

THÔNG TIN KÊ TOA

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

*Ngày ... tháng ... năm in tài liệu. Tài liệu gồm 48 trang.
Thông tin chi tiết sản phẩm ở trang 1 - 48.*

Rx
OFEV®**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC****ĐỂ XA TẦM 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 chuối 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 thuôn, 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 thuôn, 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 cho bệnh nhân người lớn để điều trị bệnh xơ phổi vô căn (IPF).**OFEV®** 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 (xem phần *Nghiên cứu lâm sàng*).**OFEV®** 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, cách dùng****Liều dùng***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.

Liều khuyến cáo của nintedanib 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). 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 **OFEV®**.

Liều dùng 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 150 mg 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 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 ngừng điều trị bằng **OFEV®** 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 **OFEV®**. Nên chấm dứt vĩnh viễn điều trị với **OFEV®**, trừ khi phát hiện do nguyên nhân khác (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bảng 1: Khuyến cáo chỉnh liều cho **OFEV®** (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 \geq độ 2 hơn 7 ngày liên tiếp mặc dù điều trị chống tiêu chảy HOẶC Tiêu chảy \geq 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 \geq độ 2 VÀ/HOẶC Buồn nôn \geq 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 \geq 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 **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 hoặc 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, 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 **OFEV[®]** (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 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[®]**.

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 (150 mg 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 **OFEV[®]** 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 **OFEV[®]** 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)

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 tuổi: 72 tuổi, khoảng: 70-80 tuổi) (xem mục **Đặc tính dược lực học**). 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 trong lương cơ thể

Dựa trên phân tích dược động học quần thể (-PK), không cần chỉnh liều khởi trị của OFEV[®] (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 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 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 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. 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**).

Cách dùng

Viên nang OFEV[®] 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.

Chống chỉ định

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

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

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**Rối loạn tiêu hóa****Đối với điều trị NSCLS:**

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. 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 trị liệu với OFEV® (xem mục ***Liều dùng, 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 tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn điều trị với OFEV® (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 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 tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn điều trị với OFEV® (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 (xem mục ***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 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 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 OFEV® 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 bình thường (150 mg hai lần mỗi ngày). Nên ngừng sử dụng OFEV® 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 CTC/AE > 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 (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 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 **OFEV**[®] chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child Pugh C). Không khuyến cáo trị liệu **OFEV**[®] 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 men gan (ALT, AST, ALKP (alkalin 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 **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 dùng, cách dùng**). 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) bilirubin toàn phần \geq 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 dùng, cách dùng**).

Bệnh nhân có cân nặng thấp (< 65 kg), 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 cũng 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.

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 **OFEV**[®] 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 **OFEV**[®] ở những bệnh nhân này (xem mục **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 **OFEV[®]**, 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 men gan transaminase và nồng độ bilirubin trước khi khởi trị và trong suốt tháng đầu tiên dùng **OFEV[®]**. Sau đó bệnh nhân nên được theo dõi với khoảng thời gian đều đặn trong suốt hai tháng tiếp theo và sau đó kiểm tra định kỳ, ví dụ tại mỗi lần thăm khám bệnh nhân hoặc khi được chỉ định lâm sàng.

Trong phần lớn các trường hợp, việc tăng các men gan (ALT, AST, alkaline phosphatase huyết thanh (ALKP), gamma-glutamyl-transferase (GGT), (xem mục **Tác dụng không mong muốn**) và bilirubin được đảo ngược khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. 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 dùng liều bình thường trở lại (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 dùng, cách dùng**). 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.

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 cũng 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.

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 những 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/ Chỉnh liều**)

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, xem mục **Thử nghiệm lâm sàng**) với **OFEV[®]**, tần suất xuất huyết ở cả 2 nhóm điều trị là tương tự nhau (xem mục Tác dụng không mong muốn). 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 **OFEV[®]** 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 (với dữ liệu trong thử nghiệm lâm sàng, xem mục “*Điều trị chống đông máu*” bên dưới). 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.

- ***Di căn não***

- o ***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.

- o ***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 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 **OFEV[®]**. Từ kinh nghiệm hậu mại, xem mục “*Xuất huyết*” ở trên). 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 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 và 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, 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 **OFEV[®]** cho những bệnh nhân này khi lợi ích tiềm năng vượt trội nguy cơ tiềm tàng.

Các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch

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 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 (**OFEV**[®] 2,5% so với 0,7% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu INPULSIS; **OFEV**[®] 0,9% so với 0,9% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu INBUILD; **OFEV**[®] 0,7% so với 0,7% ở nhóm giả dược trong nghiên cứu SENSCIS). Trong nghiên cứu INPULSIS, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cao hơn ở nhóm dùng **OFEV**[®] (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 **OFEV**[®] và nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu INBUILD, đã quan sát thấy nhồi máu cơ tim với tần suất thấp: **OFEV**[®] 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 **OFEV**[®].

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 **OFEV**[®] 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 mạchĐối với điều trị NSCLC:

Bệnh nhân được điều trị bằng **OFEV**[®] 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 **OFEV**[®] 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 **OFEV**[®]. 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 hóaĐối 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 **OFEV**[®] 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 mãi. 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. Nên ngừng trị liệu **OFEV**[®] vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Thủng đường tiêu hóa và viêm đại tràng thiếu máu cục bộĐối 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 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 OFEV® ít nhất 4 tuần sau cuộc phẫu thuật bụng. Nên ngừng trị liệu OFEV® 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 OFEV® sau khi viêm đại tràng thiếu máu cục bộ đã được giải 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 OFEV®. 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 OFEV®, 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 OFEV® 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 OFEV® 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/m², hoặc dùng 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 OFEV® 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 nhẹ đến trung bình.

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- dùng lại dựa trên đánh giá lâm sàng về việc lành vết thương thoả đáng.

Phối hợp cùng với 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 cán 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 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

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 OFEV® 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 (xem mục **Độc tính**). Phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn tránh mang thai trong quá trình điều trị với OFEV® 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 OFEV® cuối cùng. Nintedanib không ảnh hưởng đến nồng độ ethinylestradiol và levonorgestrel trong huyết tương (xem mục **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 OFEV® 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 (xem mục **Độc tính**). Do nintedanib 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 OFEV® 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 OFEV®.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng OFEV®, 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 ($\leq 0,5\%$ 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®.

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 (xem mục **Độc tính**). 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 (xem mục **Độc tính**). 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 150 mg hai lần mỗi ngày (xem mục **Độc tính**).

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

OFEV® 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 OFEV®.

Tương tác của thuốc

P-glycoprotein (P-gp)

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 OFEV®, các chất ức chế mạnh P-gp (như ketoconazole, erythromycin hoặc cyclosporine) 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 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 OFEV®.

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 hormone 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 /m²) 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 của thuốc

Không áp dụng

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 OFEV® 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 mãi của nintedanib. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất đặc trưng cho OFEV® 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). 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 mãi.

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.

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

Hệ cơ quan	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100 < 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000 < 1/100$)	Chưa biết
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Sốt giảm bạch cầu trung tính Áp-xe Nhiễm trùng huyết		
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		
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 hoá ¹ Viêm tụy ²	Viêm đại tràng

Rối loạn gan mật	Tăng alanine aminotransferase (ALT), Tăng aspartate aminotransferase (AST), Tăng alkaline phosphatase máu (ALKP)	Tăng bilirubin máu, Tăng Gamma-glutamyltransferase (GGT)	Tổn thương gan do thuốc
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 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 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 men gan.

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

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 ($\geq 1/10$), 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).

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

Hệ cơ quan theo thuật ngữ ưu tiên	Tần suất		
	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
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 men 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

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

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 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	OFEV®	Giả dược	OFEV®	Giả dược	OFEV®
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 OFEV®	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Tiêu chảy dẫn tới ngừng dùng OFEV®	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Tăng men gan

Trong các nghiên cứu INPULSIS, tăng men gan (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) được báo cáo ở 13,6 % bệnh nhân điều trị với OFEV® so với 2,6% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu INBUILD, tăng men gan được báo cáo ở 22,6% bệnh nhân điều trị với OFEV® so với 5,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu SENSCIS, tăng men gan được báo cáo ở 13,2% bệnh nhân điều trị với OFEV® so với 3,1% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. 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**.

