

Rx

ERLONAT 25

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Erlotinib hydrochlorid tương đương với Erlotinib 25 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (Avicel PH 101), tinh bột natri glycolat, natri lauryl sulphat, natri stearyl fumarat, trắng Opadry 03B28796.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, lõm 2 mặt, 1 mặt khắc “N 25” và phẳng ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

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

Erlotinib được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không 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.

Erlotinib được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó.

Lợi ích kéo dài thời gian sống 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.

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

Không có lợi ích sống còn hoặc các tác dụng lâm sàng khác có liên quan của điều trị đã được chứng minh ở những bệnh nhân có thụ thể yếu tố phát triển biểu mô (EGFR)-khối u IHC âm tính.

Ung thư tụy

Erlotinib phối hợp với gemcitabin 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.

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

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Việc điều trị với Erlotinib nên được giám sát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các liệu pháp chống ung thư

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Xét nghiệm đột biến EGFR phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị với Erlotinib ở bệnh nhân ung thư phổi không 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 Erlotinib là 150 mg, dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Erlotinib là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabin (xem Hướng dẫn sử dụng của gemcitabin cho chỉ định ung thư tụy).

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

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

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

Nên giảm 50 mg mỗi lần cho mỗi lần chỉnh liều.

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 Erlotinib nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Erlotinib ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận.

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.

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

là 300 mg. Liều 300 mg không làm tăng hiệu quả 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 khuyến ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với người không hút thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định Erlotinib sử dụng ở bệnh nhân bị mẫn cảm nghiêm trọng với Erlotinib hoặc bất kỳ thành phần nào khác của chế phẩm.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi xem xét sử dụng Erlotinib như một liệu pháp điều trị đầu tiên hoặc duy trì điều trị cho NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, điều quan trọng là phải xác định tình trạng đột biến EGFR của bệnh nhân. Một xét nghiệm nhạy cảm và đáng tin cậy đã được xác thực với ngưỡng dương tính xác định trước và tính hữu ích được chứng minh để xác định tình trạng đột biến EGFR, sử dụng DNA khối u lấy từ mẫu mô hoặc DNA tự do lưu hành (cfDNA) thu được từ mẫu máu (huyết tương), nên được thực hiện theo thông lệ y tế địa phương. Nếu xét nghiệm cfDNA dựa trên huyết tương được sử dụng và kết quả là âm tính với đột biến kích hoạt, hãy thực hiện xét nghiệm mô nếu để tính đến khả năng có thể cho kết quả âm tính giả từ xét nghiệm dựa trên huyết tương

Những người hút thuốc

Những người hút thuốc lá cần được khuyến ngừng 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 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 ILD đều là 0,8% ở cả nhóm dùng giả dược lẫn nhóm dùng erlotinib. Trong nghiên cứu ung thư tụy phối hợp với gemcitabin, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% ở nhóm dùng erlotinib phối hợp với gemcitabin so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin. Tỉ lệ chung ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib từ tất cả các nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu không đối chứng và các nghiên cứu dùng hóa trị liệu đồng thời) là khoảng 0,6%.

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

nghe, 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 hoá 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.

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 Viên nén bao phim erlotinib trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. 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 đã xảy ra ở những 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 trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng 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 nhiễu 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 bệnh nặng thêm (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.

Viêm gan, suy gan

Vài trường hợp hiếm gặp bị suy gan (bao gồm tử vong) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng erlotinib. Các biến số gây nhiễu bao gồm bệnh gan mắc từ trước hoặc các thuốc gây độc cho gan được dùng đồng thời. Do đó, ở những bệnh nhân này xét nghiệm định kỳ chức năng gan cần được cân nhắc. Cần ngưng erlotinib nếu chức năng gan rối loạn nặng. Không khuyến cáo dùng erlotinib cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng 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

Rất hiếm trường hợp bị loét hoặc thủng giác mạc được báo cáo trong quá trình sử dụng của erlotinib. Rối loạn khác bao gồm tăng trưởng lông mi mắt bất thường, viêm kết mạc sung hóa hoặc viêm giác mạc đã được quan sát với bệnh nhân điều trị bằng erlotinib đó cũng là yếu tố nguy cơ xuất hiện thủng/loét giác mạc. Nên tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị bằng erlotinib nếu bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ở mắt cấp/nặng hơn như đau mắt.

