

Tên sản phẩm: Hộp **STRONGFIL-40**



 Pantone 293 C

 Pantone 561 C

Tên sản phẩm: Viên **STRONGFIL-40**

Số lô SX:

HD:

STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHU




 Pantone 293 C

Tên sản phẩm: Hộp **STRONGFIL-40**



Pantone 293 C

Pantone 561 C

Tên sản phẩm: Vĩ **STRONGFIL-40**

Số lô SX: HD:	
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định  DAVIPHARM



Pantone 293 C

Tên sản phẩm: Viên **STRONGFIL-40**

Số lô SX: HD:	
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 
STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 	STRONGFIL-40 Afatinib dimaleate tương đương Afatinib 40 mg Dùng đúng liều chỉ định 

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VIỆT PHÚ



Pantone 293 C

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

STRONGFIL-40

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **STRONGFIL-40** chứa:

Thành phần dược chất:

Afatinib dimaleat tương đương Afatinib 40 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, acid tartaric, crospovidon, magnesi aluminometasilicat, magnesi stearat, vivacoat PM (hypromellose (HPMC) 6, titanium dioxit, talc, hydroxypropylcellulose, polyethylen glycol (PEG) 3350), oxyd sắt vàng.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim dài, màu vàng, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Afatinib được chỉ định dưới dạng đơn trị liệu để điều trị:

- Ở người lớn bị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) mà chưa được điều trị trước đó với thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase.
- Ở người lớn bị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn ở mô tế bào vảy đang tiến triển hoặc sau hóa trị liệu dựa trên nền tảng platinum.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị với afatinib nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư. Phải xác nhận tình trạng đột biến EGFR trước khi điều trị với afatinib.

Liều dùng:

Liều dùng khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày.

Không dùng thuốc cùng với thức ăn. Không nên ăn ít nhất 3 giờ trước khi dùng thuốc hoặc ít nhất 1 giờ sau khi uống thuốc.

Nên duy trì điều trị với afatinib đến khi bệnh tiến triển hoặc cho đến khi bệnh nhân không còn dung nạp với thuốc.

Tăng liều

Có thể cân nhắc việc tăng liều dùng lên tối đa 50 mg/ngày ở những bệnh nhân dung nạp với liều khởi đầu 40 mg/ngày (tức là không bị tiêu chảy, phát ban da, viêm miệng và các phản ứng không mong muốn khác với tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) mức độ > 1) trong chu kỳ điều trị đầu tiên (21 ngày đối với NSCLC có đột biến EGFR và 28 ngày đối với NSCLC ở mô tế bào vảy). Không nên tăng liều ở những bệnh nhân đã phải giảm liều trước đó. Liều tối đa hàng ngày là 50 mg.

Điều chỉnh liều dùng do gặp các phản ứng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn có triệu chứng (ví dụ tiêu chảy nặng/dai dẳng hoặc các phản

ỨNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN DA) CÓ THỂ ĐƯỢC XỬ TRÍ TỐT BẰNG CÁCH TẠM NGỪNG ĐIỀU TRỊ VÀ GIẢM LIỀU HOẶC NGỪNG HẸN ĐIỀU TRỊ VỚI AFATINIB NHƯ ĐƯỢC NÊU TRONG BẢNG 1 (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và mục Tác dụng không mong muốn):

Bảng 1: Thông tin điều chỉnh liều do phản ứng không mong muốn

CTCAE ^a của các phản ứng không mong muốn	Liều dùng khuyến cáo	
Mức độ 1 hoặc 2	Không cần tạm ngừng điều trị ^b	Không cần điều chỉnh liều
Mức độ 2 (kéo dài hoặc không dung nạp) hoặc Mức độ ≥ 3	Ngừng điều trị cho đến khi các phản ứng trở lại Mức độ 0/1 ^b	Duy trì với liều dùng được giảm đi 10 mg ^d

^a Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi.

^b Trong trường hợp bị tiêu chảy, nên uống ngay các thuốc điều trị tiêu chảy (ví dụ: loperamid) và tiếp tục điều trị nếu bị tiêu chảy kéo dài cho đến khi hết tình trạng đi phân lỏng.

^c Bị tiêu chảy > 48 giờ và/hoặc bị phát ban > 7 ngày.

^d Nếu bệnh nhân không dung nạp với mức liều 20 mg/ngày, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng afatinib vĩnh viễn.