Xuất huyết

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất bệnh nhân được điều trị với OFEV® bị xuất huyết hơi cao hơn hoặc tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (nhóm dùng OFEV® 10,3% so với nhóm dùng giả dược 7,8% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng OFEV® 11,1% so với nhóm dùng giả dược 12,7% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng OFEV® 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 2 nhóm điều trị (nhóm dùng OFEV® 1,3% so với nhóm dùng giả dược 1,4% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng OFEV® 0,9% so với nhóm dùng giả dược 1,5% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng OFEV® 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 OFEV® 0,8% so với nhóm dùng giả dược 0,5% trong nghiên cứu INPULSIS; nhóm dùng OFEV® 1,5% so với nhóm dùng giả dược 1,8% trong nghiên cứu INBUILD; nhóm dùng OFEV® 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 OFEV®, 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 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. Biến 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, 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 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 angiokinese 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, 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 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 ≥ 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, 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. 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 tỷ 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 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 (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.

Biến đổi sinh học

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 [14C], 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 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, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

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 OFEV 150mg ngày 2 lần là khoảng 10ng/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 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 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.

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, 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 OFEV® 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 Ofev 150mg, 2 lần/ngày. Ở nhóm 1, các tỷ 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 tỷ 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 OFEV® với bosentan đã được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được dùng 1 liều đơn OFEV® 150mg trước và sau khi dùng liều đa 125mg bosentan 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định. Các tỷ số hiệu chỉnh trung bình nhân (khoảng tin cậy (CI) 90%) đối với C_{max} và AUC_{0-tz} 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 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 tỷ 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-tz}) đối với ethinylestradiol và 101% (90%-113%; C_{max}) và 96% (91%-102%; AUC_{0-tz}) 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 - thuốcChuyển 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 sàngĐối với điều trị NSCLC:Hiệu quả trong thử nghiệm then chốt LUME-Lung 1 giai đoạn III

Hiệu quả và tính an toàn của OFEV® đã được nghiên cứu ở 1314 bệnh nhân có NSCLC tiến xa 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 OFEV® 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 bằng giữa các nhóm điều trị trong dân số chung và trong các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến. Trong dân số chung 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.

Gian 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 chung 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 chính là sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) được đánh giá bởi một Ủy ban đánh giá độc lập (IRC) dựa vào dân số theo chủ định điều trị (ITT) và kiểm tra bằng mô học. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) là tiêu chí phụ chủ yếu. Các kết quả khác về hiệu quả bao gồm đáp ứng khách quan, tỷ lệ kiểm soát bệnh, thay đổi kích thước khối u và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe.

Như thể hiện trong **Bảng 6**, việc bổ sung **OFEV[®]** 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 tiếp nối về 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 thêm toàn bộ trên dân số chung không đạt đến mức có ý nghĩa thống kê (HR 0,94; KTC 95%: 0,83 – 1,05). Đáng lưu ý là các phân tích định trước theo nhóm mô học cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS giữa các nhóm điều trị chỉ trong nhóm bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến. Việc dùng thêm **OFEV[®]** 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 có liên quan như là việc kiểm soát bệnh và thay đổi kích thước khối u.

Bảng 6: 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)
Sống thêm không 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 chênh (KTC 95%)+	1,56 (1,23; 1,98)		1,98 (1,41; 2,77)	
Giá trị p+	0,0002		<0,0001	
Đáp ứng khách quan [%]	3,4	1,9	4,3	3,5
Tỉ số chênh (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	
Sống thêm 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).

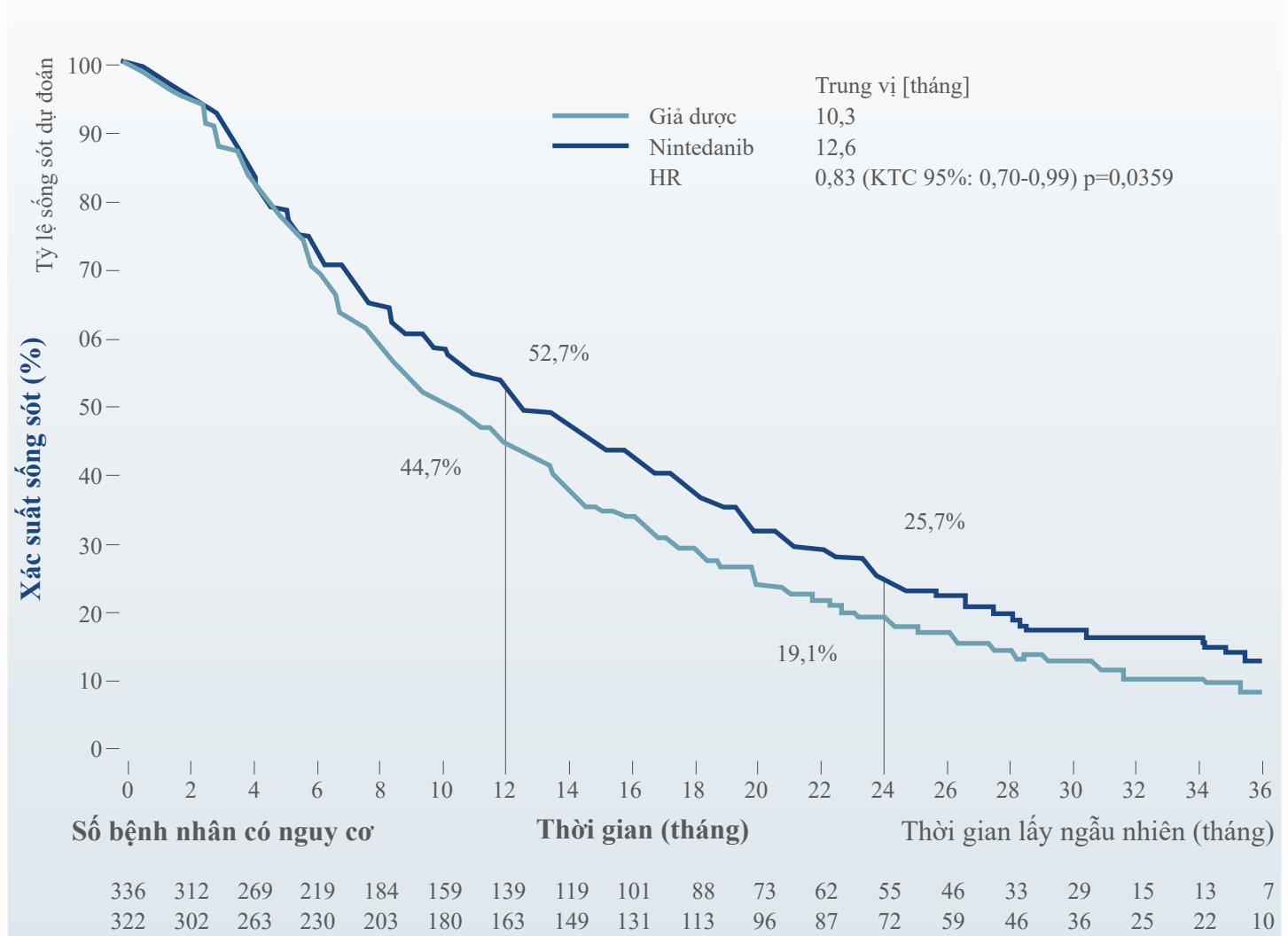
*** Phân tích OS dựa trên tổng số 1121 trường hợp tử vong trong toàn dân số

+ Tỉ số chênh 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 LUME-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 một 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 một. 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 hậu kiểm 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 một, 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 lúc chẩn đoán là nhỏ và cân bằng giữa 2 nhóm điều trị (giả dược: 54 bệnh nhân (16,1%); nintedanin: 50 bệnh nhân (15,5%)).

Tỷ số nguy hại đối với những bệnh nhân này cho 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 HR cho OS của toàn bộ bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến.

Xơ phổi vô căn (IPF):

Hiệu quả lâm sàng của OFEV® 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 dược, 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 dược hai lần mỗi ngày trong 52 tuần.

Tiêu chí đánh giá chính chính là tốc độ suy giảm dung tích sống gắng sức (FVC) hàng năm. Tiêu chí đánh giá phụ chủ yếu là sự thay đổi về tổng điểm đánh giá theo bộ câu hỏi về hô hấp Saint George (SGRQ) trong 52 tuần từ thời điểm ban đầu tới thời điểm có đợt kịch phát IPF đầu tiên.

Tốc độ suy giảm FVC hàng năm

Tốc độ suy giảm FVC hàng năm (tính bằng mL) giảm rõ rệt trên bệnh nhân dùng OFEV® so với bệnh nhân dùng giả dược. Hiệu quả điều trị trong các thử nghiệm là đồng nhất. Xem **Bảng 7** kết quả riêng lẻ và kết quả gộp.