Tương tác với các dạng thuốc khác

Các chất gây ức chế CYP3A4 có thể làm giảm hiệu quả của erlotinib do các ức chế CYP3A4 có thể làm tăng độc tính. Vì vậy nên tránh điều trị kết hợp với các tác nhân này.

Các hình thức tương tác khác

Erlotinib giảm khả năng hòa tan khi pH trên 5. Các thuốc làm thay đổi pH của đường tiêu hóa trên như chất 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 mất đi khả năng phơi nhiễm. Vì vậy 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 (xem phần Tương tác). 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. Do thuốc có chứa lactose và không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ có thai đang dùng erlotinib. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản. 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 mẹ cao hơn hẳn nguy cơ cho thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng gây hại cho thai nhi, vì vậy không nên cho con bú trong khi đang dùng erlotinib.

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

Không có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái 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

Erlotinib và các chất nền CYP khác

Erlotinib là chất ức chế mạnh CYP1A1 và ức chế vừa CYP3A4 và CYP2C8, cũng như chất ức chế mạnh sự glucuronid hóa của UGT1A1 trong invitro.

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

Khi erlotinib được dùng đồng thời với ciprofloxacin, một chất ức chế CYP1A2 vừa, phơi nhiễm với erlotinib [AUC] tăng đáng kể 39%, trong khi không có sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê về Cmax. Tương tự, sự tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính tăng tương ứng khoảng 60% và 48% đối với AUC và Cmax. Sự liên quan về mặt lâm sàng của sự gia tăng này chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi kết hợp ciprofloxacin hoặc các chất ức chế CYP1A2 mạnh (ví dụ như fluvoxamine) với erlotinib. Nếu quan sát thấy các phản ứng có hại liên quan đến erlotinib, có thể giảm liều erlotinib

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

Sự ức chế glucuronid hóa có thể gây ra tương tác với các sản phẩm thuốc là chất nền của UGT1A1 và được đào thải chỉ bằng con đường này. Bệnh nhân có nồng độ UGT1A1 thấp hoặc rối loạn glucuronid hóa di truyền (ví dụ như bệnh Gilbert) có thể sẽ bị tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh và phải được điều trị thận trọng.

Ở người, Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi các tế bào gan, chủ yếu là CYP3A4 và ở nồng độ thấp hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 đường ruột, CYP1A1 ở phổi và CYP1B1 trong mô khối u cũng có khả năng đóng góp vào sự thanh thải chuyển hóa của

erlotinib. Khả năng tương tác có thể xảy ra với các chất hoạt tính được chuyển hóa, hoặc chất ức chế hoặc chất cảm ứng các enzyme này

Các chất ức chế hoạt tính của CYP3A4 làm giảm chuyển hóa erlotinib và tăng nồng độ erlotinib trong huyết tương. Trong một nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng đồng thời erlotinib với ketoconazole (200 mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày), một chất ức chế CYP3A4 mạnh, dẫn đến tăng phơi nhiễm erlotinib (86% AUC và 69% Cmax). Do đó, nên thận trọng khi sử dụng erlotinib với chất ức chế CYP3A4 mạnh như thuốc chống nấm azole (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), chất ức chế protease, erythromycin hoặc clarithromycin. Nếu cần, nên giảm liều erlotinib, đặc biệt nếu quan sát thấy độc tính.