Bệnh phổi kẽ (ILD) nên được xem xét nếu bệnh nhân phát triển các triệu chứng hô hấp cấp tính hoặc trầm trọng hơn, trong trường hợp này nên tạm ngừng điều trị để chờ đánh giá. Nếu được chẩn đoán là ILD thì nên ngừng afatinib và bắt đầu điều trị thích hợp nếu cần.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên dùng một liều thuốc, thì nên uống ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu cách thời gian dùng liều tiếp trong vòng 8 giờ, thì hãy bỏ qua liều dùng đã quên.

Sử dụng thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp)

Nếu cần dùng thuốc ức chế P-gp, thì nên dùng với chế độ liều xen kẽ, tức là thuốc ức chế P-gp và afatinib nên được uống cách xa nhau, tốt nhất là cách 6 giờ (đối với thuốc ức chế P-gp được dùng 2 lần/ngày) hoặc 12 giờ (đối với thuốc ức chế P-gp dùng 1 lần/ngày) sau khi uống afatinib (Xem mục Tương tác thuốc).

Các đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng thận

Tăng sự phơi nhiễm với afatinib ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận vừa và nặng. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ (eGFR 60-89 mL/phút/1,73m²), trung bình (eGFR 30-59 mL/phút/1,73m²) hoặc nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²). Theo dõi bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²) và điều chỉnh liều của afatinib nếu không dung nạp.

Không dùng afatinib ở những bệnh nhân có eGFR <15 mL/phút/1,73m² hoặc đang lọc máu.

Suy gan

Sự phơi nhiễm với afatinib không bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A) hoặc trung bình (Child Pugh B). Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Thuốc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C), không sử dụng afatinib cho nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em

Không có chỉ định sử dụng afatinib trong điều trị NSCLC ở trẻ em. Chưa có thử nghiệm lâm sàng sử dụng afatinib trên trẻ em và thanh thiếu niên với các điều kiện khác. Tính an toàn và hiệu quả của afatinib ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được nghiên cứu. Vì vậy, không dùng afatinib để điều trị NSCLC ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên.

Cách dùng:

Thuốc được dùng bằng đường uống. Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước. Nếu không thể uống nguyên viên, có thể hòa thuốc trong 100 ml nước không có ga. Không được sử dụng các loại chất lỏng khác. Không được nghiền nát viên thuốc, nên thả nguyên viên vào trong nước uống, khuấy đều cho đến khi thuốc rã hoàn toàn thành những hạt nhỏ (khoảng 15 phút) và uống ngay. Tráng ly bằng 100 ml nước và uống luôn sau đó. Có thể dùng dung dịch này qua ống thông dạ dày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với afatinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR của bệnh nhân, điều quan trọng là phải lựa chọn một phương pháp chính xác và đã được thẩm định kỹ để tránh kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả.

Tiêu chảy

Tiêu chảy, bao gồm tiêu chảy nặng, đã được báo cáo trong thời gian điều trị với afatinib. Tiêu chảy có thể dẫn đến mất nước kèm theo hoặc không kèm theo suy giảm chức năng thận, một số trường hợp hiếm gặp có thể bị tử vong. Tiêu chảy thường xảy ra trong vòng 2 tuần đầu điều trị. Tiêu chảy cấp độ 3 thường xảy ra trong vòng 6 tuần đầu điều trị.

Chủ động điều trị tình trạng tiêu chảy bao gồm bù đủ nước kết hợp với các thuốc điều trị tiêu chảy, đặc biệt trong 6 tuần đầu điều trị là quan trọng và nên bắt đầu ngay khi có dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên. Nên sử dụng các thuốc điều trị tiêu chảy (ví dụ: loperamid) và nếu cần có thể tăng liều dùng của thuốc điều trị tiêu chảy tới mức liều cao nhất được phê duyệt. Các thuốc điều trị tiêu chảy nên có sẵn cho bệnh nhân để có thể bắt đầu điều trị khi có dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên và điều trị tiếp tục cho đến khi hết tình trạng đi tiêu phân lỏng trong 12 giờ. Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng có thể phải tạm ngừng điều trị và giảm liều hoặc ngừng hẳn điều trị với afatinib. Bệnh nhân bị mất nước có thể phải truyền chất điện giải và truyền dịch.