Bảng 7: Tốc độ suy giảm 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

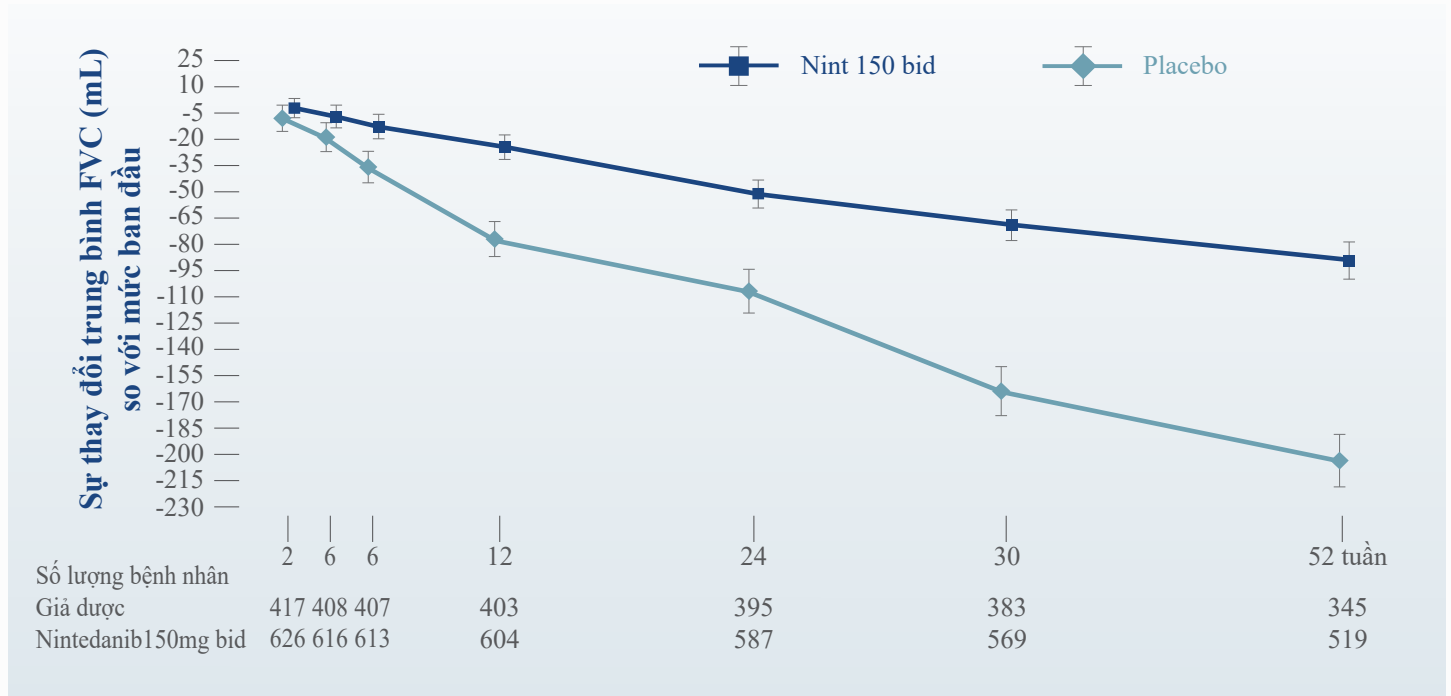
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 và INPULSIS-2 gộp	
	Giả dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày
Số lượng bệnh nhân được phân tích	204	309	219	329	423	638
Tỷ lệ (SE) giảm qua 52 tuần	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
So sánh với giả dược						
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 mô hình hồi quy hệ số ngẫu nhiên

Sự chắc chắn về hiệu quả của OFEV® trong giảm tốc độ suy giảm 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 OFEV® 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 và 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 % giảm tuyệt đối FVC theo giá trị dự đoán là không quá 5% (ngưỡng biểu hiện cho việc tăng nguy cơ tử vong trong bệnh IPF), cao hơn rõ rệt ở nhóm dùng **OFEV®** so với nhóm dùng giả dược. Quan sát thấy kết quả tương tự trong các phân tích sử dụng ngưỡng cũ là 10%. Xem **Bảng 8** kết quả riêng lẻ và kết quả gộp.

Bảng 8: 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 dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	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 dược						
Tỷ số chênh	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 dược						
Tỷ số chênh	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 % giảm tuyệt đối FVC theo giá trị dự đoán 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 (% giảm tuyệt đối FVC theo giá trị dự đoán \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 OFEV® so với dùng giả dược. Trong các phân tích gộp, tỷ số nguy hại HR là 0,60. Chỉ số này cho thấy nguy cơ tiến triển bệnh ở bệnh nhân điều trị bằng OFEV® giảm 40% so với dùng giả dược, xem **Bảng 9**.

Bảng 9: Tần suất bệnh nhân có % giảm tuyệt đối FVC theo giá trị dự đoán \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 dược	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	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 dược ¹						
Giá trị p ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Tỷ số nguy hại 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 biên).

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 dược có sự tăng tổng điểm SGRQ so với mức ban đầu so với bệnh nhân dùng OFEV[®] 150mg hai lần mỗi ngày. Mức giảm giá trị của HRQoL ở nhóm dùng OFEV[®] 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 OFEV[®] và nhóm dùng giả dược (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 dược (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 OFEV[®] 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 dược.

Thời gian xuất hiện đợt kịch phát IPF đầu tiên

Trong thử nghiệm INPULSIS-2, nguy cơ xuất hiện đợt kịch phát IPF đầu tiên qua 52 tuần giảm có ý nghĩa trên nhóm dùng OFEV[®] so với nhóm dùng giả dược, 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 OFEV[®] có số lượng nguy cơ xuất hiện đợt kịch phát IPF đầu tiên thấp hơn so với nhóm dùng giả dược. Xem các kết quả riêng lẻ và kết quả gộp ở **Bảng 10**.

Bảng 10: Thời gian xuất hiện đợt kịch phát 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 dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV® 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	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(%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
So với giả dược ¹						
Giá trị p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Tỷ số nguy hại 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 biên).

² Dựa trên Log-rank test.

³ Dựa trên mô hình hồi quy Cox.

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

Phân tích về sống thêm

Trong các phân tích gộp được định trước của các thử nghiệm INPULSIS về dữ liệu sống thêm, tổng số tử vong qua 52 tuần ở nhóm dùng OFEV® thấp hơn (5,5%) so với nhóm dùng giả dược (7,8%). Kết quả phân tích về thời gian tử vong cho thấy HR là 0,70 (KTC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399). Các kết quả của tất cả các kết cục về sống thêm (như tử vong khi đang điều trị và tử vong liên quan đến hô hấp) cho thấy sự khác biệt số học nhất quán có lợi hơn ở nhóm dùng OFEV® (xem **bảng 11**).

Bảng 11: 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 dược	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	OFEV [®] 150 mg hai lần mỗi ngày	Giả dược	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(%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
So với giả dược ¹						
Giá trị p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Tỷ số nguy hại ³		0,63		0,74		0,70
KTC 95%		(0,29; 136)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

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

² Dựa trên Log-rank test.

³ Dựa trên mô hình hồi quy Cox.

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 dược giai đoạn 2 với nhóm dùng OFEV[®] 150mg hai lần mỗi ngày đã cung cấp thêm bằng chứng về tính hiệu quả. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ sút giảm của FVC qua 52 tuần ở nhóm dùng OFEV[®] thấp hơn (-0,060 L/năm, N=84) so với nhóm dùng giả dược (-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 theo danh định (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 dược, chứng tỏ sự xấu đi về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và với nhóm dùng OFEV[®] là -0,66, chứng tỏ chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ổn định. Sự khác biệt trung bình ước tính của OFEV[®] so với giả dược là -6,12 (KTC 95%: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Số lượng bệnh nhân IPF có đợt kịch phát qua 52 tuần ở nhóm dùng OFEV[®] thấp hơn (2,3%, N=86) so với nhóm dùng giả dược (13,8%, N=87). Tỷ số nguy hại ước tính của nhóm dùng OFEV[®] so với giả dược là 0,16 (KTC 95% 0,04; 0,71; p=0,0054).

