



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tờ hướng dẫn sử dụng

ERLONIB 25
(Erlotinib Tablets 25 mg)

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Erlotinib (dưới dạng erlotinib hydrochloride) 25 mg.

Thành phần tá dược: Lactose Monohydrate (Super tab 11 SD), Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 112), Sodium starch Glycolate (Primogel), Magnesium Stearate (LIGAMED MF-2-V), Sodium Lauryl Sulphate (Stepanol WA 100), Opadry White 20B580000 (HPMC 2910/Hypromellose; Hydroxypropyl Cellulose; Titanium Dioxide; Macrolog/PEG).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

MÔ TẢ: Viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu trắng, có khắc chữ H ở một mặt và số '28' ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)

Erlotinib là lựa chọn đầu tay cho 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 tình trạng bệnh ổn định sau khi điều trị bằng hóa trị liệu.

Erlotinib được chỉ định để điều trị những bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó. Ở bệnh nhân có khối u không có đột biến hoạt hóa EGFR, erlotinib được chỉ định khi các lựa chọn điều trị khác không được coi là phù hợp.

Khi kê đơn erlotinib, cần xem xét các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống.

Không có lợi ích về việc tăng thời gian sống hoặc các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác của việc điều trị bằng erlotinib đối với các bệnh nhân có khối u âm tính với thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR)-IHC.

Ung thư tuyến tụy

Erlotinib kết hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị bệnh nhân ung thư tuyến tụy di căn.

Khi kê đơn erlotinib, nên xem xét các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống.

Không có lợi ích về việc kéo dài thời gian sống được chứng minh đối với những bệnh nhân mắc bệnh tiến triển tại chỗ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng erlotinib nên được giám sát bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị ung thư.

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Cần xét nghiệm đột biến EGFR trước khi bắt đầu điều trị bằng erlotinib theo các chỉ định đã được phê duyệt.

Liều khuyến cáo hàng ngày của erlotinib là 150 mg uống ít nhất 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn.

Bệnh nhân ung thư tuyến tụy

Liều khuyến cáo hàng ngày của erlotinib là 100 mg uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn, kết hợp với gemcitabine. Ở những bệnh nhân không phát ban trong vòng 4-8 tuần đầu tiên trong quá trình điều trị, nên đánh giá lại việc tiếp tục điều trị bằng erlotinib.

Khi cần điều chỉnh liều, nên giảm liều theo từng mức 50 mg.

Việc sử dụng đồng thời thuốc là cơ chất và chất điều hòa CYP3A4 có thể dẫn đến việc phải điều chỉnh liều.

Suy gan

Erlotinib được thải trừ bằng cách chuyển hóa ở gan và bài tiết qua mật. Mặc dù mức tiếp xúc với erlotinib tương tự ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan ở 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 bệnh nhân suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng erlotinib nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Không nên sử dụng erlotinib ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng.

Suy thận

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

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib trong các chỉ định nêu trên chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi. Không khuyến cáo sử dụng erlotinib ở bệnh nhi.

Người hút thuốc

Hút thuốc được chứng minh là làm giảm 50-60% mức tiếp xúc với erlotinib. Liều erlotinib dung nạp tối đa ở bệnh nhân NSCLC hiện đang hút thuốc lá là 300 mg. Liều 300 mg không cho thấy hiệu quả cải thiện trong điều trị bước hai sau thất bại của hóa trị liệu so với khuyến cáo 150 mg ở những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc lá. Dữ liệu an toàn có thể so sánh giữa liều 300 mg và 150 mg; tuy nhiên, có sự gia tăng về số lượng bệnh nhân phát ban, mắc bệnh phổi kẽ và tiêu chảy, ở những

bệnh nhân dùng liều erlotinib cao hơn. Những người đang hút thuốc nên được khuyên ngừng hút thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với erlotinib hoặc với bất kì tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi xem xét việc sử dụng erlotinib như một phương pháp điều trị đầu tay hoặc điều trị duy trì cho NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, điều quan trọng là phải xác định được tình trạng đột biến EGFR của bệnh nhân.

Một xét nghiệm có độ nhạy cao, chính xác, độ tin cậy cao và được kiểm chứng với ngưỡng dương tính được chỉ định trước và được chứng minh là có thể xác định tình trạng đột biến EGFR, sử dụng DNA có khối u nguồn gốc từ mẫu mô hoặc DNA tự do ngoại bào (cfDNA) thu được từ mẫu máu (huyết tương), nên được thực hiện theo điều kiện y tế địa phương.

Nếu xét nghiệm cfDNA trong huyết tương và cho kết quả âm tính với tình trạng đột biến, cần thực hiện xét nghiệm mô bất cứ khi nào có thể do xét nghiệm phát hiện trong huyết tương khả năng cho kết quả âm tính giả.