Các phản ứng không mong muốn trên da

Phát ban/mụn trứng cá đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với afatinib. Nói chung, phát ban biểu hiện dưới dạng phát ban dạng ban đỏ và mụn trứng cá ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, có thể xảy ra hoặc nặng hơn ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, nên mặc quần áo bảo hộ và sử dụng kem chống nắng. Sự can thiệp sớm (như là kem làm dịu da, thuốc kháng sinh) các phản ứng trên da giúp duy trì điều trị với afatinib. Bệnh nhân gặp các phản ứng da nghiêm trọng cũng có thể cần phải tạm ngừng điều trị, giảm liều, điều trị bổ sung và cần tới gặp bác sỹ chuyên khoa da liễu để điều trị các tác dụng không mong muốn trên da.

Các tình trạng da nổi bóng nước, phỏng rộp và tróc da đã được báo cáo bao gồm các trường hợp hiếm gặp gợi ý hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Nên tạm ngừng điều trị hoặc ngừng hẳn điều trị với afatinib nếu bệnh nhân xuất hiện các tình trạng nổi mụn nước, phỏng rộp hoặc tróc da nghiêm trọng.

Nữ giới, nhẹ cân và đang bị suy giảm chức năng thận

Tăng sự phơi nhiễm của afatinib ở bệnh nhân nữ, bệnh nhân nhẹ cân và những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, dẫn đến nguy cơ cao phát triển các phản ứng không mong muốn như tiêu chảy, phát ban/mụn trứng cá và viêm miệng. Cần theo dõi chặt chẽ hơn ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

Đã có báo cáo về ILD hoặc các phản ứng không mong muốn giống với ILD (như thâm nhiễm phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm phế nang dị ứng), bao gồm cả tử vong, ở những bệnh nhân dùng afatinib để điều trị NSCLC. Các phản ứng không mong muốn giống với ILD được báo cáo ở 0,7% bệnh nhân được điều trị với afatinib trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng (bao gồm 0,5% bệnh nhân có phản ứng không mong muốn giống với ILD có CTCAE mức độ ≥ 3). Bệnh nhân có tiền sử ILD chưa được nghiên cứu.

Cần đánh giá kỹ tất cả các bệnh nhân có các triệu chứng phổi khởi phát cấp tính và/hoặc xấu đi không rõ nguyên nhân (khó thở, ho, sốt) để loại trừ ILD. Nên tạm ngừng điều trị với afatinib trong khi chờ đánh giá về các triệu chứng này. Nếu chẩn đoán là ILD nên ngừng điều trị vĩnh viễn afatinib và khởi đầu điều trị thích hợp nếu cần.

Suy gan nặng

Suy gan, kể cả tử vong, đã được báo cáo trong khi điều trị bằng afatinib ở ít hơn 1% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân này, các yếu tố gây nhiễu bao gồm bệnh gan đã có từ trước và / hoặc các

bệnh đi kèm cùng sự tiến triển của khối u ác tính. Nên kiểm tra chức năng gan định kỳ ở những bệnh nhân bị bệnh gan từ trước. Trong các thử nghiệm quan trọng, sự gia tăng alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST) cấp độ 3 được quan sát thấy ở 2,4% (thử nghiệm LUX-Lung-3) và 1,6% (thử nghiệm LUX-Lung 8) bệnh nhân có xét nghiệm gan ban đầu bình thường được điều trị với 40 mg/ngày. Trong thử nghiệm LUX-Lung-3, sự gia tăng ALT/AST cấp độ 3 cao hơn khoảng 3,5 lần ở những bệnh nhân có xét nghiệm gan ban đầu bất thường. Trong thử nghiệm LUX-Lung 8, ALT/AST cấp độ 3 không tăng ở những bệnh nhân có xét nghiệm gan ban đầu bất thường. Cần tạm ngưng sử dụng afatinib ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Nên ngừng điều trị afatinib ở những bệnh nhân bị suy gan nặng trong thời gian dùng thuốc.

Thủng đường tiêu hóa

Thủng đường tiêu hóa, bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo trong thời gian điều trị với afatinib trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở 0,2% bệnh nhân. Phần lớn các trường hợp bị thủng đường tiêu hóa có liên quan đến các yếu tố nguy cơ đã biết khác, bao gồm các thuốc dùng đồng thời như corticosteroid, NSAID hoặc thuốc ức chế sự hình thành mạch máu, có tiền sử loét đường tiêu hóa, bệnh túi thừa, tuổi tác hoặc có sự di căn tại các vị trí thủng ở ruột. Ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa trong thời gian điều trị với afatinib nên ngừng điều trị vĩnh viễn.

