https://trungtamthuoc.com/



Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VARCOD 150

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

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

---

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nang mềm chứa:

Thành phần hoạt chất:

Nintedanib (dưới dạng nintedanib esylate).....150 mg

Thành phần tá dược:

Triglycerid chuỗi trung bình, lauroyl polyoxyl-6 glycerid, lecithin, gelatin, glycerin, titan dioxid, oxid sắt đỏ (E172), oxid sắt vàng (E172), isopropyl alcohol, opacode black S-1-17860 và nước tinh khiết.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang mềm

Viên nang mềm hình thuôn dài, vỏ nang đục, màu nâu, in chữ "JF2" bằng mực đen, bên trong chứa hỗn dịch màu vàng lục sáng đến vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

- Nintedanib 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.
- Nintedanib được chỉ định cho bệnh nhân người lớn để điều trị bệnh xơ hóa phổi vô căn (IPF).
- Nintedanib được chỉ định cho bệnh nhân người lớn để điều trị các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển.

https://trungtamthuoc.com/

- Nintedanib được chỉ định cho bệnh nhân người lớn để điều trị bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống (SSc-ILD).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đối với điều trị NSCLC

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

Liều khuyến cáo của nintedanib là 200mg 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 nintedanib trong cùng một ngày dùng hóa trị liệu docetaxel (=Ngày 1). Nếu quên uống nintedanib, nên dùng liều khuyến cáo tiếp theo đúng như lịch trình điều trị. Không nên tăng liều mỗi ngày của nintedanib vượt quá liều khuyến cáo để bù lại liều thuốc bị quên uống.

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

Bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị với nintedanib 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.

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

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Nên khởi đầu điều trị bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị các bệnh được chỉ định điều trị với nintedanib.

Liều khuyến cáo của nintedanib là 150 mg hai lần mỗi ngày, dùng cách nhau khoảng 12 giờ.

Liều 100mg hai lần mỗi ngày chỉ khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân không dung nạp liều 150mg hai lần mỗi ngày. Nếu quên uống thuốc, nên dùng liều khuyến cáo tiếp theo đúng như lịch trình điều trị. Nếu quên uống thuốc, bệnh nhân không nên uống bù liều đã quên.

Không nên vượt quá liều dùng khuyến cáo 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 nintedanib cho đến khi phản ứng bất lợi rõ rệt đã được hồi phục đến mức cho phép tiếp tục điều

https://trungtamthuoc.com/

trị (về độ 1 hoặc mức ban đầu). Có thể dùng lại nintedanib 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 ngưng điều trị bằng nintedanib vĩnh viễn.

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 nintedanib. Nên chấm dứt vĩnh viễn điều trị với nintedanib, trừ khi phát hiện do nguyên nhân khác.

Bảng 1: Khuyến cáo chỉnh liều nintedanib trong trường hợp tiêu chảy, nôn và các phản ứng bất lợi liên quan hoặc không liên quan đến huyết học

Phản ứng bất lợi CTCAE*	**Chỉnh liều**
Tiêu chảy ≥ 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 còn 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)

Bảng 2: Khuyến cáo chỉnh liều 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 ≥ 1,5 lần ULN ***hoặc***	Sau khi ngừng thuốc và các giá trị men transaminase khôi phục về mức ≤ 2,5 lần ULN kết hợp với bilirubin về mức bình thường, giảm liều từ 200 mg hai lần mỗi ngày còn 150

https://trungtamthuoc.com/

Tăng các giá trị AST và/hoặc ALT tới > 5 lần ULN	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 nintedanib 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, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Ngoài việc điều trị triệu chứng thêm nếu cần, kiểm soát các tác dụng phụ của nintedanib (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tác dụng không mong muốn của thuốc*) 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 cho phép tiếp tục điều trị. Điều trị với nintedanib 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 nintedanib.

Nếu tiếp tục bị tiêu chảy, buồn nôn và/hoặc nôn mặc dù đã có những biện pháp chăm sóc thích hợp (bao gồm điều trị chống nôn), cần giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể dùng thuốc trở lại và giảm liều (100mg hai lần mỗi ngày) hoặc giữ nguyên liều (150mg hai lần mỗi ngày). Nếu tiếp tục bị tiêu chảy, buồn nôn và/hoặc nôn mặc dù đã điều trị triệu chứng, nên dừng hẳn thuốc (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trong trường hợp ngừng điều trị do men aspartate aminotransferase (AST) hoặc alanine aminotransferase (ALT) tăng > 3 lần ULN, khi men transaminase trở về giới hạn ban đầu, có thể bắt đầu điều trị lại 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*).

Quần thể đặc biệt

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib ở bệnh nhi từ 0 – 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu trên đối tượng này.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi)

https://trungtamthuoc.com/

Đối với điều trị NSCLC

Không ghi nhận thấy có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân cao tuổi. Trong thử nghiệm then chốt 1199.13, 85 bệnh nhân (12,9% bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến theo mô học) ≥ 70 tuổi (trung vị: 72 tuổi, khoảng: 70 – 80 tuổi). Không cần điều chỉnh liều khởi đầu theo tuổi tác của bệnh nhân (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Không ghi nhận thấy có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân cao tuổi. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu theo tuổi tác của bệnh nhân. Nhiều khả năng bệnh nhân ≥ 75 tuổi có thể cần giảm liều để kiểm soát các tác dụng không mong muốn (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Chủng tộc và trọng lượng cơ thể

Dựa trên phân tích dược động học quần thể (-PK), không cần chỉnh liều khởi đầu (xem mục *Đặc tính dược động học*). Dữ liệu an toàn trên bệnh nhân da đen và người Mỹ gốc Phi còn hạn chế.

