

R_x

ERLOTEV 100 MG
ERLOTEV 150 MG
Erlotinib hydrochloride



Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Thành phần công thức thuốc:

Thành phần dược chất : Mỗi viên nén bao phim chứa :

Erlotev 100 mg: 109,27mg erlotinib hydrochloride tương đương với 100mg erlotinib.

Erlotev 150 mg: 163,90mg erlotinib hydrochloride tương đương với 150mg Erlotinib.

Thành phần tá dược :

Lactose Monohydrate, Cellulose microcrystalline, Hydroxypropyl cellulose, Sodium Laurilsulfate, Sodium starch glycolate (type A), Calcium Silicate, Magnesium Stearate, Hypromellose 6 mPas type 2910, Titanium Dioxide (E 171), Propylene glycol, Talc. Iron oxide Red (chỉ cho hàm lượng 100 mg), Iron oxide Yellow (chỉ cho hàm lượng 100 mg).

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Erlotev 100 mg: Viên nén bao phim màu hồng cam nhạt, hình tròn, hơi lồi, có cạnh vát, khắc số 100 trên một mặt của viên thuốc.

Erlotev 150 mg: Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lồi, có cạnh vát, khắc số 150 trên một mặt của viên thuốc.

Chỉ định:

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC)

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

Erlotev được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến xa tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR và có bệnh ổn định sau khi điều trị bước 1 bằng hóa trị liệu.

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

Lợi ích sống thêm 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 Erlotev, nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến kéo dài thời gian sống thêm.

Ung thư tụy

Erlotev phối hợp với gemcitabine được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến xa tại chỗ di căn, không cắt bỏ được hoặc di căn.

Khi kê đơn Erlotev, nên cân nhắc những 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.

Cách dùng, liều dùng:

Thông tin chung

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Xét nghiệm đột biến EGFR cần được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bước một hoặc duy trì với Erlotev ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến xa tại chỗ hoặc di căn.

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của Erlotev là 150mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Erlotev là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai 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, điều trị tiếp tục Erlotev cần được đánh giá lại.

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Tương tác thuốc:

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50mg mỗi lần (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân 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 Erlotev cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Erlotev nếu những

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). Việc sử dụng Erlotev ở những bệnh nhân suy gan nặng không được khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận

Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần Đặc tính dược lực học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt)

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 50-60% nồng độ thuốc erlotinib. Liều erlotinib tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300mg. Liều 300mg 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 150mg đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc. (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

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

Chống chỉ định:

Erlotev được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn trầm trọng với Erlotinib hoặc với bất kì thành phần nào của Erlotev.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi cân nhắc sử dụng Erlotev điều trị bước 1 hoặc điều trị duy trì ở các bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn (NSCLC) hoặc tiến triển tại chỗ, điều quan trọng là phải đánh giá được tình trạng đột biến hoạt hóa EGFR của bệnh nhân.

Một xét nghiệm nhạy cảm, đáng tin cậy, mạnh và đã được thẩm định với một ngưỡng dương tính đã được xác định trước và sử dụng đã được chứng minh cho xác định tình trạng đột biến EGFR, sử dụng DNA khối u lấy từ mẫu mô hoặc DNA tự do lưu hành (cfDNA) lấy từ mẫu máu (huyết tương), nên được thực hiện theo thực hành y tế tại cơ sở.

Nếu sử dụng xét nghiệm cfDNA từ huyết tương và kết quả âm tính cho đột biến hoạt hóa, thực hiện một xét nghiệm mô nếu có thể do khả năng cho kết quả âm tính giả từ xét nghiệm mẫu huyết tương.

Người hút thuốc lá:

Những người đang hút thuốc lá cần được khuyến ngừng hút thuốc vì nồng độ của erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng (xem phần chỉ định, tương tác thuốc, dược lực học và dược động học).

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 thể nhò (NSCLC), ung thư tụy hoặc các khối u đặc tiến xa khác. Trong một nghiên cứu then chốt BR 21 ở NSCLC, tỉ lệ biến cố giống ILD là 0,8% trong nhóm dùng giả dược lẫn nhóm dùng erlotinib.

Trong một phân tích gộp về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên bệnh nhân NSCLC (ngoại trừ các nghiên cứu pha II một nhánh và phase I), tỉ lệ các biến cố giống ILD là 0,9% ở nhóm điều trị bằng erlotinib so với 0,4% ở nhóm chứng.

Trong nghiên cứu ung thư tụy phổi 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 các 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 yếu tố gây nhiều hoặc các yếu tố góp phần như 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. Một tỉ lệ cao hơn ILD (xấp xỉ 5% với tỉ lệ tử vong là 1,5%) được thấy ở các 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 ngưng điều trị bằng Erlotinib trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Bệnh nhân được điều trị đồng thời với erlotinib và gemcitabine nên được giám sát cẩn thận khả năng phát triển các độc tính giống bệnh phổi kẽ (ILD). Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngưng dùng erlotinib và điều trị thích hợp tùy tình hình (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

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

Tiêu chảy (bao gồm một số hiếm các trường hợp tử vong) đã xảy ra ở khoảng 50% bệnh nhân dùng erlotinib và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị với thuốc, ví dụ loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong những nghiên cứu lâm sàng, liều được giảm 50mg từng bước.

Giảm liều 25mg từng bước chưa được nghiên cứu. Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn, hoặc nôn gây mất nước, nên ngưng dùng erlotinib và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). 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 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 sử dụng 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 yếu tố gây nhiễu 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 (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Không khuyến cáo dùng erlotinib cho những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng.

Thủng đường tiêu hóa:

Những 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 (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

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 (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). 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. Bệnh nhân bị bóng nước, tróc da và các rối loạn da nên được kiểm tra tình trạng nhiễm trùng da và được điều trị theo hướng dẫn xử lý tại cơ sở.

Rối loạn mắt:

Bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng viêm giác mạc cấp tính hoặc nặng hơn: viêm mắt, chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, mờ mắt, đau mắt và/ hoặc mắt đỏ cần được chuyển ngay đến bác sĩ nhãn khoa. Nếu xác nhận chẩn đoán viêm giác mạc do loét, nên tạm dừng hoặc ngừng hẳn điều trị với Erlotinib. Nếu chẩn đoán viêm giác mạc, nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị. Thận trọng khi dùng Erlotinib cho bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm giác mạc gây loét hoặc bệnh khô mắt nặng. Sử dụng kính áp tròng cũng là một yếu tố nguy cơ gây viêm giác mạc và loét. Rất hiếm trường hợp bị thủng hoặc loét giác mạc được báo cáo trong quá trình sử dụng erlotinib (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tương tác với các thuốc khác

Các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 có thể làm giảm hiệu quả của erlotinib do đó các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng độc tính. Nên tránh điều trị đồng thời cùng với các tác nhân này (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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 (upper GI tract), như các thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng H_2 và thuốc kháng acid, có thể làm thay đổi mức độ hòa tan và do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của erlotinib. 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 H_2 và các thuốc kháng acid; tuy nhiên, có thể sẽ làm giảm sinh khả dụng.

Do đó, nên tránh dùng đồng thời cùng với các thuốc này (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). 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.

Tá dược

Erlotev có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này. Mỗi viên chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), về cơ bản được coi là không có natri.