Hút thuốc

Những người đang hút thuốc nên ngừng hút thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương giảm ở những người hút thuốc so với những người không hút. Mức độ giảm có thể có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp phản ứng có hại như bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm cả trường hợp tử vong, ít gặp ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tuyến tụy hoặc các khối u rắn tiến triển khác. Trong nghiên cứu quan trọng BR.21 ở bệnh nhân NSCLC, tỷ lệ mắc ILD (0,8%) là như nhau ở cả nhóm giả dược và nhóm sử dụng erlotinib. Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân NSCLC (không bao gồm các nghiên cứu pha I và pha III ở một nhóm do thiếu nhóm đối chứng), tỷ lệ các trường hợp phản ứng có hại giống ILD là 0,9% ở nhóm sử dụng erlotinib so với 0,4% ở nhóm đối chứng. Trong nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy sử dụng điều trị phối hợp với gemcitabine, tỷ lệ mắc các biến cố giống ILD là 2,5% ở nhóm dùng erlotinib kết hợp với gemcitabine so với 0,4% ở nhóm điều trị bằng giả dược kết hợp với gemcitabine.

Ở các bệnh nhân nghi ngờ mắc các biến cố giống ILD được chẩn đoán viêm phổi, viêm phổi do phóng xạ, viêm phổi quá mẫn, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, xơ phổi, hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), viêm phế nang và thâm nhiễm phổi.

Các triệu chứng bắt đầu từ vài ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng erlotinib. Các yếu tố gây nhiễu hoặc là nguyên nhân góp phần gây nhiễu thường gặp là hóa trị liệu đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh nhu mô phổi có từ trước, ung thư phổi di căn hoặc nhiễm trùng

phổi. Tỷ lệ mắcILD cao hơn (khoảng 5% với tỷ lệ tử vong là 1,5%) được thấy ở những bệnh nhân trong các nghiên cứu được thực hiện ở Nhật Bản.

Ở những bệnh nhân khởi phát cấp tính các triệu chứng phổi mới và/hoặc tiến triển không rõ nguyên nhân như khó thở, ho và sốt, nên ngừng điều trị bằng erlotinib trong khi chờ đánh giá chẩn đoán. Bệnh nhân được điều trị đồng thời với erlotinib và gemcitabine nên được theo dõi cẩn thận về khả năng xuất hiện các biến cố giống ILD. Nếu ILD được chẩn đoán, nên ngừng sử dụng erlotinib và phải được điều trị thích hợp nếu cần thiết.

Tiêu chảy, mất nước, mất cân bằng điện giải và suy thận

Tiêu chảy (bao gồm cả những trường hợp rất hiếm dẫn đến tử vong) đã xảy ra ở khoảng 50% bệnh nhân dùng erlotinib và tiêu chảy ở mức trung bình hoặc nặng nên được điều trị bằng thuốc, ví dụ như loperamide. Trong một số trường hợp, việc giảm liều có thể cần thiết. Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều lượng đã được giảm theo từng mức 50 mg. Việc giảm liều theo từng mức 25 mg chưa được nghiên cứu. Trong trường hợp bị tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn do mất nước, nên ngừng điều trị bằng erlotinib và nên thực hiện các biện pháp thích hợp để điều trị tình trạng mất nước. Hiếm có báo cáo về hạ kali máu và suy thận (bao gồm cả tử vong). Một số trường hợp là thứ phát do mất nước nghiêm trọng vì tiêu chảy, nôn mửa và/hoặc chán ăn, trong khi những trường hợp khác bị nhầm lẫn do hóa trị liệu đồng thời. Trong các trường hợp tiêu chảy nặng hơn hoặc kéo dài, hoặc các trường hợp dẫn đến mất nước, đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh (đặc biệt là hóa trị liệu đồng thời với điều trị bằng các thuốc khác, các triệu chứng hoặc bệnh hoặc các tình trạng dễ mắc phải khác bao gồm cả tuổi cao), nên tạm ngừng điều trị bằng erlotinib và nên sử 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 các chất điện giải trong huyết thanh bao gồm kali ở những bệnh nhân có nguy cơ mất nước.

Nhiễm độc gan

Các trường hợp nghiêm trọng về 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 đã có từ trước hoặc dùng đồng thời các thuốc gây độc cho gan. Nên kiểm tra chức năng gan định kỳ trong quá trình điều trị bằng erlotinib. Nên tăng tần suất theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc tắc mật từ trước. Đánh giá lâm sàng nhanh chóng và thực hiện các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện ở những bệnh nhân có các triệu chứng chỉ ra có thể có tổn thương gan. Nên ngừng dùng erlotinib nếu chức năng gan thay đổi nghiêm trọng. Erlotinib không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan nghiêm trọng.