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

Đối với điều trị NSCLC:

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*).

Dựa trên dữ liệu lâm sàng, không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A). 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 nintedanib 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 IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), liều khuyến cáo của nintedanib là 100 mg hai lần mỗi ngày cách nhau khoảng 12 giờ.

https://trungtamthuoc.com/

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. 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 nintedanib 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*).

Cách dùng

Viên nang nintedanib được dùng đường uống. Uống thuốc cùng với thức ăn, nuốt nguyên viên thuốc với nước, và không được nhai viên thuốc. Không được mở hay nghiền nát viên thuốc. Có thể uống viên nang nintedanib với một lượng nhỏ (thìa cà phê) thức ăn mềm lạnh hoặc ở nhiệt độ phòng như sốt táo hoặc bánh pudding sô cô la và phải nuốt ngay nguyên viên thuốc không được nhai để đảm bảo nang thuốc còn nguyên vẹn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng nintedanib khi có thai (xem mục *Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú*).

Chống chỉ định dùng nintedanib ở bệnh nhân đã biết mẫn cảm với nintedanib, lạc (đậu phộng), đậu nành hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn tiêu hóa

Đối với điều trị NSCLC:

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, phần lớn bệnh nhân có tiêu chảy nhẹ đến trung bình. Đã có báo cáo hậu mại của nintedanib về các ca tiêu chảy nghiêm trọng dẫn tới mất nước và rối loạn điện giải. 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 điều trị với nintedanib (xem mục *Liều lượng, cách dùng*).

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*). Có thể cần giảm liều, tạm ngừng, hoặc ngừng hẳn điều trị với nintedanib (xem mục *Liều dùng, cách dùng*) mặc dù đã được chăm sóc hỗ trợ thích hợp. Với buồn nôn và nôn, chăm sóc hỗ trợ có thể bao gồm

https://trungtamthuoc.com/

dùng các thuốc chống nôn, ví dụ glucocorticoids, kháng histamin hoặc thuốc đối kháng thụ thể 5-HT3 và bù nước đầy đủ.

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. Có thể cần giảm liều, tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị với nintedanib (xem mục *Liều dùng, cách dùng*).

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Tiêu chảy

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tiêu chảy là biến cố đường tiêu hóa được báo cáo thường xuyên nhất. 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. Đã có báo cáo hậu mại về các ca tiêu chảy nghiêm trọng dẫn tới mất nước và rối loạn điện giải.

Bệnh nhân cần được điều trị 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 giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể điều trị trở lại với nintedanib với liều giảm (100 mg hai lần mỗi ngày) hoặc với liều bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng sử dụng nintedanib 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 trên đường tiêu hóa 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. Trong các nghiên cứu lâm sàng, buồn nôn dẫn đến phải ngừng sử dụng nintedanib xảy ra ở 2,1% bệnh nhân và nôn dẫn đến phải ngừng sử dụng xảy ra ở 1,4% 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 dùng bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng sử dụng nintedanib trong những trường hợp các triệu chứng nặng, dai dẳng.

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 bằng nintedanib kết hợp với docetaxel so với đơn trị liệu docetaxel. Các biến chứng tiếp

https://trungtamthuoc.com/

theo như nhiễm trùng huyết hoặc giảm bạch cầu trung tính có sốt cũng xảy ra (bao gồm những ca tử vong).

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

Đối với điều trị NSCLC:

Do nồng độ thuốc trong cơ thể tăng lên ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A), nguy cơ xảy ra tác dụng phụ có thể tăng lên ở những bệnh nhân này (xem mục *Liều dùng, cách dùng, Đặc tính dược động học*). Đã có dữ liệu hạn chế về tính an toàn trên 9 bệnh nhân ung thư tế bào gan và suy gan trung bình được phân loại Child Pugh B. Mặc dù không có phát hiện mới về tính an toàn trên những bệnh nhân này, dữ liệu không đủ để khuyến cáo cho việc điều trị bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Hiệu quả của nintedanib chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh B). Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh C). Không khuyến cáo trị liệu nintedanib ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và nặng (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Đã ghi nhận được các trường hợp tổn thương gan do thuốc khi điều trị với nintedanib bao gồm trường hợp tổn thương gan nặng dẫn tới tử vong. Trong phần lớn các trường hợp, việc tăng các enzym gan (ALT, AST, ALKP (alkaline phosphatase)), gamma-glutamyltransferase (GGT) và bilirubin được đảo ngược khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Cần kiểm tra nồng độ các men transaminase, ALKP và bilirubin trước khi bắt đầu điều trị kết hợp nintedanib 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 nintedanib như là đơn trị liệu sau khi đã ngừng docetaxel.

Nếu các enzym gan liên quan tăng, có thể phải tạm ngừng thuốc, giảm liều hoặc dừng điều trị với nintedanib (xem mục *Liều dùng, cách dùng*). Cần phải tìm các nguyên nhân khác gây tăng enzym gan và có giải pháp tương ứng nếu cần.

https://trungtamthuoc.com/

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

Bệnh nhân có cân nặng thấp (< 65 kg), bệnh nhân nữ và châu Á có nguy cơ tăng các enzym gan cao hơn. Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính với tuổi bệnh nhân cũng có thể dẫn đến nguy cơ cao hơn tăng enzym 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.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Tính an toàn và hiệu quả của nintedanib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan mức độ trung bình (Child Pugh B) hoặc nặng (Child Pugh C). Do đó, không khuyến cáo trị liệu nintedanib ở những bệnh nhân này (xem *Liều dùng, cách dùng*).