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 phụ nữ có thai đang dùng erlotinib. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản. Tuy nhiên, không thể loại trừ tác dụng không mong muốn đối với thai kỳ vì các nghiên cứu trên chuột và thỏ đã cho thấy khả năng gây chết phôi/thai nhi tăng lên (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nguy cơ tiềm ẩn cho con người chưa được biết đến. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh có thai khi dùng erlotinib. 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 có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai được khuyến cáo tránh mang thai khi đang sử dụng Erlotinib. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai trong suốt thời gian điều trị, và ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Chỉ nên tiếp tục điều trị ở phụ nữ có thai nếu lợi ích cho người mẹ lớn hơn nguy cơ cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Hiện chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của erlotinib lên việc bài tiết sữa mẹ hoặc sự hiện diện của erlotinib trong sữa mẹ. Do khả năng gây hại cho nhũ nhi chưa được biết, người mẹ không nên cho con bú trong khi dùng Erlotinib và ít nhất 2 tuần khi kết thúc điều trị.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bằng chứng về việc gây giảm khả năng sinh sản. Tuy nhiên, không thể loại trừ ảnh hưởng xấu đến khả năng sinh sản vì các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng đến các thông số sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nguy cơ tiềm ẩn cho con người chưa được biết đến.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và 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:

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Erlotinib và các cơ chất CYP khác

Erlotinib là chất ức chế mạnh CYP1A1, ức chế trung bình CYP3A4 và CYP2C8, ức chế mạnh quá trình glucuronid hóa của UGT1A1 trong nghiên cứu *in vitro*.

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

Khi erlotinib được dùng đồng thời với ciprofloxacin, một chất ức chế CYP1A2 trung bình, sự hấp thu erlotinib tăng đáng kể 39% (AUC), trong khi không thấy sự thay đổi nồng độ thuốc tối đa (Cmax) có ý nghĩa thống kê. Tương tự, sự hấp thu chất chuyển hóa có hoạt tính tăng, khoảng 60% đối với AUC và 48% đối với Cmax. Sự liên quan về mặt lâm sàng của sự gia tăng này chưa được xác định. Cần thận trọng khi kết hợp erlotinib với ciprofloxacin hoặc chất ức chế CYP1A2 mạnh (ví dụ như fluvoxamine). Nếu thấy các phản ứng bất lợi liên quan đến erlotinib, có thể giảm liều erlotinib.

Việc điều trị trước hoặc đồng thời erlotinib không làm thay đổi độ thanh thải của cơ chất của CYP3A4, midazolam và erythromycin, nhưng 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 dược động học của cơ chất của CYP3A4/2C8 khi dùng đồng thời paclitaxel. Do đó, khó xảy ra tương tác đáng kể đối với sự thanh thải của các cơ chất của CYP3A4 khác.

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

Erlotinib được chuyển hoá ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi và CYP1B1 ở mô của khối u cũng góp phần vào sự chuyển hóa thải trừ của erlotinib. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hoá 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 hoá của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hoá CYP3A4 (200mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị erlotinib [AUC] tăng 86%) và Cmax tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng erlotinib cùng lúc với ciprofloxacin, thuốc ức chế cả hệ CYP3A4 lẫn CYP1A1, mức độ phân bố erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa (Cmax) tăng lần lượt là 39% và 17%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng erlotinib với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều erlotinib khi ghi nhận có độc tính.

Các thuốc kích thích mạnh hoạt tính CYP3A4 làm tăng chuyển hoá erlotinib và làm giảm nồng độ huyết tương erlotinib một cách đáng kể. Rifampicin kích thích sự chuyển hoá CYP3A4 (600mg uống mỗi ngày trong 7 ngày) làm AUC trung vị của erlotinib giảm 69%, sau khi dùng erlotinib liều 150mg, so sánh với khi dùng erlotinib đơn thuần. Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg Tarceva làm AUC với erlotinib giảm còn 57,5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg 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 300mg trong khi theo dõi sát tính an toàn (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn. Chưa có nghiên cứu dùng liều cao hơn trong trường hợp này. Giảm nồng độ cũng có thể xảy ra với các chất cảm ứng khác, ví dụ: phenytoin, carbamazepine, barbiturates hoặc St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Cần thận trọng khi kết hợp các hoạt chất này với erlotinib. Nếu có thể, nên xem xét sử dụng các phương pháp điều trị thay thế chất có hoạt tính cảm ứng CYP3A4 mạnh.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời với erlotinib không làm thay đổi thanh thải của các cơ chất tiêu biểu của CYP3A4 là midazolam và erythromycin. Vì vậy ít có khả năng tương tác thuốc quan trọng xảy ra với các cơ chất khác của CYP3A4. Độ khả dụng sau khi uống midazolam có vẻ bị giảm tới 24%, tuy nhiên không phải là do tác dụng trên hoạt tính CYP3A4.

Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin

Bệnh nhân sử dụng Tarceva 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 – tỉ lệ thời gian prothrombine của bệnh nhân trên thời gian prothrombin chứng được chuẩn hóa quốc tế) và biến cố chảy máu trong đó một số trường hợp dẫn đến tử vong. Bệnh nhân dùng thuốc kháng chống đông nhóm coumarin nên được theo dõi thường xuyên về bất kỳ thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.

Erlotinib và statin

Sử dụng Erlotinib kết hợp với statin có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh về cơ do statin, bao gồm tiêu cơ vân, đây là biến cố hiếm gặp.

Erlotinib và người hút thuốc lá

Kết quả của một nghiên cứu về tương tác dược động học cho thấy ở những người hút thuốc dùng erlotinib thì AUC_{inf} , C_{max} và trong huyết tương giảm đáng kể 2,8-, 1,5- và 9 lần so với người không hút thuốc (xem phần Dược động học). Do đó, những bệnh nhân hút thuốc

lá được khuyến ngừng hút thuốc càng sớm càng tốt trước khi bắt đầu điều trị bằng Erlotinib, nếu không nồng độ erlotinib trong huyết tương sẽ giảm xuống.

Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu CURRENTS, không có bằng chứng nào cho thấy lợi ích của việc sử dụng erlotinib 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, đã có sự gia tăng về số lượng tỷ lệ phát ban, bệnh phổi kẽ và tiêu chảy ở những bệnh nhân dùng erlotinib liều cao hơn (xem phần Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng, Dược lực học và Dược động học).

Erlotinib và thuốc ức chế P-glycoprotein

Erlotinib là cơ chất cho sự vận chuyển hoạt chất P-glycoprotein (Pgp). Dùng đồng thời các chất ức chế Pgp, ví dụ: cyclosporin và verapamil, có thể dẫn đến thay đổi sự phân bố và/hoặc sự thải trừ erlotinib. Hậu quả của tương tác này, ví dụ đối với độc tính trên 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 giảm khi pH lớn hơn 5. Các thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hóa trên (GI) có thể làm thay đổi độ tan và sinh khả dụng của erlotinib. Dùng đồng thời erlotinib với omeprazole, một chất ức chế bơm proton (PPI), làm giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa (C_{max}) tương ứng 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 C_{max} tương ứng là 33% và 54%. Khi dùng chung với các thuốc này tăng liều erlotinib không bù đắp cho việc giảm hấp thu. Tuy nhiên, khi erlotinib được dùng so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng ranitidine 150 mg thì AUC và C_{max} chỉ giảm lần lượt là 15% và 17%. Tác động của thuốc kháng acid lên sự hấp thu của erlotinib chưa được nghiên cứu nhưng sự hấp thu có thể bị giảm, dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn. Tóm lại, nên tránh kết hợp erlotinib với thuốc ức chế bơm proton. Trong quá trình điều trị với erlotinib, nếu cần sử dụng thuốc kháng acid, nên dùng cách ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau liều erlotinib hàng ngày. Nếu việc sử dụng ranitidine được xem xét thì nên dùng so le; tức là erlotinib phải được dùng cách 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 gemcitabin 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, việc sử dụng đồng thời erlotinib với carboplatin và paclitaxel làm cho AUC₀₋₄₈ của platinum tăng 10,6%. Mặc dù có 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 khác dẫn đến tăng hấp thu 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, AUC của erlotinib tăng có ý nghĩa thống kê và sự tăng C_{max} ở ngưỡng giới hạn khi so sánh với các giá trị được quan sát trong một nghiên cứu khác trong đó erlotinib được dùng đơn lẻ. Không có tác dụng đáng kể 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 này 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.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

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

Tỷ lệ phản ứng có hại của thuốc (ADRs) từ các thử nghiệm lâm sàng được báo cáo với erlotinib đơn độc hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tổng hợp bởi Viện Ung thư Quốc gia - Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá độc tính (NCI - CTC) trong Bảng 1. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gặp trong ít nhất 10% bệnh nhân (ở nhóm erlotinib) và xảy ra thường xuyên hơn (>3%) ở bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib so với nhóm chứng. Các ADRs khác bao gồm các ADRs từ các nghiên cứu khác được tóm tắt trong Bảng 2.