Thủng đường tiêu hóa

Bệnh nhân dùng erlotinib có nguy cơ cao bị thủng đường tiêu hóa, đây là một phản ứng hiếm gặp (bao gồm một số trường hợp tử vong). Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế hình thành mạch máu, corticosteroid, NSAID và/hoặc hóa trị liệu sử dụng taxan, hoặc những người có tiền sử loét dạ dày hoặc bệnh túi thừa đại tràng có nguy cơ cao hơn. Nên ngừng sử dụng erlotinib vĩnh viễn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Bọng nước và rối loạn bong tróc trên da

Các tình trạng xuất hiện bọng nước trên da, phỏng rộp và tróc vảy đã được báo cáo, bao gồm những trường hợp rất hiếm gợi ý về hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc, trong một số trường hợp đã gây tử vong. Cần tạm ngừng hoặc chấm dứt việc điều trị bằng erlotinib nếu bệnh nhân xuất hiện các tình trạng bọng nước, phỏng rộp hoặc tróc da nghiêm trọng. Bệnh nhân xuất hiện các bọng nước và tróc vảy trên da nên được kiểm tra nhiễm trùng da và điều trị theo hướng dẫn điều trị.

Rối loạn mắt

Bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm giác mạc cấp tính hoặc tình trạng trầm trọng hơn của viêm giác mạc: tình trạng viêm ở mắt, chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, mờ mắt, đau mắt và/hoặc đỏ mắt nên được kiểm tra bởi bác sĩ chuyên khoa mắt. Nếu chẩn đoán ra viêm loét giác mạc, nên tạm ngừng hoặc chấm dứt việc điều trị bằng erlotinib. Nếu chẩn đoán viêm ra viêm giác mạc, cần cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro của việc tiếp tục điều trị. Erlotinib nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm loét giác mạc hoặc khô mắt nghiêm trọng. Sử dụng kính áp tròng cũng là một yếu tố nguy cơ gây viêm và loét giác mạc. Rất hiếm trường hợp thủng hoặc loét giác mạc đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng erlotinib.

Tương tác với các thuốc khác

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

Các tương tác khác

Erlotinib được đặc trưng bởi sự giảm độ hòa tan ở pH lớn hơn 5. Các sản phẩm thuốc làm thay đổi pH của đường tiêu hóa trên (GI), như thuốc ức chế bơm proton, chất đối kháng H2 và thuốc kháng acid, có thể làm thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc. Việc tăng liều erlotinib khi dùng đồng thời với các thuốc này không có khả năng bù đắp cho sự giảm tiếp xúc với thuốc. Nên tránh kết hợp erlotinib với thuốc ức chế bơm proton. Chưa rõ tác dụng của việc sử dụng đồng thời erlotinib với thuốc đối kháng H2 và thuốc kháng acid; tuy nhiên, có thể có sự giảm sinh khả dụng của thuốc. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc này. Nếu việc sử dụng thuốc kháng acid được coi là cần thiết trong quá trình điều trị bằng erlotinib, thì nên sử dụng thuốc ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau liều erlotinib hàng ngày.

Cảnh báo về thành phần của thuốc

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (dưới 23 mg) mỗi viên, nghĩa là thuốc về cơ bản 'không chứa natri'.

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng erlotinib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng gây quái thai hoặc sinh đẻ bất thường. Tuy nhiên, không thể loại trừ tác dụng phụ đối với thai kỳ vì các nghiên cứu trên chuột và thỏ cho thấy tỷ lệ tử vong của phôi/thai nhi tăng lên. Chưa rõ những nguy cơ này trên người.

Sử dụng cho phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh mang thai khi dùng erlotinib. Các biện pháp tránh thai thích hợp nên được sử dụng trong quá trình điều trị và trong ít nhất 2 tuần sau khi dùng điều trị. Chỉ nên tiếp tục điều trị cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích điều trị cho mẹ vượt trội đối với rủi ro có thể xảy ra cho thai nhi.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú

Chưa rõ về khả năng bài tiết qua sữa mẹ của erlotinib. Không có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của erlotinib với khả năng tiết sữa hoặc sự xuất hiện của erlotinib trong sữa mẹ. Vì chưa biết khả năng gây hại cho trẻ bú mẹ, nên khuyên các bà mẹ không nên cho con bú khi đang điều trị bằng erlotinib và trong ít nhất 2 tuần sau liều thuốc cuối cùng.

Ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng về khả năng sinh sản bị suy giảm. Tuy nhiên, không thể loại trừ ảnh hưởng xấu đến khả năng sinh sản vì các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ảnh hưởng đến các thông số sinh sản. Các nguy cơ tiềm ẩn đối với con người chưa được xác định.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện; tuy nhiên erlotinib không liên quan đến sự suy giảm trạng thái tinh thần.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Các nghiên cứu chỉ được thực hiện ở người lớn

Erlotinib và các cơ chất của CYP

Erlotinib là một chất ức chế mạnh CYP1A1, ức chế trung bình đối với CYP3A4 và CYP2C8, cũng ức chế mạnh quá trình glucuronid hóa bởi UGT1A1 *in vitro*.

