

Rx



ErlotiRel 150

(Viên nén bao phim Erlotinib 150 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Erlotinib hydrochloride tương đương với erlotinib 150 mg.

Tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri lauryl sulphate, tinh bột natri glycolat type A, colloidal silicon dioxide, magnesi stearate, opadry white 20A580000.

Thành phần tá dược opadry white 20A580000: HPMC 2910/hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxide, sodium laurilsulfate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc ký hiệu “E” trên “150” ở một mặt và nhãn ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

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

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

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

Lợi ích 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 Viên nén bao phim erlotinib nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

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

Ung thư tụy

Viên nén bao phim erlotinib phối hợp với gemcitabin được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.

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

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

CÁCH DÙNG, LIỀU LƯỢNG

Điều trị Viên nén bao phim erlotinib nên được giám sát bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các liệu pháp chống ung thư

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

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

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của Viên nén bao phim erlotinib là 150 mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy

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

Trên bệnh nhân không bị phát ban trong vòng 4-8 tuần điều trị đầu tiên, điều trị tiếp tục Viên nén bao phim erlotinib cần được đánh giá lại.

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

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

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

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 Viên nén bao phim erlotinib cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Viên nén bao phim erlotinib nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Viên nén bao phim erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT > 5 x ULN). Việc sử dụng Viên nén bao phim erlotinib ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Viên nén bao phim erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận.

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Viên nén bao phim erlotinib trong các chỉ định đã được duyệt chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

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

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

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

Những người hút thuốc

Những người 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. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp giống bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm những trường hợp tử vong, đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy hoặc các khối u đặc tiến triển khác. Trong một nghiên cứu then chốt BR 21 ở NSCLC, tỉ lệ biến cố giống ILD nặng là 0,8% trong nhóm dùng giả dược lẫn nhóm dùng Viên nén bao phim erlotinib. Trong nghiên cứu ung thư tụy phổi hợp với gemcitabin, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm Viên nén bao phim erlotinib phối hợp với gemcitabin so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin. Tỉ lệ chung ở những bệnh nhân được điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib từ tất cả các nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu không đối chứng và các nghiên cứu dùng hóa trị liệu đồng thời) là khoảng 0,6%. Chẩn đoán được ghi nhận ở những bệnh nhân bị nghi ngờ có bệnh giống ILD bao gồm viêm phổi, viêm phổi do xạ trị, viêm phổi quá mẫn, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, viêm phế quản tắc 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 Viên nén bao phim erlotinib. Phần lớn các trường hợp đi kèm với các yếu tố gây nhiều hoặc các yếu tố góp phần như là hoá trị liệu đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh nhu mô phổi có từ trước, bệnh phổi di căn, hoặc nhiễm trùng phổi.

Ở những bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng mới cấp tính và/hoặc những triệu chứng về phổi không giải thích được đang tiến triển, như là khó thở, ho và sốt, nên ngừng điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng Viên nén bao phim erlotinib và điều trị thích hợp tùy tình hình.

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

Tiêu chảy đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị bằng loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng dùng Viên nén bao phim erlotinib và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước. Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả tử vong). Một vài ca suy thận là do mất nước nặng vì tiêu chảy, nôn và/hoặc chán ăn trong khi những ca khác thông tin bị nhiễu bởi hóa trị đồng thời. Trong những trường hợp tiêu chảy nặng hoặc kéo dài, bệnh nhân bị mất nước, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ 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 Viên nén bao phim 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 Viên nén bao phim erlotinib. Các biến số gây nhiều bao gồm bệnh gan mắc từ trước hoặc các thuốc gây độc cho gan được dùng đồng thời. Do đó, ở những bệnh nhân này xét nghiệm định kỳ chức năng gan cần được cân nhắc. Cần ngưng Viên nén bao phim erlotinib nếu chức năng gan rối loạn nặng. Không khuyến cáo dùng Viên nén bao phim erlotinib cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng.

Thủng đường tiêu hóa

Bệnh nhân sử dụng Viên nén bao phim 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. Viên nén bao phim erlotinib nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

Bóng nước, tróc da và các rối loạn da

Bóng nước, phỏng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, trong đó có rất ít trường hợp nghi ngờ hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử nhiễm độc biểu bì, mà trong một số trường hợp đã tử vong. Nên tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị với Viên nén bao phim erlotinib nếu bệnh nhân bị nổi bóng nước nghiêm trọng, phỏng rộp hoặc xuất hiện tình trạng tróc da.