Các phản ứng có hại của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo nhóm cơ quan thuộc hệ thống MedDRA. Loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng có hại của thuốc dựa trên quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

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

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Erlotinib được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu):

Điều trị bước một cho bệnh nhân có đột biến gen EGFR

Trong một nghiên cứu pha III ngẫu nhiên, nhãn mở, ML20650 thực hiện trên 154 bệnh nhân, tính an toàn của erlotinib trong điều trị bước một cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR được đánh giá ở 75 bệnh nhân; không có dấu hiệu an toàn mới nào được quan sát thấy ở những bệnh nhân này.

Các ADRs thường gặp nhất ở bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu ML20650 là phát ban và tiêu chảy (tương ứng là 80% và 57%), hầu hết là độ 1/2 ở mức độ nghiêm trọng và có thể kiểm soát không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 lần lượt xảy ra ở 9% và 4% bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy dẫn đến việc bệnh nhân phải ngừng erlotinib đều trong khoảng 1% bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân cần điều chỉnh liều (tạm ngưng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là 11% và 7%.

Điều trị duy trì

Trong hai nghiên cứu pha III mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược là BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO); erlotinib được dùng duy trì sau hóa trị liệu đầu tiên. Các nghiên cứu này được thực hiện trên tổng số 1532 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn mới.

Các ADRs thường gặp nhất ở bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong các nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban (BO18192: tổng các cấp độ là 49,2% trong đó độ 3 là 6,0%; BO25460: tổng các cấp độ là 39,4%, độ 3 là 5,0%) và tiêu chảy (BO18192: tổng các cấp độ là 20,3%, độ 3 là 1,8%; BO25460: tổng các cấp độ là 24,2%, độ 3 là 2,5%). Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo trong cả hai nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân bị phát ban và tiêu chảy dẫn đến việc ngừng erlotinib lần lượt là 1% và <1% trong nghiên cứu BO18192, trong khi không có bệnh nhân nào ngừng erlotinib trong nghiên cứu BO25460. Tỷ lệ bệnh nhân cần điều chỉnh liều (tạm ngưng hoặc giảm liều) đối với phát ban và tiêu chảy lần lượt là 8,3% và 3% trong nghiên cứu BO18192; và tỷ lệ này là 5,6% và 2,8% trong nghiên cứu BO25460.

Điều trị bước hai và các bước sau đó

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR.21; erlotinib được dùng như liệu pháp điều trị bước hai), phát ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những phản ứng có hại của thuốc được báo cáo phổ biến nhất. Hầu hết là độ 1/2 ở mức độ nghiêm trọng và có thể kiểm soát không cần can thiệp. Tỷ lệ bệnh nhân bị phát ban và tiêu chảy độ 3/4 lần lượt là 9% và 6%; tỷ lệ

bệnh nhân bị phát ban và tiêu chảy dẫn đến việc ngừng nghiên cứu đều là 1%. Cần giảm liều đối với phát ban và tiêu chảy lần lượt ở 6% và 1% bệnh nhân.

Ở nghiên cứu B.R.21, trung vị thời gian làm xuất hiện nổi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian làm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.

Nói chung, phát ban có biểu hiện là ban đỏ nhẹ hoặc vừa và sẩn, có thể xuất hiện hoặc nặng hơn ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, có thể mặc quần áo bảo hộ và/ hoặc sử dụng kem chống nắng (ví dụ: có chứa khoáng chất).

Ung thư tụy (dùng erlotinib đồng thời với gemcitabine)

Các biến cố bất lợi liệt kê ở bảng 1 dưới đây dựa trên dữ liệu từ nhóm bệnh nhân điều trị bằng erlotinib trong thử nghiệm PA.3, với 259 bệnh nhân ung thư tụy được điều trị với erlotinib 100mg và gemcitabin so với 256 bệnh nhân trong nhóm được điều trị với giả dược và gemcitabin.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất trong nghiên cứu quan trọng PA.3 ở bệnh nhân ung thư tụy dùng erlotinib 100 mg kết hợp với gemcitabine là mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Ở nhánh erlotinib kết hợp với gemcitabine, 5% bệnh nhân bị phát ban và tiêu chảy cấp độ 3/4. Trung vị thời gian bắt đầu phát ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân phải giảm liều do phát ban và tiêu chảy đều là 2%, và phải ngừng nghiên cứu ở 1% bệnh nhân dùng erlotinib kết hợp với gemcitabine.

Nhóm bệnh nhân dùng erlotinib 150mg phối hợp với gemcitabin (23 bệnh nhân) có tỷ lệ một số phản ứng ngoại ý đặc trưng cho nhóm thuốc cao hơn trong đó có nổi ban và đòi hỏi phải giảm liều thường xuyên hơn hoặc ngừng điều trị.

Bảng 1: Các ADRs xảy ra ở $\geq 10\%$ bệnh nhân trong nghiên cứu BR.21 (được điều trị bằng erlotinib) và PA.3 (được điều trị bằng erlotinib kết hợp với gemcitabine) và các ADR xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) so với giả dược trong nghiên cứu BR.21 (được điều trị bằng erlotinib) và PA.3 (được điều trị bằng erlotinib kết hợp với gemcitabine)

	Erlotinib (BR.21) N = 485			Erlotinib (PA.3) N = 259			Loại tần suất có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất
Mức độ dựa theo NCI-CTC	Bất kì mức độ nào	3	4	Bất kì mức độ nào	3	4	
Thuật ngữ dùng theo Từ điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%	
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>							
Nhiễm trùng*	24	4	0	31	3	<1	Rất thường gặp
<i>Các rối loạn chuyển hoá và dinh</i>							

<i>đường</i>							
Biếng ăn	52	8	1	-	-	-	Rất thường gặp
Giảm cân	-	-	-	39	2	0	Rất thường gặp
<i>Các rối loạn về mắt</i>							
Khô mắt	12	0	0	-	-	-	Rất thường gặp
Viêm kết mạc	12	<1	0	-	-	-	Rất thường gặp
<i>Rối loạn tâm thần</i>							
Trầm cảm	-	-	-	19	2	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn thần kinh</i>							
Bệnh thần kinh	-	-	-	13	1	<1	Rất thường gặp
Đau đầu	-	-	-	15	<1	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất.</i>							
Khó thở	41	17	11	-	-	-	Rất thường gặp
Ho	33	4	0	16	0	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>							
Tiêu chảy**	54	6	<1	48	5	<1	Rất thường gặp
Buồn nôn	33	3	0	-	-	-	Rất thường gặp
Nôn	23	2	<1	-	-	-	Rất thường gặp
Viêm ở miệng	17	<1	0	22	<1	0	Rất thường gặp
Đau bụng	11	2	<1	-	-	-	Rất thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	-	-	-	17	<1	0	Rất thường gặp
Đầy hơi	-	-	-	13	0	0	Rất thường gặp
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>							
Phát ban***	75	8	<1	69	5	0	Rất thường gặp
Ngứa	13	<1	0	-	-	-	Rất thường gặp
Khô da	12	0	0	-	-	-	Rất thường gặp
Rụng tóc từng mảng	-	-	-	14	0	0	Rất thường gặp
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm</i>							
Mệt mỏi	52	14	4	73	14	2	Rất thường

							gặp
Sốt	-	-	-	36	3	0	Rất thường gặp
Rét run	-	-	-	12	0	0	Rất thường gặp

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

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

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

- Tương ứng với tỷ lệ phần trăm dưới ngưỡng.