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

Khi erlotinib được sử dụng đồng thời với ciprofloxacin, một chất ức chế trung bình CYP1A2, nồng độ erlotinib [AUC] tăng đáng kể, khoảng 39%, trong khi không tìm thấy thay đổi đáng kể về mặt thống kê đối với C_{max} . Tương tự, mức độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lần lượt khoảng 60% và 48% đối với AUC và C_{max} . Sự liên quan lâm sàng của sự gia tăng này chưa được xác định. Cần thận trọng khi ciprofloxacin hoặc chất ức chế mạnh CYP1A2 (ví dụ như fluvoxamine) được kết hợp với erlotinib. Nếu quan sát thấy các phản ứng bất lợi liên quan đến erlotinib, có thể giảm liều erlotinib.

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

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

Ở người, erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi các cytochrom, chủ yếu là CYP3A4 và một lượng ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 trong ruột, CYP1A1 trong phổi và CYP1B1 trong mô khối u cũng có khả năng góp phần vào sự thanh thải chuyển hóa của erlotinib. Các tương tác tiềm năng có thể xảy ra với các hoạt chất được chuyển hóa bởi, hoặc là chất ức chế hoặc cảm ứng của các enzym này.

Các chất ức chế mạnh hoạt động 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 tiếp xúc với erlotinib (86% AUC và 69% C_{max}). Do đó, nên thận trọng khi sử dụng erlotinib kết hợp với chất ức chế CYP3A4 mạnh, ví dụ như thuốc chống nấm azole (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, voriconazole), thuốc ức chế protease, erythromycin hoặc clarithromycin. Nếu cần thiết, nên giảm liều erlotinib, đặc biệt nếu quan sát thấy biểu hiện của việc nhiễm độc.

Các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 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 gây cảm ứng mạnh CYP3A4, dẫn đến giảm 69% AUC trung bình của erlotinib. Sử dụng đồng thời rifampicin với một liều erlotinib 450 mg duy nhất cho mức tiếp xúc với erlotinib trung bình (AUC) bằng 57,5% so với thông số này ở bệnh nhân sau khi dùng một liều erlotinib 150 mg duy nhất mà không điều trị bằng rifampicin. Do đó, nên tránh sử dụng đồng thời erlotinib với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với erlotinib và một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300 mg trong khi theo dõi chặt chẽ tính an toàn của các thuốc (bao gồm chức năng thận và gan và chất điện giải trong huyết thanh). Và nếu mức dung nạp tốt trong hơn 2 tuần, có thể cân nhắc tăng liều thêm lên 450 mg với sự giám sát chặt chẽ về độ an toàn. Giảm tiếp xúc cũng có thể xảy ra với các chất gây cảm ứng khác, chẳng hạn như phenytoin, carbamazepine, barbiturate hoặc St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Cần thận trọng khi các hoạt chất này được kết hợp với erlotinib. Nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế không có hoạt tính gây cảm ứng mạnh của CYP3A4 nếu có thể.

Erlotinib và thuốc chống đông máu có gốc coumarin

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

Erlotinib và statin

Sự kết hợp giữa erlotinib và statin có thể làm tăng khả năng mắc bệnh cơ do statin, bao gồm tiêu cơ vân, hiếm khi được quan sát thấy.

Sử dụng erlotinib ở người hút thuốc

Kết quả của một nghiên cứu tương tác dược động học cho thấy sự giảm rõ rệt của AUC, C_{max} và nồng độ thuốc trong huyết tương trong 24 giờ ở người hút thuốc, lần lượt khoảng 2,8; 1,5 và 9 lần so với người không hút thuốc sau khi dùng erlotinib. Do đó, những bệnh nhân vẫn đang hút thuốc nên được khuyến cáo cần ngừng hút thuốc càng sớm càng tốt trước khi bắt đầu điều trị bằng erlotinib để tránh việc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu CURRENTS, không có dữ liệu cho thấy lợi ích của liều cao hơn (300 mg) khi so sánh với liều khuyến cáo (150 mg) ở những người hút thuốc. Dữ liệu an toàn có thể so sánh giữa liều 300 mg và 150 mg; tuy nhiên, có sự gia tăng về tỷ lệ phát ban, mắc bệnh phổi kẽ và tiêu chảy ở những bệnh nhân dùng liều erlotinib cao hơn.

Erlotinib và tác nhân ức chế P-glycoprotein

Erlotinib là cơ chất của chất vận chuyển P-glycoprotein. Sử dụng đồng thời các chất ức chế Pgp, như cyclosporine và verapamil, có thể dẫn đến thay đổi sự phân bố và/hoặc thay đổi sự thải trừ erlotinib. Hậu quả của tương tác này đối với độc tính trên thần kinh trung ương chưa được thiết lập. Cần thận trọng trong những trường hợp này.

Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH

Erlotinib được đặc trưng bởi sự giảm độ hòa tan ở pH trên 5. Các thuốc làm thay đổi độ pH của phần trên đường tiêu hóa (GI) có thể làm thay đổi khả năng hòa tan của erlotinib và do đó làm thay đổi khả dụng sinh học của thuốc. Sử dụng đồng thời erlotinib với omeprazole, một chất ức chế bơm proton (PPI), làm giảm mức tiếp xúc của erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa [C_{max}] lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi đối với thời gian đạt nồng độ đỉnh hoặc thời gian bán hủy. Dùng đồng thời erlotinib với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H_2 , làm giảm mức tiếp xúc của erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa [C_{max}] lần lượt là 33% và 54%. Việc tăng liều erlotinib khi dùng đồng thời với các thuốc như vậy không thể bù cho sự giảm tiếp xúc này. Tuy nhiên, khi erlotinib được dùng lệch 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi uống ranitidine 150 mg, mức tiếp xúc erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa [C_{max}] chỉ giảm lần lượt 15% và 17%. Tác dụng của thuốc kháng acid đối với sự hấp thu của erlotinib chưa được nghiên cứu nhưng sự hấp thu thuốc có thể bị giảm, dẫn đến nồng độ trong huyết tương thấp hơn. Tóm lại, nên tránh kết hợp erlotinib với thuốc ức chế bơm proton. Nếu sử dụng thuốc kháng acid được coi là cần thiết trong quá trình điều trị bằng erlotinib, nên dùng thuốc này ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau liều erlotinib hàng ngày. Nếu xem xét sử dụng ranitidine, nên sử dụng erlotinib ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng ranitidine.

Erlotinib và Gemcitabine

Trong một nghiên cứu giai đoạn Ib, không có ảnh hưởng đáng kể nào của gemcitabine đối với dược động học của erlotinib cũng như không có ảnh hưởng đáng kể nào của erlotinib đối với dược động học của gemcitabine.

Erlotinib và Carboplatin/Paclitaxel

Erlotinib làm tăng nồng độ platinum. Trong một nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng đồng thời erlotinib với carboplatin và paclitaxel dẫn đến sự gia tăng tổng AUC₀₋₄₈ của platinum khoảng 10,6%. Mặc dù có ý nghĩa thống kê, độ lớn của sự khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Trong thực hành lâm sàng, có thể có các yếu tố đồng thời khác dẫn đến tăng nồng độ carboplatin như suy thận. Không có ảnh hưởng đáng kể nào của carboplatin hoặc paclitaxel đối với dược động học của erlotinib.

Erlotinib và Capecitabine

Capecitabine có thể làm tăng nồng độ erlotinib. Khi erlotinib được sử dụng kết hợp với capecitabine, đã có sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê AUC của erlotinib và mức tăng giới hạn của C_{max} khi so sánh với các giá trị quan sát được trong một nghiên cứu khác trong đó erlotinib được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu. Không có ảnh hưởng đáng kể nào của erlotinib đối với dược động học của capecitabine.

Erlotinib và chất ức chế proteasome

Do cơ chế hoạt động, các chất ức chế proteasome bao gồm bortezomib có thể ảnh hưởng đến tác dụng của các chất ức chế EGFR bao gồm erlotinib. Ảnh hưởng như vậy được hỗ trợ bởi dữ liệu lâm sàng hạn chế và các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sự suy giảm của EGFR thông 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

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá tính an toàn của erlotinib dựa trên dữ liệu từ hơn 1500 bệnh nhân được điều trị bằng ít nhất 1 liều erlotinib đơn trị liệu 150 mg và hơn 300 bệnh nhân dùng erlotinib 100 mg hoặc 150 mg kết hợp với gemcitabine.

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

Lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân có đột biến EGFR

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, giai đoạn III được tiến hành ở 154 bệnh nhân, tính an toàn của erlotinib trong điều trị bước đầu cho bệnh nhân NSCLC có đột biến hoạt hóa EGFR được đánh giá ở 75 bệnh nhân.

Các ADR thường gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu là phát ban và tiêu chảy (ở bất kỳ mức độ nào với tỷ lệ tương ứng là 80% và 57%), hầu hết là bệnh độ 1 hoặc độ 2 có thể được kiểm soát mà không cần can thiệp. Thông tin đầy đủ về mức độ và tỷ

lệ phát ban, tiêu chảy trong các nghiên cứu lâm sàng được trình bày trong phần “Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn”.

Điều trị duy trì

Trong 2 nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng ở giai đoạn III là BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO), erlotinib được dùng để điều trị duy trì sau khi hóa trị liệu lần đầu. Các nghiên cứu này được thực hiện trên tổng số 1532 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau hóa trị liệu sử dụng platinum bước đầu, không có khác biệt về tính an toàn được xác định. Các ADR thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban và tiêu chảy.

Điều trị bước hai và điều trị các bước sau

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21, erlotinib được sử dụng như liệu pháp điều trị bước hai), phát ban và tiêu chảy là những phản ứng có hại của thuốc (ADR) được báo cáo phổ biến nhất. Hầu hết đều ở độ 1 và độ 2, có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Thời gian trung bình bắt đầu có dấu hiệu phát ban là 8 ngày và thời gian trung bình bắt đầu xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.