Điều trị lâu dài với OFEV[®] trên bệnh nhân IPF (INPULSIS-ON)

Một thử nghiệm mở rộng nhãn mở của OFEV[®] bao gồm 734 bệnh nhân IPF. Một số bệnh nhân được điều trị với OFEV[®] trong hơn 5 năm. Những bệnh nhân đã hoàn thành 52 tuần điều trị trong thử nghiệm INPULSIS được điều trị nhãn mở trong thử nghiệm INPULSIS-ON. Thời gian trung vị các bệnh nhân được điều trị bằng OFEV[®] trong cả thử nghiệm INPULSIS và INPULSIS-ON là 44,7 tháng (khoảng 11,9-68,3). Tốc độ suy giảm FVC hiệu chỉnh hàng năm trong 192 tuần là -135,1 (5,8) mL/năm ở tất cả bệnh nhân được điều trị và thống nhất với tốc độ suy giảm FVC

hiệu chỉnh hàng năm của bệnh nhân trong các thử nghiệm INPULSIS pha III (-113,6 mL/năm). Dữ liệu về biến cố bất lợi của **OFEV**[®] trong nghiên cứu INPULSIS-ON tương tự như trong thử nghiệm INPULSIS pha III.

Bệnh nhân IPF có suy giảm chức năng phổi tiến triển (INSTAGE)

Một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song trên 273 bệnh nhân IPF có suy giảm chức năng phổi tiến triển (DLCO < 35% giá trị dự đoán) trong 24 tuần nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của **OFEV**[®] khi phối hợp với sildenafil, so với dùng **OFEV**[®] đơn trị.

Tình trạng suy giảm FVC trên bệnh nhân dùng **OFEV**[®] đơn trị thống nhất với tình trạng suy giảm FVC trên bệnh nhân có bệnh ít tiến triển hơn và điều trị bằng **OFEV**[®] trong thử nghiệm INPULSIS pha III. Việc dùng thêm sildenafil với **OFEV**[®] không cho thấy lợi ích rõ rệt về mặt chất lượng cuộc sống so với chỉ dùng **OFEV**[®]. Tính an toàn và dung nạp của **OFEV**[®] trên bệnh nhân IPF có suy giảm chức năng phổi tiến triển thống nhất với thử nghiệm INPULSIS pha III. Đặc tính về biến cố bất lợi của việc phối hợp **OFEV**[®] và sildenafil phù hợp với dữ liệu về tính an toàn đã được thiết lập của mỗi thuốc, không tăng các biến cố bất lợi nghiêm trọng hoặc tử vong so với **OFEV**[®].

Các dữ liệu thu nhận thêm từ nghiên cứu pha IV INJOURNEY dùng **OFEV**[®] 150mg hai lần mỗi ngày cùng với pirfenidone:

Điều trị phối hợp **OFEV**[®] và pirfenidone đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm thăm dò nhân mở, ngẫu nhiên dùng **OFEV**[®] 150mg, 2 lần mỗi ngày cùng với pirfenidone (chuẩn liều đến 801mg, 3 lần/ngày) so với dùng **OFEV**[®] 150mg, 2 lần mỗi ngày trên 105 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên trong 12 tuần. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa từ thời gian bắt đầu điều trị tới tuần 12. Biến cố bất lợi trên hệ tiêu hóa thường xảy ra và phù hợp với dữ liệu về tính an toàn đã được thiết lập cho mỗi thuốc. Tiêu chảy, buồn nôn, nôn là những tác dụng không mong muốn xảy ra thường xuyên nhất đã được báo cáo, lần lượt trên 20 (37,7%) bệnh nhân điều trị phối hợp **OFEV**[®] với pirfenidone so với 16 (31,4%) bệnh nhân điều trị nintedanib đơn trị; 22 (41,5%) bệnh nhân điều trị phối hợp **OFEV**[®] với pirfenidone so với 6 (11,8%) bệnh nhân điều trị nintedanib đơn trị và 15 (28,3%) bệnh nhân điều trị phối hợp **OFEV**[®] với pirfenidone so với 6 (11,8%) bệnh nhân điều trị nintedanib đơn trị.

Các thay đổi giá trị trung bình tuyệt đối của FVC so với thời điểm ban đầu ở tuần 12 là -13,3 (17,4) mL ở bệnh nhân điều trị phối hợp nintedanib và pirfenidone (n=48) so với -40,9 (31,4) mL ở bệnh nhân chỉ điều trị với nintedanib (n=44).

Các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển

Hiệu quả lâm sàng của **OFEV**[®] đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân có các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển (ILDs) có kiểu hình tiến triển trong một thử nghiệm lâm sàng pha III mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng giả dược (INBUILD). Bệnh nhân IPF được loại khỏi nghiên cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển được chọn vào nghiên cứu nếu có xơ hóa phù hợp (>10% đặc tính xơ hóa) trong hình ảnh chụp CT độ phân giải cao (high resolution computed tomography – HRCT) và có sự hiện diện của các biểu hiện lâm sàng tiến triển. Tổng số 663 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 được dùng **OFEV**[®] 150mg 2 lần/ngày hoặc dùng giả dược trong ít nhất 52 tuần. Trung vị thời gian dùng **OFEV**[®] trong cả thử nghiệm là 17,4 tháng và thời gian trung bình dùng **OFEV**[®] trong cả thử nghiệm là 15,6 tháng. Sự phân bố ngẫu nhiên được phân tầng dựa trên kiểu xơ hóa trên hình ảnh HRCT được đánh giá bởi chuyên gia ở trung tâm. 412 bệnh nhân có hình ảnh HRCT với kiểu xơ hóa giống viêm phổi

kẽ thông thường (Usual interstitial pneumonia – UIP) và 215 bệnh nhân có các kiểu xơ hóa khác trên hình ảnh HRCT được phân ngẫu nhiên. Có 2 nhóm cùng được xác định để phân tích tiêu chí chính trong thử nghiệm này: tất cả bệnh nhân (dân số chung) và bệnh nhân có hình ảnh HRCT với kiểu xơ hóa giống viêm phổi kẽ thông thường (UIP). Các bệnh nhân có kiểu xơ hóa khác trên hình ảnh HRCT đại diện cho nhóm “bổ sung”.

Tiêu chí chính là tốc độ suy giảm dung tích sống gắng sức (FVC) hàng năm (tính theo mL) trong 52 tuần. Các tiêu chí phụ chủ yếu là thay đổi tuyệt đối so với thời điểm ban đầu trên tổng số điểm của bộ câu hỏi King’s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) ở tuần 52, thời gian xảy ra đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong trong 52 tuần, và thời gian đến khi tử vong trong 52 tuần.

Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 65,8 tuổi (độ lệch chuẩn 9,8, Min-Max 27-87) và tỷ lệ phần trăm FVC trung bình theo dự đoán là 69,0% (độ lệch chuẩn 15,6; Min-Max 42-137). Những chẩn đoán bệnh phổi kẽ nền ở các nhóm trong nghiên cứu bao gồm viêm phổi quá mẫn (26,1%), ILD do tự miễn (25,6%) viêm phổi mô kẽ vô căn không đặc hiệu (18,9%), viêm phổi mô kẽ vô căn không phân loại được (17,2%) và các loại ILD khác (12,2%).

Tốc độ suy giảm FVC hàng năm

Tốc độ suy giảm FVC (tính theo mL) hàng năm trong 52 tuần giảm rõ rệt tới 107,0 mL trên bệnh nhân dùng OFEV® so với bệnh nhân dùng giả dược (0) tương ứng với hiệu quả điều trị tương đối 57,0%.