Bảng 2: Tóm tắt ADR theo tần suất

Cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Không thường gặp (≥1/1.000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10.000 đến <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 - Loét giác mạc - Viêm màng bồ đào
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Chảy máu cam	Bệnh phổi kẽ (ILD) ³		
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy ⁷	Xuất huyết dạ dày ^{4,7}	Thùng dạ dày- ruột ⁷		
Rối loạn gan mật	Bất thường về xét nghiệm chức năng gan ⁵			Suy gan ⁶	
Da và mô dưới da	Phát ban	- Rụng tóc từng mảng - Khô da ¹ - Viêm quanh móng - Viêm nang lông - Mụn trứng cá/ Viêm da dạng mụn trứng cá - Nứt da	- Rậm lông - Thay đổi lông mày - Móng tay giòn và dễ gãy - Các phản ứng nhẹ trên da như tăng sắc tố da	Hội chứng hồng ban lòng bàn tay- chân	Hội chứng Stevens-Johnson / Hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁷
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận ¹	- Viêm thận ¹ - Protein niệu ¹		

¹ Trong nghiên cứu lâm sàng PA.3.

² Bao gồm lông mi mọc vào trong, lông mi mọc quá mức và rậm.

³ Bao gồm các trường hợp tử vong, ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị NSCLC hoặc các khối u đặc tiến triển khác (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh cao hơn đã được quan sát thấy ở Nhật Bản (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

⁴ 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 NSAID (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

⁵ Bao gồm tăng ALT, AST và bilirubin. Rất thường gặp trong nghiên cứu PA.3 và thường gặp trong nghiên cứu BR.21. Các trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình, có tính chất thoáng qua hoặc đi kèm với di căn ở gan.

⁶ Bao gồm cả những 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 (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

⁷ Bao gồm cả các trường hợp tử vong (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Báo cáo các phản ứng nghi ngờ là phản ứng có hại của thuốc sau khi lưu hành là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Liều đơn lên tới 1000 mg erlotinib ở người khỏe mạnh và lên tới 1600 mg ở bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại 200 mg hai lần mỗi ngày ở người khỏe mạnh bị dung nạp kém chỉ sau vài ngày dùng thuốc. Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu này, các phản ứng có hại nặng như tiêu chảy, phát ban và có thể tăng hoạt tính của aminotransferase gan có thể xảy ra trên liều khuyến cáo.

Cách xử trí

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

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, Thuốc ức chế protein kinase

Mã ATC: L01XE03.

Cơ chế tác dụng

Erlotinib là chất ức chế tyrosine kinase của EGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người type 1, EGFR còn được gọi là HER1). Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội bào của EGFR. EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và tế bào ung thư. Trong các mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine gây kìm hãm và/hoặc gây chết tế bào.

Đột biến EGFR có thể dẫn đến kích hoạt sự hình thành các con đường tín hiệu ức chế apoptotic và tăng sinh. Trong các khối u dương tính với đột biến EGFR, erlotinib có tác dụng mạnh trong việc ngăn chặn tín hiệu qua trung gian EGFR là do sự liên kết chặt chẽ

của erlotinib với vị trí liên kết ATP trong vùng kinase đột biến của EGFR. Do sự ngăn chặn của tín hiệu xuôi dòng, sự phát triển của các tế bào bị ngừng lại và sự chết của tế bào được gây ra thông qua con đường apoptotic nội tại. Sự hồi quy của khối u được quan sát thấy trong các mô hình trên chuột về biểu hiện bắt buộc của các đột biến EGFR này.

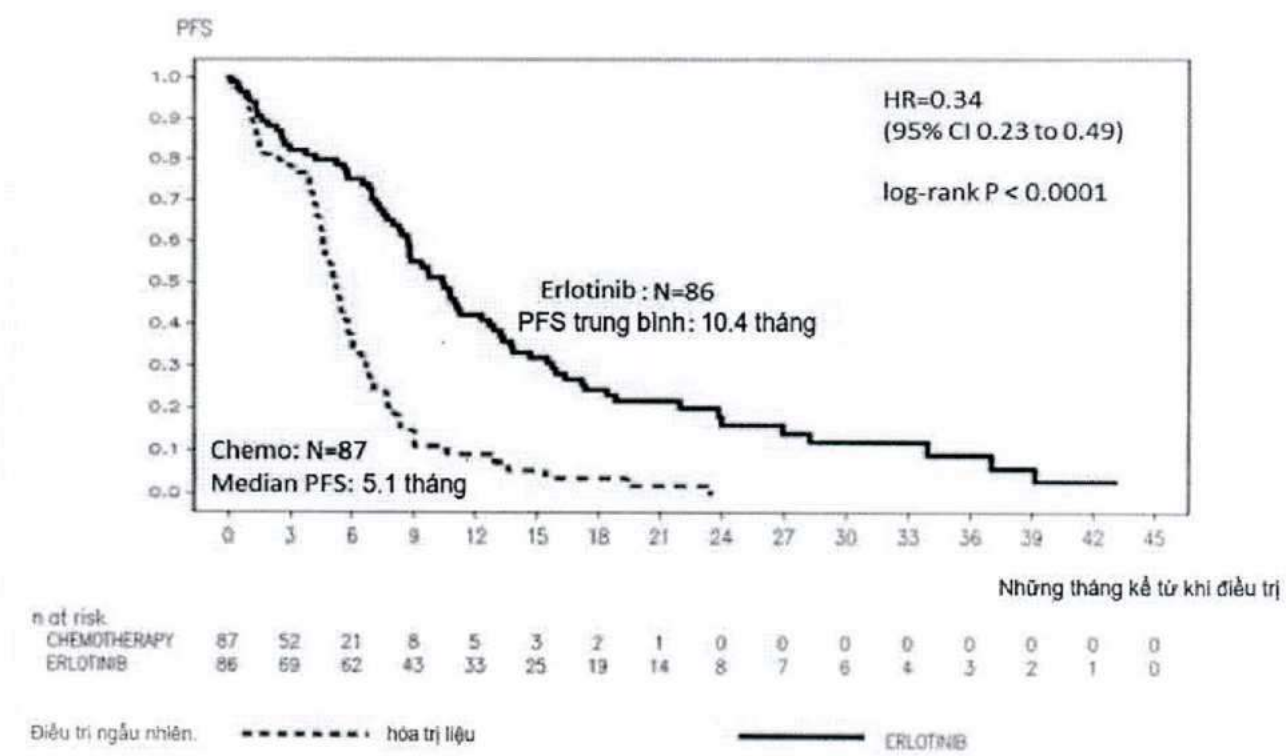
Hiệu quả lâm sàng

Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) bước một cho bệnh nhân có EGFR đột biến hoạt hóa (erlotinib được sử dụng dưới dạng đơn chất)

Hiệu quả của erlotinib trong điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có đột biến hoạt hoá EGFR đã được chứng minh trong một thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, nhãn mờ (ML20650, EURTAC). Nghiên cứu này được tiến hành trên các bệnh nhân da trắng NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB và IV) chưa được hoá trị liệu hoặc các liệu pháp chống khối u hệ thống trước đó và có biểu hiện đột biến EGFR phần tyrosin kinase (đột biến điểm biến dạng theo kiểu mất đoạn tại exon 19 hoặc thay thế tại exon 21). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống erlotinib 150 mg mỗi ngày hoặc tối đa 4 chu kỳ hóa trị liệu 2 thuốc có platinum.

