

Rx

GEFIRESSA

(Viên nén bao phim gefitinib)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THUỐC ĐỘC

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Gefitinib 250 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose (Avicel PH 101), croscarmellose natri, natri lauryl sulfat, povidon (Plasdon K-29/32), microcrystallin cellulose (Comprecel M 102), magnesi stearat, opadry pink II (85F540420).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu hồng đến màu hồng ánh nâu.

3. Chỉ định

Gefitinib được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn ở những bệnh nhân người trưởng thành có sự đột biến hoạt hoá EGFR-TK.

4. Liều dùng – Cách dùng

Điều trị với gefitinib nên được tiến hành và theo dõi bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư.

Liều dùng

Liều khuyến cáo của gefitinib là 1 viên 250 mg 1 lần/ngày. Nếu quên 1 liều, nên sử dụng thuốc ngay khi nhớ ra. Nếu việc quên thuốc dưới 12 giờ tính đến thời điểm dùng liều kế tiếp, bệnh nhân không nên sử dụng liều đã quên. Bệnh nhân không nên sử dụng liều gấp đôi (uống cùng lúc 2 liều thuốc) để bù cho liều đã quên.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của gefitinib ở trẻ em và thanh thiếu niên ít hơn 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có sử dụng gefitinib trên trẻ em với chỉ định ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Suy gan

Những bệnh nhân suy gan trung bình đến nghiêm trọng (Child-Pugh B hoặc C) do xơ gan có nồng độ gefitinib huyết tương tăng. Nên theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này. Nồng độ huyết tương không tăng ở những bệnh nhân tăng aspartat transaminase (AST), phosphatase kiềm hoặc bilirubin do sự di căn ở gan.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận có độ thanh thải creatinin > 20 mL/phút. Có rất ít số liệu ở bệnh nhân độ thanh thải creatinin ≤ 20 mL/phút và cần

thận trọng khi sử dụng thuốc ở nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa trên tuổi của bệnh nhân.

Những người CYP2D6 chuyển hoá kém

Không khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đã biết có kiểu gen CYP2D6 chuyển hoá kém, nhưng những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn.

Điều chỉnh liều do độc tính

Những bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc các phản ứng không mong muốn trên da do dung nạp kém có thể phục hồi hoàn toàn khi ngừng điều trị trong một thời gian ngắn (≤ 14 ngày) sau đó sử dụng lại liều 250 mg. Đối với những bệnh nhân không thể dung nạp thuốc sau một đợt ngắt quãng điều trị, nên ngừng sử dụng gefitinib và xem xét điều trị thay thế.

Cách dùng

Có thể sử dụng thuốc đường uống cùng hoặc không cùng thức ăn vào cùng một khoảng thời gian trong ngày. Thuốc có thể được nuốt nguyên viên cùng với một ít nước hoặc trường hợp không thể uống nguyên viên thì có thể phân tán viên thuốc trong nước. Nên thả viên thuốc trong nửa ly nước uống (không chứa carbonat). Không nên sử dụng các thức uống khác. Không nghiền viên thuốc. Khuấy đều cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn (khoảng 20 phút). Nên uống dịch phân thuốc ngay lập tức sau khi thuốc phân tán hoàn toàn (nghĩa là trong vòng 60 phút). Nên tráng ly với nửa ly nước và uống. Dịch phân tán cũng có thể được sử dụng qua ống thông mũi - dạ dày hoặc thông dạ dày.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.

Đang cho con bú.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Khi xem xét việc sử dụng gefitinib như là điều trị NSCLC tại chỗ hoặc di căn, khuyến cáo xét nghiệm đánh giá đột biến gen EGFR tại mô khối u cho tất cả bệnh nhân. Nếu mẫu khối u không thể đánh giá được, có thể sử dụng mẫu ADN của khối u trong hệ tuần hoàn (ctADN) được thu thập từ mẫu máu (huyết tương).