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 (xem mục *Liều dùng, 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, bao gồm tổn thương gan nặng dẫn tới tử vong. Phần lớn các biến cố trên gan xảy ra trong ba tháng đầu tiên dùng thuốc.

Do đó, nên xét nghiệm enzym gan transaminase và nồng độ bilirubin trước khi khởi trị và trong suốt tháng đầu tiên dùng nintedanib. Sau đó, bệnh nhân nên được theo dõi với khoảng thời gian đều đặn trong suốt 2 tháng tiếp theo và sau đó kiểm tra định kỳ, ví dụ trại mỗi lần thăm khám bệnh nhân hoặc khi được chỉ định lâm sàng.

Trong phần lớn các trường hợp, việc tăng enzym gan (ALT, AST), alkaline phosphatase huyết thanh (ALKP), gamma-glutamyl-transferase (GGT) và bilirubin được đảo ngược khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Nếu enzym gan transaminase (AST hoặc ALT) tăng > 3 lần giới hạn bình thường trên (ULN), khuyến cáo giảm liều hoặc ngừng điều trị với nintedanib và nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Khi các men transaminase trở về giá trị ban đầu, có thể dùng liều bình thường trở lại (150mg hai lần mỗi ngày) hoặc bắt đầu điều trị lại với nintedanib với liều giảm (100mg hai lần mỗi ngày) và sau đó có thể tăng lên liều bình thường (xem mục *Liều dùng, cách dùng*). Nếu kiểm tra thấy sự tăng enzym gan có kèm thêm các triệu chứng lâm sàng hoặc dấu hiệu tổn thương gan,

https://trungtamthuoc.com/

như vàng da, phải chấm dứt vĩnh viễn điều trị với nintedanib. Cần xem xét các nguyên nhân khác dẫn tới tăng enzym gan.

Bệnh nhân có cân nặng thấp (< 65 kg), bệnh nhân nữ, châu Á có nguy cơ tăng enzym gan cao hơn. Nồng độ nintedanib tăng tuyến tính với tuổi bệnh nhân cũng có thể dẫn đến nguy cơ tăng enzym 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.

Chức năng thận

Đã có báo cáo về những trường hợp suy thận / suy giảm chức năng thận, một số trường hợp dẫn đến tử vong khi sử dụng nintedanib (xem mục *Tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân cần được giám sát trong suốt quá trình điều trị với nintedanib, đặc biệt chú ý tới những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao gây suy thận / suy giảm chức năng thận. Trong trường hợp suy thận / suy giảm chức năng thận, nên xem xét điều chỉnh chế độ điều trị (xem mục *Liều dùng, cách dùng*).

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 nintedanib, 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. Phần lớn các biến cố xuất huyết dẫn đến tử vong có liên quan đến khối u. Không có báo cáo về sự mất cân bằng trên đường hô hấp hoặc xuất huyết gây tử vong hay xuất huyết trong não.

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 nintedanib cho những bệnh nhân này.

Đã có báo cáo hậu mại về những biến cố xuất huyết không nghiêm trọng và nghiêm trọng, một số trong đó dẫn đến tử vong. Các báo cáo này bao gồm cả những bệnh nhân đang sử dụng hoặc không sử dụng liệu pháp chống đông hoặc các thuốc khác có khả năng gây xuất huyết. Trong trường hợp xuất huyết, nên xem xét đến việc điều chỉnh liều, tạm ngừng thuốc hoặc dừng sử dụng thuốc dựa trên đánh giá lâm sàng (xem mục *Liều dùng, cách dùng*). Các biến cố xuất huyết trong giai đoạn hậu mại bao gồm nhưng không giới hạn trên hệ tiêu hóa, hệ hô hấp và các cơ quan thuộc hệ thống thần kinh trung ương, với tần suất cao nhất trên hệ hô hấp.

https://trungtamthuoc.com/

- *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 nintedanib. 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 nintedanib.
- *Điều trị chống đông máu*

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

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Ức chế VEGFR có thể kèm theo tăng nguy cơ chảy máu.

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 đưa vào các nghiên cứu lâm sàng. 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 (bao gồm cả những bệnh nhân đang sử dụng hoặc không sử dụng liệu pháp chống đông hoặc các thuốc khác có khả năng gây xuất huyết). Do đó, chỉ nên dùng nintedanib cho những bệnh nhân này khi lợi ích tiên lượng vượt trội nguy cơ tiềm tàng.

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

Đối với điều trị NSCLC:

https://trungtamthuoc.com/

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 khỏi thử nghiệm nghiên cứu. Tuy nhiên, đã có thấy sự tăng tần suất các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch trên bệnh nhân xơ phổi vô căn (IPF) khi dùng đơn trị liệu với nintedanib. 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 IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Bệnh nhân có tiền sử gần đây bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch được báo cáo không thường xuyên (nintedanib 2,5% so với 0,7% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu INPULSIS; nintedanib 0,9% so với 0,9% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu INBUILD; nintedanib 0,7% so với 0,7% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu SENSCIS). Trong nghiên cứu INPULSIS, tỉ lệ phần trăm bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cao hơn ở nhóm dùng nintedanib (1,6%) so với nhóm giả dược (0,5%), 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 dược. Trong nghiên cứu INBUILD, đã quan sát thấy nhồi máu cơ tim với tần suất thấp: nintedanib 0,9% so với 0,9% ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu SENSCIS, đã quan sát thấy nhồi máu cơ tim với tần suất thấp ở nhóm giả dược (0,7%) và không thấy ở nhóm dùng nintedanib.