Mục tiêu chính là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) đã được điều tra viên đánh giá. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 3.

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier cho điều tra viên đánh giá PFS trong thử nghiệm ML20650 (EURTAC) (kết thúc tháng 4 năm 2012)



Bảng 3: Kết quả hiệu quả của erlotinib so với hóa trị liệu trong thử nghiệm ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Hóa trị liệu	Tỷ số nguy cơ (95% CI)	Giá trị p
Phân tích tạm thời trước thử nghiệm (35% độ tuổi trưởng thành sống thêm toàn bộ) (n = 153). Kết thúc tháng 8 năm 2010		n=77	n=76		
	Mục tiêu chính Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS, trung vị trong tháng) * Người điều tra đã đánh giá ** Đánh giá độc lập **	9,4 10,4	5,2 5,4	0,42 [0,27-0,64] 0,47 [0,27-0,78]	p<0,0001 p=0,003
	Tỷ lệ phản hồi tổng thể tốt nhất (CR/ PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Phân tích thăm dò (40% độ tuổi trưởng thành sống thêm toàn bộ) (n=173) Kết thúc tháng 1 năm 2011		n=86	n=87		
	PFS (trung vị trong tháng), người điều tra đã đánh giá	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Tỷ lệ phản hồi tổng thể tốt nhất (CR/ PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Phân tích cập nhật (62% độ tuổi trưởng thành sống thêm toàn bộ) (n=173) Kết thúc tháng 8 năm 2012		n=86	n=87		
	PFS (trung vị trong tháng)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Thời gian sống thêm toàn bộ *** (tháng)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = hoàn thành phản hồi; PR = phản hồi một phần

* Đã quan sát thấy giảm 58% nguy cơ tiến triển của bệnh hoặc tử vong

** Tỷ lệ phù hợp chung giữa đánh giá của điều tra viên và đánh giá độc lập là 70%

*** Đã quan sát thấy sự chuyển đổi cao 82% bệnh nhân trong nhóm hóa trị liệu được điều trị tiếp theo với chất ức chế EGFR tyrosine kinase và tất cả ngoại trừ 2 trong số những bệnh nhân đó dùng tiếp erlotinib.

Điều trị duy trì NSCLC sau hóa trị liệu bước một (Erlotinib được dùng dưới dạng đơn chất)

Hiệu quả và độ an toàn của erlotinib dùng điều trị duy trì NSCLC đã được khảo sát trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (BO18192, SATURN). Nghiên cứu này được thực hiện trên 889 bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn

những bệnh nhân này không bị tiến triển trong khi điều trị 4 chu kỳ hoá trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 để dùng erlotinib 150 mg hoặc giả dược uống một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển. Mục đích chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) ở tất cả các bệnh nhân. Các đặc điểm cơ bản về dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị. Bệnh nhân có ECOG PS > 1, mắc kèm các bệnh về gan hoặc thận không được đưa vào nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, tổng thể dân số cho thấy lợi ích đối với mục tiêu chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) (HR = 0,71 p < 0,0001) và mục tiêu phụ là thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (HR = 0,81 p = 0,0088). Tuy nhiên, lợi ích lớn nhất được quan sát thấy trong một phân tích thăm dò xác định trước ở những bệnh nhân có đột biến hoạt hoá EGFR (n = 49) là lợi ích đáng kể về PFS (HR = 0,10, KTC 95%, 0,04 đến 0,25; p < 0,0001) và thời gian sống thêm toàn bộ (HR = 0,83, KTC 95%, 0,34 đến 2,02). 67% bệnh nhân dùng giả dược trong phân nhóm có đột biến hoạt hoá EGFR được điều trị bước hai hoặc các bước tiếp theo với EGFR-TKIs.

Nghiên cứu BO25460 (IUNO) được thực hiện trên 643 bệnh nhân mắc ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có khối u không chứa đột biến hoạt hoá EGFR (loại bỏ đoạn exon 19 hoặc đột biến exon 21 L858R) và những người không bị bệnh tiến triển sau 4 chu kỳ hóa trị liệu sử dụng dẫn chất có platinum.

Mục tiêu của nghiên cứu là so sánh thời gian sống thêm toàn bộ của điều trị duy trì bước một với erlotinib so với giả dược được sử dụng tại thời điểm bệnh tiến triển. Nghiên cứu không đáp ứng tiêu chí chính của nó. Thời gian sống thêm toàn bộ của erlotinib trong điều trị bước một không vượt trội hơn erlotinib khi điều trị bước hai ở những bệnh nhân có khối u không chứa đột biến hoạt hoá EGFR (HR = 1,02, KTC 95%, 0,85-1,22, p = 0,82). Mục tiêu phụ của PFS cho thấy không có sự khác biệt giữa erlotinib và giả dược trong điều trị duy trì (HR = 0,94, KTC 95%, 0,80-1,11; p = 0,48).

Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu BO25460 (IUNO), việc sử dụng erlotinib không được khuyến cáo để điều trị duy trì bước một ở những bệnh nhân không có đột biến hoạt hoá EGFR.

Điều trị NSCLC sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó (Erlotinib được dùng dưới dạng đơn chất)

Hiệu quả và độ an toàn của erlotinib như liệu pháp bước hai/ bước ba đã được chứng minh trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (BR.21), trên 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hóa trị. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng erlotinib 150 mg hoặc giả dược uống một lần mỗi ngày. Các tiêu chí nghiên cứu bao gồm thời gian sống thêm toàn bộ, thời

gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), tỷ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, thời gian để giảm bớt các triệu chứng liên quan đến ung thư phổi (ho, khó thở và đau) và độ an toàn. Mục tiêu chính là sự sống còn.

Đặc điểm dân số cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Khoảng 2/3 bệnh nhân là nam giới và khoảng 1/3 bệnh nhân có chỉ số toàn trạng (PS) theo chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể (ECOG) ban đầu là 2, và 9% có ECOG PS ban đầu là 3. 93% và 92% tổng số bệnh nhân trong nhóm erlotinib và nhóm giả được, tương ứng, đã nhận được hoá trị liệu có platinum trước đó và 36% và 37% tổng số bệnh nhân, tương ứng, đã được điều trị bằng taxane trước đó.

Tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh (HR) liên quan tới tử vong ở nhóm erlotinib so với nhóm giả được là 0,73 (KTC 95%, 0,60 đến 0,87) ($p = 0,001$). Tỷ lệ bệnh nhân còn sống sau 12 tháng lần lượt là 31,2% và 21,5% đối với nhóm dùng erlotinib và giả được. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 6,7 tháng ở nhóm erlotinib (95% CI, 5,5-7,8 tháng) so với 4,7 tháng ở nhóm giả được (95% CI, 4,1-6,3 tháng).