Chỉ nên sử dụng các xét nghiệm có độ lặp lại, độ tin cậy, độ nhạy cùng với tiện ích đã được chứng minh về khả năng để xác định tình trạng đột biến EGFR của khối u hoặc ctADN để tránh xác kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

Bệnh phổi kẽ (ILD), có thể khởi phát cấp tính, đã được ghi nhận ở 1,3% bệnh nhân sử dụng gefitinib, và một số trường hợp đã tử vong. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng hô hấp xấu đi như khó thở, ho, sốt, nên ngừng gefitinib và bệnh nhân nên được kiểm tra ngay. Nếu ILD được xác nhận, nên ngừng gefitinib và bệnh nhân nên được điều trị bằng các biện pháp thích hợp.

Trong một nghiên cứu được lý dịch tễ có đối chứng tại Nhật Bản trên 3159 bệnh nhân NSCLC đang sử dụng gefitinib hoặc hoá trị liệu được theo dõi trong 12 tuần, các yếu tố nguy cơ sau cho sự phát triển ILD (bất kể bệnh nhân đã sử dụng gefitinib hoặc hoá trị liệu) là: hút thuốc, tình trạng thể chất kém ($PS \geq 2$), giảm thể tích phổi bình thường có chứng cứ chụp cắt lớp CT ($\leq 50\%$), mới được chẩn đoán NSCLC (< 6 tháng), đã từng bị ILD, cao tuổi (≥ 55 tuổi) và bệnh tim đồng thời. Đã ghi nhận gia tăng nguy cơ bệnh phổi kẽ ở nhóm dùng gefitinib so với hoá trị chủ yếu trong vòng 4 tuần (giá trị OR điều chỉnh 3,8; 95% CI 1,9 đến 7,7) sau đó nguy cơ tương đối thấp hơn (giá trị OR hiệu chỉnh 2,5; 95% CI 1,1 đến 5,8). Nguy cơ tử vong trong những bệnh

nhân đã xuất hiện ILD đối với gefitinib hoặc hoá trị liệu là cao hơn ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ sau: hút thuốc, giảm thể tích phổi bình thường có chứng cứ chụp cắt lớp CT ($\leq 50\%$), đã từng bị ILD, cao tuổi (≥ 65 tuổi) và các vùng dính liền với màng phổi quá rộng ($\geq 50\%$).

Độc tính gan và suy gan

Các bất thường xét nghiệm chức năng gan (bao gồm tăng alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, bilirubin) đã được ghi nhận nhưng ít khi có biểu hiện viêm gan. Đã có những báo cáo riêng lẻ về suy gan và trong một số trường hợp đã dẫn đến tử vong. Do đó, khuyến cáo bệnh nhân xét nghiệm chức năng gan định kỳ. Gefitinib nên được sử dụng thận trọng khi bệnh nhân có thay đổi chức năng gan từ nhẹ đến trung bình. Cần nhắc ngưng sử dụng thuốc nếu các thay đổi này là nghiêm trọng.

Suy giảm chức năng gan do xơ gan đã được ghi nhận là dẫn đến tăng nồng độ huyết tương của gefitinib.

Tương tác với các thuốc khác

Các chất cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng sự chuyển hoá của gefitinib và làm giảm nồng độ huyết tương của gefitinib. Do đó, sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP2A4 (như phenytoin, carbamazepin, rifampicin, các barbiturat hoặc các chế phẩm thảo dược chứa St John's wort/*Hypericum perforatum*) có thể làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc và do đó nên tránh sử dụng chung các thuốc này.

Ở những bệnh nhân có kiểu gen CYP2D6 chuyển hoá kém, điều trị với các chất ức chế CYP3A4 mạnh có thể dẫn đến tăng nồng độ huyết tương của gefitinib. Khi bắt đầu điều trị với chất ức chế CYP3A4, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của gefitinib.

Tỷ lệ bình thường hoá quốc tế (INR) tăng và/hoặc các biến cố chảy máu đã được báo cáo ở một số bệnh nhân sử dụng warfarin cùng với gefitinib. Những bệnh nhân đang sử dụng warfarin và gefitinib đồng thời nên được theo dõi thường xuyên các thay đổi về thời gian prothrombin (PT) hoặc INR.

