

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ERLOLIV 100 Viên nén bao phim

ĐỂ XA TÁM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

THUỐC ĐỘC

CÔNG TY

CÓ PHẦN

DƯỢC PHẨM

ERLOLIV

THÀNH PHẦN:

ERLOLIV

THÀNH PHẦN TÁ DƯỢC:

(type A),

sodium lauryl sulfate,

colloidal anhydrous silica,

magnesium stearate,

hydroxypropyl

methylcellulose 6cPs,

polyethylen glycol 6000,

titanium dioxide.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

(viên nén bao phim hình tròn,

màu trắng đến trắng ngà,

một

mặt có vạch ngang,

một mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Thuốc được chỉ định để điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR.

Thuốc được chỉ định điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR và có bệnh ổn định sau khi điều trị bằng hóa trị liệu.

Thuốc được chỉ định điều trị duy trì những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó. Đối với bệnh nhân có khối u không có đột biến hoạt hóa EGFR, thuốc được chỉ định khi các lựa chọn điều trị khác không được xem là phù hợp.

Khi kê đơn, cần xem xét các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm. Lợi ích sống còn và các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác không được chứng minh trên bệnh nhân không có đột biến EGFR tại khối u.

Ung thư tụy:

Thuốc phối hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân ung thư tụy di căn.

Khi kê đơn erlotinib nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

Không có lợi điểm về thời gian sống còn đối với bệnh nhân có bệnh tiến xa tại chỗ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị bằng Erlotinib cần được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng liệu pháp chống ung thư.

Liều dùng:

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Xét nghiệm đột biến EGFR phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với thuốc này ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn chưa sử dụng hóa trị liệu trước đó.

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của thuốc này là 150 mg dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy:

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của thuốc này là 100 mg dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabine (xem hướng dẫn sử dụng của gemcitabine cho chỉ định ung thư tụy).

Trên bệnh nhân không bị phát ban trong vòng 4-8 tuần điều trị đầu tiên, cần được đánh giá lại việc điều trị erlotinib.

Khi cần phải điều chỉnh, nên giảm 50 mg mỗi lần.

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4.

Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hóa ở gan và sự bài tiết mật, mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child – Pugh 7 - 9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng erlotinib cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng thuốc nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo. Việc sử dụng erlotinib ở bệnh nhân có suy gan nghiêm trọng không được khuyến nghị.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận. (nồng độ creatinin huyết thanh >1,5 lần giới hạn bình thường trên). Dựa trên dữ liệu dược động học, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Không khuyến cáo sử dụng erlotinib ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib trong các chỉ định đã được duyệt chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi. Việc sử dụng erlotinib ở bệnh nhân nhi không được khuyến nghị.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm giảm phân bố thuốc erlotinib 50 - 60%. Liều erlotinib tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc lá là 300 mg. Liều 300 mg đã không cho thấy hiệu quả được tăng lên ở điều trị bước hai sau khi điều trị hóa trị thất bại so với liều khuyến cáo 150 mg đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc.

Vì vậy những người đang hút thuốc lá cần được khuyên ngưng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc lá bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống.

Ghi chú: Tùy theo chỉ định và liều dùng, có thể chọn dùng loại viên erlotinib 100 mg hoặc 150 mg cho thích hợp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với erlotinib hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR ở một bệnh nhân, điều quan trọng là phải chọn được một phương pháp đã được thẩm định tốt và ít sai số để tránh cho ra kết quả dương tính hay âm tính giả.

Những người hút thuốc lá

Những người hút thuốc lá cần được khuyên ngưng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp giống bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm những trường hợp tử vong, đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy hoặc các khối u đặc tiến triển khác.

Trong một nghiên cứu then chốt BR 21 ở NSCLC, tỉ lệ biến cố giống ILD nặng là 0,8% trong nhóm dùng giả dược lẫn nhóm dùng erlotinib. Trong phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên về NSCLC (loại trừ các nghiên cứu giai đoạn I và giai đoạn II một nhánh do thiếu nhóm đối chứng), tỷ lệ mắc các biến cố giống ILD là 0,9% ở nhóm dùng erlotinib so với 0,4% ở những bệnh nhân trong nhóm đối chứng.



