



MẪU TOA HƯỚNG DẪN

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx: Thuốc bán theo đơn

ERLOVTAR 150 mg

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

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

THÀNH PHẦN: Cho một viên nén bao phim:

Erlotinib hydrochloride (tương đương Erlotinib 150 mg)	163,9 mg
Tá dược (Microcrystalline cellulose, Lactose, Povidon K30, Talc, Magnesi Stearat, Colloidal anhydrous silica, Sodium starch glycolate, Hydroxypropyl methylcellulose E15, Titan dioxyd, Polyethylen glycol 6000 vừa đủ1 viên).	

DẠNG BÀO CHẾ: viên nén bao phim

CHỈ ĐỊNH:

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Erlovtar 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 ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó.

Ung thư tụy:

Erlovtar phối hợp với gemcitabine 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.

CÁCH DÙNG – LIỀU DÙNG:

Liều chuẩn

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

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

Ung thư tụy:

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Erlovtar 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*).

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 (xem phần *Tương tác thuốc*).

Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng và Tương tác thuốc*).

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 Erlovtar cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Erlovtar nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Erlovtar chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng [viêm gan, suy gan]* và *Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Erlovtar chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần *Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Erlovtar 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 Erlovtar tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300 mg. Hiệu



quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần *Tương tác thuốc* và *Được đăng học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

CHÔNG CHỈ ĐỊNH:

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

THẬN TRỌNG:

Thận trọng chung:

Erlovtar có tiềm năng tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng (xem phần *Tương tác thuốc*)
Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp giống bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm những trường hợp từ vong, đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Erlovtar 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 Erlovtar. Trong nghiên cứu ung thư tụy phối hợp với gemcitabine, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm Erlovtar phối hợp với gemcitabine so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabine. Tỉ lệ chung ở những bệnh nhân được điều trị bằng Erlovtar từ tất cả các nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu không đối chứng và các nghiên cứu dùng hoá 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 hoá 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 Erlovtar. 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 Erlovtar trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng Tarceva và điều trị thích hợp tùy tình hình (xem phần *Tác dụng ngoại ý*).

Tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải và suy thận: Tiêu chảy đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng Erlovtar 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 Erlovtar và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước (xem phần *Tác dụng ngoại ý*). Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả từ 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 bệnh hoặc các tình trạng thúc đẩy bao gồm tuổi cao), nên tạm ngưng Erlovtar 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: Một số trường hợp hiếm gặp bị suy gan (có thể từ vong) đã được báo cáo trong khi dùng Erlovtar. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời. Vì vậy nên xét nghiệm chức năng gan định kỳ cho những bệnh nhân như vậy. Nên ngưng Tarceva nếu có thay đổi nhiều về chức năng gan (xem phần *Tác dụng ngoại ý*).

Suy 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 (xem phần *Chú ý để phòng và thận trọng lúc dùng*). Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Thuốc viên Erlovtar có chứa lactose do đó không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm khi không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

SỬ DỤNG 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 Erlovtar. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản (xem phần *Giảm khả năng sinh sản và Tính sinh quái thai*). Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyến tránh có thai khi dùng Erlovtar. 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 Erlovtar.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc; tuy nhiên erlotinib không liên quan đến suy giảm khả năng tinh thần

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Erlotinib được chuyển hóa ở gan bởi hệ cytochrome ở gan 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 C_{max} tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng Erlovtar cùng lúc với ciprofloxacin, thuốc ức chế cả hệ CYP3A4 lẫn CYP1A1, mức độ phân bố erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa (C_{max}) tăng lần lượt là 39% và 17%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng Erlovtar với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều Erlovtar 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 Erlovtar liều 150mg, so sánh với khi dùng Erlovtar đơn thuần.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg Erlovtar làm AUC của erlotinib giảm còn 57.5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg Erlovtar 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 Erlovtar 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 Erlovtar 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.

Tính tan của erlotinib phụ thuộc vào pH. Tính tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Dùng đồng thời Erlovtar với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ phân bố erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa (C_{max}) lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} và thời gian bán thải. Vì vậy, các thuốc làm thay đổi pH đường tiêu hóa trên có thể thay đổi tính tan của erlotinib và độ sinh khả dụng của thuốc này. Tăng liều Erlovtar khi dùng cùng với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ cho sự giảm nồng độ phân bố.