Rối loạn mắt

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

Tương tác thuốc

Viên nén bao phim erlotinib có tiềm năng tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Các hình thức tương tác khác

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

Do thuốc có chứa lactose và không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ có thai đang dùng Viên nén bao phim erlotinib. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh có thai khi dùng Viên nén bao phim erlotinib. Nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị, và ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Việc điều trị chỉ nên tiếp tục ở những phụ nữ có thai nếu lợi ích mang lại cho mẹ cao hơn hẳn nguy cơ cho thai.

Phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng gây hại cho nhũ nhi, người mẹ không nên cho con bú trong khi dùng Viên nén bao phim erlotinib.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Erlotinib và các cơ chất CYP khác

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

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hóa của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hóa CYP3A4 (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 Viên nén bao phim 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 Viên nén bao phim erlotinib với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều Viên nén bao phim erlotinib khi ghi nhận có độc tính.

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

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg Viên nén bao phim erlotinib làm AUC với erlotinib giảm còn 57,5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg Viên nén bao phim 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 Viên nén bao phim 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 phần Thận trọng chung), 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.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời với Viên nén bao phim 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 làm thay đổi pH

Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Độ hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hóa trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời Viên nén bao phim erlotinib với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về Tmax hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời Viên nén bao phim erlotinib với 300mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H2, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Viên nén bao phim erlotinib nếu có thể. Tăng liều Viên nén bao phim erlotinib khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi Viên nén bao phim erlotinib được dùng một cách so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và Cmax chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một chất đối kháng thụ thể H2 như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải uống Viên nén bao phim erlotinib ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H2.

Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin

Bệnh nhân sử dụng Viên nén bao phim erlotinib đã được báo cáo về tình trạng tương tác với thuốc kháng đông nhóm coumarin trong đó có warfarin, dẫn đến tăng INR (International Normalized Ratio – 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 sử dụng thuốc kháng đông nhóm coumarin nên được theo dõi thường xuyên về bất kỳ sự thay đổi nào trên thời gian prothrombine hoặc INR.

Erlotinib và statins

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

Erlotinib và người hút thuốc lá

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

Erlotinib và gemcitabine

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

Erlotinib và thuốc ức chế p-glycoprotein

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

Erlotinib và carboplatin/paclitaxel

Erlotinib làm tăng nồng độ platinum. Trong một nghiên cứu lâm sàng, sử dụng đồng thời erlotinib với carboplatin và paclitaxel làm tăng tổng sinh khả dụng của platinum AUC₀₋₄₈ 10,6%. Mặc dù mang ý nghĩa thống kê, tầm quan trọng của sự khác biệt này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Trong thực hành lâm sàng, có thể có các yếu tố cộng hưởng dẫn tới việc tăng sự phơi nhiễm với carboplatin như suy thận. Không có tác dụng đáng kể của carboplatin hoặc paclitaxel trên dược động học của erlotinib.

Erlotinib và capecitabine

Capecitabine có thể làm tăng nồng độ erlotinib. Khi erlotinib được dùng kết hợp với capecitabine, đã có một sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về sinh khả dụng AUC của erlotinib và tăng đường biên giới nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương C_{max} khi so sánh với các giá trị quan sát được trong một nghiên cứu khác trong đó erlotinib được cho là tác nhân duy nhất. Không có tác dụng đáng kể của erlotinib trên dược động học của capecitabine.

Erlotinib và các chất ức chế proteasome

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các thử nghiệm lâm sàng: Đánh giá tính an toàn của Viên nén bao phim erlotinib dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg Viên nén bao phim erlotinib đơn trị liệu và hơn 300 bệnh nhân được điều trị Viên nén bao phim erlotinib 100mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabin.

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

Viên nén bao phim erlotinib đơn trị liệu: Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR.21) được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hóa trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib 150mg hoặc giả dược. Thuốc nghiên cứu được uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu nổi độc tính.

Nổi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất không kể nguyên nhân. Phần lớn ở mức độ 1 hoặc 2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Nổi ban và tiêu chảy mức độ 3/4 xảy ra lần lượt trong 9% và 6% những bệnh nhân được điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib và mỗi tác dụng phụ làm ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân. Cần phải giảm liều vì nổi ban và tiêu chảy, lần lượt trong 6% và 1% số 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.