Ung thư tuyến tụy (Erlotinib dùng kết hợp với gemcitabine)

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất trong nghiên cứu chủ chốt PA.3 ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy dùng erlotinib 100mg cùng với gemcitabine là mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Thời gian trung bình xuất hiện phát ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Tỷ lệ ADR từ các thử nghiệm lâm sàng và quá trình lưu hành được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng erlotinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với các biện pháp hóa trị liệu khác được tóm tắt trong Bảng 1, được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/10000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), chưa xác định được tần suất (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1. Tóm tắt các ADR từ các thử nghiệm lâm sàng và quá trình lưu hành phân nhóm theo tần suất

Nhiễm trùng và nhiễm độc	
<i>Rất thường gặp</i>	Nhiễm trùng*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
<i>Rất thường gặp</i>	Chán ăn, giảm cân
Rối loạn tâm thần	
<i>Rất thường gặp</i>	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	
<i>Rất thường gặp</i>	Bệnh thần kinh ngoại biên, đau đầu
Rối loạn mắt	
<i>Rất thường gặp</i>	Viêm kết – giác mạc khô

<i>Thường gặp</i>	Viêm giác mạc, viêm kết mạc
<i>Ít gặp</i>	Thay đổi về lông mi*
<i>Rất hiếm gặp</i>	Thủng giác mạc, loét giác mạc, viêm màng bồ đào
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
<i>Rất thường gặp</i>	Khó thở, ho
<i>Thường gặp</i>	Chảy máu cam
<i>Ít gặp</i>	Bệnh phổi kẽ*
Rối loạn tiêu hóa	
<i>Rất thường gặp</i>	Tiêu chảy*, buồn nôn, nôn, viêm miệng, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi
<i>Thường gặp</i>	Xuất huyết tiêu hóa*
<i>Ít gặp</i>	Thủng dạ dày-ruột*
<i>Hiếm gặp</i>	Khí trong thành ruột
Rối loạn gan mật	
<i>Rất thường gặp</i>	Xét nghiệm chức năng gan bất thường*
<i>Hiếm gặp</i>	Suy gan*, viêm gan
<i>Chưa xác định được tần suất</i>	Viêm gan cấp tính
Rối loạn da và mô dưới da	
<i>Rất thường gặp</i>	Phát ban*, ngứa
<i>Thường gặp</i>	Rụng tóc, khô da, viêm quanh móng, viêm nang lông, mụn trứng cá/viêm da dạng trứng cá, nứt da
<i>Ít gặp</i>	Rậm lông, thay đổi về lông mày, móng giòn và mỏng, phản ứng da nhẹ như tăng sắc tố
<i>Hiếm gặp</i>	Hội chứng ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay – bàn chân
<i>Rất hiếm gặp</i>	Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc*
Rối loạn thận và tiết niệu	
<i>Thường gặp</i>	Suy thận
<i>Ít gặp</i>	Viêm thận, protein niệu
Các rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
<i>Rất thường gặp</i>	Mệt mỏi, sốt, rét run

* Chi tiết xem phần “Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn”

Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn

Phát ban

Phát ban bao gồm viêm da mụn trứng cá. Nói chung, phát ban biểu hiện dưới dạng ban đỏ và mụn mủ mức độ nhẹ hoặc trung bình, có thể khởi phát hoặc trở nên nghiêm trọng hơn ở những vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, có thể cần mặc quần áo bảo hộ và/hoặc sử dụng kem chống nắng (ví dụ: loại có chứa khoáng chất).

Tiêu chảy

Tiêu chảy có thể dẫn đến mất nước, hạ kali máu và suy thận, trường hợp này có các ca tử vong.

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

Nghiên cứu	Chỉ định	Phát ban (%)					Tiêu chảy (%)				
		Mức độ			Dùng thuốc/Điều chỉnh liều		Mức độ			Dùng thuốc/Điều chỉnh liều	
		Tổng	3	4	Dùng thuốc	Điều chỉnh liều	Tổng	3	4	Dùng thuốc	Điều 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

Có thể là nhiễm trùng nặng có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm trùng huyết và viêm mô tế bào.

Thay đổi về lông mi

Những thay đổi bao gồm sự phát triển của lông mi, mọc nhiều và dày hơn.

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 quan sát thấy ở những bệnh nhân ở Nhật Bản.

Xuất huyết tiêu hóa

Xuất huyết tiêu hóa bao gồm cả các ca tử vong. Trong 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 với NSAID. Thủng đường tiêu hóa cũng gây tử vong.

Bất thường xét nghiệm chức năng gan

Những 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, có tính chất thoáng qua hoặc liên quan đến ung thư di căn sang gan.

Suy gan

Suy gan bao gồm cả các trường hợp tử vong. Các yếu tố nguy cơ có thể bao gồm bệnh gan đã có từ trước hoặc dùng đồng thời các thuốc gây độc cho gan.