Tăng Tỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và các trường hợp chảy máu bao gồm chảy máu dạ dày (xem phần *Tác dụng không mong muốn*) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin. Bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin nên được theo dõi một cách thường xuyên để phát hiện bất kỳ sự thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.



Những người hút thuốc lá nên được khuyến khích ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60%. Xem các phần Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt. Trong một nghiên cứu pha Ib, không có tác dụng đáng kể của gemcitabine đối với dược động học của erlotinib cũng như không có tác dụng đáng kể của erlotinib lên dược động học của gemcitabine.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các thử nghiệm lâm sàng:

Ung thư phổi không phải tế bào nhô (Erlotar được dùng đơn chất trong nghiên cứu BR.21)

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 hoá trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Erlotar 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 Erlotar 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 lâm xuất hiện nổi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian lâm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.

Các phản ứng ngoại ý xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Erlotar hơn ở nhóm dùng giả dược trong nghiên cứu then chốt BR.21, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân ở nhóm dùng Erlotar, được tóm tắt theo mức độ NCI-CTC ở Bảng 1.

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Erlotar so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Erlotar 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 dựa theo NCI-CTC	3	4
Thuật ngữ dùng theo Tự Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng ngoại ý 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	< 1	0	2	< 1	0



Viêm kết giác mạc khô	12	0	0	3		
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Khó thở	41	17	11	35	15	11
Ho	33	4	0	29	2	0
<i>Các rối loạn tiêu hóa</i>						
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
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nổi ban	75	8	< 1	17	0	0
Ngứa	13	< 1	0	5	0	0
Da khô	12	0	0	4	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm</i>						
Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4

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

Ung thư tụy (Erlovtar được dùng đồng thời với gemcitabine trong nghiên cứu PA.3)

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong nghiên cứu then chốt PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy dùng Erlovtar 100mg cùng với gemcitabine là mệt mỏi, nổi ban và tiêu chảy. Trong nhóm Erlovtar phối hợp với gemcitabine, 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 ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân dùng Erlovtar phối hợp với gemcitabine.

Nhóm bệnh nhân dùng Erlovtar 150mg phối hợp với gemcitabine (23 bệnh nhân) có tỉ 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.

Tác dụng ngoại ý xuất hiện thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Erlovtar 100mg phối hợp với gemcitabine so với nhóm dùng giả được phối hợp với gemcitabine trong nghiên cứu.



cứu then chốt PA.3, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân dùng Erlotstar phối hợp với gemcitabine, được tóm tắt bởi Tiêu chuẩn độc tính thường gặp của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) ở bảng 2. Các biến cố được liệt kê được đánh giá bởi công ty tài trợ là phản ứng phụ do điều trị Erlotstar.

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Erlotstar 100mg phối hợp với gemcitabine so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabine trong nghiên cứu cứu then chốt PA.3, và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Erlotstar phối hợp với gemcitabine

Erlotinib N=261			Giả dược N=260			
Mức độ phân theo NCI-CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ dựa theo NCI-CTC	3	4
Thuật ngữ dùng theo Tự Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý 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>Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>						
Giảm cân	39	2	0	29	< 1	0
<i>Các rối loạn về tâm thần</i>						
Trầm cảm	19	2	0	14	< 1	0
<i>Các rối loạn hệ thần kinh</i>						
Đau đầu	15	< 1	0	10	0	0
Bệnh thần kinh	13	1	< 1	10	< 1	0
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Ho	16	0	0	11	0	0
<i>Các rối loạn tiêu hóa</i>						
Tiêu chảy	48	5	< 1	36	2	0



Viêm dạ dày	22	< 1	0	12		
Khó tiêu	17	< 1	0	13	< 1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	< 1	0
<i>Các 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>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm</i>						
Sốt	36	3	0	30	4	0
Mệt mỏi	73	14	2	70	13	2
Run	12	0	0	9	0	0

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

Các ghi nhận khác (dựa vào số liệu từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng)

Đánh giá độ an toàn của Erlotrar dựa vào số liệu từ hơn 800 bệnh nhân được điều trị với ít nhất một liều 150mg Erlotrar đơn trị liệu, và trên hơn 300 bệnh nhân dùng Erlotrar 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Erlotrar 150mg đơn trị và Erlotrar 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabine.