Viêm giác mạc

Các triệu chứng như viêm mắt cấp tính hoặc trầm trọng hơn, chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, nhìn mờ, đau mắt và/hoặc mắt đỏ thì cần phải gặp các bác sĩ chuyên khoa mắt ngay. Nếu chẩn đoán là viêm loét giác mạc thì nên tạm ngừng điều trị hoặc ngừng hẳn điều trị. Nếu chẩn đoán là viêm giác mạc, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị. Afatinib nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm loét giác mạc hoặc khô mắt nghiêm trọng. Sử dụng kính áp tròng cũng là một yếu tố nguy cơ gây viêm và loét giác mạc.

Chức năng của tâm thất trái

Rối loạn chức năng thất trái có liên quan đến sự ức chế HER2. Dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã có, không thấy afatinib gây ra các phản ứng không mong muốn lên khả năng co bóp của tim. Tuy nhiên, afatinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bất thường (LVEF) hoặc có tiền sử bệnh tim nặng. Ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về tim và những bệnh nhân có các tình trạng bệnh lý có thể ảnh hưởng đến LVEF, nên xem xét việc theo dõi tim, bao gồm việc đánh giá LVEF lúc ban đầu và trong quá trình điều trị. Ở những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu/triệu chứng tim liên quan trong quá trình điều trị, cần xem xét việc theo dõi tim bao gồm đánh giá LVEF.

Ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thấp hơn giới hạn dưới của mức bình thường, nên khám chuyên khoa tim mạch cũng như tạm ngừng điều trị hoặc ngừng hẳn điều trị.

Tương tác P-glycoprotein (P-gp)

Điều trị đồng thời với chất gây cảm ứng mạnh của P-gp có thể làm giảm phơi nhiễm của afatinib.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa mannitol có thể cho tác dụng nhuận trường nhẹ.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Về mặt cơ chế, tất cả các thuốc có đích tác dụng là EGFR đều có khả năng gây hại cho thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật không thấy có tác dụng gây hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không thấy có dấu hiệu gây quái thai ở mức liều gây chết ở động vật mẹ. Những thay đổi không mong muốn bị hạn chế ở mức liều gây độc. Tuy nhiên, độ phơi nhiễm toàn thân ở động vật tương tự hoặc thấp hơn so với mức nồng độ được ghi nhận ở bệnh nhân.

Dữ liệu về việc sử dụng afatinib ở phụ nữ có thai còn hạn chế. Do đó, nguy cơ của thuốc ở người vẫn chưa được biết rõ. Nếu afatinib được sử dụng ở phụ nữ có thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi hoặc sau khi dùng afatinib, bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ tiềm tàng

cho thai nhi.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Như là một biện pháp phòng ngừa, phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên tránh mang thai khi đang điều trị với afatinib. Nên sử dụng đầy đủ các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị và ít nhất 1 tháng sau khi ngừng điều trị với afatinib.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Dữ liệu được động học hiện có ở động vật cho thấy afatinib được bài tiết qua sữa. Dựa vào điều này, afatinib có khả năng được bài tiết qua sữa mẹ. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ đang bú mẹ. Không nên cho con bú khi sử dụng afatinib.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của afatinib lên khả năng sinh sản ở người. Dữ liệu độc tính phi lâm sàng hiện có cho thấy tác dụng trên cơ quan sinh sản ở liều cao hơn. Do đó, không thể loại trừ tác dụng không mong muốn của thuốc lên khả năng sinh sản ở người.

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

Afatinib ảnh hưởng nhẹ tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trong thời gian điều trị, các phản ứng không mong muốn ở mắt (viêm kết mạc, khô mắt, viêm giác mạc) đã được báo cáo ở một số bệnh nhân, điều này có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác với hệ thống vận chuyển thuốc

Ảnh hưởng của thuốc ức chế P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP) tới afatinib