Các thuốc làm tăng đáng kể và kéo dài pH dịch vị như các thuốc ức chế bơm proton và thuốc đối kháng thụ thể H_2 có thể làm giảm sinh khả dụng và nồng độ huyết tương của gefitinib và, do đó, có thể làm giảm hiệu quả thuốc. Các thuốc kháng acid nếu được sử dụng thường xuyên gần với thời gian sử dụng gefitinib có thể có ảnh hưởng tương tự.

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng pha II, gefitinib và vinorelbin được sử dụng đồng thời, cho thấy gefitinib có thể làm tăng tác động giảm bạch cầu trung tính của vinorelbin.

Lactose

Gefitinib chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Natri

Gefitinib chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, do đó có thể xem thuốc "không chứa natri".

Các thận trọng khi sử dụng khác

Bệnh nhân nên được khuyến cáo tham vấn y khoa ngay nếu bị tiêu chảy, buồn nôn, nôn hoặc chán ăn nghiêm trọng hoặc dai dẳng do các ảnh hưởng này có thể gián tiếp dẫn đến mất nước. Những triệu chứng này có thể được điều trị như chỉ định lâm sàng.

Những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ viêm giác mạc như tình trạng cấp tính hoặc trầm trọng hơn: viêm mắt, tuyến lệ, nhạy cảm sáng, nhìn mờ, đau mắt và/hoặc đỏ

mắt nên nhanh chóng tham vấn bác sỹ chuyên khoa mắt.

Nếu chẩn đoán xác định là viêm loét giác mạc, nên ngừng điều trị với gefitinib, và nếu các triệu chứng không biến mất, hoặc nếu các triệu chứng tái xuất hiện khi sử dụng lại gefitinib, nên xem xét ngừng điều trị vĩnh viễn.

Trong 1 nghiên cứu thử nghiệm pha I/II sử dụng gefitinib và xạ trị ở những bệnh nhân trẻ em mới được chẩn đoán u thần kinh đệm cuống não hoặc u thần kinh đệm ác tính trên lều đã được cắt bỏ không hoàn toàn, có 4 trường hợp (1 tử vong) xuất huyết hệ thần kinh trung ương (CNS) đã được báo cáo từ 45 bệnh nhân tham gia. Một trường hợp xuất huyết hệ thần kinh trung ương khác đã được báo cáo ở 1 trẻ em bị u màng não thất từ 1 thử nghiệm với gefitinib đơn thuần. Tăng nguy cơ xuất huyết não ở người trưởng thành bị NSCLC đang sử dụng gefitinib chưa được thiết lập.

Thủng dạ dày ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang sử dụng gefitinib. Trong hầu hết các trường hợp điều này liên quan đến các yếu tố nguy cơ đã biết khác, bao gồm sử dụng đồng thời các thuốc như steroid hoặc NSAID, tiền sử loét dạ dày ruột, tuổi cao, hút thuốc hoặc di căn ruột tại các vị trí thủng.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyến cáo không mang thai trong quá trình điều trị với thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu từ việc sử dụng gefitinib ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh độc tính sinh sản. Nguy cơ có thể xảy ra ở người là chưa được biết. Gefitinib không nên được sử dụng trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu gefitinib có được tiết vào sữa ở người không. Gefitinib và các chất chuyển hoá tích lũy trong sữa ở chuột đang cho con bú. Chống chỉ định gefitinib trong khi cho con bú và do đó phải ngừng điều trị với gefitinib khi cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Đã có báo cáo về suy nhược trong khi điều trị với gefitinib. Do đó, những bệnh nhân có những triệu chứng này nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Sự chuyển hoá của gefitinib là thông qua cytochrom P450 isoenzym CYP3A4 (chủ yếu) và thông qua CYP2D6.

Các chất có thể làm tăng nồng độ huyết tương của gefitinib

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng gefitinib là chất nền của p-glycoprotein (Pgp). Dữ liệu có sẵn không gợi ý về bất kỳ kết quả lâm sàng nào đối với những ghi nhận *in vitro* này.