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 gặp (< 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:

Các trường hợp chảy máu đường tiêu hóa được ghi nhận thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin (xem phần *Tương tác thuốc*), 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 Erlotrar. 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 Erlotrar. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời (xem phần *Chú ý để phòng và Thận trọng lúc dùng*).

Các rối loạn về mắt:

Viêm giác mạc được ghi nhận thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng của Erlotrar. Viêm kết mạc được ghi nhận thường xuyên trong các thử nghiệm ung thư tụy. Một trường hợp đơn lẻ bị loét



giác mạc, dưới hình thức biến chứng viêm da niêm mạc, cũng được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Erlotrar.

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 Erlotrar để điều trị NSCLC hoặc những khối u đặc tiến triển khác (xem phần *Chú ý để phòng và Thận trọng lúc dùng*)

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

Các rối loạn da và mô dưới da:

Da khô được ghi nhận thường xuyên trong nghiên cứu ung thư tụy. Rụng tóc thường xảy ra trong nghiên cứu NSCLC. Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, vd: viêm quanh móng được ghi nhận thường xuyên và rụng lông, thay đổi lông mi/ lông mày, móng dòn dễ bong ít khi 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: rụng lông, thay đổi lông mi/ lông mày, viêm quanh móng, móng dòn dễ bong.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Liều đơn Erlotrar 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 Tarveva, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

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 kim hãm và/ hoặc gây chết tế bào.

Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Erlotrar được dùng đơn chất):

Tính hiệu quả và an toàn của Erlotrar được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). Nghiên cứu này được tiến hành ở 17 nước, ở 731 bệnh nhân bị NSCLC di căn hoặc tiến triển tại chỗ sau khi thất bại ít nhất một phát đồ điều trị bằng hoá trị liệu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng Erlotrar 150mg hoặc uống giả dược ngày một lần. Số liệu nghiên cứu bao gồm tỷ lệ sống còn, thời gian đến khi các triệu chứng có liên quan đến ung thư phổi xấu đi (ho, khó thở và đau), tỉ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, và độ an toàn. Kết quả cuối cùng là tỷ lệ sống còn.

Do tỉ lệ chọn ngẫu nhiên là 2:1, 488 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng Erlotrar và 243 bệnh nhân dùng giả dược. Các bệnh nhân không được chọn dựa trên tình trạng HER/EGFR, giới tính, chủng tộc, tiền sử hút thuốc và phân loại mô học.

Các đặc điểm dân số được cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Khoảng 2 phần 3 số bệnh nhân là nam và khoảng một phần ba có điểm về tình trạng hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo ECOG là 2 và 9% có ECOG ban đầu là 3. 93% và 92% số bệnh nhân trong nhóm Erlotrar và nhóm giả dược, theo thứ tự, đã được điều trị có chứa platinum trước đó và lần lượt 36% và 37% số bệnh nhân được điều trị bằng taxane trước đó. 50% số bệnh nhân chỉ được điều trị bằng một phác đồ hoá trị trước đó.

Tỷ lệ sống còn được đánh giá ở dân số theo chỉ định điều trị. Tỷ lệ sống còn toàn bộ trung vị được cải thiện 42,5% và là 6,7 tháng ở nhóm dùng Erlotrar (KTC 95%, 5,5 - 7,8 tháng) so với 4,7 tháng ở nhóm dùng giả dược (KTC 95%, 4,1 đến 6,3 tháng). Phân tích chính về tỷ lệ sống



còn theo ECOG, đáp ứng tốt nhất với chế độ điều trị trước đó, số phác đồ điều trị trước đó đã dùng platinum trước đó) và tình trạng HER1/EGFR. Trong phân tích chính này, tỉ số nguy hại hiệu chỉnh liên quan tử vong trong nhóm dùng Erlotvatar so với nhóm dùng giả dược là 0,73 (KTG 95%, 0,60 đến 0,87) ($p=0,001$). Tỉ lệ bệnh nhân còn sống tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 31,2% và 21,5%.