Bảng 1. Các ADR phổ biến trong nghiên cứu BR.21

	Erlotinib N = 485			Giả dược N = 242		
Mức độ dựa theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ hay dùng MedDRA	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng không mong muốn nào	99	40	22	96	36	22
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng Nhiễm trùng*	24	4	0	15	2	0
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng Biếng ăn	52	8	1	38	5	<1
Các rối loạn mắt Viêm kết mạc	12	0	0	3	0	0
Viêm kết giác mạc khô	12	<1	0	2	<1	0
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất Khó thở	41	17	11	35	15	11
Ho	33	4	0	29	2	0
Rối loạn tiêu hóa Tiêu chảy**	54	6	<1	18	<1	0
Buồn nôn	33	3	0	24	2	0
Nôn	23	2	<1	19	2	0
Viêm dạ dày	17	<1	0	3	0	0
Đau bụng	11	2	<1	7	1	<1
Rối loạn da và mô dưới da Nổi ban***	75	8	<1	17	0	0
Ngứa	13	<1	0	5	0	0
Da khô	12	0	0	4	0	0
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4

* Nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, đã 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 viêm da dạng mụn trứng cá.

Trong hai thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, đối chứng với giả được giai đoạn III BO18192 và BO25460 được tiến hành trên tổng số 1532 bệnh nhân bị NSCLC 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 nào mới.

Các phản ứng không mong muốn thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib trong các nghiên cứu BO 18192 và BO25460 là phát ban và tiêu chảy (xem bảng 2). Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo trong 2 nghiên cứu này. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Viên nén bao phim erlotinib lần lượt trong khoảng 1% và <1% tổng số bệnh nhân, trong nghiên cứu BO18192, trong khi không có bệnh nhân nào phải ngưng dùng thuốc do phát ban và tiêu chảy trong nghiên cứu BO25460. Tỷ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là ở 8,3% và 3% trong nghiên cứu BO18192 và tỷ lệ này là 5,6% và 2,8% trong nghiên cứu BO25460.

Bảng 2: Các ADR phổ biến nhất trong nghiên cứu BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO)

Thuật ngữ hay dùng MedDRA	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Erlotinib n=433	Giả được n=445	Erlotinib n=322	Giả được n=319
	%	%	%	%
Phát ban, mọi mức độ	49.2	5.8	39.4	10.0
Mức độ 3	6.0	0	5.0	1.6
Tiêu chảy, mọi mức độ	20.3	4.5	24.2	4.4
Mức độ 3	1.8	0	2.5	0.3

*Phân tích về an toàn đối với nhóm nghiên cứu.

Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên có đối chứng ML 20650 được tiến hành trên 154 bệnh nhân về sự an toàn của Viên nén bao phim erlotinib khi điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyến với 75 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, kết quả không có dấu hiệu an toàn mới được nhận thấy trên nhóm bệnh nhân đột biến.

Các biến cố bất lợi thường gặp nhất ở những bệnh nhân điều trị với Viên nén bao phim erlotinib trong nghiên cứu ML 20650 là phát ban và tiêu chảy (tỷ lệ tương ứng là 80% và 57% cho mọi mức độ), đa phần là độ nặng ½ và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy mức độ 3 xảy ra với tỷ lệ tương ứng là 9% và 4%. Không ghi nhận phát ban và tiêu chảy mức độ 4. Biến cố phát ban và tiêu chảy dẫn đến ngưng điều trị bằng Viên nén bao phim erlotinib chỉ xảy ra ở 1% số bệnh nhân. Thay đổi liều (gián đoạn và giảm) do phát ban và tiêu chảy là cần thiết ở 11% và 7% số bệnh nhân.

Viên nén bao phim erlotinib kết hợp với hóa trị liệu: Các biến cố bất lợi liệt kê ở bảng 3 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 Viên nén bao phim erlotinib 100mg và gemcitabin so với 256 bệnh nhân trong nhóm được điều trị với giả được và gemcitabin.

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong nghiên cứu PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy dùng Viên nén bao phim erlotinib 100mg cùng với gemcitabin là mệt mỏi, nổi ban và tiêu chảy. Trong nhóm Viên nén bao phim erlotinib phối hợp với gemcitabin, nổi ban và tiêu chảy độ 3/4 đều được ghi nhận ở 5% số bệnh nhân. Thời gian trung vị để xuất hiện nổi ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Mỗi phản ứng nổi mẩn và tiêu chảy đều khiến phải giảm liều ở 2% số bệnh nhân và phải ngưng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib phối hợp với gemcitabin.

Nhóm bệnh nhân dùng Viên nén bao phim 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 ngưng điều trị.