Các chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 hoạt tính làm tăng chuyển hóa erlotinib và làm giảm đáng kể nồng độ erlotinib trong huyết tương. Trong một nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng đồng thời erlotinib và rifampicin (600 mg uống một lần mỗi ngày trong 7 ngày), một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, đã làm giảm 69% AUC trung bình của erlotinib. Sử dụng đồng thời rifampicin với một liều Erlotinib 450 mg duy nhất dẫn đến phơi nhiễm erlotinib (AUC) trung bình là 57,5% sau liều Erlotinib 150 mg duy nhất trong trường hợp không điều trị rifampicin. Do đó, nên tránh dùng đồng thời Erlotinib với chất cảm ứng CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với Erlotinib và một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin, nên cân nhắc việc tăng liều lên 300 mg vì tính an toàn của chúng (bao gồm chức năng thận và gan và chất điện giải trong huyết thanh) cần được theo dõi chặt chẽ, và nếu dung nạp tốt sẽ được theo dõi thêm hơn 2 tuần, có thể xem xét tăng thêm đến 450 mg với sự theo dõi an toàn chặt chẽ. Giảm tiếp xúc cũng có thể xảy ra với các chất cảm ứng khác, ví dụ: phenytoin, carbamazepine, barbiturates hoặc St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Cần quan sát thận trọng khi các chất nền hoạt tính kết hợp với erlotinib. Các phương pháp điều trị thay thế thiếu hoạt tính cảm ứng CYP3A4 mạnh nên được xem xét khi có thể.

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 Tmax hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời erlotinib với 300mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H2, 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 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và Cmax chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một chất đối kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải dùng erlotinib ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H2.

Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin

Tương tác với các thuốc chống đông máu có nguồn gốc từ coumarin bao gồm warfarin dẫn đến tăng INR và các biến cố chảy máu, trong một số trường hợp có thể gây tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng erlotinib. Bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu có nguồn gốc từ coumarin nên được theo dõi thường xuyên về bất kỳ thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.

Erlotinib và statins

Viên nén bao phim erlotinib dùng chung với nhóm statin làm tăng nguy cơ hủy cơ bao gồm cả hủy cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.

Erlotinib và người hút thuốc lá

Những người hút thuốc lá nên được khuyến ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60% (xem phần Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Erlotinib và gemcitabine

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

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 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 AUC₀₋₄₈ 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 sự phơi nhiễm 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 dược 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 gián đoạn EGFR qua proteasome.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc (ADRs) với erlotinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng 1 và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gặp trong ít nhất 10% số bệnh nhân (trong nhóm điều trị với erlotinib) và xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng erlotinib so với nhóm chứng.

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn từ thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê bởi MedDRA. Phân loại các tác dụng không mong muốn như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$). Các nhóm tần suất sẽ được sắp xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Ung thư phổi tế bào không nhỏ (điều trị erlotinib đơn độc)

Điều trị đầu tay ở bệnh nhân bị đột biến EGFR

Trong một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên pha III, ML20650 được tiến hành ở 154 bệnh nhân, tính an toàn của erlotinib đối với điều trị đầu tay ở bệnh nhân NSCLC bị đột biến kích hoạt EGFR được đánh giá trên 75 bệnh nhân; không quan sát thấy các dấu hiệu mới an toàn.

Tần suất của các ADRs được quan sát ở bệnh nhân điều trị với erlotinib trong nghiên cứu ML20650 là phát ban và tiêu chảy (lần lượt là 80% và 57%), và mức độ nghiêm trọng là 1/2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Phát ban và mẩn ngứa cấp độ 3 xảy ra ở 9% và 4% bệnh nhân. Phát ban hoặc tiêu chảy cấp độ 4 cũng được quan sát. Kết quả là phải ngưng điều trị erlotinib ở 1% bệnh nhân. Điều chỉnh liều dùng (can thiệp hoặc giảm liều) đối với phát ban và tiêu chảy ở 11% và 7% bệnh nhân.

Điều trị duy trì

Trong 2 nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, placebo có kiểm soát pha III BO18192 (SATURN) and BO25460 (IUNO); Erlotinib được dùng duy trì sau hóa trị liệu đầu tiên. Các nghiên cứu này được thực hiện trên tổng 1532 bệnh nhân. Các nghiên cứu này được thực hiện trên tổng số 1532 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau hóa trị liệu dựa trên tiêu chuẩn bậc 1, không có tín hiệu an toàn mới nào được xác định.