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.

Phình động mạch và bóc tách động mạch

Việc sử dụng các chất ức chế con đường hình thành yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trên bệnh nhân bị hoặc không bị cao huyết áp có thể thúc đẩy việc hình thành phình động mạch và/hoặc bóc tách động mạch. Trước khi khởi trị với nintedanib, cần phải xem xét thận trọng trên bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ như cao huyết áp hoặc có tiền sử phình động mạch.

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

Đối với điều trị NSCLC:

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân được điều trị bằng nintedanib có sự gia tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch bao gồm thuyên tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu. Cần theo dõi chặt chẽ các biến cố thuyên tắc huyết khối trên những bệnh nhân này. Nên đặc biệt thận trọng trên những bệnh nhân có thêm những yếu tố nguy cơ của bệnh thuyên tắc huyết khối. Nên ngừng dùng nintedanib ở bệnh nhân có phản ứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch gây đe dọa tính mạng.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

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

Thủng đường tiêu hóa

Đối với điều trị NSCLC:

Tần suất thủng đường tiêu hóa là như nhau giữa các nhóm điều trị trong thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên dựa trên cơ chế tác dụng, bệnh nhân điều trị với nintedanib có thể bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa. Các trường hợp thủng đường tiêu hóa, một số tử vong, đã được báo cáo trong giai đoạn hậu mại. 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 nintedanib ít nhất 4 tuần sau cuộc phẫu thuật lớn. Nên ngừng điều trị nintedanib vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

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

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa là 0,3% ở cả 2 nhóm điều trị. Dựa trên cơ chế tác dụng của nintedanib, bệnh nhân có thể bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa. Các trường hợp thủng đường tiêu hóa và viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, một số tử vong, đã được báo cáo trong giai đoạn hậu mại. Cần đặc biệt thận trọng khi điều trị bệnh nhân có phẫu thuật bụng trước đây hoặc có tiền sử trước đây loét đường tiêu hóa, bệnh túi thừa hoặc dùng đồng thời với thuốc corticosteroid hoặc thuốc NSAIDs. Chỉ nên bắt đầu dùng nintedanib ít nhất 4 tuần sau cuộc phẫu thuật bụng. Nên ngừng điều trị nintedanib vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa hoặc viêm đại tràng thiếu máu cục bộ. Trong trường hợp ngoại lệ, có thể dùng lại

https://trungtamthuoc.com/

nintedanib sau khi viêm đại tràng thiếu máu cục bộ đã được quyết hoàn toàn và tình trạng bệnh nhân cùng với các yếu tố nguy cơ khác được đánh giá thận trọng.

Protein niệu trong khoảng thận hư

Đối với điều trị NSCLC:

Rất hiếm trường hợp protein niệu trong khoảng thận hư được báo cáo hậu mại. Các xét nghiệm mô học trong các trường hợp riêng lẻ nhất quán với bệnh vi mạch cầu thận có hoặc không có huyết khối thận. Đã quan sát thấy các triệu chứng đảo ngược sau khi ngừng sử dụng nintedanib. Nên xem xét ngừng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng thận hư.

Protein niệu trong khoảng thận hư và huyết khối vi mạch

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Rất hiếm trường hợp protein niệu trong khoảng thận hư được báo cáo hậu mại. Các xét nghiệm mô học trong các trường hợp riêng lẻ nhất quán với bệnh vi mạch cầu thận có hoặc không có huyết khối thận. Đã quan sát thấy các triệu chứng đảo ngược sau khi ngừng sử dụng nintedanib, một số trường hợp còn sót lại protein niệu. Nên xem xét ngừng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng thận hư.

Các chất ức chế con đường yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có liên quan đến huyết khối vi mạch bao gồm rất hiếm báo cáo của nintedanib. Nếu các xét nghiệm hoặc dấu hiệu lâm sàng liên quan đến huyết khối vi mạch xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị với nintedanib, nên dừng điều trị và thực hiện việc đánh giá kỹ lưỡng cho biến cố huyết khối vi mạch.

Cao huyết áp

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Sử dụng nintedanib có thể gây tăng huyết áp. Nên đo huyết áp định kỳ hoặc khi có chỉ định lâm sàng.

Tăng huyết áp động mạch phổi

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Các dữ liệu sử dụng nintedanib trên bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi còn hạn chế. Những bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi có ý nghĩa (chỉ số tim ≤ 2 L/phút/m^2, hoặc dùng

https://trungtamthuoc.com/

epoprostenol/treprostinil theo đường tiêm, hoặc suy tim phải có ý nghĩa) đã bị loại khỏi các nghiên cứu INBUILD và SENSIS.

Không nên sử dụng nintedanib trên những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi nặng. Khuyến cáo theo dõi sát sao những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi mức độ nhẹ đến trung bình.

Hội chứng bệnh não sau có hồi phục (Posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES)

Rất hiếm trường hợp bị hội chứng bệnh não sau có hồi phục đã được báo cáo hậu mại.

Hội chứng bệnh não sau có hồi phục là một rối loạn thần kinh có thể được biểu hiện bằng đau đầu, rối loạn thị trường, co giật, hôn mê, lú lẫn và các rối loạn thần kinh khác. Cũng có thể xuất hiện tăng huyết áp nhẹ đến nghiêm trọng. Cần thiết phải chụp cộng hưởng từ để xác nhận chẩn đoán PRES. Nếu nghi ngờ PRES, cần phải ngưng điều trị với nintedanib. Chưa biết được sự an toàn của việc dùng lại nintedanib trên bệnh nhân trước đó đã bị PRES.