Bảng 3. Các ADR rất phổ biến trong nghiên cứu PA.3

Mức độ NCI-CTC	Viên nén bao phim erlotinib N = 259			Giã được N = 256		
	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ hay dùng MedDRA	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng không mong muốn nào	99	48	22	97	48	16
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i> Nhiễm trùng*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i> Giảm cân	39	2	0	29	<1	0
<i>Rối loạn tâm thần</i> Trầm cảm	19	2	0	14	<1	0
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i> Bệnh thần kinh	13	1	<1	10	<1	0
Đau đầu	15	<1	0	10	0	0
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i> Ho	16	0	0	11	0	0
<i>Rối loạn tiêu hóa</i> Tiêu chảy**	48	5	<1	36	2	0
Viêm dạ dày	22	<1	0	12	0	0
Khó tiêu	17	<1	0	13	<1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	<1	0
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i> Nổi ban***	69	5	0	30	1	0
Rụng tóc	14	0	0	11	0	0
<i>Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc</i> Sốt	73	14	2	70	13	2
Mệt mỏi	36	3	0	30	4	0
Run	12	0	0	9	0	0

* Nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, đã 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 viêm da dạng mụn trứng cá.

Thông tin thêm về các biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt: Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Viên nén bao phim erlotinib 150mg đơn trị và Viên nén bao phim erlotinib 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabin.

Các thuật ngữ sau được dùng để xếp các tác dụng ngoại ý bởi tần suất xuất hiện: rất thường gặp (>1/10); thường gặp (>1/100, <1/10); ít gặp (>1/1000, <1/100); hiếm gặp (>1/10 000, <1/1000); rất hiếm (<1/10 000) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

Các tác dụng phụ rất phổ biến được trình bày trong bảng 1 và 2, các biến cố ở các tần suất khác được tóm tắt dưới đây.

Các rối loạn đường tiêu hóa: Thủng đường tiêu hóa được ghi nhận là không thường gặp (với tỉ lệ ít hơn 1% số bệnh nhân) khi sử dụng Viên nén bao phim erlotinib, trong đó một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Các trường hợp chảy máu đường tiêu hóa được ghi nhận thường xuyên (bao gồm một số trường hợp tử vong), một vài trường hợp dùng cùng với warfarin và một vài trường hợp dùng cùng với NSAIDs.

Các rối loạn gan mật: Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan (bao gồm tăng ALT, AST, bilirubin) được quan sát thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng của Viên nén bao phim erlotinib. Trong nghiên cứu PA3, những bất thường này xảy ra rất thường xuyên. Những tác dụng ngoại ý này phần lớn ở mức độ nhẹ đến trung bình, thoáng qua hoặc đi kèm với di căn ở gan. Một số ca hiếm gặp bị suy gan (có ca tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Viên nén bao phim erlotinib. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời.

Các rối loạn về mắt: Loét hoặc thủng giác mạc đã được báo cáo tuy rất hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị Viên nén bao phim erlotinib. Viêm giác mạc và viêm kết mạc cũng thường được báo cáo với Viên nén bao phim erlotinib.

Mọc lông mi bất thường bao gồm: lông mi mọc vào trong, lông mi mọc nhiều và rậm đã được báo cáo.

Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất: Có những báo cáo không thường xuyên về biến cố nặng giống viêm phổi kẽ (đã có ca tử vong), ở những bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib để điều trị NSCLC hoặc những khối u đặc tiến triển khác.

Các trường hợp bị chảy máu cam cũng thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng NSCLC lẫn ung thư tụy.

Các rối loạn da và mô dưới da: Phát ban được báo cáo rất phổ biến ở bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib và nổi chung, biểu hiện dưới dạng hồng ban và sẩn mủ mức độ nhẹ hoặc vừa, có thể xảy ra hay nặng lên ở những vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời. Có thể khuyến những bệnh nhân có tiếp xúc ánh nắng nên sử dụng quần áo bảo vệ và/hoặc dùng kem chống nắng (ví dụ loại chứa khoáng chất). Mụn trứng cá, viêm da và viêm nang lông được ghi nhận là thường gặp, hầu hết ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và không nghiêm trọng. Các vết nứt da được báo cáo hầu hết không nghiêm trọng và trong đa số trường hợp có liên quan tới phát ban và da khô. Các phản ứng nhẹ như da tăng sắc tố cũng đã được báo cáo tuy ít gặp (trong số dưới 1% bệnh nhân).

Bong nước, phỏng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, bao gồm một số rất ít trường hợp gợi ý chẩn đoán hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc, trong đó có vài trường hợp đã tử vong.

Thay đổi tóc và móng, hầu hết không nghiêm trọng, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, ví dụ như viêm quanh móng và rậm lông, thay đổi lông mi/lông mày và móng tay dễ gãy hoặc dễ tróc đã được báo cáo tuy ít gặp.