Hầu hết các ADRs được quan sát ở bệnh nhân điều trị với erlotinib trong nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban (BO18192: các cấp độ 49.2%, độ 3: 6.0%; BO25460: các cấp độ 39.4%, độ 3: 5.0%) và tiêu chảy (BO18192: các cấp độ 20.3%, độ 3: 1.8%; BO25460: các cấp độ 24.2%, độ 3: 2.5%). Phát ban hoặc tiêu chảy cấp độ 4 đều không xảy ra ở cả 2 nghiên cứu. Phát ban và tiêu chảy dẫn đến ngưng erlotinib ở 1% và dưới 1% ở nghiên cứu BO18192, trong khi không có bệnh nhân nào phải ngưng dùng thuốc do phát ban hoặc tiêu chảy ở BO25460. Điều chỉnh liều (can thiệp hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy là 8,3% và 3% trong nghiên cứu BO18192 và 5,6% và 2,8% ở nghiên cứu BO25460.

Điều trị thứ phát và sau đó

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR.21; erlotinib được dùng như liệu pháp điều trị bậc hai), phát ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những phản ứng có hại của thuốc (ADR) được báo cáo phổ biến nhất. Hầu hết là mức độ 1/2 nghiêm trọng và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Phát ban độ 3/4 và tiêu chảy xảy ra ở 9% và 6%, tương ứng ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib và từng dẫn đến việc dừng nghiên cứu ở 1% bệnh nhân. Cần giảm liều đối với phát ban và tiêu chảy lần lượt ở 6% và 1% bệnh nhân. Trong nghiên cứu BR.21, thời gian trung bình để bắt đầu phát ban là 8 ngày, và thời gian trung bình để bắt đầu tiêu chảy là 12 ngày.

Nói chung, phát ban có biểu hiện là ban đỏ nhẹ hoặc trung bình và sẩn, có thể xuất hiện hoặc nặng hơn ở những nơi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, có thể nên mặc quần áo bảo hộ và / hoặc sử dụng màn hình chống nắng.

Ung thư tuyến tụy (Erlotinib dùng đồng thời với gemcitabine)

Các phản ứng có hại thường gặp nhất trong nghiên cứu quan trọng PA.3 ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy dùng erlotinib 100 mg cộng với gemcitabine là mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Ở nhánh dùng erlotinib cùng với gemcitabine, 5% bệnh nhân bị phát ban và tiêu chảy cấp độ 3/4. Thời gian trung bình bắt đầu phát ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Phát ban và tiêu chảy từng dẫn đến việc giảm liều ở 2% bệnh nhân, và dẫn đến việc ngừng nghiên cứu ở tối đa 1% bệnh nhân dùng erlotinib cùng với gemcitabine.

Bảng 1: ADRs xảy ra ở $\geq 10\%$ bệnh nhân trong nghiên cứu BR.21 (điều trị với erlotinib) và PA.3 điều trị với erlotinib cùng với gemcitabine và ADRs xảy ra với tần suất thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) placebo ở nghiên cứu BR.21 (điều trị với erlotinib) và PA.3 (điều trị với erlotinib cùng với gemcitabine)