Trong nghiên cứu ung thư tụy phối hợp với gemcitabine, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm erlotinib phối hợp với gemcitabine so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabine. Chẩn đoán được ghi nhận ở những bệnh nhân bị nghi ngờ có bệnh giống ILD bao gồm viêm phổi, viêm phổi do xạ trị, viêm phổi quá mẫn, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, viêm phế quản tắc nghẽn, xơ hóa phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi và viêm phế nang. Các biến cố giống ILD này bắt đầu từ một vài ngày đến một vài tháng sau khi bắt đầu điều trị erlotinib. Phần lớn các trường hợp đi kèm với các yếu tố gây nhiễu hoặc các yếu tố góp phần như là hóa trị liệu đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh nhu mô phổi có từ trước, bệnh phổi di căn, hoặc nhiễm trùng phổi.

Các yếu tố gây nhiễu hoặc góp phần như hóa trị đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh phổi nhu mô trước đó, bệnh phổi di căn hoặc nhiễm trùng phổi thường gặp. Tỷ lệ mắc ILD cao hơn (khoảng 5% với tỷ lệ tử vong là 1,5%) được thấy ở những bệnh nhân trong các nghiên cứu được tiến hành tại Nhật Bản.

Ở những bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng mới cấp tính và/hoặc những triệu chứng về phổi không giải thích được đang tiến triển, như là khó thở, ho và sốt, nên ngừng điều trị bằng erlotinib trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Những bệnh nhân được điều trị đồng thời với erlotinib và gemcitabine cần được theo dõi cẩn thận để phát hiện khả năng phát triển độc tính giống bệnh phổi kẽ (ILD). Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng erlotinib và điều trị thích hợp tùy tình hình.

Tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải và suy thận

Tiêu chảy (bao gồm những trường hợp rất hiếm có kết quả tử vong) đã xảy ra ở khoảng 50% bệnh nhân dùng erlotinib và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị bằng loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều được giảm theo từng bước 50 mg. Việc giảm liều theo từng bước 25 mg chưa được nghiên cứu.

Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng dùng erlotinib và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước. Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả tử vong). Một vài ca suy thận là do mất nước nặng vì tiêu chảy, nôn và/hoặc chán ăn trong khi những ca khác thông tin bị nhầm lẫn bởi hóa trị đồng thời. Trong những trường hợp tiêu chảy nặng hoặc kéo dài, bệnh nhân bị mất nước, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm nặng bệnh (dùng thuốc khác đồng thời, triệu chứng hoặc bệnh hoặc các tình trạng thúc đẩy bao gồm tuổi cao), nên tạm ngưng erlotinib và áp dụng các biện pháp thích hợp để bù nước tích cực cho bệnh nhân bằng đường tĩnh mạch. Ngoài ra, nên theo dõi chức năng thận và điện giải trong huyết thanh bao gồm kali ở những bệnh nhân có nguy cơ mất nước.

Độc tính gan

Các trường hợp nghiêm trọng của tổn thương gan do thuốc (DILI), bao gồm viêm gan, viêm gan cấp tính và suy gan (bao gồm cả tử vong), đã được báo cáo trong quá trình sử dụng erlotinib. Các yếu tố nguy cơ có thể bao gồm bệnh gan có sẵn hoặc các thuốc gây độc cho gan đồng thời. Khuyến cáo nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan định kỳ trong quá trình điều trị bằng erlotinib. Tần suất theo dõi chức năng gan nên được tăng cường ở những bệnh nhân có suy gan có sẵn hoặc tắc mật.

Cần tiến hành đánh giá lâm sàng kịp thời và đo lường các xét nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân báo cáo triệu chứng có thể chỉ ra tổn thương gan. Việc sử dụng erlotinib nên được tạm ngừng nếu có sự thay đổi nghiêm trọng trong chức năng gan. Erlotinib không được khuyến nghị cho những bệnh nhân có suy gan nặng.

Thủng đường tiêu hóa

Bệnh nhân sử dụng erlotinib bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy (bao gồm một số trường hợp dẫn đến tử vong). Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/hoặc hóa trị nhóm taxane, hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Erlotinib nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Bóng nước, tróc da và các rối loạn da

Bóng nước, phỏng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, trong đó có rất ít trường hợp nghĩ tới hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử nhiễm độc biểu bì, mà trong một số trường hợp đã tử vong. Nên tạm



ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị với erlotinib nếu bệnh nhân bị nổi bóng nước nghiêm trọng, phỏng rộp hoặc xuất hiện tình trạng tróc da.