Tác động lên thời gian sống thêm toàn bộ đã được nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân khác nhau. Ảnh hưởng của erlotinib tới thời gian sống thêm toàn bộ tương tự ở những bệnh nhân có ECOG PS 2-3 (HR = 0,77, KTC 95% 0,6-1,0) hoặc 0-1 (HR = 0,73, KTC 95% 0,6-0,9), bệnh nhân nam (HR = 0,76, KTC 95% 0,6-0,9) hoặc bệnh nhân nữ (HR = 0,80, KTC 95% 0,6-1,1), bệnh nhân <65 tuổi (HR = 0,75, KTC 95% 0,6-0,9) hoặc bệnh nhân lớn tuổi (HR = 0,79, KTC 95% 0,6-1,0), bệnh nhân có một phác đồ điều trị trước đó (HR = 0,76, KTC 95% 0,6-1,0) hoặc nhiều hơn một phác đồ trước đó (HR = 0,75, KTC 95% 0,6-1,0), người da trắng (HR = 0,79, KTC 95% 0,6-1,0) hoặc bệnh nhân châu Á (HR = 0,61, KTC 95% 0,4-1,0), bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (HR = 0,71, KTC 95% 0,6-0,9) hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy (HR = 0,67, KTC 95% 0,5-0,9), nhưng không ở bệnh nhân có bệnh mô học khác (HR 1,04, KTC 95% 0,7-1,5), bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn IV lúc chẩn đoán (HR = 0,92, KTC 95% 0,7-1,2) hoặc mắc bệnh giai đoạn < IV lúc chẩn đoán (HR = 0,65, KTC 95% 0,5-0,8). Bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc có lợi ích lớn hơn nhiều từ erlotinib (HR sống sót = 0,42, KTC 95% 0,28-0,64) so với những người hiện tại hoặc trước đây có hút thuốc (HR = 0,87, KTC 95% 0,71-1,05).

Trong 45% bệnh nhân có tình trạng biểu hiện EGFR đã biết, tỷ lệ nguy cơ là 0,68 (KTC 95% 0,49-0,94) đối với bệnh nhân có khối u dương tính với EGFR và 0,93 (KTC 95% 0,63-1,36) đối với bệnh nhân có khối u âm tính với EGFR (được IHC xác định bằng cách sử dụng bộ kit EGFR pharmDx và xác định EGFR âm tính khi nhuộm tế bào khối u dưới 10%). Ở 55% bệnh nhân còn lại không rõ tình trạng biểu hiện EGFR, tỷ lệ nguy cơ là 0,77 (KTC 95% 0,61-0,98).

Trung vị PFS là 9,7 tuần ở nhóm erlotinib (95% CI, 8,4 đến 12,4 tuần) so với 8,0 tuần ở nhóm giả dược (95% CI, 7,9 đến 8,1 tuần).

Tỷ lệ phản hồi khách quan của RECIST trong nhóm erlotinib là 8,9% (KTC 95%, 6,4 đến 12,0). 330 bệnh nhân đầu tiên được đánh giá tập trung (tỷ lệ đáp ứng 6,2%); 401 bệnh nhân được đánh giá điều tra (tỷ lệ đáp ứng 11,2%).

Trung vị thời gian đáp ứng là 34,3 tuần, dao động từ 9,7 đến 57,6+ tuần. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 44,0% và 27,5% ở nhóm dùng erlotinib và giả dược ($p = 0,004$).

Lợi ích sống còn của erlotinib cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân không có đáp ứng khách quan với khối u (bởi RECIST). Điều này được chứng minh bằng tỷ lệ nguy cơ tử vong là 0,82 (KTC 95%, 0,68 đến 0,99) ở những bệnh nhân có phản ứng tốt nhất là bệnh ổn định hoặc bệnh đang tiến triển.

Erlotinib mang lại lợi ích về triệu chứng so với giả dược, erlotinib kéo dài đáng kể thời gian làm giảm ho, khó thở và đau.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi pha III (MO22162, CURRENTS) so sánh hai liều erlotinib (300 mg so với 150 mg) ở những người hiện tại đang hút thuốc (trung bình 38 gói một năm) với những người bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn ở giai đoạn điều trị bước hai sau khi hóa trị liệu thất bại, liều 300 mg erlotinib cho thấy không có lợi ích về PFS so với liều khuyến cáo (tương ứng là 7,00 so với 6,86 tuần).

Các mục tiêu phụ đều phù hợp với mục tiêu chính và không có sự khác biệt nào được phát hiện về OS giữa những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib 300 mg và 150 mg mỗi ngày (HR 1,03, KTC 95% 0,80 đến 1,32). Dữ liệu an toàn có thể so sánh giữa liều 300 mg và 150 mg; tuy nhiên, đã có sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ phát ban, bệnh phổi kẽ và tiêu chảy ở những bệnh nhân dùng liều erlotinib cao hơn. Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu CURRENTS, không có bằng chứng nào cho thấy lợi ích của liều erlotinib cao hơn 300 mg khi so sánh với liều khuyến cáo 150 mg ở những người đang hút thuốc.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này không được lựa chọn dựa trên tình trạng đột biến EGFR. Xem phần Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng, Tương tác và tương kỵ của thuốc và Dược động học.

Ung thư tụy (Erlotinib dùng kết hợp với gemcitabine trong nghiên cứu PA.3)

Hiệu quả và độ an toàn của erlotinib kết hợp với gemcitabine như điều trị bước một đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc di căn. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng erlotinib hoặc giả dược một lần mỗi ngày theo liệu trình liên tục phối hợp với gemcitabine IV (1000 mg/m², liệu trình 1 - ngày 1, 8, 15, 22, 29, 36