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 nintedanib chỉ nên được bắt đầu hoặc – trong trường hợp ngừng do phẫu thuật – dùng lại dựa trên đánh giá lâm sàng về việc lành vết thương thỏa đáng.

Phối hợp cùng pirfenidone

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Trong một nghiên cứu chuyên về dược động học, việc sử dụng đồng thời nintedanib với pirfenidone đã được nghiên cứu trên bệnh nhân xơ phổi vô căn. Dựa trên các kết quả này, không thấy có bằng chứng cho thấy mối liên quan về tương tác dược động học thuốc – thuốc giữa nintedanib và pirfenidone khi dùng phối hợp (xem mục *Đặc tính dược động học*). Dựa vào hồ sơ về tính an toàn tương tự nhau của các thuốc, tác dụng không mong muốn, bao gồm biến cố trên đường tiêu hóa và gan có thể nặng thêm. Chưa thiết lập được cân cân lợi ích – nguy cơ trong việc sử dụng phối hợp với pirfenidone.

Ảnh hưởng trên khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không quan sát thấy bằng chứng cho thấy nintedanib kéo dài khoảng QT (xem mục *Đặc tính dược lực học*). Do một số chất ức chế tyrosine kinase khác đã được

https://trungtamthuoc.com/

biết là có ảnh hưởng lên khoảng QT, nên thận trọng khi dùng nintedanib cho những bệnh nhân có khả năng xuất hiện khoảng QT kéo dài.

Phản ứng dị ứng

Viên nang mềm nintedanib có chứa lecithin đậu nành. Những sản phẩm có nguồn gốc từ đậu nành được biết là nguyên nhân gây ra phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ trên người dị ứng đậu nành. Bệnh nhân đã biết là dị ứng với protein lạc (đậu phộng) có khả năng cao có phản ứng nặng với chế phẩm chứa 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.

Hướng dẫn sử dụng/cách xử trí

Không được mở hay nghiền nát viên nang thuốc. Nếu tiếp xúc với thành phần chứa trong viên nang thuốc, phải rửa sạch tay ngay lập tức.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai / Các biện pháp tránh thai

Nintedanib có thể gây hại cho bào thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn tránh mang thai trong quá trình điều trị với nintedanib và sử dụng những biện pháp tránh thai có hiệu quả cao ngay khi bắt đầu điều trị và tiếp tục ít nhất 3 tháng sau khi dùng liều nintedanib cuối cùng. Nintedanib không ảnh hưởng đến nồng độ ethinylestradiol và levonorgestrel trong huyết tương (xem mục *Đặc tính dược động học*). Hiệu quả của thuốc tránh thai hormon đường uống có thể bị giảm do bệnh nhân nôn và/hoặc tiêu chảy hoặc do các tình trạng của bệnh nhân làm ảnh hưởng đến hấp thu. Nên tư vấn cho bệnh nhân nữ đang sử dụng thuốc tránh thai hormon đường uống khi gặp các tình trạng trên thì phải sử dụng các biện pháp tránh thai thay thế có hiệu quả cao.

Thai kỳ

Không có thông tin về việc sử dụng nintedanib ở phụ nữ có thai, nhưng các nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật đã cho thấy độc tính của hoạt chất này trên khả năng sinh sản. Do nintedanib

https://trungtamthuoc.com/

cũng có thể gây hại lên thai ở người, không được dùng thuốc này trong khi mang thai (xem mục *Chống chỉ định*) và phải xét nghiệm thử thai ít nhất là trước khi điều trị với nintedanib và trong suốt quá trình điều trị khi cần thiết.

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 nintedanib.

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

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 (≤ 0,5% liều dùng) được bài tiết trong sữa của chuột mẹ.

Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ. Vì vậy, nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với nintedanib.

Khả năng sinh sản

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. Không có dữ liệu trên người hay động vật về ảnh hưởng tiềm tàng của nintedanib lên khả năng sinh sản của giống cái.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

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 trường diễn và trường diễn, 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 150mg hai lần mỗi ngày.

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

Nintedanib có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyên bệnh nhân phải thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc trong khi điều trị với nintedanib.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

P-glycoprotein (P-gp)

https://trungtamthuoc.com/

Nintedanib là một chất nền của P-gp (xem mục *Đặc 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 nintedanib, các chất ức chế mạnh P-gp (như ketoconazol, erythromycin hoặc cycloporin) 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 với nintedanib để kiểm soát các tác dụng phụ (xem mục *Liều dùng, 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 nintedanib.

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

Sử dụng đồng thời nintedanib với thuốc tránh thai hormon đường uống không làm thay đổi dược động học của các thuốc tránh thai tới mức độ có ý nghĩa (xem mục *Đặc tính dược động học*).

Đối với điều trị NSCLC:

Việc dùng nintedanib cùng với docetaxel (75 mg/m^2) không làm thay đổi dược động học của cả hai thuốc đến một mức độ có ý nghĩa.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Sử dụng đồng thời nintedanib với bosentan không làm thay đổi dược động học của nintedanib.

Tương kỵ

Không áp dụng.

https://trungtamthuoc.com/

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA 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 và dựa trên các dữ liệu quan sát được trong giai đoạn hậu mại của nintedanib. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất đặc trưng cho nintedanib là tiêu chảy, tăng các giá trị enzym 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). Để quản lý các phản ứng bất lợi chọn lọc, xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Thông tin về các phản ứng bất lợi chọn lọc ghi nhận từ thử nghiệm LUME-Lung được mô tả dưới đây.