Các chất nền ức chế CYP3A4 có thể làm giảm sự đào thải gefitinib. Sử dụng đồng thời với các chất ức chế hoạt tính CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, posaconazol, voriconazol, các chất ức chế protease, clarithromycin, telithromycin) có thể làm tăng nồng độ huyết tương của gefitinib. Sự gia tăng này có thể có ý nghĩa về mặt lâm sàng do các tác dụng không mong muốn là liên quan đến liều và nồng độ thuốc trong cơ thể. Sự gia tăng có thể cao hơn ở những bệnh nhân có nhóm gen CYP2D6 chuyển hoá kém. Điều trị trước đó với itraconazol (1 chất ức chế mạnh CYP3A4) làm tăng 80% AUC trung bình của gefitinib ở những tình nguyện viên khỏe mạnh.

Trong những tình huống điều trị đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của gefitinib.

Không có dữ liệu về việc điều trị đồng thời với một chất ức chế CYP2D6 nhưng những chất ức chế mạnh enzym này có thể làm tăng nồng độ huyết tương của gefitinib ở những người CYP2D6 chuyển hoá mạnh khoảng 2 lần. Nếu bắt đầu điều trị đồng thời với 1 chất ức chế mạnh CYP2D6, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn.

Các chất có thể làm giảm nồng độ huyết tương của gefitinib

Các chất cảm ứng hoạt tính CYP3A4 có thể làm tăng sự chuyển hoá và làm giảm nồng độ huyết tương của gefitinib và do đó làm giảm hiệu quả của gefitinib. Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như phenytoin, carbamazepin, rifampicin, barbiturat hoặc St John's wort, *Hypericum perforatum*). Điều trị trước đó với rifampicin (một chất cảm ứng mạnh CYP3A4) ở những người tình nguyện khoẻ mạnh làm giảm AUC trung bình của gefitinib khoảng 83%.

Các thuốc làm tăng đáng kể nồng độ pH dịch vị có thể làm giảm nồng độ huyết tương của gefitinib và do đó làm giảm hiệu quả của gefitinib. Liều cao các thuốc kháng acid tác động ngắn có thể có tác động tương tự nếu dùng thường xuyên sát thời điểm dùng gefitinib. Sử dụng đồng thời gefitinib với ranitidin ở liều gây tăng liên tục pH dạ dày ≥ 5 dẫn đến làm giảm AUC trung bình của gefitinib khoảng 47% ở những người tình nguyện khoẻ mạnh.

Các hoạt chất có thể bị thay đổi nồng độ huyết tương do gefitinib

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng gefitinib có khả năng ức chế CYP2D6. Trong 1 thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân, gefitinib đã được sử dụng đồng thời với metoprolol (1 chất nền CYP2D6). Kết quả là tăng 35% nồng độ và thời gian tiếp xúc với metoprolol. Sự gia tăng này có ý nghĩa với các chất nền CYP2D6 với chỉ số điều trị hẹp. Khi sử dụng các chất nền CYP2D6 phối hợp với gefitinib, nên xem xét điều chỉnh liều chất nền CYP2D6 đặc biệt với những thuốc có cửa sổ điều trị hẹp.

Gefitinib ức chế protein vận chuyển BCRP *in vitro*, những liên quan trên lâm sàng của ghi nhận này là chưa rõ.

Các tương tác có thể có khác

Tăng INR và/hoặc biến cố chảy máu đã được báo cáo ở một số bệnh nhân sử dụng đồng thời warfarin.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Dữ liệu gộp từ các thử nghiệm lâm sàng pha III ISEL, INTEREST và IPASS (2462 bệnh nhân được điều trị với gefitinib), các tác dụng không mong muốn (ADR) được báo cáo phổ biến nhất, xảy ra trong hơn 20% bệnh nhân, là tiêu chảy và các phản ứng ở da (bao gồm phát ban, mụn, khô da và ngứa). Các ADR thường xảy ra trong tháng đầu tiên điều trị và nhìn chung có thể tự hết. Khoảng 8% bệnh nhân có 1 ADR nghiêm trọng (phân loại độc tính thông thường (CTC: Common Toxicity Criteria) cấp 3 hoặc 4). Tuy nhiên, chỉ có 3% bệnh nhân là phải ngừng điều trị do 1 ADR.