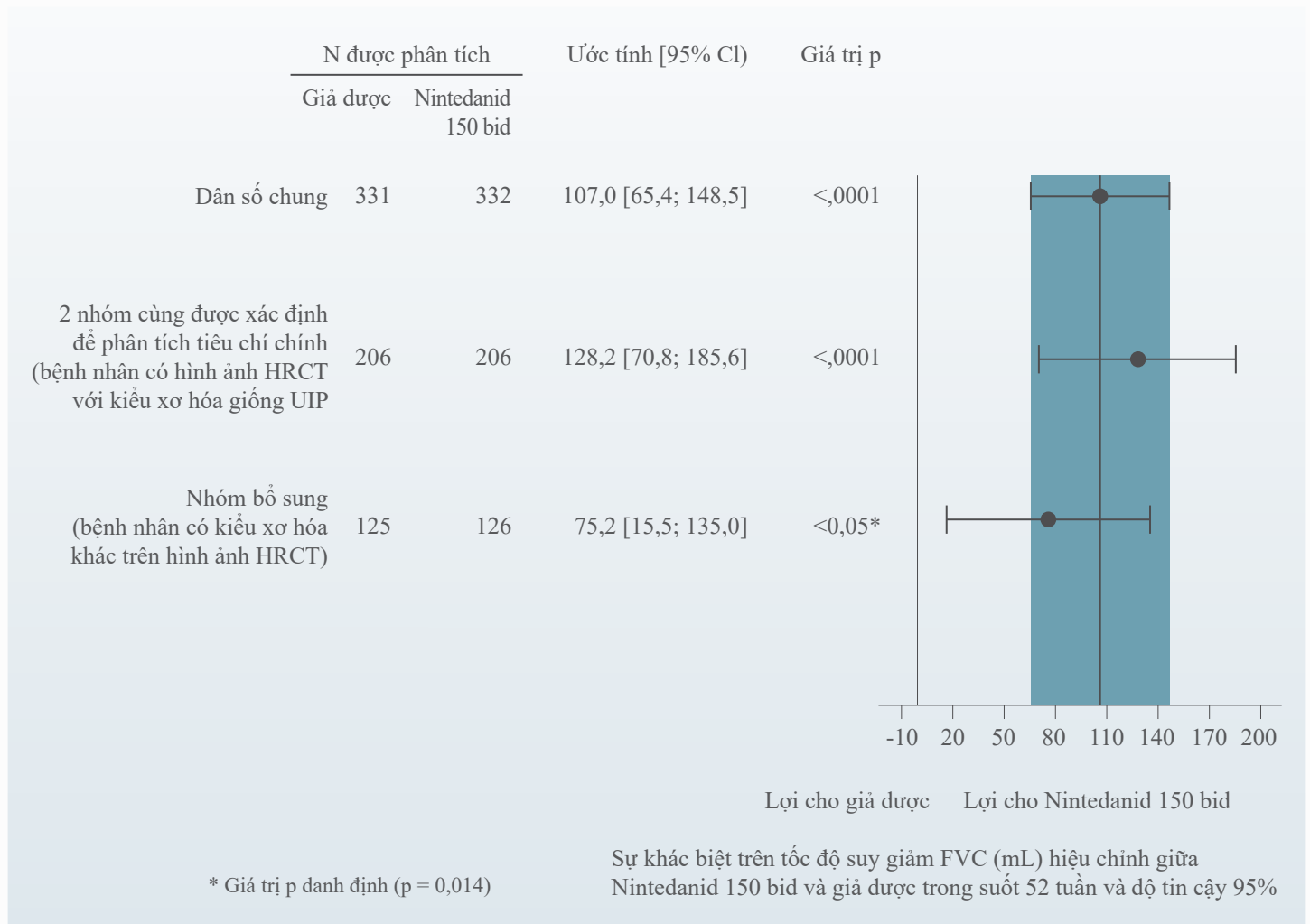
Bảng 12 Tốc độ suy giảm FVC (mL) hàng năm trong 52 tuần

	Giả dược	OFEV® 150 mg ngày 2 lần
Số bệnh nhân được phân tích	331	332
Tốc độ ¹ (SE) suy giảm sau 52 tuần	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
So sánh với giả dược		
Khác biệt ¹		107,0
Khoảng tin cậy 95%		(65,4, 148,5)
Giá trị p		< 0,0001

¹ Dựa trên hồi quy với hệ số ngẫu nhiên với hiệu quả theo nhóm cố định, hình ảnh HRCT, ảnh hưởng liên tục cố định về mặt thời gian, FVC [mL] ban đầu, và bao gồm các tương tác giữa điều trị với thời gian và mức ban đầu với thời gian

Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong nhóm cùng là phân tích tiêu chí chính của các bệnh nhân có hình ảnh HRCT với kiểu xơ hóa giống viêm phổi kẽ thông thường (Usual interstitial pneumonia – UIP): tốc độ suy giảm FVC hàng năm là -211,1mL/năm ở nhóm dùng giả dược (n=206) và -82,9 mL/năm ở nhóm dùng OFEV® (n=206). Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị là 128,2mL/năm (khoảng tin cậy 95%: 70,8; 185,6; p<0,0001). Hơn nữa hiệu quả điều trị nhất quán trên quần thể bổ sung ở bệnh nhân có kiểu xơ hóa khác trên hình ảnh HRCT. Tốc độ suy giảm FVC là 154,2mL/năm ở nhóm giả dược (n=125) và -79,0mL/năm ở nhóm bệnh nhân dùng OFEV® (n=126). Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị là 75,2mL/năm (khoảng tin cậy 95%: 15,5; 135,0) với giá trị p danh định < 0,05 (p=0,014) (**Hình 3**).

Hình 3 Biểu đồ forest của tốc độ suy giảm FVC (mL) hàng năm trong 52 tuần trên các quần thể bệnh nhân

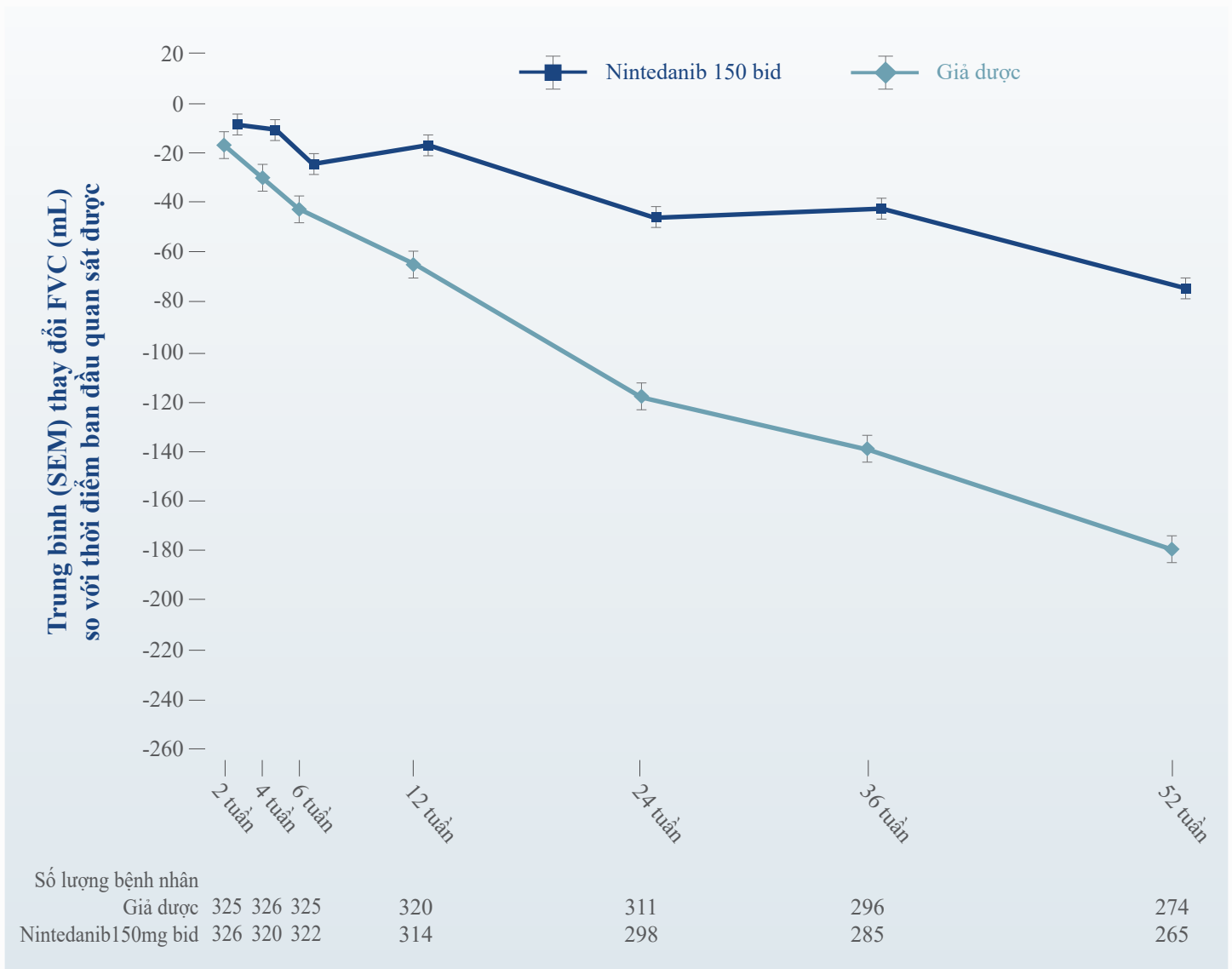


bid = 2 lần/ngày

Sự chắc chắn về hiệu quả của **OFEV®** trong việc giảm tốc độ suy giảm FVC hàng năm đã được khẳng định trong tất cả những phân tích độ nhạy đã định trước và các kết quả nhất quán được quan sát ở tất cả các phân nhóm đã định trước (ví dụ: giới tính, nhóm tuổi, chủng tộc, % FVC theo giá trị dự đoán tại thời điểm ban đầu và chẩn đoán đầu tiên bệnh phổi kẽ nền ở các nhóm)

Hình 4 cho thấy quá trình thay đổi của FVC từ mức ban đầu theo thời gian ở các nhóm điều trị

Hình 4 Sự thay đổi trung bình FVC (mL) so với mức ban đầu trong 52 tuần



bid = 2 lần/ngày

Hơn nữa, các tác dụng có lợi của **OFEV[®]** cũng được quan sát thấy trên trung bình đã hiệu chỉnh của thay đổi tuyệt đối % FVC theo dự đoán ở tuần 52 so với ban đầu. Trung bình đã hiệu chỉnh của thay đổi tuyệt đối % FVC dự đoán ở tuần 52 so với ban đầu ở nhóm dùng nintedanib (-2,62%) thấp hơn nhóm giả dược (-5,86%)

Mức khác biệt trung bình đã hiệu chỉnh giữa các nhóm điều trị là 3,24 (khoảng tin cậy 95%: 2,09, 4,40, giá trị p danh định < 0,0001).