Rối loạn mắt

Bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm giác mạc như viêm mắt cấp tính hoặc nặng hơn, chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, thị lực mờ, đau mắt và/hoặc đỏ mắt nên được giới thiệu kịp thời đến bác sĩ chuyên khoa mắt. Nếu được chẩn đoán viêm giác mạc loét, việc điều trị bằng erlotinib nên được tạm ngừng hoặc ngừng hoàn toàn. Nếu chẩn đoán viêm giác mạc được xác nhận, lợi ích và rủi ro của việc tiếp tục điều trị cần được xem xét cẩn thận.

Erlotinib nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm giác mạc loét hoặc khô mắt nặng. Việc sử dụng kính áp tròng cũng là một yếu tố nguy cơ gây viêm giác mạc và loét. Đã có những trường hợp rất hiếm về thủng hoặc loét giác mạc được báo cáo trong quá trình sử dụng erlotinib.

Tương tác thuốc

Các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 có thể làm giảm hiệu quả của erlotinib, trong khi các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến tăng độc tính. Nên tránh điều trị đồng thời với các loại thuốc này.

Các hình thức tương tác khác

Erlotinib giảm khả năng hòa tan khi pH trên 5. Các thuốc làm thay đổi pH của ống tiêu hóa trên như thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng H₂ và thuốc kháng acid, có thể làm thay đổi mức độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Tăng liều erlotinib khi điều trị phối hợp với các loại thuốc này không bù đắp được sự sụt giảm nồng độ của thuốc. Nên tránh kết hợp erlotinib với thuốc ức chế bơm proton. Chưa biết tác dụng của việc dùng đồng thời erlotinib với thuốc đối kháng H₂ và các thuốc kháng acid; tuy nhiên, có thể sẽ làm giảm sinh khả dụng. Do đó, nên tránh dùng đồng thời với các thuốc này. Nếu trong quá trình điều trị với erlotinib cần thiết phải dùng các thuốc kháng acid thì cần uống ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều erlotinib hàng ngày.

Lactose

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose monohydrat, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Natri

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ mang thai đang dùng erlotinib. Các nghiên cứu ở động vật không cho thấy bằng chứng về gây quái thai hoặc khó sinh. Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh có thai khi dùng erlotinib. Nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị và ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Việc điều trị chỉ nên tiếp tục ở những phụ nữ có thai nếu lợi ích mang lại cho người mẹ cao hơn hẳn nguy cơ cho thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu erlotinib có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của erlotinib đối với sản xuất sữa hoặc sự hiện diện của nó trong sữa mẹ. Vì tiềm năng gây hại cho trẻ bú mẹ là chưa rõ ràng, các bà mẹ nên được khuyên không nên cho con bú trong thời gian sử dụng erlotinib và ít nhất là 2 tuần sau liều cuối cùng.

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

Chưa có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái tàu xe và vận hành máy móc được tiến hành, tuy nhiên erlotinib không gây giảm khả năng trí tuệ.



TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Erlotinib và các cơ chất CYP khác

Erlotinib là chất ức chế mạnh CYP1A1 và là chất ức chế vừa phải CYP3A4 và CYP2C8, cũng như là chất ức chế mạnh quá trình glucuronid hóa bởi UGT1A1 *in vitro*.

Mối liên quan sinh lý của sự ức chế mạnh CYP1A1 vẫn chưa được biết do CYP1A1 biểu hiện rất hạn chế trong các mô của con người.

Khi erlotinib được dùng đồng thời với ciprofloxacin, một chất ức chế CYP1A2 vừa phải, thì nồng độ erlotinib [AUC] tăng đáng kể 39%, trong khi không thấy có thay đổi đáng kể về mật độ thống kê nào trong C_{max} . Tương tự như vậy, nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng khoảng 60% và 48% đối với AUC và C_{max} . Ý nghĩa lâm sàng của sự gia tăng này vẫn chưa được xác định. Cần thận trọng khi dùng kết hợp ciprofloxacin hoặc các chất ức chế CYP1A2 mạnh (ví dụ fluvoxamine) với erlotinib. Nếu quan sát thấy các phản ứng có hại liên quan đến erlotinib, có thể giảm liều erlotinib.

Điều trị trước hoặc dùng đồng thời erlotinib không làm thay đổi độ thanh thải của các chất nền CYP3A4 nguyên mẫu, midazolam và erythromycin, nhưng có vẻ làm giảm khả dụng sinh học đường uống của midazolam tới 24%. Trong một nghiên cứu lâm sàng khác, erlotinib đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến dược động học của chất nền CYP3A4/2C8 được dùng đồng thời là paclitaxel. Do đó, tương tác đáng kể với độ thanh thải của các chất nền CYP3A4 khác là không có khả năng xảy ra.