	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259		
Cấp độ NCI-CTC	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
Thuật ngữ hay dùng MedDRA	%	%	%	%	%	%
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc Nhiễm khuẩn*	24	4	0	31	3	<1
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng Chán ăn	52 -	8 -	1 -	- 39	- 2	- 0
Rối loạn mắt Keratoconjunctivitis sicca Viêm kết mạc	12 12	0 <1	0 0	- -	- -	- -
Rối loạn tâm thần Trầm cảm	-	-	-	19	2	0
Rối loạn hệ thần kinh Bệnh thần kinh Đau đầu	- -	- -	- -	13 15	1 <1	<1 0
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất Khó thở Ho	41 33	17 4	11 0	- 16	- 0	- 0
Rối loạn tiêu hóa Tiêu chảy** Buồn nôn Nôn Viêm miệng Đau bụng Khó thở Đầy hơi	54 33 23 17 11 - -	6 3 2 <1 2 - -	<1 0 <1 0 <1 - -	48 - - 22 - 17 13	5 - - <1- <1 0	<1- - 0 - 0 0
Rối loạn da và mô dưới da Phát ban*** Ngứa Da khô Rụng tóc từng mảng	75 13 12 -	8 <1 0 -	<1 0 0 -	69 - - 14	5 - - 0	0 - - 0

<i>Rối loạn chung và tại chỗ</i>						
Mệt mỏi	52	14	4	73	14	2
Pyrexia	-	-	-	36	3	0
Rigors	-	-	-	12	0	0

* Nhiễm khuẩn nghiêm trọng có hoặc không có giảm bạch cầu bao gồm viêm phổi, nhiễm trùng huyết và viêm mô tế bào.

** Có thể dẫn đến mất nước, hạ kali huyết và suy thận.

*** Phát ban bao gồm cả viêm da mụn trứng cá.

- tương ứng với tỷ lệ phần trăm dưới ngưỡng.

Bảng 2: Tóm tắt ADRs phân theo tần suất:

Toàn thân	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 - <1/10)	Không thường gặp (≥1/1,000 - <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10,000 - <1/1,000)	Rất hiếm gặp (<1/10,000)
Rối loạn mắt		-Viêm giác mạc - Viêm kết mạc ¹	-Thay đổi lông mi ²		-Thùng giác mạc -Giác mạc
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		- Chảy máu cam	- Bệnh phổi kẽ (ILD) ³		
Rối loạn tiêu hóa	-Tiêu chảy ⁷	-Chảy máu đường tiêu hóa ^{4, 7}	-Thùng đường tiêu hóa ⁷		
Rối loạn gan mật	-Bất thường kiểm tra chức năng gan			-Suy gan ⁶	
Rối loạn da và mô dưới da	-Phát ban	- Rụng tóc từng mảng -Khô da ¹ -Paronychia -Viêm nang lông -Mụn / viêm da mụn trứng cá -Nứt da	-Rậm lông -Thay đổi lông mày -Móng gãy giòn -Phản ứng da nhẹ như tăng sắc tố	-Palmar plantar erythrodys - Hội chứng thâm mỹ	-Hội chứng Stevens-Johnson /Hoại tử thượng bì nhiễm độc ⁷
Rối loạn thần và đường niệu		-Suy thận ¹	-Viêm thận ¹ -Protein niệu ¹		

¹Trong nghiên cứu lâm sàng PA.3.

²Bao gồm lông mi đang mọc, lông mi mọc quá mức và dày lên

³Bao gồm cả 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 quan sát thấy ở các bệnh nhân ở Nhật Bản

⁴Trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp có liên quan đến việc sử dụng đồng thời warfarin và một số trường hợp sử dụng đồng thời NSAID.

⁵Bao gồm tăng alanin aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] và bilirubin. Những điều này rất phổ biến trong nghiên cứu lâm sàng PA.3 và phổ biến trong nghiên cứu lâm sàng BR.21

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

⁶Không bao gồm các trường hợp tử vong. Các yếu tố gây nhiều bao gồm bệnh gan đã có từ trước hoặc dùng đồng thời các thuốc gây độc cho gan

⁷Bao gồm tử vong

Báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau lưu hành là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / rủi ro của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe phải báo cáo bất kỳ phản ứng phụ nghi ngờ nào thông qua www.mhra.gov.uk/yellowcard

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều đơn erlotinib lên tới 1000mg ở những đối tượng khỏe mạnh và lên tới 1600mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200mg 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 men transaminase gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: L01XE03