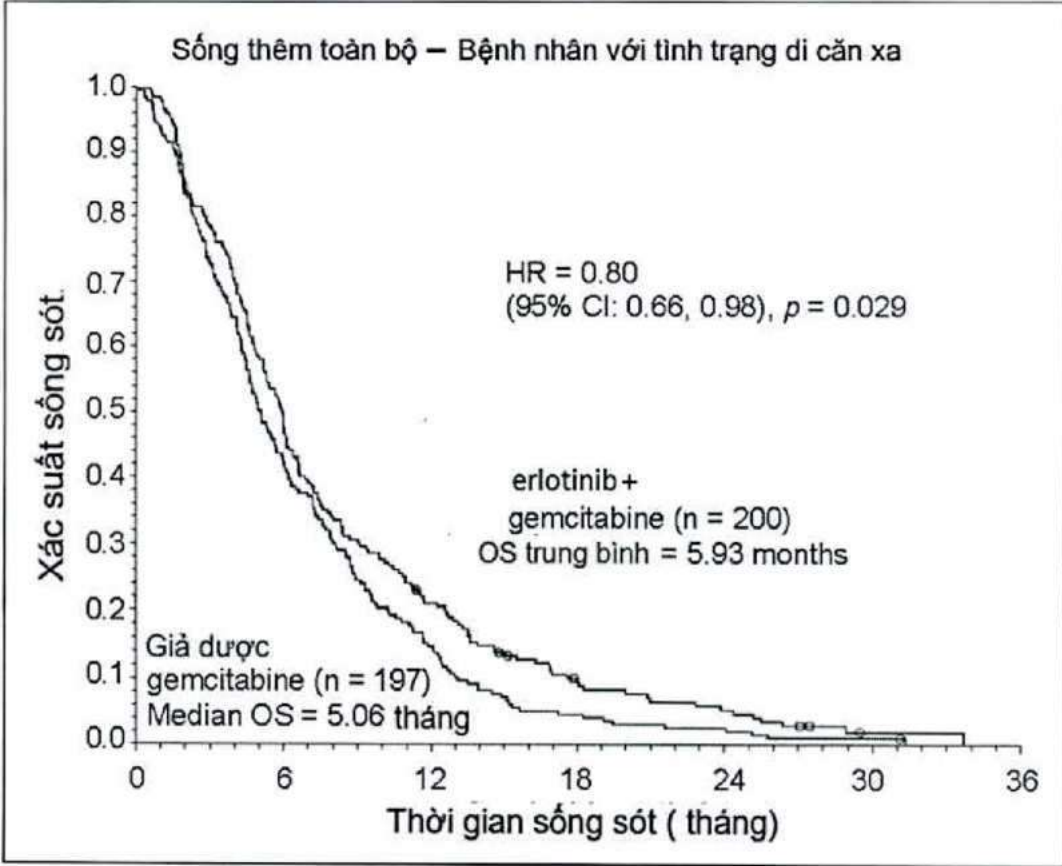
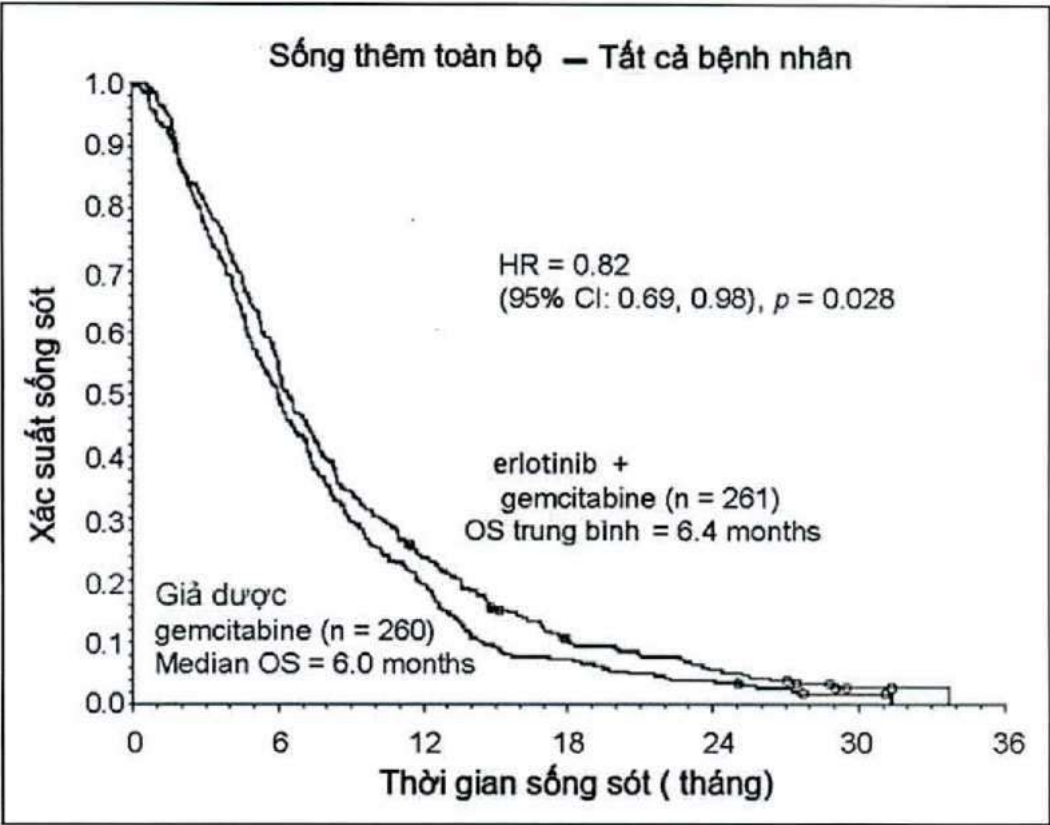
và 43 của liệu trình 8 tuần; liệu trình 2 và các liệu trình tiếp theo - ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ 4 tuần. Erlotinib hoặc giả dược được dùng bằng đường uống một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không thể chấp nhận được. Mục tiêu chính là thời gian sống thêm toàn bộ.

Đặc điểm dân số và đặc điểm bệnh của bệnh nhân là tương đương giữa 2 nhóm điều trị, 100 mg erlotinib phối hợp với gemcitabine hoặc giả dược phối hợp với gemcitabine, ngoại trừ tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm erlotinib/gemcitabine cao hơn một chút so với nhóm giả dược/ gemcitabine:

Tình trạng ban đầu	Erlotinib	Placebo
Bệnh nhân nữ	51%	44%
ECOG PS = 0	31%	32%
ECOG PS = 1	51%	51%
ECOG PS = 2	17%	17%
Bệnh di căn ngay từ đầu	77%	76%

Sống thêm được đánh giá trong nhóm bệnh nhân theo chủ định điều tra ban đầu dựa trên dữ liệu theo dõi sống sót. Kết quả được trình bày trong bảng dưới đây (kết quả cho nhóm bệnh nhân di căn và bệnh nhân chưa di căn được lấy từ phân tích phân nhóm thăm dò).

Kết quả	Erlotinib (tháng)	Placebo (tháng)	Δ (tháng)	Khoảng tin cậy Δ	Tỉ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy HR	Giá trị p
Tổng thể bệnh nhân							
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Bệnh nhân di căn							
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Bệnh nhân chưa di căn							
Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			



Trong một phân tích hậu định, những bệnh nhân có tình trạng lâm sàng ban đầu tốt (cường độ đau thấp, QoL tốt và PS tốt) có thể nhận được nhiều lợi ích hơn từ erlotinib. Lợi ích chủ yếu được thúc đẩy bởi sự hiện diện của điểm cường độ đau thấp.

Trong một phân tích hậu định, bệnh nhân dùng erlotinib bị phát ban có thời gian sống thêm lâu hơn so với bệnh nhân không phát ban (OS trung vị 7,2 tháng so với 5 tháng, HR: 0,61). 90% bệnh nhân dùng erlotinib phát ban trong vòng 44 ngày đầu. Trung vị thời gian bắt đầu xuất hiện phát ban là 10 ngày.

Bệnh nhân nhi

Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu đã khước từ nghĩa vụ gửi kết quả nghiên cứu đối với erlotinib trong tất cả các nhóm bệnh nhi ở các chỉ định về ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư tụy (xem phần Cách dùng, liều dùng để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Nồng độ đỉnh erlotinib trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 4 giờ. Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh bình thường cho thấy sinh khả dụng ước tính khoảng 59%. Nồng độ sau khi uống có thể tăng lên bởi thức ăn.

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 trên 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và 1 bệnh nhân bị ung thư thanh quản) uống erlotinib liều hàng ngày là 150 mg, các mẫu bệnh phẩm khối u từ các vết cắt phẫu thuật vào ngày thứ 9 của điều trị cho thấy nồng độ erlotinib trong khối u trung bình là 1185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với mức trung bình tổng thể là 63% (khoảng 5-161%) các nồng độ đỉnh trong huyết tương được ghi nhận ở trạng thái ổn định. Nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính chính trong khối u trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với mức trung bình tổng thể là 113% (khoảng 88-130%) các nồng độ đỉnh trong huyết tương được ghi nhận ở trạng thái ổn định. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là khoảng 95%. Erlotinib liên kết với albumin trong huyết tương và axit alpha-1 glycoprotein (AAG).

Chuyển hoá

Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi các enzym cytochrome tại gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hoá ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và 1B1 trong mô khối u có khả năng góp phần vào sự thanh thải chuyển hóa của erlotinib.

Có ba con đường chuyển hóa chính được xác định: 1) Sự khử o-metyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó là quá trình oxy hóa thành axit cacboxylic; 2) sự oxy hóa gốc axetilen sau đó bị thủy phân thành axit cacboxylic aryl; và 3) sự hydroxyl hóa vòng thơm tạo thành gốc phenyl-axetilen. Các chất chuyển hóa chính của erlotinib là OSI-420 và OSI-413 được tạo bởi sự khử o-metyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các thử nghiệm in vitro tiền lâm sàng và các mẫu mô in vivo. Chúng có trong huyết tương ở mức <10% erlotinib và có được động học tương tự erlotinib.