Phân tích trên bệnh nhân có đáp ứng về FVC

Tỷ lệ các bệnh nhân đáp ứng FVC, được xác định là những bệnh nhân có giảm tương đối % FVC theo giá trị dự đoán không quá 5% , cao hơn ở nhóm dùng **OFEV[®]** so với nhóm giả dược. Các kết quả tương tự cũng được quan sát thấy trong các phân tích sử dụng ngưỡng 10% (**Bảng 13**),

Bảng 13 Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng FVC ở tuần 52 trong nghiên cứu INBUILD

	Giả dược	OFEV® 150 mg ngày 2 lần
Số bệnh nhân được phân tích	331	332
Ngưỡng 5%		
Số (%) bệnh nhân đáp ứng FVC1	104 (31,4)	158 (47,6)
So sánh với giả dược		
Tỷ số chênh ²		2,01
Khoảng tin cậy 95%		(1,46; 2,76)
Giá trị p danh định		< 0,0001
Ngưỡng 10%		
Số (%) bệnh nhân đáp ứng FVC1	169 (51,1)	197 (59,3)
So sánh với giả dược		
Tỷ số chênh ²		1,42
Khoảng tin cậy 95%		(1,04; 1,94)
Giá trị p danh định		0,0268

1 Bệnh nhân đáp ứng là những bệnh nhân không có mức giảm tương đối %FVC dự đoán lớn hơn 5% hoặc 10%, tùy thuộc vào ngưỡng và có đánh giá FVC ở tuần 52 (những bệnh nhân không có dữ liệu ở tuần 52 được coi là không đáp ứng)

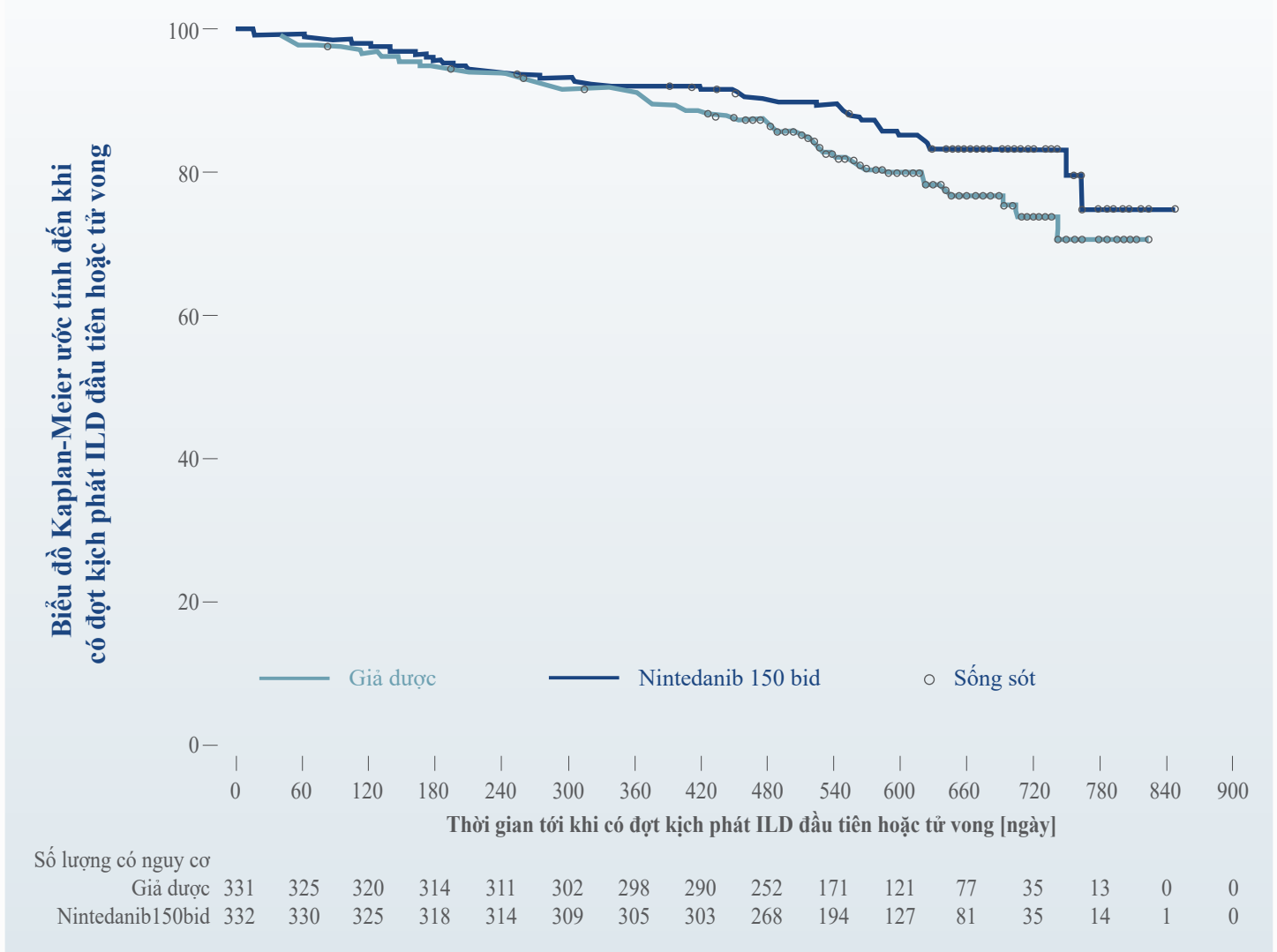
2 Dựa vào mô hình hồi quy logistic với hiệp biến liên tục %FVC dự đoán ở thời điểm ban đầu và hiệp biến nhị phân HRCT

Thời gian đến khi có đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong

Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong trong 52 tuần là 7,8% ở nhóm dùng OFEV® và 9,7% ở nhóm giả dược. Nguy cơ xảy ra đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong thấp hơn về mặt số lượng ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược: Tỷ số nguy hại (HR) 0,80 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,48; 1,34; p danh định = 0,3948).

Khi phân tích dữ liệu của toàn bộ thử nghiệm, nguy cơ xảy ra đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong còn giảm nhiều hơn ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược: tỷ số nguy hại (HR) là 0,67 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,46; 0,98; p danh định = 0,0378), cho thấy giảm 33% nguy cơ xảy ra đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược (**Hình 5**).

Hình 5 Biểu đồ Kaplan-Meier thời gian đến khi có đợt kịch phát ILD đầu tiên hoặc tử vong trong toàn bộ nghiên cứu



bid = 2 lần/ngày

Phân tích sống còn

Tỷ lệ bệnh nhân tử vong trong 52 tuần là 4,8% ở nhóm dùng OFEV® so với 5,1% ở nhóm giả dược. Tỷ số nguy hại (HR) là 0,94 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,47; 1,86; p danh định = 0,8544). Trong phân tích dữ liệu trên toàn bộ nghiên cứu, nguy cơ tử vong thấp hơn ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược: Tỷ số nguy hại (HR) là 0,78 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,50; 1,25; p danh định = 0,2594), cho thấy có sự giảm 22% nguy cơ tử vong ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược.