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

Hội chứng Stevens-Johnson/Hội tử biểu bì nhiễm độc bao gồm cả các 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

Triệu chứng quá liều

Liều erlotinib uống 1 lần lên đến 1000 mg ở những đối tượng khỏe mạnh và lên đến 1600 mg ở bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều 200 mg lặp lại 2 lần mỗi ngày ở những đối tượng khỏe mạnh được dung nạp kém chỉ sau vài ngày dùng thuốc.

Dựa trên dữ liệu từ những nghiên cứu này, các phản ứng bất lợi nghiêm trọng như tiêu chảy, phát ban và có thể là sự tăng hoạt động của các aminotransferase ở gan có thể xảy ra khi dùng quá liều khuyến cáo.

Xử trí quá liều

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, cần ngừng erlotinib và bắt đầu điều trị các triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc ức chế protein kinase điều trị ung thư

Mã ATC: L01EB02

Cơ chế tác dụng

Erlotinib là một thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì/yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người loại 1 (EGFR còn được gọi là chất ức chế tyrosine kinase HER1). Erlotinib có khả năng ức chế quá trình phosphoryl hóa nội bào của EGFR. EGFR có trên bề mặt tế bào của tế bào bình thường và tế bào ung thư. Trong các mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine dẫn đến bất hoạt và/hoặc gây chết tế bào.

Đột biến EGFR có thể dẫn đến kích hoạt cấu thành các con đường truyền tín hiệu chống apoptotic và đường truyền tín hiệu tăng sinh. Hiệu quả mạnh mẽ của erlotinib trong việc ngăn chặn tín hiệu qua trung gian EGFR ở các khối u dương tính với đột biến EGFR này là do sự gắn kết chặt chẽ của erlotinib với vị trí gắn ATP trong miền kinase bị đột biến của EGFR. Do chặn tín hiệu xuôi dòng, sự tăng sinh của các tế bào bị ngăn chặn và gây chết tế bào thông qua con đường apoptotic nội tại. Sự giảm kích thước của khối u được quan sát thấy trong các mô hình chuột có biểu hiện của các đột biến hoạt hóa EGFR.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của erlotinib trong huyết tương đạt được trong khoảng 4 giờ sau khi uống. Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường đã đưa ra ước tính về sinh khả dụng tuyệt đối là 59%. Phơi nhiễm sau khi uống có thể tăng lên do thức ăn.

Phân bố

Erlotinib có thể tích phân bố biểu kiến trung bình là 232L và phân bố vào mô khối u của người. Trong một nghiên cứu trên 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

[NSCLC] và 1 bệnh nhân ung thư thanh quản) sử dụng erlotinib liều uống 150 mg mỗi ngày, các mẫu khối u từ các ca phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib trong khối u mà trung bình là 1185 ng/g mô. Điều này tương ứng với mức trung bình tổng thể là 63% (trong khoảng 5-161%) nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chính hiện diện trong khối u ở nồng độ trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với mức trung bình tổng thể là 113% (trong khoảng 88-130%) nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định quan sát được. Liên kết với protein huyết tương là khoảng 95%. Erlotinib liên kết với albumin huyết thanh và alpha-1 acid glycoprotein (AAG).

Chuyển hóa

Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi các cytochrom, chủ yếu là CYP3A4 và một phần bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 trong ruột, CYP1A1 trong phổi và IB1 trong mô khối u có khả năng góp phần vào sự thanh thải chuyển hóa của erlotinib.

Có ba con đường trao đổi chất chính được xác định: 1) Khử methyl ở vị trí O của một trong hai chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó là quá trình oxy hóa thành acid cacboxylic; 2) oxy hóa gốc acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic; và 3) hydroxyl hóa vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Các chất chuyển hóa chính OSI-420 và OSI-413 của erlotinib được tạo ra bởi quá trình khử methyl ở vị trí O của một trong hai chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các thử nghiệm phi lâm sàng *in vitro* và các mô hình khối u *in vivo*. Các chất này hiện diện trong huyết tương ở mức <10% erlotinib và có các đặc tính dược động học tương tự như erlotinib.