Việc ức chế quá trình glucuronid hóa có thể gây ra tương tác với các sản phẩm thuốc là chất nền của UGT1A1 và chỉ được thanh thải qua con đường này. Bệnh nhân có mức độ biểu hiện thấp của UGT1A1 hoặc các rối loạn glucuronid hóa di truyền (ví dụ: bệnh Gilbert) có thể biểu hiện nồng độ bilirubin trong huyết thanh tăng và phải được điều trị thận trọng.

Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hóa bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc kích thích những enzyme này.

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hóa của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hóa CYP3A4 (200 mg uống 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị erlotinib [AUC] tăng 86%) và C_{max} tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Do đó, cần thận trọng khi erlotinib được kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh, chẳng hạn như thuốc chống nấm azole (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), các chất ức chế protease, erythromycin hoặc clarithromycin. Nếu cần thiết, liều erlotinib nên được giảm, đặc biệt nếu có dấu hiệu độc tính xuất hiện.

Các thuốc gây cảm ứng mạnh hoạt tính CYP3A4 làm tăng chuyển hóa erlotinib và làm giảm nồng độ huyết tương erlotinib một cách đáng kể. Rifampicin kích thích sự chuyển hóa CYP3A4 (600 mg uống mỗi ngày trong 7 ngày) làm AUC trung vị của erlotinib giảm 69%, sau khi dùng erlotinib liều 150 mg, so sánh với khi dùng erlotinib đơn thuần.

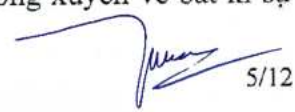
Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450 mg erlotinib làm AUC của erlotinib giảm còn 57,5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150 mg erlotinib mà không dùng kèm rifampicin. Nếu có thể nên cân nhắc chế độ điều trị thay thế không dùng các thuốc kích thích mạnh CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời erlotinib với một thuốc kích thích mạnh CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300 mg trong khi theo dõi sát tính an toàn, và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450 mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn.

Sự giảm nồng độ cũng có thể xảy ra với các chất gây cảm ứng khác như phenytoin, carbamazepine, barbiturates hoặc St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Cần thận trọng khi kết hợp các chất này với erlotinib. Nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế không có hoạt tính gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khi có thể.

Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin

Bệnh nhân sử dụng erlotinib đã được báo cáo về tình trạng tương tác với thuốc kháng đông nhóm coumarin trong đó có warfarin, dẫn đến tăng INR (International Normalized Ratio) và biến cố chảy máu trong đó một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng đông nhóm coumarin nên được theo dõi thường xuyên về bất kỳ sự thay đổi nào trên thời gian prothrombine hoặc INR.



5/12

Erlotinib và các statin

Erlotinib dùng chung với nhóm statin làm tăng nguy cơ bệnh cơ bao gồm cả tiêu cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.

Erlotinib và người hút thuốc lá

Kết quả từ một nghiên cứu về tương tác dược động học cho thấy AUC_{inf} , C_{max} và nồng độ erlotinib trong huyết tương ở 24 giờ giảm lần lượt 2,8, 1,5 và 9 lần sau khi sử dụng erlotinib ở những người hút thuốc so với những người không hút thuốc.

Do đó, bệnh nhân vẫn đang hút thuốc nên được khuyến khích ngừng hút thuốc càng sớm càng tốt trước khi bắt đầu điều trị bằng erlotinib, vì nồng độ erlotinib trong huyết tương sẽ bị giảm. Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu CURRENTS, không có bằng chứng cho thấy lợi ích của việc tăng liều erlotinib lên 300 mg so với liều khuyến cáo 150 mg ở những người hút thuốc. Dữ liệu về an toàn giữa hai liều 300 mg và 150 mg là tương đương; tuy nhiên, có sự gia tăng số lượng về tần suất xuất hiện phát ban, bệnh phổi kẽ và tiêu chảy ở bệnh nhân nhận liều erlotinib cao hơn.

Erlotinib và thuốc ức chế p-glycoprotein

Erlotinib là một cơ chất cho sự vận chuyển chất hoạt động P-glycoprotein. Dùng đồng thời thuốc ức chế Pgp, ví dụ cyclosporin và verapamil, có thể làm thay đổi sự phân bố và/hoặc thải trừ erlotinib. Hậu quả của sự tương tác này đối với các ví dụ là độc tính thần kinh trung ương chưa được thiết lập. Cần thận trọng trong những tình huống như vậy.

Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH

Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Độ hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hóa trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời erlotinib với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời erlotinib với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H_2 , giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với erlotinib nếu có thể. Tăng liều erlotinib khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi erlotinib được dùng một cách so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150 mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và C_{max} chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Tác động của các thuốc antacid đối với sự hấp thu của erlotinib chưa được nghiên cứu, nhưng có khả năng hấp thu bị suy giảm, dẫn đến nồng độ trong huyết tương thấp hơn.

Tóm lại, việc kết hợp erlotinib với các thuốc ức chế bơm proton nên được tránh. Nếu việc sử dụng antacid là cần thiết trong quá trình điều trị bằng erlotinib, chúng nên được dùng ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau liều hàng ngày của erlotinib. Nếu sử dụng ranitidine, cần được xem xét và sử dụng theo cách phân cách. Bệnh nhân phải uống erlotinib ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng ranitidine.

Erlotinib và gemcitabine

Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabine đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabine.

Erlotinib và carboplatin/paclitaxel

Erlotinib làm tăng nồng độ platinum. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sử dụng đồng thời erlotinib với carboplatin và paclitaxel làm tăng tổng sinh khả dụng của platinum AUC_{0-48} 10,6%. Mặc dù mang ý nghĩa thống kê, tầm quan trọng của sự khác biệt này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Trong thực hành lâm sàng, có thể có các yếu tố cộng hưởng dẫn tới việc tăng nồng độ với carboplatin như suy thận. Không có tác dụng đáng kể của carboplatin hoặc paclitaxel trên dược động học của erlotinib.

Erlotinib và capecitabine

Capecitabine có thể làm tăng nồng độ erlotinib. Khi erlotinib được dùng kết hợp với capecitabine, đã có một sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về sinh khả dụng AUC của erlotinib và tăng đường biên

giới nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương C_{max} khi so sánh với các giá trị quan sát được trong một nghiên cứu khác trong đó erlotinib được cho là tác nhân duy nhất. Không có tác dụng đáng kể của erlotinib trên được động học của capecitabine.

Erlotinib và các chất ức chế proteasome

Do cơ chế hoạt động, các chất ức chế proteasome bao gồm bortezomib có thể dự kiến sẽ ảnh hưởng đến hiệu lực của các thuốc ức chế EGFR bao gồm erlotinib. Ảnh hưởng như vậy được chứng minh bởi các dữ liệu lâm sàng hạn chế và các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sự giáng hóa EGFR qua proteasome.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các thử nghiệm lâm sàng

Đánh giá tính an toàn của thuốc dựa trên các dữ liệu từ hơn 1500 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150 mg erlotinib đơn trị liệu và hơn 300 bệnh nhân được điều trị erlotinib 100 mg hoặc 150 mg kết hợp với gemcitabine.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (Erlotinib đơn trị liệu)

Điều trị bước một cho bệnh nhân có đột biến EGFR

Trong một nghiên cứu giai đoạn III ngẫu nhiên, nhãn mờ, ML20650, được thực hiện trên 154 bệnh nhân, an toàn của Erlotinib trong điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có đột biến EGFR hoạt hóa đã được đánh giá ở 75 bệnh nhân.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu ML20650 là phát ban và tiêu chảy, phần lớn ở mức độ 1/2 và có thể quản lý mà không cần can thiệp. Thông tin đầy đủ về mức độ và tần suất của phát ban và tiêu chảy trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng có sẵn trong phần "Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn" bên dưới.

Điều trị duy trì

Trong hai nghiên cứu giai đoạn III mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng placebo, BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO), erlotinib được sử dụng làm điều trị duy trì sau liệu pháp hóa trị bước một. Các nghiên cứu này được thực hiện trên tổng cộng 1532 bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển, tái phát hoặc di căn sau khi điều trị hóa trị tiêu chuẩn dựa trên platinum đầu tay.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng erlotinib trong các nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban và tiêu chảy.

Điều trị bước hai và các bước tiếp theo

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi (BR.21; erlotinib được sử dụng như liệu pháp bước hai), phát ban và tiêu chảy là các phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất. Phần lớn các phản ứng này ở mức độ 1/2 và có thể quản lý mà không cần can thiệp. Thời gian trung bình để phát ban xuất hiện là 8 ngày, và thời gian trung bình để tiêu chảy xuất hiện là 12 ngày.

Ung thư tụy (Erlotinib kết hợp với gemcitabine)

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất trong nghiên cứu quan trọng PA.3 trên bệnh nhân ung thư tụy nhận erlotinib 100 mg cộng với gemcitabine là mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Thời gian trung bình để phát ban và tiêu chảy xuất hiện lần lượt là 10 ngày và 15 ngày.