Bệnh phổi kẽ (ILD) đã xảy ra trong 1,3% bệnh nhân, thường nghiêm trọng (CTC cấp 3-4). Các trường hợp tử vong cũng đã được báo cáo.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Dữ liệu an toàn được thể hiện trong Bảng 1 được dựa vào chương trình phát triển lâm sàng của gefitinib và kinh nghiệm sau khi lưu hành. Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất trong Bảng 1 nếu có thể dựa trên tỷ lệ báo cáo tác dụng không mong muốn có thể được so sánh trong dữ liệu gộp từ các thử nghiệm lâm sàng pha III ISEL, INTEREST và IPASS (2462 bệnh nhân được điều trị với gefitinib).

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1 Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn theo hệ cơ quan và tần suất		
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn nhẹ đến vừa (CTC cấp 1 hoặc 2)
Rối loạn mắt	Thường gặp	Viêm kết mạc, mồng mắt và khô mắt*, chủ yếu là nhẹ (CTC cấp 1)
	Ít gặp	Viêm xước giác mạc, có thể hồi phục và đôi khi kèm với lông mi mọc lạc chỗ
		Viêm giác mạc (0,12%)
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Xuất huyết, như chảy máu cam và tiểu ra máu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Bệnh phổi kẽ (1,3%), thường nghiêm trọng (CTC cấp 3-4). Các trường hợp tử vong đã được báo cáo
Rối loạn dạ dày ruột	Rất thường gặp	Tiêu chảy, chủ yếu nhẹ và vừa (CTC cấp 1 hoặc 2)
		Nôn, chủ yếu nhẹ hoặc vừa (CTC cấp 1 hoặc 2)
		Buồn nôn, chủ yếu nhẹ (CTC cấp 1)
		Viêm miệng, chủ yếu nhẹ (CTC cấp 1)
	Thường gặp	Mất nước, thứ phát sau tiêu chảy, buồn nôn, nôn hoặc chán ăn
		Khô miệng*, chủ yếu nhẹ (CTC cấp 1)
	Ít gặp	Viêm tụy
Thủng dạ dày ruột		
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng alanin aminotransferase, chủ yếu nhẹ đến vừa
	Thường gặp	Tăng aspartat aminotransferase, chủ yếu nhẹ đến vừa
		Tăng bilirubin toàn phần chủ yếu có mức độ nhẹ đến trung bình
	Ít gặp	Viêm gan**
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Các phản ứng da, chủ yếu nhẹ đến vừa (CTC cấp 1 hoặc 2) nổi mụn mủ, đôi khi ngứa và da khô, bao gồm cả vết nứt da, trên nền hồng ban
		Rối loạn móng
	Thường gặp	Rụng tóc
		Các phản ứng da (1,1%), bao gồm phù mạch và nổi

		mày đay
	Ít gặp	Hội chứng hồng ban lòng bàn tay-bàn chân
	Hiếm gặp	Bóng nước bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Steven Johnson và hồng ban đa dạng Viêm mao mạch da
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Tăng creatinin máu không triệu chứng
		Protein niệu
	Hiếm gặp	Viêm bàng quang Viêm bàng quang xuất huyết
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Rất thường gặp	Suy nhược, chủ yếu nhẹ (CTC cấp 1)
	Thường gặp	Sốt

Tần suất các tác dụng không mong muốn liên quan đến các kết quả xét nghiệm bất thường là được dựa trên những bệnh nhân có thay đổi CTC độ 2 hoặc lớn hơn so với nền chuẩn của các thông số xét nghiệm liên quan.

*Tác dụng không mong muốn này có thể xảy ra liên quan đến các tình trạng khô khác (chủ yếu phản ứng da) đã được ghi nhận với gefitinib.

**Bao gồm các báo cáo riêng lẻ về suy gan với một số trường hợp dẫn đến tử vong.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

Trong thử nghiệm INTEREST, tỷ lệ biến cố ILD là 1,4% (10) bệnh nhân trong nhóm gefitinib so với 1,1% (8) bệnh nhân trong nhóm docetaxel. Một biến cố ILD là tử vong và xảy ra ở một bệnh nhân sử dụng gefitinib.