Thải trừ

Erlotinib được thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa qua phân (> 90%) và một phần nhỏ liều uống (khoảng 9%) thải trừ qua thận. Dưới 2% liều uống được bài tiết dưới dạng chưa chuyển hoá. Một phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng erlotinib đơn chất cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 l/giờ với trung vị thời gian bán thải là 36,2 giờ. Do đó, thời gian để đạt được nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định là khoảng 7-8 ngày.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Dựa trên phân tích dược động học, không quan sát thấy mối quan hệ có ý nghĩa lâm sàng giữa độ thanh thải với tuổi, cân nặng, giới tính và dân tộc của bệnh nhân. Các yếu tố của bệnh nhân tương quan với dược động học của erlotinib là bilirubin toàn phần trong huyết tương, AAG và tình trạng hút thuốc hiện tại. Tăng nồng độ bilirubin toàn phần và nồng độ AAG trong huyết tương có liên quan đến giảm độ thanh thải erlotinib. Sự liên quan lâm sàng của những khác biệt này là không rõ ràng. Tuy nhiên, những người hút thuốc có tỷ lệ thanh thải erlotinib tăng lên. Điều này đã được ghi nhận trong một nghiên cứu dược động học ở những người khỏe mạnh không hút thuốc và những người hiện đang hút thuốc được uống một liều duy nhất 150 mg erlotinib. Giá trị trung bình của C_{max} là 1056 ng/mL ở người không hút thuốc và 689 ng/mL. Tỷ lệ trung bình ở người hút thuốc so với người không hút thuốc là 65,2% (KTC 95%: 44,3 đến 95,9, $p = 0,031$). Giá trị trung bình của $AUC_{0-vô cực}$ là 18726 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% (KTC 95%: 23,7 đến 54,3, $p < 0,0001$). Giá trị trung bình của C_{24h} là 288 ng/mL ở người không hút thuốc và 34,8 ng/mL ở người hút thuốc, với tỷ lệ trung bình là 12,1% (KTC 95%: 4,82 đến 30,2, $p = 0,0001$).

Trong nghiên cứu then chốt pha III ở bệnh nhân bị NSCLC, những bệnh nhân đang hút thuốc đạt nồng độ đáy trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 0,65 $\mu\text{g/mL}$ ($n = 16$), thấp hơn khoảng 2 lần so với những người đã từng hoặc chưa bao giờ hút thuốc (1,28 $\mu\text{g/mL}$, $n=108$). Tác động này đi kèm với sự gia tăng 24% độ thanh thải erlotinib trong huyết tương. Trong nghiên cứu tăng liều pha I ở bệnh nhân NSCLC đang hút thuốc, các phân tích

được động học ở trạng thái ổn định khi tăng liều erlotinib từ 150 mg đến liều tối đa có thể dung nạp là 300 mg cho thấy sự tăng nồng độ erlotinib tỷ lệ thuận với liều dùng. Nồng độ đáy trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi dùng 300 mg ở những người đang hút trong nghiên cứu này là 1,22 µg/mL (n = 17).

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

Dựa trên phân tích dược động học, sự có mặt của opioid làm tăng khoảng 11% nồng độ thuốc.

Một phân tích dược động học thứ hai đã tiến hành kết hợp dữ liệu erlotinib từ 204 bệnh nhân ung thư tụy dùng erlotinib kết hợp với gemcitabine. Phân tích này cho thấy các biến cố ảnh hưởng đến độ thanh thải của erlotinib ở những bệnh nhân từ nghiên cứu tuyến tụy rất giống với kết quả trong phân tích dược động học một tác nhân trước đó. Không có biến cố mới nào được xác định. Dùng kết hợp với gemcitabine không ảnh hưởng đến độ thanh thải erlotinib trong huyết tương.

Suy thận

Erlotinib và các chất chuyển hóa của nó thải trừ qua thận không đáng kể, dưới 9% liều đơn được thải trừ qua nước tiểu. Trong phân tích dược động học, không ghi nhận mối quan hệ có ý nghĩa lâm sàng nào giữa độ thanh thải erlotinib và độ thanh thải creatinin, nhưng không có dữ liệu trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 ml/phút.

Suy gan

Erlotinib thải trừ chủ yếu qua gan. Ở những bệnh nhân có khối u đặc và suy giảm chức năng gan mức độ trung bình (điểm Child-Pugh 7-9), erlotinib AUC_{0-t} và C_{max} trung bình lần lượt là 27000 ng•h/mL và 805 ng/mL, so với 29300 ng•h/mL và 1090ng/mL ở bệnh nhân có chức năng gan đầy đủ, bao gồm cả bệnh nhân ung thư gan nguyên phát hoặc di căn. Mặc dù C_{max} thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình nhưng không được ghi nhận có liên quan về mặt lâm sàng. Không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của sự rối loạn chức năng gan mức độ nặng lên dược động học của erlotinib. Trong phân tích dược động học, nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết tương tăng có liên quan đến việc giảm tốc độ thải trừ erlotinib.

Người cao tuổi

Không có nghiên cứu chuyên biệt trên bệnh nhân là người cao tuổi.

Trẻ em

Không có nghiên cứu chuyên biệt trên bệnh nhân là trẻ em.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Bằng chứng về khả năng sinh ung thư chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu tiền lâm sàng. Erlotinib không gây độc gene cũng như làm hư hại nhiễm sắc thể trong các nghiên cứu gây độc gene. Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong vòng hai năm với erlotinib đã được thực hiện trên chuột lớn và chuột nhắt khi phơi nhiễm vượt quá mức phơi nhiễm trên người và cho kết quả âm tính.

Erlotinib cho kết quả âm tính trong bộ mẫu thử chuẩn của nghiệm pháp gây độc gene.

Giảm khả năng sinh sản chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu ở chuột đực và chuột cái ở các mức liều gần liều tối đa được dung nạp (MTD).

Số liệu từ các thử nghiệm độc tính lên khả năng sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy sau khi dùng erlotinib với liều gần MTD và/hoặc liều có độc tính cho mẹ, có sự nhiễm độc phôi, nhưng không có bằng chứng của sự suy giảm khả năng sinh sản, tính gây quái thai, hoặc sự phát triển bất thường về hành vi hoặc thể chất trước hoặc sau đẻ. Độc tính cho mẹ ở cả chuột và thỏ trong những nghiên cứu này xảy ra với nồng độ trong huyết tương tương tự như nồng độ ở người sau khi dùng erlotinib liều 150mg.

Hiệu quả khi dùng lâu dài đã được ghi nhận ở ít nhất một loài động vật hoặc nghiên cứu bao gồm tác động lên giác mạc (teo, loét), da (thoái hoá và viêm nang lông, đỏ da, và rụng tóc), buồng trứng (teo), gan (hoại tử gan), thận (hoại tử nhú thận và dẫn ống thận), và đường tiêu hoá (chậm tiêu ở dạ dày và tiêu chảy). Số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin giảm và reticulocytes tăng. Bạch cầu, chủ yếu là bạch cầu trung tính, lại tăng. Có sự tăng liên quan đến điều trị về alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) và bilirubin.

Các nghiên cứu *in vitro* về erlotinib đã chỉ ra sự ức chế kênh hERG tại nồng độ cao hơn ít nhất 20 lần nồng độ thuốc ở trạng thái tự do ở người ở liều điều trị. Các nghiên cứu ở chó không cho thấy có kéo dài khoảng QT. Sự xem xét lại một cách hệ thống các số liệu ECG từ 152 đối tượng từ 7 nghiên cứu với những người tình nguyện khoẻ mạnh đã không tìm thấy bằng chứng có kéo dài khoảng QT, và các nghiên cứu lâm sàng không tìm thấy bằng chứng loạn nhịp, đi kèm với kéo dài khoảng QT.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Cơ sở sản xuất:

KRKA-FARMA D.O.O.

V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko,
Republic of Croatia.

Cơ sở đăng ký thuốc:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM
TENAMYD**

Lô Y01-02A đường Tân Thuận, khu công
nghiệp/khu chế xuất Tân Thuận, phường Tân
Thuận Đông, quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.