Tóm tắt về tỷ lệ phản ứng bất lợi từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành

Tỷ lệ phản ứng bất lợi (ADRs) liên quan đến erlotinib, khi sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với hóa trị, được tóm tắt trong Bảng 1. Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo lớp cơ quan theo hệ thống MedDRA. Tỷ lệ tương ứng cho mỗi phản ứng bất lợi dựa trên quy ước sau:

- **Rất thường gặp** ($\geq 1/10$)
- **Thường gặp** ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- **Ít gặp** ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$)
- **Hiếm gặp** ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$)



- **Rất hiếm gặp** (< 1/10,000)
- **Không xác định** (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có)

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần của mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Tóm tắt các ADR từ các nghiên cứu lâm sàng và trong bối cảnh sau khi ra mắt thị trường theo từng loại tần suất:

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1,000 đến < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10,000 đến < 1/1,000)	Rất hiếm gặp (< 1/10,000)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng				
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn, giảm cân				
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm				
Hệ thần kinh	Thần kinh, đau đầu				
Mắt	Viêm kết mạc khô	Viêm giác mạc, viêm kết mạc	Thay đổi lông mi*		Thùng giác mạc, loét giác mạc, viêm màng bồ đào
Hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở, ho	Chảy máu mũi	Bệnh phổi kẽ*		
Tiêu hóa	Tiêu chảy*, buồn nôn, nôn, viêm miệng, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi	Chảy máu tiêu hóa*	Thùng tiêu hóa*	Viêm ruột khí	
Rối loạn gan mật	Bất thường xét nghiệm chức năng gan*			Suy gan*, viêm gan	
Da và mô dưới da	Phát ban*, ngứa	Rụng tóc, khô da, viêm quanh móng, viêm nang lông, mụn trứng cá/viêm da giống mụn, nứt da	Tăng lông, thay đổi lông mày, móng dễ gãy và lỏng, phản ứng da nhẹ như tăng sắc tố	Hội chứng đỏ da bàn tay và bàn chân	Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì độc
Thận và tiết niệu		Suy thận	Viêm thận, protein niệu		
Rối loạn tổng quát và tình trạng tại chỗ tiêm	Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh				

* Để biết thêm chi tiết, vui lòng xem phần "Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn" dưới đây.
Mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Phát ban

Phát ban bao gồm cả viêm da mụn trứng cá. Nói chung, phát ban biểu hiện dưới dạng phát ban đỏ và mụn mủ nhẹ hoặc vừa, có thể xuất hiện hoặc trầm trọng hơn ở các khu vực tiếp xúc với ánh nắng. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng, việc mặc quần áo bảo vệ và/hoặc sử dụng kem chống nắng (ví dụ: loại chứa khoáng chất) có thể được khuyến cáo.

Tiêu chảy

Tiêu chảy có thể dẫn đến mất nước, hạ kali máu và suy thận. Trong một số trường hợp, có thể dẫn đến tử vong.

Bảng 2: Tóm tắt tỷ lệ và mức độ phát ban và tiêu chảy quan sát được trong từng nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu	Chỉ định	Phát ban (%)					Tiêu chảy (%)				
		Mức độ			Hành động		Mức độ			Hành động	
		Bất kỳ	3	4	Dùng	Hiệu chỉnh liều	Bất kỳ	3	4	Dùng	Hiệu chỉnh liều
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49.2	6.0	0	1	8.3	20.3	1.8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39.4	5.0	0	0	5.6	24.2	2.5	0	0	2.8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Ung thư tụy	-	5		1	2	-	5		1	2

Nhiễm trùng

Đây có thể là tình trạng nhiễm trùng nghiêm trọng có hoặc không kèm theo tình trạng giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm trùng huyết và viêm mô tế bào.

Thay đổi lông mi

Những thay đổi bao gồm lông mi mọc ngược, lông mi mọc quá mức và dày lên.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

ILD bao gồm các trường hợp tử vong ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị NSCLC hoặc các khối u rắn tiến triển khác. Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân tại Nhật Bản.

Chảy máu đường tiêu hóa (GI)

Chảy máu đường tiêu hóa bao gồm các trường hợp tử vong. Trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp có liên quan đến việc dùng đồng thời warfarin và một số trường hợp có liên quan đến việc dùng đồng thời NSAID. Các lỗ thủng đường tiêu hóa cũng bao gồm các trường hợp tử vong.