Thời gian tới khi bệnh tiến triển (mức giảm tuyệt đối % FVC giá trị dự đoán ≥ 10%) hoặc tử vong
 Trong nghiên cứu INBUILD, nguy cơ bệnh tiến triển (mức giảm tuyệt đối % FVC dự đoán ≥ 10%) hoặc tử vong giảm ở nhóm dùng OFEV®. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố trong 52 tuần là 25,6% ở nhóm dùng OFEV® và 37,5% ở nhóm giả dược. Tỷ số nguy hại (HR) là 0,65 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,49; 0,85; p danh định = 0,0017)

Trong phân tích dữ liệu trên toàn bộ nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh tiến triển (mức giảm tuyệt đối %FVC dự đoán ≥ 10%) hoặc tử vong là 40,4% ở nhóm dùng OFEV® và 54,7% ở nhóm giả dược: Tỷ số nguy hại (HR) là 0,66 (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,53; 0,83; p = 0,0003), cho thấy giảm 34% nguy cơ tiến triển bệnh (mức giảm tuyệt đối %FVC dự đoán ≥ 10%) hoặc tử vong ở nhóm dùng OFEV® so với nhóm giả dược.

Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu INBUILD chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe tại tuần 52 được xác định dựa trên các thước đo:

- thay đổi tuyệt đối tổng điểm bộ câu hỏi K-BILD so với thời điểm ban đầu (từ 0-100 điểm, điểm cao hơn chứng tỏ tình trạng sức khỏe tốt hơn)
- thay đổi tuyệt đối điểm của đánh giá Sống chung với các triệu chứng khó thở của xơ phổi (L-PF) so với thời điểm ban đầu (điểm từ 0-100, điểm càng cao sự suy giảm càng lớn)
- thay đổi tuyệt đối điểm của đánh giá Sống chung với các triệu chứng ho của xơ phổi (L-PF) so với thời điểm ban đầu (điểm từ 0-100, điểm càng cao sự suy giảm càng lớn)

Trung bình đã hiệu chỉnh của thay đổi tổng điểm trong đánh giá K-BILD ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu là -0,79 đơn vị ở nhóm giả dược và 0,55 ở nhóm dùng **OFEV**[®]. Sự khác biệt giữa các nhóm điều trị là 1,34 (khoảng tin cậy (CI) 95%: -0,31; 2,98; p danh định = 0,1115).

Trung bình đã hiệu chỉnh cho thay đổi tuyệt đối điểm đối với hạng mục Triệu chứng khó thở L-PF ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu là 4,28 ở nhóm dùng **OFEV**[®] so với 7,81 ở nhóm giả dược. Sự khác biệt trung bình đã hiệu chỉnh giữa các nhóm có lợi cho nhóm dùng **OFEV**[®] là -3,53 (khoảng tin cậy (CI) 95%: -6,14; 0,92; p danh định = 0,0081).

Trung bình đã hiệu chỉnh cho thay đổi tuyệt đối điểm đối với hạng mục Triệu chứng ho L-PF ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu là -1,84 ở nhóm dùng **OFEV**[®] so với 4,25 ở nhóm giả dược. Sự khác biệt trung bình đã hiệu chỉnh giữa các nhóm có lợi cho nhóm dùng **OFEV**[®] là -6,09 (khoảng tin cậy (CI) 95%: -9,65; -2,53; p danh định = 0,0008).

Bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống (SSc-ILD)

Hiệu quả lâm sàng của **OFEV**[®] đã được nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ do xơ cứng bì hệ thống trong một nghiên cứu pha III mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm chứng bằng giả dược (nghiên cứu SENSCIS). Những bệnh nhân được chẩn đoán SSc-ILD dựa trên các tiêu chí phân loại năm 2013 của Hội thấp khớp học Mỹ/Hội Thấp khớp Châu Âu và hình ảnh chụp CT ngực độ phân giải cao (HRCT) trong vòng 12 tháng trước. Tổng cộng 580 bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để dùng **OFEV**[®] 150mg, 2 lần/ngày hoặc dùng giả dược trong ít nhất 52 tuần, trong số này 576 bệnh nhân đã được điều trị. Phân bố ngẫu nhiên được phân tầng dựa vào tình trạng kháng thể kháng topoisomerase (ATA). Mỗi cá thể bệnh được tiếp tục điều trị trong nghiên cứu mù cho tới 100 tuần (trung vị thời gian dùng **OFEV**[®] là 15,4 tháng; thời gian trung bình dùng **OFEV**[®] là 14,5 tháng).

Tiêu chí chính là tốc độ suy giảm dung tích sống gắng sức (FVC) hàng năm (tính theo mL) sau 52 tuần. Các tiêu chí phụ quan trọng là thay đổi tuyệt đối chỉ số Rodnan Skin Score cải tiến (mRSS) ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu và thay đổi tuyệt đối tổng điểm đánh giá bộ câu hỏi Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu.

Trong toàn bộ quần thể bệnh nhân, bệnh nhân nữ chiếm 75,2%. Độ tuổi trung bình (độ lệch chuẩn [SD, Min-Max] là 54,0 tuổi (12,2; 20-79). Nhìn chung, 51,9% bệnh nhân có xơ cứng bì hệ thống lan tỏa và 48,1% có xơ cứng bì hệ thống giới hạn. Thời gian trung bình (SD) từ khi khởi phát triệu chứng không phải Raynaud là 3,49 (1,7) năm. 49,0% bệnh nhân đã được điều trị ổn định với mycophenolate ở thời điểm ban đầu. Đặc tính an toàn ở bệnh nhân có dùng và không dùng mycophenolate là tương tự nhau.

Tốc độ suy giảm FVC hàng năm

Tốc độ suy giảm FVC (tính theo mL) trong 52 tuần giảm một cách rõ rệt đến 41,0 mL trên bệnh

nhân dùng OFEV® so với bệnh nhân dùng giả dược (**Bảng 14**) tương ứng với hiệu quả điều trị tương đối là 43,8%.

Bảng 14 Tốc độ suy giảm FVC (mL) trong 52 tuần

	Giả dược	OFEV® 150 mg ngày 2 lần
Số bệnh nhân được phân tích	288	287
Tốc độ ¹ (SE) suy giảm sau 52 tuần	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
So sánh với giả dược		
Khác biệt ¹		41,0
Khoảng tin cậy 95%		(2,9; 79,0)
Giá trị p		<0.05

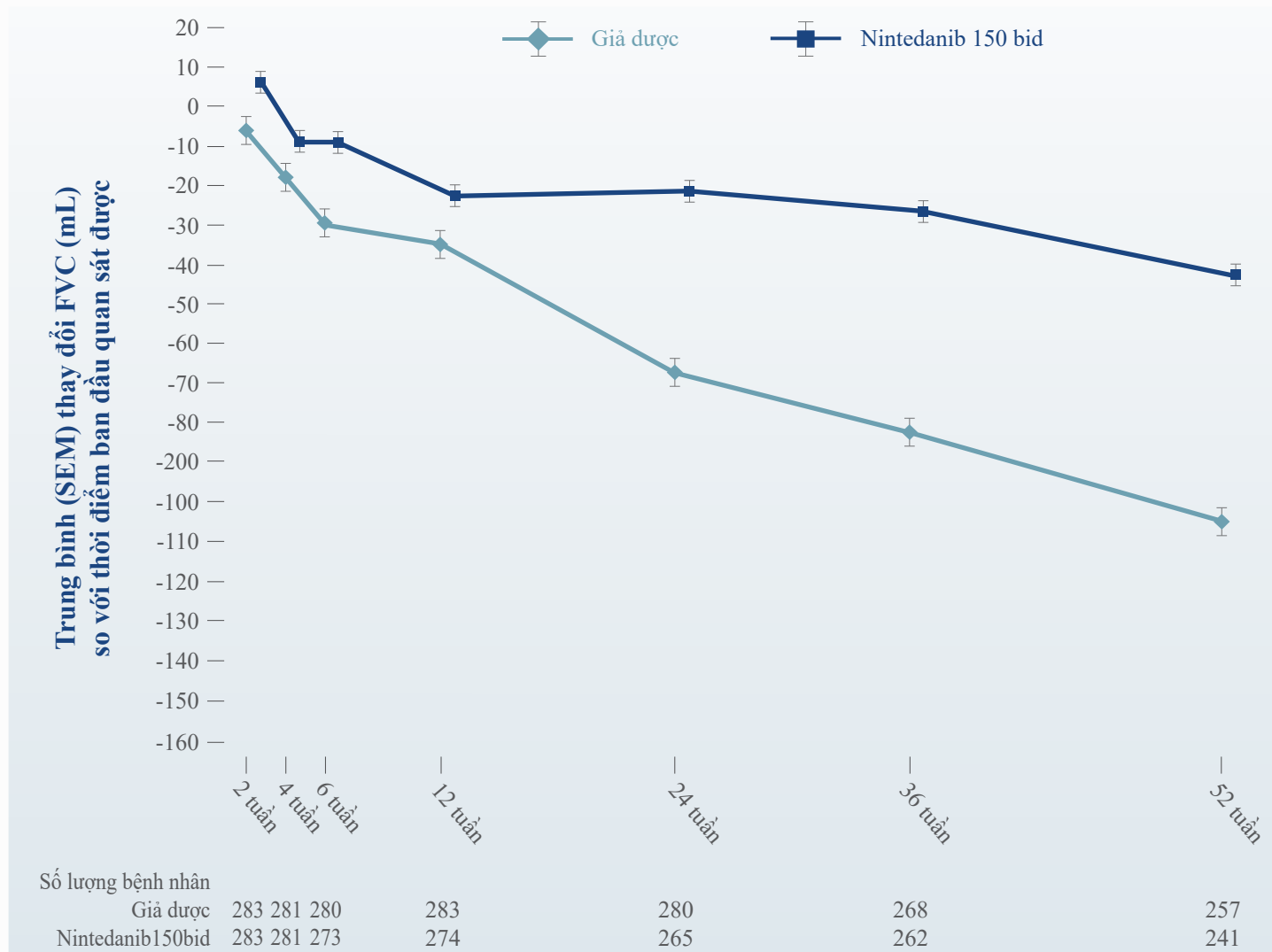
¹ Dựa trên hồi quy hệ số ngẫu nhiên với ảnh hưởng điều trị theo nhóm cố định, tình trạng ATA, giới tính, ảnh hưởng liên tục cố định về mặt thời gian, FVC [mL] ban đầu, tuổi, chiều cao và bao gồm các tương tác giữa điều trị với thời gian và mức ban đầu với thời gian. Ảnh hưởng ngẫu nhiên được sử dụng cho những bệnh nhân có điểm chặn đặc biệt và thời gian. Các sai sót nội tại được mô hình hóa bởi ma trận biến số-hiệp biến phi cấu trúc. Biến thiên giữa các cá thể được mô hình hóa bởi một ma trận biến số gộp biến số-hợp biến