Trong thử nghiệm ISEL, tỷ lệ các biến cố ILD trong dân số chung là tương tự nhau và khoảng khoảng 1% trong cả hai nhóm điều trị. Đa số các biến cố ILD được báo cáo từ những bệnh nhân châu Á và tỷ lệ ILD trong những bệnh nhân châu Á sử dụng gefitinib và giả dược là khoảng 3% và 4% tương ứng. Một biến cố ILD là tử vong và xảy ra ở một bệnh nhân sử dụng giả dược.

Trong nghiên cứu khảo sát sau khi lưu hành ở Nhật Bản (3350 bệnh nhân) tỷ lệ các biến cố ILD được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng gefitinib là 5,8%. Tỷ lệ biến cố ILD dẫn đến tử vong là 38,6%.

Trong một thử nghiệm lâm sàng nhãn mở pha III (IPASS) ở 1217 bệnh nhân so sánh gefitinib với hoá trị liệu 2 thuốc carboplatin/paclitaxel như là điều trị bước đầu ở những bệnh nhân NSCLC giai đoạn di căn ở châu Á, tỷ lệ các biến cố ILD là 2,6% trong nhóm điều trị gefitinib so với 1,4% trong nhóm điều trị carboplatin/paclitaxel.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có điều trị đặc hiệu khi quá liều gefitinib. Tuy nhiên, trong 1 thử nghiệm lâm sàng pha I, một số lượng hạn chế bệnh nhân đã được điều trị với liều hàng ngày lên đến 1000 mg. Tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của một số tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận, chủ yếu là tiêu chảy và phát ban da. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến quá liều nên được điều trị triệu chứng; đặc biệt tiêu chảy nghiêm trọng nên được điều trị như chỉ định lâm sàng. Trong 1 nghiên cứu một số lượng giới hạn bệnh nhân đã được điều trị hàng tuần với liều từ 1500 mg đến 3500 mg. Trong nghiên cứu này, nồng độ và thời gian tiếp xúc là không tăng khi tăng liều, các tác dụng không mong muốn chủ yếu là nhẹ đến vừa và phù hợp với thông tin an toàn đã biết của gefitinib.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Tác nhân chống ung thư, thuốc ức chế protein kinase.

Mã ATC: L01XE02

Cơ chế tác động

Yếu tố phát triển biểu bì (EGF) và thụ thể (EGFR [HER1; ErbB1]) đóng vai trò chủ yếu trong quá trình phát triển và sự tăng sinh của các tế bào bình thường và tế bào ung thư. Đột biến hoạt hoá EGFR trong 1 tế bào ung thư là yếu tố quan trọng trong việc phát triển khối u, ngăn chặn tế bào chết theo chương trình, tăng hình thành các mạch máu mới và thúc đẩy quá trình di căn của bướu.

Gefitinib là hoạt chất có phân tử nhỏ, ức chế chọn lọc tyrosin kinase trên thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì và điều trị hiệu quả ở những bệnh nhân có khối u mang đột biến hoạt hoá của EGFR tyrosin kinase bất kể bước điều trị. Không có tác động lâm sàng liên quan ở những bệnh nhân có khối u không mang đột biến EGFR.

Đột biến hoạt hoá EGFR thường gặp (mất đoạn trên exon 19; L858R) có nhiều dữ liệu đáp ứng hỗ trợ cho nhạy cảm với gefitinib; ví dụ thời gian sống còn không tiến triển bệnh HR (95% CI) 0,489 (0,336 – 0,710) đối với gefitinib so với nhóm hoá trị đôi [WJTOG3405]. Ít dữ liệu đáp ứng với gefitinib hơn ở các bệnh nhân có khối u chứa đột biến ít gặp, các dữ liệu sẵn có cho thấy G719X, L861Q và S768I là các đột biến nhạy thuốc và T790M đơn độc hoặc đột biến chèn đoạn ở exon 20 đơn độc là các cơ chế đề kháng thuốc.