Lợi ích về tỷ lệ sống còn khi dùng Erlotvatar được ghi nhận ở hầu hết các phân nhóm bệnh nhân. Nhiều phân nhóm bệnh nhân xác định bởi các giá trị của các yếu tố phân tầng tại thời điểm chọn ngẫu nhiên và lúc bắt đầu, tình trạng HER1/EGFR, dùng taxane trước đó, tiền sử hút thuốc, giới tính, tuổi tác, mô học, sụt cân trước đó, thời gian giữa lần chẩn đoán đầu tiên và chọn ngẫu nhiên, và vị trí địa lý được đánh giá trong những phân tích đơn biến thăm dò để đánh giá mức độ tin cậy của kết quả sống thêm toàn bộ. Hầu hết giá trị tỉ số nguy hại (HR) ở nhóm điều trị bằng Erlotvatar so với nhóm dùng giả dược dưới 1,0, gợi ý cho thấy lợi ích sống còn từ Erlotvatar nhất quán ở các phân nhóm. Đáng lưu ý là lợi ích sống còn của Erlotvatar giống nhau ở những bệnh nhân có ECOG PS lúc ban đầu là 2-3 (HR = 0,77) hoặc PS là 0-1 (HR = 0,73) và bệnh nhân đã được điều trị một phác đồ hoá trị trước đó (HR = 0,76) hoặc hai hoặc nhiều phác đồ (HR = 0,76).

Lợi ích sống thêm của Erlotvatar cũng được quan sát ở những bệnh nhân không có đáp ứng khối u một cách khách quan (theo tiêu chí RECIST). Điều này rõ ràng khi tỉ số nguy hại liên quan tử vong là 0,82 trong số những bệnh nhân những người có đáp ứng tốt nhất là bệnh ổn định và 0,85 ở những người bị bệnh tiến triển.

Bảng 3 tóm tắt kết quả nghiên cứu, bao gồm tỷ lệ sống còn, thời gian đến khi các triệu chứng liên quan đến ung thư phổi xấu đi, và sống còn bệnh không tiến triển (PFS).

Bảng 3: Hiệu quả của nghiên cứu BR.2.1

	Erlotvatar (N=488)	Giả dược (N=243)	Giá trị p
Tỷ lệ sống còn trung vị	6.7 tháng	4.7 tháng	
Khoảng tin cậy 95%	(5.5 đến 7.8)	(4.1 đến 6.3)	
Sự khác biệt giữa các đường cong sống còn			0.001
Tỉ số nguy hại*, Tử vong (Erlotinib: Giả dược)	0.73		
Khoảng tin cậy 95% (tỉ số nguy cơ)	0.60 đến 0.87		
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng ho nặng lên***	28.1 tuần	15.7 tuần	0.041
Khoảng tin cậy 95%	(16.1 đến 40.0)	(9.3 đến 24.3)	
Trung vị thời gian đến khi khó thở nặng lên***	20.4 tuần	12.1 tuần	0.031**
Khoảng tin cậy 95%	(16.3 đến 28.3)	(9.3 đến 20.9)	
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng đau nặng lên***	12.1 tuần	8.1 tuần	0.040**
Khoảng tin cậy 95%	(10.1 đến 14.1)	(7.7 đến 12.3)	



Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	9.7 tuần	8.0 tuần	
Khoảng tin cậy 95%	(8.4 đến 12.4)	(7.9 đến 8.0)	

* Đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, giá trị dưới 1,00 khuyến khích sử dụng Erlovtar (phân tích chính)

** Giá trị p đã được điều chỉnh cho việc kiểm định nhiều lần.

*** Từ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13

Sự xấu đi của các triệu chứng được xác định bằng cách sử dụng câu hỏi về chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13. Điểm số ban đầu của các triệu chứng ho, khó thở và đau tương tự trong hai nhóm điều trị. Erlovtar đem lại lợi ích giảm triệu chứng bằng cách kéo dài một cách đáng kể thời gian đến khi diễn tiến xấu các triệu chứng như ho (HR = 0,75), khó thở (HR = 0,72) và đau (HR = 0,77), so với giả dược. Các lợi ích trên triệu chứng này không do việc tăng sử dụng xạ trị tạm bợ hoặc thuốc dùng đồng thời trong nhóm dùng Erlovtar.