Danh sách các tác dụng không mong muốn

Bảng 3 tóm tắt tần suất của những biến cố ngoại ý đã được báo cáo trong thử nghiệm then chốt LUME-Lung 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có ung thư biểu mô tuyến theo mô học (n=320) hoặc ghi nhận từ hậu mại.

Những thuật ngữ sau đây dùng để phân loại các tác dụng phụ theo tần suất gặp phải: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10), không phổ biến (≥ 1/1.000 và < 1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến < 1/1.000), 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.

Bảng 3: Tóm tắt các tác dụng phụ phân loại theo tần suất

Hệ cơ quan	**Rất phổ biến (≥ 1/10)**	**Phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10)**	**Không phổ biến (≥ 1/1000 đến < 1/100)**	**Chưa biết**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Sốt giảm bạch cầu trung tính Áp-xe Nhiễm trùng huyết		

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính (bao gồm sốt giảm bạch cầu trung tính)	Giảm tiểu cầu		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm ngon miệng Mất cân bằng điện giải	Mất nước Giảm cân		
Rối loạn hệ thần kinh	Rối loạn thần kinh ngoại vi	Đau đầu [1]		Hội chứng bệnh não sau có hồi phục
Rối loạn tim mạch			Nhồi máu cơ tim (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)	
Rối loạn mạch máu	Xuất huyết [1] (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [3] Tăng huyết áp		Phình động mạch và bóc tách động mạch
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy Nôn Buồn nôn Đau bụng		Thủng đường tiêu hóa [1] Viêm tụy [2]	Viêm đại tràng
Rối loạn gan mật	Tăng alanine aminotransferase (ALT), Tăng aspartate aminotransferase (AST),	Tăng bilirubin máu, Tăng gamma-glutamyl-transferase	Tổn thương gan do thuốc	

https://trungtamthuoc.com/

	Tăng alkaline phosphate máu (ALKP)			
Các rối loạn trên da và mô dưới da	Viêm niêm mạc, (bao gồm viêm miệng) Nổi mẩn da Rụng tóc [1]	Ngứa		
Rối loạn trên thận và tiết niệu		Protein niệu [1]	Suy thận (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)	

[1] Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất không tăng trên những bệnh nhân điều trị với nintedanib phối hợp với docetaxel so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược phối hợp với docetaxel

[2] 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.

[3] Các ca thuyên tắc mạch phổi đã được báo cáo

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Tiêu chảy

Tiêu chảy xảy ra ở 43,4% (≥ 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 đừng 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 enzym 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 ≥ 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

https://trungtamthuoc.com/

biện pháp thích hợp và chỉ cần thiết dừng 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 enzym 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 dược. 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 dược và 19,1% bệnh nhân điều trị với nintedanib.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng 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 enzym gan.

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

https://trungtamthuoc.com/

Danh sách các tác dụng không mong muốn

Bảng 4 cung cấp tóm tắt các tác dụng không mong muốn phân loại theo hệ cơ quan và tần suất theo quy ước sau: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10), không phổ biến (≥ 1/1.000 và < 1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa biết tần suất (không thể đánh giá dựa trên những dữ liệu có sẵn).

Bảng 4. Tóm tắt các tác dụng phụ phân loại theo tần suất

	Tần suất		
Hệ cơ quan theo thuật ngữ ưu tiên	**IPF**	**Các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển**	**SSc-ILD**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Giảm tiểu cầu	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Giảm cân	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Giảm ngon miệng	Phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến
Mất nước	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Rối loạn tim mạch			
Nhồi máu cơ tim	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Rối loạn mạch máu			
Xuất huyết (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tăng huyết áp	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Phình động mạch và bóc tách động mạch	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết
Rối loạn tiêu hóa			
Tiêu chảy	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Buồn nôn	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Đau bụng	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến

https://trungtamthuoc.com/

Nôn	Phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Viêm tụy	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Viêm ruột	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn gan mật			
Tổn thương gan do thuốc	Không phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến
Tăng enzym gan	Rất phổ biến	Rất phổ biến	Rất phổ biến
Tăng Alanine aminotransferase	Phổ biến	Rất phổ biến	Phổ biến
Tăng Aspartate aminotransferase	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tăng Gamma glutamyl transferase	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Tăng bilirubin máu	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Tăng alkaline phosphatase máu	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Các rối loạn trên da và mô dưới da			
Mẩn da	Phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến
Ngứa	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Rụng tóc	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Rối loạn trên thận và tiết niệu			
Suy thận (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)	Chưa biết	Chưa biết	Không phổ biến
Protein niệu	Không phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Rối loạn hệ thần kinh			
Đau đầu	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Hội chứng bệnh não sau có hồi phục	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc: .

https://trungtamthuoc.com/

Tiêu chảy

Trong các thử nghiệm lâm sàng (xem mục *Đặc tính dược lực học*), tiêu chảy là tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất. Trên phần lớn bệnh nhân, tác dụng phụ này ở mức độ nhẹ đến trung bình. Hơn 2/3 số bệnh nhân được báo cáo là xuất hiện tiêu chảy trong vòng 3 tháng điều trị đầu tiên. Ở phần lớn bệnh nhân, tác dụng không mong muốn này được kiểm soát bằng liệu pháp điều trị tiêu chảy, giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Tổng quan về tác dụng không mong muốn tiêu chảy đã được báo cáo được liệt kê trong bảng 5.