Thải trừ

Erlotinib được bài tiết chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa qua phân (>90%) với sự đào thải qua thận chỉ chiếm một lượng nhỏ (khoảng 9%) liều uống. Ít hơn 2% liều nguyên dạng dùng đường uống được bài tiết. Một phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng erlotinib đơn trị liệu cho thấy độ thanh thải biểu kiến trung bình là 4,47 L/giờ với thời gian bán hủy trung bình là 36,2 giờ. Do đó, thời gian để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định có thể là khoảng 7-8 ngày.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Dựa trên phân tích dược động học quần thể, không quan sát thấy mối quan hệ có ý nghĩa lâm sàng giữa độ thanh thải biểu kiến và tuổi, cân nặng, giới tính, sắc tộc của bệnh nhân. Các yếu tố của bệnh nhân tương quan với dược động học của erlotinib là tổng lượng bilirubin trong huyết thanh, AAG và tình trạng hút thuốc tại thời điểm hiện tại. Nồng độ trong huyết thanh của bilirubin toàn phần và AAG trong huyết thanh tăng có liên quan đến việc giảm độ thanh thải erlotinib. Sự liên quan lâm sàng của những khác biệt này không được biết rõ. Tuy nhiên, những người hút thuốc có tỷ lệ thanh thải erlotinib tăng lên. Điều này đã được xác nhận trong một nghiên cứu dược động học thực hiện trên những đối tượng khỏe mạnh không hút thuốc và các đối tượng hiện đang hút thuốc lá với liều duy nhất 150 mg erlotinib. Trung bình nhân của C_{max} là 1056 ng/mL ở người không hút thuốc và 689 ng/mL ở người hút thuốc với tỷ lệ trung bình của người hút thuốc so với người không hút thuốc là 65,2% (khoảng tin cậy 95%: 44,3 đến 95,9; p = 0,031). Trung bình nhân của AUC_{0-∞} là 1876 ng.h/mL ở người không hút thuốc và 6718 ng.h/mL ở người hút thuốc với tỷ

lệ trung bình là 35,9% (khoảng tin cậy 95%: 23,7 đến 54,3; $p < 0,0001$). Giá trị trung bình nhân 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 thử nghiệm then chốt thực hiện trên bệnh nhân NSCLC giai đoạn III, những người hiện đang hút thuốc đạt được nồng độ đáy trong huyết tương ở trạng thái ổn định của erlotinib là 0,65 $\mu\text{g/mL}$ ($n=16$), thấp hơn khoảng 2 lần so với những người từng hút thuốc hoặc bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc (1,28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$). Tác dụng này đi kèm với sự gia tăng 24% độ thanh thải của erlotinib trong huyết tương. Trong nghiên cứu tăng liều pha I ở những bệnh nhân NSCLC hiện đang hút thuốc, các phân tích dược động học ở trạng thái ổn định cho thấy mức độ tiếp xúc với erlotinib tăng theo tỷ lệ liều khi liều erlotinib tăng từ 150 mg lên liều dung nạp tối đa là 300 mg. Nồng độ đáy trong huyết tương ở trạng thái ổn định với liều 300 mg ở những người đang hút thuốc trong nghiên cứu này là 1,22 $\mu\text{g/mL}$ ($n=17$).

Dựa trên kết quả của các nghiên cứu dược động học, những người đang hút thuốc nên ngừng hút thuốc trong khi dùng erlotinib, vì nồng độ thuốc trong huyết tương có thể bị giảm.

Dựa trên phân tích dược động học quần thể, opioid có thể làm tăng mức độ tiếp xúc khoảng 11%. Một nghiên cứu dược động học quần thể khác đã được tiến hành với dữ liệu về erlotinib từ 204 bệnh nhân ung thư tuyến tụy đã sử dụng erlotinib phối hợp với gemcitabine. Phân tích này đã chứng minh rằng các biến số ảnh hưởng đến độ thanh thải erlotinib ở những bệnh nhân ung thư tuyến tụy giống với những dữ liệu đã có trong phân tích dược động học của từng thuốc đơn lẻ trước đó. Không có hiệu ứng đồng biến được xác định. Sử dụng đồng thời gemcitabine không ảnh hưởng đến độ thanh thải huyết tương của erlotinib.

Bệnh nhi

Chưa có nghiên cứu cụ thể thực hiện đối với bệnh nhi.

Người cao tuổi

Chưa có nghiên cứu cụ thể thực hiện đối với bệnh nhân cao tuổi.

Suy gan

Erlotinib chủ yếu được đào thải qua gan. Ở những bệnh nhân có khối u rắn và chức năng gan suy giảm ở mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9), giá trị trung bình nhân của AUC_{0-1} 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 bệnh nhân có chức năng gan bình thường kể cả bệnh nhân ung thư gan nguyên phát hoặc ung thư di căn tới gan. Mặc dù sự giảm C_{max} có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân suy gan mức trung bình, sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. Không có dữ liệu 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 có liên quan đến tốc độ thanh thải erlotinib chậm hơn.

Suy thận

Erlotinib và các chất chuyển hóa của nó không được bài tiết nhiều qua thận, chỉ dưới 9% liều đơn trị liệu được bài tiết qua nước tiểu. Trong phân tích dược động học quần thể, không quan sát thấy

mối quan hệ có ý nghĩa lâm sàng giữa độ thanh thải erlotinib và độ thanh thải creatinine, nhưng không có dữ liệu về những bệnh nhân có độ thanh thải dưới 15 mL/phút.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn ghi trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: NSX.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

HETERO LABS LIMITED

Unit-V, Sy.No. 439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana State, India.