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 9,7 tuần ở nhóm dùng Erlovtar (khoảng tin cậy 95%, 8,4 - 12,4 tuần) so với 8 tuần ở nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 7,9 đến 8,1 tuần). Tỷ số nguy hại đối với tiến triển của bệnh, đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, là 0,61 (khoảng tin cậy 95%, 0,51 đến 0,73) ($p < 0,001$). Tỷ lệ sống thêm mà bệnh không tiến triển ở thời điểm 6 tháng tuần tự là 24,7% và 9,3% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm. chứng.

Tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST trong nhóm dùng Erlovtar là 8.9% (khoảng tin cậy 95%, 6,4 đến 12%). Thời gian đáp ứng trung vị là 34,3 tuần, trong khoảng từ 9,7 đến 57,6+ tuần. Hai trường hợp đáp ứng (khoảng tin cậy 95%, 0,9%, 0,1 đến 3,4) được báo cáo trong nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 44% và 27,5% cho nhóm dùng Erlovtar và nhóm dùng giả dược ($p=0,004$).

Ung thư tụy (Erlovtar được dùng đồng thời với gemcitabine):

Hiệu quả và độ an toàn của Erlovtar khi phối hợp với gemcitabine như điều trị bước một được đánh giá qua một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên ở 569 bệnh nhân bị ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc di căn. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 để được dùng Erlovtar (100 mg hoặc 150mg) hoặc giả dược ngày một lần dùng liên tục phối hợp với gemcitabine TM (1000mg/m², liệu trình 1 - ngày thứ 1, 8, 15, 22, 29, 36 và 43 của liệu trình 8 tuần; liệu trình 2 và các liệu trình tiếp theo - ngày thứ 1, 8 và 15 của liệu trình 4 tuần (về liều và lịch trình điều trị đã được phê chuẩn cho ung thư tụy, xem Tóm tắt đặc tính thuốc của gemcitabine). Erlovtar hoặc giả dược được uống ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chấp nhận được. Các kết quả nghiên cứu bao gồm tỷ lệ sống còn toàn bộ, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống mà bệnh không tiến triển. Thời gian đáp ứng cũng được đánh giá. Kết cuộc chính là sống thêm. Tổng số 285 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng gemcitabine kết hợp với Erlovtar (261 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg) và 284 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng gemcitabine kết hợp với giả dược (260 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg). Không thể rút ra kết luận gì từ một nhóm quá nhỏ dùng 150mg.

Đặc tính dân số ban đầu và đặc điểm bệnh của bệnh nhân là tương đương giữa hai nhóm điều trị, 100mg Erlovtar phối hợp với gemcitabine hoặc giả dược phối hợp với gemcitabine, trừ tỷ lệ bệnh nhân nữ hơi nhiều hơn trong nhóm Erlovtar (51%) so với nhóm giả dược (44%). Trung vị thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu tới khi chọn ngẫu nhiên là khoảng 1 tháng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có điểm hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo tiêu chí ECOG là 1, và 17% có điểm



ECOG ban đầu là 2. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện ung thư tụy di căn ngay từ đầu khi vào nghiên cứu (77% trong nhóm dùng Erlotstar, 76% trong nhóm dùng giả dược). Tỷ lệ sống còn được đánh giá trong nhóm bệnh nhân theo chỉ định điều trị ban đầu dựa trên số liệu theo dõi sống còn bao gồm 551 ca tử vong. Kết quả được trình bày cho nhóm dùng 100mg (504 ca tử vong). Tỷ số nguy hại về tử vong được điều chỉnh trong nhóm Erlotstar so với nhóm giả dược là 0,82% (KTC 95%, 0,69 đến 0,98) ($p=0,028$). Tỷ lệ bệnh nhân sống 12 tháng là 23,8% trong nhóm dùng Erlotstar so với 19,4% trong nhóm dùng giả dược. Trung vị thời gian sống thêm là 6,4 tháng trong nhóm Erlotstar so với 6 tháng trong nhóm dùng giả dược. Bảng 4 tóm tắt kết quả của nghiên cứu