Bảng 5. Tiêu chảy báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng trong 52 tuần

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Giả dược	Nintedanib	Giả dược	Nintedanib	Giả dược	Nintedanib
Tiêu chảy	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Tiêu chảy nặng	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Tiêu chảy dẫn tới giảm liều nintedanib	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Tiêu chảy dẫn tới ngừng dùng nintedanib	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Tăng enzym gan

Trong các nghiên cứu INPULSIS, tăng enzym gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) được báo cáo ở 13,6% bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 2,6% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu INBUILD, tăng enzym gan được báo cáo ở 22,6% bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 5,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu SENSCIS, tăng enzym gan được báo cáo ở 13,2% bệnh nhân điều trị với nintedanib so với 3,1% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Tăng enzym 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 enzym gan, xin xem lần lượt trong mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và mục *Liều dùng, cách dùng*.

Xuất huyết

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

https://trungtamthuoc.com/

dùng giả dược 7,8% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng nintedanib 11,1% so với nhóm dùng giả dược 12,7% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng nintedanib 11,1% so với nhóm dùng giả dược 8,3% trong nghiên cứu SENSCIS). Chảy máu cam không nghiêm trọng là biến cố xuất huyết được báo cáo thường xuyên nhất. Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng xảy ra với tần suất thấp ở cả 2 nhóm điều trị (nhóm dùng nintedanib 1,3% so với nhóm dùng giả dược 1,4% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng nintedanib 0,9% so với nhóm dùng giả dược 1,5% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng nintedanib 1,4% so với nhóm dùng giả dược 0,7% trong nghiên cứu SENSCIS). Các biến cố xuất huyết trong giai đoạn hậu mại bao gồm nhưng không giới hạn trên hệ tiêu hóa, hệ hô hấp và các cơ quan thuộc hệ thống thần kinh trung ương, với tần suất cao nhất trên hệ tiêu hóa (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Protein niệu

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tần suất bệnh nhân bị protein niệu thấp và tương tự giữa các nhóm điều trị (nhóm dùng nintedanib 0,8% so với nhóm dùng giả dược 0,5% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng nintedanib 1,5% so với nhóm dùng giả dược 1,8% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng nintedanib 1,0% so với nhóm dùng giả dược 0,0% trong nghiên cứu SENSCIS). Hội chứng thận hư không được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng. Rất hiếm trường hợp protein niệu trong khoảng thận hư có kèm hoặc không kèm theo suy chức năng thận được báo cáo hậu mại. Các xét nghiệm mô học trong các trường hợp riêng lẻ nhất quán với bệnh vi mạch cầu thận có hoặc không có huyết khối thận. Đã quan sát thấy các triệu chứng đảo ngược sau khi ngừng sử dụng nintedanib, một số trường hợp còn sót lại protein niệu. Nên xem xét ngừng điều trị ở những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của hội chứng thận hư (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc hoặc điều trị đặc hiệu khi bị quá liều nintedanib. 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. Biến cố bất lợi quan sát được đều phù hợp với hồ sơ về tính an toàn đã được biết đến của nintedanib;

https://trungtamthuoc.com/

nghĩa là tăng các enzym gan và các triệu chứng tiêu hóa. Cả hai bệnh nhân đều hồi phục khỏi những phản ứng bất lợi này.

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

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

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 LỰC HỌC

Nhóm thuốc điều trị: Chất chống ung thư – Chất ức chế Tyrosine kinase

Mã ATC: L01XE09

Cơ chế tác dụng

Đối với điều trị NSCLC:

Nintedanib là một chất ức chế angiokinase 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 lympho bào (Lck) và tyrosine-protein kinase Src (Src) của gen khởi thủy gây ung thư cũng bị ức chế.

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

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). Ngoài ra, nintedanib cũng ức chế Lck, Lyn, Src và CSF1R kinase. Nintedanib gắn kết cạnh tranh vào ổ gắn kết adenosine triphosphate (ATP) của các kinase này và ngăn chặn việc truyền các dòng thác tín hiệu

https://trungtamthuoc.com/

nội bào mà đã được chứng minh có liên quan tới bệnh sinh của tái cấu trúc mô sợi trong các bệnh phổi mô kẽ.

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 dị chủng 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 ≥ 200mg. 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 được 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, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Trong các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào người, nintedanib cho thấy có tính ức chế các quá trình được coi là liên quan đến sự khởi phát của bệnh sinh xơ hóa, sự giải phóng của các chất trung gian thúc đẩy sinh sợi từ tế bào bạch cầu đơn nhân nội mô mạch máu và sự phân cực của đại thực bào với các đại thực bào thay thế đã được hoạt hóa. Nintedanib đã được chứng minh là ức chế các tiến trình cơ bản trong xơ hóa cơ quan, ức chế sự tăng trưởng và di trú của các nguyên bào sợi, sự biến đổi thành các dạng nguyên bào sợi cơ hoạt hóa và sự tích tụ của cấu trúc nền ngoại bào. Trong các nghiên cứu trên động vật trên đa mô hình IPF, SSc-ILD, RA-ILD và các tình trạng xơ hóa cơ quan, nintedanib cho thấy có tác dụng kháng viêm và chống xơ hóa trên phổi, da, tim, thận và gan.

https://trungtamthuoc.com/

Nintedanib cũng thể hiện hoạt tính trên mạch máu. Nó làm giảm hiện tượng theo chương trình của tế bào nội mô biểu bì vi mạch và giảm bớt tình trạng tái cấu trúc mạch máu ở phổi bằng cách làm giảm sự tăng trưởng các tế bào cơ trơn mạch máu, độ dày các thành mạch phổi và tỉ lệ phần trăm các mạch phổi bị tắc nghẽn.

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 100mg 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).