Nhóm dược lý: Chất ức chế protein kinase tác nhân chống ung thư

Cơ chế tác dụng

Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào của HER1/EGFR. HER1/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 việc hình thành kích hoạt các đường tín hiệu chống chết theo chương trình và tăng sinh. Hiệu quả mạnh mẽ của erlotinib trong việc ngăn chặn tín hiệu trung gian EGFR trong những khối u đột biến EGFR này là do sự gắn kết chặt chẽ của erlotinib với vị trí gắn ATP trong miền kinase đột biến của EGFR. Do sự ngăn chặn tín hiệu hạ lưu, sự tăng sinh của các tế bào được dừng lại, và tế bào chết được gây ra thông qua con đường chết theo chương trình. Sự trở lại khối u được quan sát thấy trong các mô hình chuột của biểu hiện được thực thi của các đột biến kích hoạt EGFR này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ trong máu: Sau liều uống 150mg erlotinib, ở trạng thái ổn định, thời gian trung bình đến khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ với trung bình nồng độ đỉnh huyết tương đạt được là 1995ng/mL. Ở thời điểm 24 giờ trước khi dùng liều kế tiếp, nồng độ

tối thiểu huyết tương trung bình là 1238ng/mL. Trung vị AUC đạt được trong suốt quãng thời gian giữa các liều ở trạng thái ổn định là 41300mcg*giờ/mL.

Hấp thu: Erlotinib uống được hấp thu tốt và thời gian 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.

Sau khi hấp thu, erlotinib gắn kết cao trong máu, khoảng 95% gắn với các thành phần máu, chủ yếu với protein huyết tương (ví dụ albumin và acid alpha-1 glycoprotein [AAG]), với khoảng 5% ở dạng tự do.

Phân bố: Erlotinib có thể tích phân bố trung bình là 232L 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 150mg, 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 1,185ng/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 160ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định. Các nghiên cứu phân bố ở mô sử dụng cách chụp đồng vị phóng xạ toàn thân sau khi uống erlotinib đánh dấu bằng ^{14}C ở chuột trũi không có tuyến ức có sự cấy u khác loài HN5 cho thấy sự phân bố ở mô rộng và nhanh với nồng độ tối đa của thuốc đã được đánh dấu phóng xạ (khoảng 73% nồng độ trong huyết tương) quan sát được sau 1 giờ.

Chuyển hóa: Ở người, Erlotinib được chuyển hóa tại gan bởi các men cytochrome P450 như 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 thanh thải chuyển hóa erlotinib. Các nghiên cứu in vitro chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hóa bởi men 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) oxy hoá một nửa acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic; và 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 được 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.

TH
N
H
H
H

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 hủy 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.

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.

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 gemcitabin. 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. Gemcitabin dùng đồng thời không tác động lên độ thanh thải huyết tương của erlotinib.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt: Không có các nghiên cứu chuyên biệt cho trẻ em hoặc bệnh nhân lớn tuổi.

Suy gan: Erlotinib được đào thải chủ yếu bởi gan. Nồng độ erlotinib trong máu giống nhau ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường trong đó có những bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan.

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.

Những người hút thuốc: Nghiên cứu dược động học ở những người khỏe mạnh không hút thuốc và còn đang hút thuốc cho thấy khói thuốc lá làm tăng độ thanh thải và giảm nồng độ của erlotinib. $AUC_{0-\infty}$ ở người hút thuốc vào khoảng 1/3 so với người chưa bao giờ/đã từng hút thuốc ($n=16$ trong mỗi nhóm hút thuốc và chưa bao giờ/đã từng hút thuốc). Sự giảm nồng độ này ở người còn hút thuốc có thể do kích thích men CYP1A1 ở phổi và CYP1A2 ở gan.

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 300mg. Nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định khi dùng 300mg ở những người còn hút thuốc trong nghiên cứu này là 1,22 mcg/mL (n=17).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 1 chai x 30 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

NATCO PHARMA LIMITED

Kothur – 509 228, Rangareddy (District), Telangana, Ấn Độ.