Đề kháng

Hầu hết các khối u NSCLC với đột biến EGFR kinase nhạy cảm phát triển đề kháng với điều trị gefitinib sau đó, với thời gian trung bình tiến triển bệnh là 1 năm. Trong khoảng 60% các trường hợp, sự đề kháng có liên quan đến đột biến T790M thứ phát mà TCM90M nhắm mục tiêu T790M có thể được coi là một lựa chọn điều trị tiếp theo. Các cơ chế kháng thuốc tiềm năng khác đã được báo cáo sau khi điều trị bằng các chất ngăn chặn tín hiệu EGFR bao gồm: bỏ qua tín hiệu như khuếch đại gen HER2 và MET và đột biến PIK3CA. Kiểu hình chuyển sang ung thư phổi tế bào nhỏ cũng đã được báo cáo trong 5-10% trường hợp.

ADN của khối u trong hệ tuần hoàn (ctDNA)

Trong nghiên cứu lâm sàng IFUM, tình trạng đột biến được đánh giá trên mẫu khối u và các mẫu ctDNA có nguồn gốc từ huyết tương, sử dụng bộ kit xét nghiệm Therascreen EGFR RGQ PCR (của hãng Qiagen). Cả hai mẫu ctDNA và mẫu khối u đều có thể đánh giá cho 652 bệnh nhân trong số 1060 bệnh nhân được sàng lọc. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) của nhóm bệnh nhân có xét nghiệm đột biến dương tính trong cả mẫu khối u và mẫu ctDNA là 77% (95% CI: 66% đến 86%) và trong nhóm bệnh nhân chỉ có đột biến dương tính trên mẫu khối u là 60% (95% CI: 44% đến 74%).

Bảng tóm tắt tình trạng đột biến căn bản của mẫu khối u và mẫu ctDNA ở tất cả các bệnh nhân được sàng lọc có thể đánh giá được cho cả hai mẫu

Đánh giá	Diễn giải	Tỷ lệ IFUM % (CI)	IFUM N
Độ nhạy	Tỷ lệ khối u đột biến dương tính mà ctDNA cũng có kết quả đột biến dương tính	65,7 (55,8 - 74,7)	105
Độ đặc hiệu	Tỷ lệ khối u đột biến âm tính mà ctDNA cũng có kết quả đột biến âm tính	99,8 (99,0 – 100,0)	547

Những dữ liệu này phù hợp với kết quả phân tích thăm dò định trước trong đề cương nghiên cứu. Trên phân nhóm bệnh nhân Nhật Bản trong nghiên cứu lâm sàng IPASS (Goto 2012). Trong nghiên cứu này, ctDNA chiết tách từ huyết thanh, không phải từ huyết tương, được sử dụng để phân tích đột biến EGFR sử dụng bộ kit EGFR Mutation Test Kit (DxS) (N = 86). Trong nghiên cứu này, độ nhạy là 43,1%, độ đặc hiệu là 100%.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống gefitinib, sự hấp thu tương đối chậm và nồng độ đỉnh của gefitinib trong huyết tương đạt từ 3 đến 7 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 59% ở những bệnh nhân ung thư. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể nồng độ gefitinib trong cơ thể. Trong một thử nghiệm ở những người tình nguyện khoẻ mạnh khi pH dịch vị được duy trì trên 5, nồng độ gefitinib trong cơ thể giảm khoảng 47% có khả năng là do sự hoà tan của gefitinib trong dạ dày bị suy giảm.

Phân bố

Gefitinib có thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định là 1400 L cho thấy sự phân bố rộng vào mô. Gắn kết protein huyết tương là khoảng 90%. Gefitinib gắn với albumin huyết thanh và alpha 1-acid glycoprotein.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng gefitinib là cơ chất cho protein vận chuyển màng Pgp.

Chuyển hoá

Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng CYP3A4 và CYP2D6 là isozym P450 chính liên quan đến quá trình chuyển hoá oxy hoá của gefitinib.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng gefitinib có thể ức chế CYP2D6. Gefitinib cho thấy không có tác dụng cảm ứng enzym trong các nghiên cứu trên động vật và không có sự ức chế đáng kể (*in vitro*) của bất kỳ enzym cytochrom P450 nào khác.

Gefitinib được chuyển hóa rộng rãi ở người. Năm chất chuyển hóa đã được xác định đầy đủ trong phân và 8 chất chuyển hóa trong huyết tương ở người. Chất chuyển hóa chính được xác định là O-desmethyl gefitinib, hoạt tính kém 14 lần so với gefitinib về khả năng ức chế sự phát triển tế bào được kích hoạt bởi EGFR và không có tác động ức chế sự phát triển tế bào khối u ở chuột. Do đó, chất chuyển hoá này được xem như không đóng góp vào hoạt tính lâm sàng của gefitinib.