Trong một nghiên cứu *in vitro*, khi trộn viên nang nintedanib với một lượng nhỏ sốt táo hoặc bánh pubdding sô cô la trong 15 phút không gây ra bất kỳ ảnh hưởng nào tới chất lượng dược phẩm. Do đó, khi uống thuốc với thức ăn mềm không làm thay đổi hiệu quả lâm sàng nếu uống ngay lập tức.

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 (Vss: 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

https://trungtamthuoc.com/

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 enzym tham gia chủ yếu. Trong nghiên cứu ADME ở người, không thể phát hiện được chất chuyển hóa chính phụ thuộc vào CYP trong huyết tương. Trên *in vitro*, sự chuyển hóa phụ thuộc vào CYP chiếm khoảng 5% so với khoảng 25% qua phản ứng thủy phân liên kết ester.

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 thăm dò dược động học (PK) – tác dụng bất lợi, nồng độ nintedanib cao hơn có xu hướng gắn liền với tăng enzym 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, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

https://trungtamthuoc.com/

Các phân tích nồng độ - đáp ứng ở bệnh nhân xơ phổi vô căn, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển có kiểu hình tiến triển cho thấy mối quan hệ tương tự như hiệu quả tối đa giữa nồng độ và tốc độ suy giảm FVC hàng năm với EC50 khoảng 3 ng/mL (sai số chuẩn tương đối: 55%). Để so sánh, trung vị quan sát được của nồng độ đáy nintedanib với liều 150mg ngày 2 lần là khoảng 10 ng/mL.

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 hóa phổi vô căn, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống, bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển có kiểu hình tiến triển và bệnh nhân ung thư. Dựa trên các kết quả của phân tích dược động học quần thể (PopPK) và các nghiên cứu mô tả, nồng độ nintedanib không bị ảnh hưởng bởi giới tính (trọng lượng cơ thể đã hiệu chỉnh), suy thận nhẹ và trung bình (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin), di căn gan, thang điểm trạng thái theo ECOG, mức độ uống rượu, hoặc kiểu gen P-gp. Phân tích dược 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. $AUC_{\tau,ss}$ 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

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

Chủng tộc

https://trungtamthuoc.com/

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.

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 là 1,3 – 3,7 đối với C_{max} và 1,2 – 3,8 đối với AUC). Ở người tình nguyện suy gan trung bình (Child Pugh B), 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 pirfenidon

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Trong một nghiên cứu chuyên về dược động học, việc sử dụng đồng thời nintedanib với pirfenidone đã được nghiên cứu trên bệnh nhân xơ phổi vô căn. Nhóm 1 được dùng một liều đơn 150mg nintedanib trước và sau khi chuẩn độ tăng liều pirfenidone đến 801mg, 3 lần/ngày đến trạng thái ổn định. Nhóm 2 được dùng pirfenidone liều điều trị 801mg, 3 lần/ngày ở trạng thái ổn định và có dữ liệu dược động học trước và sau ít nhất 7 ngày dùng đồng thời với nintedanib 150mg, 2 lần/ngày. Ở nhóm 1, các tỉ số hiệu chỉnh trung bình (khoảng tin cậy 90%) lần lượt là 93% (57-151%) và 96% (70-131%) với C_{max} và AUC_{0-tz} của nintedanib (n=12). Ở nhóm 2, các tỉ số hiệu chỉnh trung bình (khoảng tin cậy 90%) lần lượt là 97% (86-110%) và 95% (86-106%) với $C_{max,ss}$ và $AUC_{\tau,ss}$ của pirfenidone (n=12). Dựa trên các kết quả này, không thấy có bằng chứng cho thấy mối liên quan về tương tác dược động học thuốc – thuốc giữa nintedanib và pirfenidone khi dùng phối hợp.

Sử dụng đồng thời với bosentan

Đối với điều trị IPF, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Trong một nghiên cứu dược động học được thiết kế chuyên biệt, điều trị đồng thời nintedanib với bosentan đã được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các đối tượng tham gia nghiên

https://trungtamthuoc.com/

cứu được dùng 1 liều đơn nintedanib 150mg trước và sau khi dùng liều đa 125mg bosentan 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định. Các tỉ số hiệu chỉnh trung bình nhân (khoảng tin cậy (CI) 90%) đối với C_{max} và AUC_{0-t} của nintedanib lần lượt là 103% (86-124%) và 99% (91-107%) (n=13), cho thấy dùng đồng thời nintedanib với bosentan không làm thay đổi dược động học của nintedanib.

Sử dụng đồng thời với thuốc tránh thai hormone đường uống

Trong một nghiên cứu dược động học được thiết kế chuyên biệt, bệnh nhân nữ bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống được uống một liều đơn thuốc tránh thai phối hợp 30µg ethinylestradiol và 150µg levonorgestrel trước và sau khi uống nintedanib 150mg 2 lần/ngày trong ít nhất 10 ngày. Các tỉ số hiệu chỉnh trung bình nhân (khoảng tin cậy (CI) 90%) lần lượt là 117% (108-127%; C_{max}) và 101% (93-111%; AUC_{0-t}) đối với ethinylestradiol và 101% (90-113%; C_{max}) và 96% (91-102%; AUC_{0-t}) đối với levonorgestrel (n=15), cho thấy dùng đồng thời nintedanib không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ huyết tương của ethinylestradiol và levonorgestrel.

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, tương kỵ 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 06 vỉ x 10 viên nang kèm tờ hướng dẫn sử dụng

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo và tránh ánh sáng.

https://trungtamthuoc.com/

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ: Plot No.- 5 to 14, Pharmez, Near Village Matoda, Tal – Sanand, Dist.- Ahmedabad, Gujarat, India.