Bất thường về xét nghiệm chức năng gan

Các bất thường bao gồm tăng alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] và bilirubin.

Các trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình, thoáng qua hoặc liên quan đến di căn gan.

Suy gan

Bao gồm cả tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể bao gồm bệnh gan từ trước hoặc thuốc gây độc cho gan đồng thời.

Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc

Bao gồm cả những trường hợp tử vong.

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

Quá liều

Liều đơn erlotinib lên tới 1000 mg ở những đối tượng khỏe mạnh và lên tới 1600 mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200 mg ở những đối tượng khỏe mạnh bị dung nạp kém chỉ sau một vài ngày dùng. Dựa vào các số liệu từ những nghiên cứu này, các tác dụng ngoại ý nặng như tiêu chảy, nổi ban, và tăng enzym transaminase gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo.

Xử trí

Trong trường hợp nghi ngờ có quá liều erlotinib, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: L01EB02. Nhóm thuốc: Thuốc ức chế protein kinase, thuốc chống ung thư.

Cơ chế tác dụng

Erlotinib là một thuốc ức chế kinase tyrosine nhắm vào thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), còn được biết đến là thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người loại 1 (HER1). Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào của EGFR. EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine gây kim hãm và/hoặc gây chết tế bào.

Các đột biến EGFR có thể dẫn đến sự kích hoạt liên tục của các con đường truyền tín hiệu chống chết tế bào và tăng sinh. Hiệu quả mạnh mẽ của erlotinib trong việc chặn tín hiệu do EGFR trung gian ở những khối u dương tính với đột biến EGFR được cho là do sự gắn kết chặt chẽ của erlotinib với vị trí gắn ATP trong miền kinase đã đột biến của EGFR. Do việc chặn tín hiệu hạ nguồn, sự tăng trưởng của tế bào bị ngừng lại, và cái chết tế bào được kích thích thông qua con đường tự chết (apoptotic) nội tại. Sự thoái lui của khối u được quan sát thấy trong các mô hình chuột có biểu hiện cường bức các đột biến kích hoạt EGFR này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Erlotinib uống được hấp thu tốt và có giai đoạn hấp thu kéo dài, với nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt được sau khi uống 4 giờ. Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường cho thấy độ sinh khả dụng ước tính khoảng 59%. Nồng độ sau khi uống có thể tăng bởi thức ăn.

Phân bố

Erlotinib có thể tích phân bố trung bình khoảng 232 L và phân bố vào trong mô khối u người. Trong một nghiên cứu 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và một bệnh nhân bị ung thư thanh quản) uống erlotinib liều hàng ngày là 150 mg, mẫu bệnh phẩm u có từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib ở khối u đạt trung bình 1,185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với giá trị trung bình nói chung của 63% các nồng độ đỉnh huyết tương ghi nhận ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chính hiện diện trong khối u tại nồng độ trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định. Khả năng gắn kết với protein huyết tương khoảng 95%. Erlotinib liên kết với albumin huyết thanh và glycoprotein acid alpha-1 (AAG).

Chuyển hóa

Erlotinib được chuyển hóa tại gan bởi các enzym cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hóa ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và CYP1B1 ở mô khối u có khả năng đóng góp vào thành thái chuyển hóa erlotinib.

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hóa bởi enzym CYP3A4. Có ba con đường chuyển hóa chính được xác định:

- 1) Sự khử O-methyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó được oxy hoá thành acid carboxylic.
- 2) Sự oxy hoá một nửa acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic.
- 3) Sự hydroxyl hoá vòng thơm của gốc phenyl-acetylene.

Những chất chuyển hóa chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các nghiệm pháp *in vitro* tiền lâm sàng và các mẫu mô *in vivo*. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ < 10% erlotinib và có dược động học tương tự như erlotinib.

Thải trừ

Các chất chuyển hoá và lượng rất nhỏ của erlotinib được bài tiết chủ yếu qua phân (> 90%), với sự bài tiết tại thận chỉ chiếm một lượng nhỏ liều uống vào. Ít hơn 2% liều dùng qua đường uống được bài tiết dưới dạng chất gốc.