Sau khi thuốc được lưu hành

Các rối loạn da và mô dưới da: Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên từ giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, vd: rậm lông, thay đổi lông mi/lông mày, viêm quanh móng, móng dòn dễ bong.

Các trường hợp viêm màng bồ đào được báo cáo từ quá trình giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều đơn Viên nén bao phim erlotinib lên tới 1000mg ở những đối tượng khỏe mạnh và lên tới 1600mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200mg ở những đối tượng khỏe mạnh bị dung nạp kém chỉ sau một vài ngày dùng. Dựa vào các số liệu từ những nghiên cứu này, các tác dụng ngoại ý nặng như tiêu chảy, nổi ban, và tăng men transaminase

gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo. Trong trường hợp nghi ngờ có quá liều Viên nén bao phim erlotinib, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào của HER1/EGFR. HER1/EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine gây kìm hãm và/hoặc gây chết tế bào.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ trong máu: Sau liều uống 150mg Viên nén bao phim erlotinib, ở trạng thái ổn định, trung vị thời gian đến khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ với trung vị nồng độ đỉnh huyết tương đạt được là 1995ng/mL. Ở thời điểm 24 giờ trước khi dùng liều kế tiếp, trung vị nồng độ tối thiểu huyết tương là 1238ng/mL. Trung vị AUC đạt được trong suốt quãng thời gian giữa các liều ở trạng thái ổn định là 41300mcg*giờ/mL.

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

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

Phân bố: Erlotinib có thể tích phân bố trung bình là 232L và phân bố vào trong mô khối u người. Trong một nghiên cứu 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và một bệnh nhân bị ung thư thanh quản) uống Viên nén bao phim erlotinib liều hàng ngày là 150mg, mẫu bệnh phẩm u có từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib ở khối u đạt trung bình 1,185ng/g mô. Giá trị này tương ứng với giá trị trung bình nói chung của 63% các nồng độ đỉnh huyết tương ghi nhận ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chính hiện diện trong khối u tại nồng độ trung bình là 160ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định. Các nghiên cứu phân bố ở mô sử dụng cách chụp đồng vị phóng xạ toàn thân sau khi uống erlotinib đánh dấu bằng ¹⁴C ở chuột trụi không có tuyến ức có sự cấy u khác loài HN5 cho thấy sự phân bố ở mô rộng và nhanh với nồng độ tối đa của thuốc đã được đánh dấu phóng xạ (khoảng 73% nồng độ trong huyết tương) quan sát được sau 1 giờ.

Chuyển hóa: Erlotinib được chuyển hóa tại gan bởi các men cytochrome P450 tại gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hóa ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và CYP1B1 ở mô khối u có khả năng đóng góp vào thành thái chuyển hóa erlotinib. Các nghiên cứu in vitro chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hóa bởi men CYP3A4. Có ba con đường chuyển hóa chính được xác định: 1) sự khử O-methyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó được oxy hoá thành acid carboxylic; 2) oxy hoá một nửa acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic; và 3) sự hydroxyl hoá vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Những chất chuyển hóa chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương

ATE

PHÒNG
DIỆN
HỒ CHÍ

★

đương với erlotinib trong các nghiệm pháp in vitro tiền lâm sàng và các mẫu mô in vivo. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ <10% erlotinib và có dược động học tương tự như erlotinib.

Thải trừ: Các chất chuyển hoá và lượng rất nhỏ của erlotinib được bài tiết chủ yếu qua phân (>90%), với sự bài tiết tại thận chỉ chiếm một lượng nhỏ liều uống vào.

Độ thanh thải: Phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng Viên nén bao phim erlotinib đơn thuần cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 L/giờ với thời gian bán hủy trung bình là 36,2 giờ. Vì vậy, thời gian dự kiến để đạt được nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định xảy ra trong khoảng 7-8 ngày. Không có mối quan hệ có ý nghĩa giữa độ thanh thải được dự đoán và tuổi của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính và chủng tộc.

Các yếu tố của bệnh nhân có liên quan đến dược động học của erlotinib là bilirubin huyết thanh toàn phần, nồng độ AAG và tình trạng hút thuốc. Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tăng và nồng độ AAG tăng đi kèm với tốc độ thanh thải của erlotinib chậm hơn. Những người hút thuốc có tốc độ thanh thải erlotinib nhanh hơn.

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

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

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

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

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

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

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

Điều kiện bảo quản: không bảo quản trên 30°C.



Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

RELIANCE LIFE SCIENCES PVT. LTD.

Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre (DALC), Plant 3, 5, 6, 9 and 10 Plot No. R-282, Thane Belapur Road, Rabale, Thane 400701 Maharashtra State, Ấn Độ.