In vitro, sự hình thành của O-desmethyl gefitinib đã được chứng minh thông qua enzym CYP2D6. Vai trò của CYP2D6 trong quá trình thanh thải chuyển hóa của gefitinib đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người tình nguyện khoẻ mạnh có kiểu gen về tình trạng CYP2D6. Ở những người chuyển hóa kém, không thể đo được nồng độ O-desmethyl gefitinib được hình thành. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với gefitinib trong máu ở cả nhóm chuyển hoá mạnh và nhóm chuyển hoá kém đều biến thiên rộng và trùng lặp nhau nhưng nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình với gefitinib trong máu ở nhóm chuyển hoá kém thì cao gấp đôi. Hiện tượng người không có CYP2D6 có nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc với thuốc trong máu cao hơn có thể có ý nghĩa lâm sàng vì đã gặp các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều và nồng độ thuốc trong cơ thể.

Thải trừ

Gefitinib được bài tiết chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa qua phân, sự đào thải gefitinib và các chất chuyển hóa qua thận chiếm ít hơn 4% liều dùng.

Độ thanh thải toàn phần huyết tương của gefitinib là khoảng 500 mL/phút và trung bình thời gian

bán thải cuối là 41 giờ ở bệnh nhân ung thư. Sử dụng gefitinib mỗi ngày một lần sẽ dẫn đến tích lũy thuốc từ 2 đến 8 lần, với nồng độ và thời gian tiếp xúc ở trạng thái ổn định đạt được sau 7 đến 10 liều. Ở trạng thái ổn định, nồng độ trong huyết tương tuần hoàn thường được duy trì trong khoảng từ 2 đến 3 lần với khoảng cách liều 24 giờ.

Dân số đặc biệt

Từ các phân tích dữ liệu dược động học dân số ở bệnh nhân ung thư, không có mối quan hệ nào được xác định giữa nồng độ đáy ở trạng thái ổn định đã tiên đoán từ trước và tuổi bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính, chủng tộc hoặc độ thanh thải creatinin (trên 20 mL/phút).

Suy gan

Trong một nghiên cứu nhãn mở pha I gefitinib liều đơn 250 mg ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng do xơ gan (theo phân loại Child-Pugh), có sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu ở tất cả các nhóm so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Một sự gia tăng trung bình 3,1 lần phơi nhiễm với gefitinib ở những bệnh nhân bị suy gan trung bình và nặng đã được ghi nhận. Không có bệnh nhân nào bị ung thư, tất cả đều bị xơ gan và một số bị viêm gan. Sự gia tăng phơi nhiễm này có thể liên quan đến lâm sàng vì đã gặp các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều lượng và mức phơi nhiễm với thuốc trong cơ thể.

Gefitinib đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng được tiến hành ở 41 bệnh nhân có bướu đặc và chức năng gan bình thường, hoặc suy gan trung bình hoặc nặng (được phân loại theo các tiêu chí độc tính phổ biến cơ bản đối với AST, alkaline phosphatase và bilirubin) do di căn gan. Đã chứng minh được rằng sau khi dùng 250 mg gefitinib hàng ngày, các trị số như thời gian để đạt nồng độ ổn định trong máu, tổng độ thanh thải huyết tương (C_{maxss}) và mức tiếp xúc ở trạng thái ổn định (AUC_{24ss}) là tương tự đối với các nhóm có chức năng gan bình thường và chức năng gan suy giảm mức độ trung bình. Dữ liệu của 4 bệnh nhân có chức năng gan rối loạn trầm trọng do di căn gan cho thấy mức phơi nhiễm ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân này cũng tương tự như ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

14. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 lọ x 30 viên.

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

Bảo quản: Dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

JODAS EXPOIM PVT. LTD.,

Plot No. 55, Phase-III, Biotech park, Karkapatla (V), Markook (M), Siddipet (D), Telangana, Ấn Độ, Pin: 502279.