị với nintedanib không làm thay đổi đáng kể thời gian dẫn đến tiến triển xấu hơn các triệu chứng đã xác định trước là ho, khó thở và đau, nhưng làm xấu đi đáng kể mức độ của triệu chứng tiêu chảy. Tuy nhiên, lợi ích điều trị tổng thể của nintedanib đã được ghi nhận mà không có ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng cuộc sống do bệnh nhân tự báo cáo.

Ảnh hưởng đến khoảng QT

Trong một nghiên cứu được thiết kế chuyên biệt để so sánh đơn trị liệu bằng nintedanib với đơn trị liệu sunitinib cho bệnh nhân ung thư tế bào thận, kết quả đo khoảng QT / QTc đã được ghi lại và phân tích. Trong nghiên cứu này, việc điều trị với liều đơn nintedanib 200mg cũng như dùng nhiều lần liều 200 mg nintedanib hai lần mỗi ngày theo đường uống trong 15 ngày đều không làm kéo dài khoảng QTcF.

Đối với điều trị NSCLC:

Tuy nhiên không có thử nghiệm trộn vện nào đối với chỉ số QT trong việc dùng phối hợp nintedanib với docetaxel.

Nghiên cứu ở trẻ em

Chưa tiến hành thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Độc tính

Độc tính chung

Các nghiên cứu về độc tính của liều đơn trên chuột cống và chuột nhắt cho thấy khả năng gây độc cấp tính thấp của nintedanib. Ở các nghiên cứu liều lặp lại trên chuột cống, các tác dụng không mong muốn (ví dụ làm đầy sụn tiếp hợp đầu xương, tổn thương răng cửa) hầu hết liên quan đến cơ chế tác dụng của nintedanib (tức là ức chế VEGFR-2). Những biến đổi này đã được biết đến ở các thuốc ức chế VEGFR-2 khác và có thể coi là hiệu ứng nhóm.

Tiêu chảy và nôn kèm theo kém ăn và giảm cân cũng đã được nhận thấy ở các nghiên cứu độc tính trên động vật không phải loài gặm nhấm.

Không có bằng chứng cho thấy tăng men gan trên chuột cống, chó và khỉ đuôi dài.

Chỉ quan sát thấy có sự tăng nhẹ men gan không phải do tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như tiêu chảy trên khỉ vàng.

Độc tính đối với khả năng sinh sản

Đối với điều trị NSCLC:

Trong một nghiên cứu trên chuột cống về khả năng thụ thai và sự phát triển phôi thai giai đoạn sớm cho tới khi lâm tử không thấy có ảnh hưởng đến ống sinh sản và khả năng thụ thai của giống cái.

Trên chuột cống, quan sát thấy có tác dụng gây quái thai và chết phôi – bào thai ở mức phơi nhiễm thấp hơn mức phơi nhiễm ở người khi dùng liều tối đa khuyến cáo (MRHD) là 200mg, 2 lần mỗi ngày.

Các ảnh hưởng đến sự phát triển của xương trục và các mạch máu lớn cũng đã nhận thấy ở mức phơi nhiễm thấp hơn liều điều trị.

Tác dụng gây quái thai và chết phôi – bào thai ở thỏ cao hơn một chút so với chuột ở cùng mức phơi nhiễm.

Ở chuột, một lượng nhỏ nintedanib có đánh dấu phóng xạ và/ hoặc các chất chuyển hoá của nó được tiết vào sữa ($\leq 0,5\%$ liều dùng).

Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt và chuột cống, không có bằng chứng cho thấy khả năng gây ung thư của nintedanib.

Các nghiên cứu về độc tính trên gen cho thấy nintedanib không có khả năng gây đột biến gen.

Đối với điều trị IPF:

Trong một nghiên cứu trên chuột cống về khả năng thụ thai và sự phát triển phôi thai giai đoạn sớm cho tới khi lâm tử không thấy có ảnh hưởng đến ống sinh sản và khả năng thụ thai của giống cái.

Trên chuột cống, quan sát thấy có tác dụng gây quái thai và chết phôi – bào thai ở mức phơi nhiễm thấp hơn mức phơi nhiễm ở người khi dùng liều tối đa khuyến cáo (MRHD) là 150mg, 2 lần mỗi ngày.

Các ảnh hưởng đến sự phát triển của xương trục và các mạch máu lớn cũng đã nhận thấy ở mức phơi nhiễm thấp hơn liều điều trị.

Tác dụng gây quái thai và chết phôi – bào thai ở thỏ cao hơn một chút so với chuột ở cùng mức phơi nhiễm.

Ở chuột, một lượng nhỏ nintedanib có đánh dấu phóng xạ và/ hoặc các chất chuyển hoá của nó được tiết vào sữa ($\leq 0,5\%$ liều dùng).

Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt và chuột cống, không có bằng chứng cho thấy khả năng gây ung thư của nintedanib.

Các nghiên cứu về độc tính trên gen cho thấy nintedanib không có khả năng gây đột biến gen.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm.

Quy cách đóng gói

OFEV® 100mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nang mềm

OFEV® 150mg: Hộp 6 vỉ x 10 viên nang mềm

DT

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Cơ sở sản xuất

Sản xuất bởi:

Catalent Germany Eberbach GmbH,
Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Đức.



Đóng gói và xuất xưởng bởi:

Boehringer Ingelheim am Rhein GmbH & Co.KG,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Đức.

OFECAP10/30I017

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