Ảnh hưởng của OFEV® trong việc làm giảm tốc độ suy giảm FVC hàng năm là tương tự, xuyên suốt các phân tích được định trước về tính nhạy và không phát hiện sự không đồng nhất ở các phân nhóm (ví dụ theo tuổi, giới tính, và sử dụng mycophenolate).

Ngoài ra, các ảnh hưởng tương tự cũng được quan sát thấy ở các tiêu chí khác trên chức năng phổi, ví dụ thay đổi tuyệt đối của FVC tính theo mL ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu (**Hình 6** và **Bảng 15**) và tốc độ suy giảm % FVC dự đoán trong 52 tuần (**Bảng 16**) cho thấy sự củng cố thêm về tác dụng của OFEV® trong việc làm chậm tiến triển của SSc-ILD. Hơn nữa, một số ít hơn bệnh nhân trong nhóm dùng OFEV® có độ giảm tuyệt đối FVC dự đoán > 5% (20,6% ở nhóm dùng OFEV® so với 28,5% ở nhóm giả dược, OR =0,65, p=0,0287). Độ giảm FVC tương đối tính theo mL > 10% là tương tự giữa cả 2 nhóm (16,7% ở nhóm dùng OFEV® so với 18,1% ở nhóm giả dược, OR=0,91, p=0,6842). Trong các nghiên cứu này, các giá trị FVC thiếu ở tuần 52 được thay thế bằng giá trị kém nhất của bệnh nhân trong điều trị.

Một phân tích thăm dò các dữ liệu đến 100 tuần (thời gian điều trị tối đa trong nghiên cứu SENSICIS) gợi ý rằng tác dụng của OFEV® trong việc làm chậm tiến triển của SSc-ILD được duy trì trong hơn 52 tuần.

Ảnh 6 Trung bình (SEM) thay đổi FVC (mL) so với thời điểm ban đầu quan sát được trong 52 tuần



bid=2 lần/ngày

Bảng 15 Thay đổi tuyệt đối FVC (mL) so với thời điểm ban đầu ở tuần 52

	Giả dược	OFEV® 150 mg ngày 2 lần
Số bệnh nhân được phân tích	288	288
Trung bình (SD) tại thời điểm ban đầu	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Trung bình ¹ (SE) thay đổi so với thời điểm ban đầu ở tuần 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
So sánh với giả dược		
Trung bình ¹		46,4
Khoảng tin cậy 95%		(8,1; 84,7)
Giá trị p danh định		<0,05

¹ Dựa trên MMRM, với ảnh hưởng theo nhóm cố định trên tình trạng ATA, lần thăm khám, tương tác giữa điều trị và mức ban đầu theo lần thăm khám, tuổi, giới tính và chiều cao. Lần thăm khám là phương pháp lặp lại. Các sai sót nội tại được mô hình hóa bởi ma trận biến số-hiệp biến phi cấu trúc. Trung bình hiệu chỉnh dựa trên tất cả các bệnh nhân được phân tích trong mô hình (không chỉ bệnh nhân có mức nền và được phân tích ở tuần 52)

Bảng 16 Tốc độ suy giảm FVC (% dự đoán) hàng năm trong 52 tuần

	Placebo	OFEV®150 mg ngày 2 lần
Số bệnh nhân được phân tích	288	287
Tốc độ ¹ (SE) suy giảm trong 52 tuần	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
So sánh với giả dược		
Khác biệt ¹		1,15
Khoảng tin cậy 95%		(0,09; 2,21)
Giải trị p		<0,05

¹ Dựa trên hồi quy hệ số ngẫu nhiên và ảnh hưởng điều trị theo nhóm cố định, tình trạng ATA, giới tính, ảnh hưởng liên tục ổn định về mặt thời gian, FVC [mL] nền, và bao gồm các tương tác giữa điều trị và mức nền theo thời gian. Ảnh hưởng ngẫu nhiên được sử dụng cho những bệnh nhân có điểm chặn đặc biệt và thời gian. Các sai sót nội tại được mô hình hóa bởi ma trận biến số-hiệp biến phi cấu trúc. Biến thiên giữa các cá thể được mô hình hóa bởi một ma trận biến số-gộp biến số-hợp biến

Thay đổi chỉ số Rodnan Skin Score cải tiến (mRSS) ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu

Thay đổi tuyệt đối trung bình hiệu chỉnh chỉ số (mRSS) ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu là tương tự giữa nhóm dùng OFEV® (-2,17 (khoảng tin cậy 95% - 2,69; -1,65)) và nhóm giả dược (-1,96 (khoảng tin cậy 95% - 2,48; -1,45)). Sự khác biệt trung bình hiệu chỉnh giữa các nhóm điều trị là -0,21 (khoảng tin cậy 95% - 0,94; 0,53; p=0,5785).

Thay đổi tổng điểm đánh giá theo bộ câu hỏi về hô hấp của Saint George (SGRQ) ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu

Thay đổi tuyệt đối trung bình hiệu chỉnh tổng điểm SGRQ ở tuần 52 so với thời điểm ban đầu là tương tự giữa nhóm dùng OFEV® (0,81 (khoảng tin cậy 95% - 0,92; 2,55)) và nhóm giả dược (-0,88 (khoảng tin cậy 95% - 2,58; 0,82)). Khác biệt trung bình hiệu chỉnh giữa các nhóm điều trị là 1,69 (khoảng tin cậy 95% - 0,73; 4,12; p=0,1711).

Phân tích sống còn

Tử vong trong toàn bộ nghiên cứu là tương tự giữa nhóm dùng OFEV® (N=10; 3,5%) và nhóm giả dược (N=9; 3,1%). Phân tích thời gian tử vong trong toàn bộ nghiên cứu cho kết quả tỷ số nguy hại (HR) 1,16 (khoảng tin cậy 95% 0,47; 2,84; p=0,7535).

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 trọn vẹn nào đối với chỉ số QT trong việc dùng phối hợp nintedanib với docetaxel.

Bệnh nhi

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

Độc tínhĐộc 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 dày 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 sảnĐối 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 làm tổ 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, SSc-ILD và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa tiến triển khác (ILDs) có kiểu hình tiến triển:

Trong một nghiên cứu trên chuột cống về khả năng thụ thai và sự phát triển phôi thai giai đoạn sớm cho tới khi làm tổ 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

phoi 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

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

OFECAP21/301221