Bảng 4: Kết quả nghiên cứu PA3

	Erlotstar 100mg phối hợp gemcitabine (N = 261)	Giả dược phối hợp gemcitabine (N=260)	Giá trị p
Trung vị sống thêm	6,4 tháng	6 tháng	
Tỷ số nguy hại, tử vong (erlotinib:giả dược) (khoảng tin cậy 95%)	0.82 (0.69 to 0.98)		$p = 0.028$
% bệnh nhân sống được 12 tháng	23.8	19.4	

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 3,81 tháng (16,5 tuần) trong nhóm dùng Erlotstar (khoảng tin cậy 95%, 3,58 đến 4,93 tháng) so với 3,55 tháng (15,2 tuần) trong nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 3,29 đến 3,75 tháng) ($p=0,006$).

Trung vị thời gian đáp ứng là 23,9 tuần, trong khoảng 3,71 đến 56+ tuần. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) là 8,6% ở nhóm Erlotstar và 7,9% ở nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 59% và 49,4% cho nhóm Erlotstar và nhóm chứng ($p=0,036$).

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Nồng độ trong máu:

Sau liều uống 150 mg Erlotstar, 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 1995 ng/mL. Ở thời điểm 24 giờ trước khi dùng liều kế tiếp, trung vị nồng độ tối thiểu huyết tương là 1238 ng/mL. Trung vị AUC đạt được trong suốt quãng thời gian giữa các liều ở trạng thái ổn định là 41300 mcg*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 khoẻ 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 2321 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 Erlotstar liều hàng ngày là 150 mg, mẫu bệnh phẩm u có từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib ở khối u đạt trung bình



1,185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với giá trị trung bình nói chung của 63% các nồng độ đỉnh trong huyết tương ghi nhận ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hoá có hoạt tính chính hiện diện trong khối u tại nồng độ trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định. 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 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 hóa thành acid carboxylic;
- 2) oxy hóa một nửa acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic; và
- 3) sự hydroxyl hóa vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Những chất chuyển hóa chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các nghiệm pháp *in vitro* tiền lâm sàng và các mẫu mô *in vivo*. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ < 10% erlotinib và có dược động học tương tự như erlotinib.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa 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 Erlofar 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. (xem phần *Tương tác thuốc*).

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

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.

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 bài 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 khối thuốc lá làm tăng độ thanh thải và giảm nồng độ của erlotinib. $AUC_{0-\infty}$ ở người hút thuốc vào khoảng 1/3 so với người chưa bao giờ/ đã từng hút thuốc ($n=16$ trong mỗi nhóm hút thuốc và chưa bao giờ/ đã từng hút thuốc). Sự giảm nồng độ này ở người còn hút thuốc có thể do kích thích men CYP1A1 ở phổi và CYP1A2 ở gan.

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

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

An toàn tiền lâm sàng:

Khả năng sinh ung thư:

Bằng chứng về khả năng sinh ung thư chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu tiền lâm sàng. Erlotinib không gây độc gen cũng như làm hư hại nhiễm sắc thể trong các nghiên cứu gây độc gen. Các nghiên cứu về khả năng sinh ung thư lâu dài ở chuột lớn và chuột nhắt đã được tiến hành, tuy nhiên các sang thương tăng sinh tiền ung thư chưa được ghi nhận trong những nghiên cứu độc tính mãn tính kéo dài đến 6 tháng.

Khả năng gây đột biến:

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

Giảm khả năng sinh sản:

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).

Khả năng gây dị dạng thai:

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.

Khác:

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 hóa và viêm nang lông, đỏ da, và rụng tóc), buồng trứng (teo), gan (hoại tử gan), thận (hoại tử nhu thận và dẫn ống thận), và đường tiêu hóa (chậm tiêu ở dạ dày và tiêu chảy). Số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin giảm và hồng cầu lưới 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 khỏe 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:

Ép trong vỉ, hộp 03 vỉ x 10 viên, hoặc chai 30 viên nén bao phim. Có toa hướng dẫn kèm theo. Đóng trong thùng carton.



BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC:

Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30⁰C. Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

HD: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn.

TCCL: Thuốc sản xuất theo TCCS

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MINH HẢI

322 – Lý Vĩm Lâm - P1 – TP. Cà Mau – Tỉnh Cà Mau

ĐT: 0290 3831133 * FAX: 0290 3832676