Độ thanh thải: Phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng erlotinib đơn thuần cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 L/giờ với thời gian bán thải trung bình là 36,2 giờ. Vì vậy, thời gian dự kiến để

đạt được nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định xảy ra trong khoảng 7-8 ngày. Không có mối quan hệ có ý nghĩa giữa độ thanh thải được dự đoán và tuổi của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính và chủng tộc.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt:

Các yếu tố của bệnh nhân có liên quan đến dược động học của erlotinib là bilirubin huyết thanh toàn phần, nồng độ AAG và tình trạng hút thuốc. Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tăng và nồng độ AAG tăng đi kèm với tốc độ thanh thải của erlotinib chậm hơn. Những người hút thuốc có tốc độ thanh thải erlotinib nhanh hơn. Điều này đã được xác nhận trong một nghiên cứu dược động học trên các đối tượng khỏe mạnh không hút thuốc và đang hút thuốc lá, khi nhận một liều duy nhất 150 mg erlotinib. Trung bình hình học của C_{max} là 1056 ng/mL ở những người không hút thuốc và 689 ng/mL ở những người hút thuốc, với tỷ lệ trung bình giữa những người hút thuốc và không hút thuốc là 65.2% (Khoảng tin cậy 95%: 44.3 đến 95.9, $p = 0.031$). Trung bình hình học của AUC_{0-inf} là 18726 ng·h/mL ở những người không hút thuốc và 6718 ng·h/mL ở những người hút thuốc, với tỷ lệ trung bình là 35.9% (Khoảng tin cậy 95%: 23.7 đến 54.3, $p < 0.0001$). Trung bình hình học của C_{24h} là 288 ng/mL ở những người không hút thuốc và 34.8 ng/mL ở những người hút thuốc, với tỷ lệ trung bình là 12.1% (Khoảng tin cậy 95%: 4.82 đến 30.2, $p = 0.0001$).

Trong nghiên cứu then chốt pha III trong NSCLC, những bệnh nhân còn đang hút thuốc đạt nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định là 0,65 mcg/mL ($n=16$) thấp hơn khoảng 2 lần so với những người chưa từng hoặc đã từng hút thuốc (1,28 mcg/mL, $n=108$). Tác động này đi kèm với sự gia tăng 24% về thanh thải huyết tương của erlotinib.

Trong một nghiên cứu tăng liều pha I ở bệnh nhân bị NSCLC còn đang hút thuốc, phân tích dược động học ở trạng thái ổn định cho thấy có sự tăng nồng độ erlotinib tỷ lệ thuận với liều khi liều erlotinib được tăng từ 150mg lên đến liều tối đa được dung nạp là 300 mg. Nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định khi dùng 300 mg ở những người còn hút thuốc trong nghiên cứu này là 1,22 mcg/mL ($n=17$).

Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu dược động học, những người hút thuốc hiện tại nên được khuyến nghị ngừng hút thuốc trong khi dùng erlotinib, vì nồng độ thuốc trong huyết tương có thể giảm nếu không ngừng hút thuốc.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy sự hiện diện của opioid đường như làm tăng nồng độ khoảng 11%.

Một phân tích thứ hai về dược động học được tiến hành trong đó số liệu của erlotinib được tổng hợp từ 204 bệnh nhân ung thư tụy được dùng erlotinib phối hợp gemcitabine. Phân tích này cho thấy các đồng biến số có ảnh hưởng đến độ thanh thải erlotinib ở những bệnh nhân từ nghiên cứu tụy cũng giống như những gì ghi nhận được trong phân tích dược động học thuốc dùng đơn chất trước đây. Không xác định thêm có hiệu quả của các biến số mới. Gemcitabine dùng đồng thời không tác động lên độ thanh thải huyết tương của erlotinib.

Trẻ em và người cao tuổi:

Không có các nghiên cứu chuyên biệt cho trẻ em hoặc bệnh nhân lớn tuổi.

Suy gan:

Erlotinib chủ yếu được thải trừ qua gan. Ở những bệnh nhân có khối u rắn và chức năng gan bị suy giảm vừa (điểm Child-Pugh 7-9), trung bình hình học AUC_{0-t} và C_{max} của erlotinib lần lượt là 27000 ng·h/mL và 805 ng/mL, so với 29300 ng·h/mL và 1090 ng/mL ở những bệnh nhân có chức năng gan đầy đủ, bao gồm cả bệnh nhân có ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan. Mặc dù C_{max} thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân suy gan vừa, sự khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của rối loạn chức năng gan nặng đối với dược động học của erlotinib. Trong phân tích dược động học quần thể, nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh tăng cao liên quan đến tỷ lệ thanh thải erlotinib chậm hơn.

Suy thận:

Erlotinib và các chất chuyển hóa của nó không được bài tiết qua thận một cách đáng kể, dưới 9% liều đơn được tiết ở nước tiểu. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được tiến hành ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm.



QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm-nhôm).

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Reliv 

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV

Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