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng afatinib là cơ chất của P-gp và BCRP. Khi dùng ritonavir – một chất ức chế P-gp và BCRP mạnh (200 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày) được dùng 1 giờ trước khi dùng một liều đơn 20 mg afatinib, sự phơi nhiễm của afatinib tăng 48% (diện tích dưới đường cong ($AUC_{0-\infty}$)) và 39% (nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max})). Ngược lại, khi ritonavir được dùng đồng thời hoặc 6 giờ sau khi dùng 40 mg afatinib, sinh khả dụng tương đối của afatinib lần lượt là 119% ($AUC_{0-\infty}$) và 104% (C_{max}) và 111% ($AUC_{0-\infty}$) và 105% (C_{max}). Do đó, khuyến cáo sử dụng các chất ức chế P-gp mạnh (bao gồm nhưng không giới hạn: ritonavir, cyclosporin A, ketoconazol, itraconazol, erythromycin, verapamil, quinidin, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir và amiodaron) sử dụng xen kẽ, tốt nhất là dùng cách 6 giờ hoặc 12 giờ sau khi dùng afatinib.

Ảnh hưởng của thuốc gây cảm ứng P-gp tới afatinib

Điều trị trước đó với rifampicin (600 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày), chất gây cảm ứng mạnh P-gp, làm giảm 34% ($AUC_{0-\infty}$) trong huyết tương và 22% (C_{max}) sau khi dùng một liều đơn 40 mg afatinib. Các chất gây cảm ứng P-gp mạnh (bao gồm nhưng không giới hạn: rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital hoặc St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) có thể làm giảm độ phơi nhiễm của afatinib.

Ảnh hưởng của afatinib tới các cơ chất P-gp

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, afatinib là một chất ức chế P-gp trung bình. Tuy nhiên, dựa trên dữ liệu lâm sàng cho thấy điều trị với afatinib không làm thay đổi nồng độ huyết tương của các cơ chất của P-gp khác.

Các tương tác với BCRP

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy afatinib là cơ chất và là chất ức chế vận chuyển BCRP. Afatinib có thể làm tăng sinh khả dụng của cơ chất BCRP dùng đường uống (bao gồm nhưng không giới hạn: rosuvastatin và sulfasalazin).

Ảnh hưởng thức ăn tới afatinib

Việc dùng đồng thời một bữa ăn giàu chất béo với afatinib làm giảm đáng kể sự phơi nhiễm của afatinib khoảng 50% đối với C_{max} và 39% đối với $AUC_{0-\infty}$. Không sử dụng afatinib cùng với thức ăn.

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 tính an toàn của thuốc

Các loại phản ứng không mong muốn (ADR) nói chung liên quan đến cơ chế ức chế EGFR của afanitib. Tất cả các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là tiêu chảy và các tác dụng không mong muốn trên da và viêm miệng, viêm quanh móng. Nói chung, giảm liều dẫn đến giảm tần suất các tác dụng không mong muốn thường gặp.

Ở bệnh nhân điều trị với afanitib 40 mg x 1 lần/ngày, giảm liều do các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 57% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 3 và 25% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 8. Dừng thuốc do gặp các tác dụng không mong muốn tiêu chảy và phát ban/ mụn trứng cá lần lượt là 1,3% và 0% trong thử nghiệm LUX-Lung 3 và 3,8% và 2% trong thử nghiệm LUX-Lung 8

Phản ứng không mong muốn giống với bệnh phổi mô kẽ được báo cáo ở 0,7% bệnh nhân điều trị với afatinib. Đã có báo cáo trường hợp da bóng nước, phỏng rộp, tróc vảy, kể cả trường hợp hiếm gặp gợi ý hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc mặc dù những trường hợp này có thể do các nguyên nhân khác.

Rất thường gặp, ADR $\geq 1/10$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm quanh móng¹.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cảm giác thèm ăn.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, viêm miệng², buồn nôn, nôn.

Da và mô dưới da: Phát ban³, viêm da mụn trứng cá⁴, ngứa⁵, khô da⁶.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm bàng quang.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước, hạ kali máu.

Thần kinh: Rối loạn vị giác.

Mắt: Viêm kết mạc, khô mắt.

Hô hấp: Sổ mũi.

Tiêu hóa: Khó tiêu, viêm môi.

Rối loạn gan mật: Tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase.

Da và mô dưới da: Hội chứng vết ban đỏ mất cảm giác ở lòng bàn tay-bàn chân, các bệnh về móng⁸.

Cơ xương khớp: Co cứng cơ.

Thận: Suy giảm chức năng thận/ suy thận.

Toàn thân: Sốt.

Xét nghiệm: Giảm cân.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Mắt: Viêm giác mạc.

Hô hấp: Bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa: Viêm tụy, thủng đường tiêu hóa.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens Johnson⁷ và hoại tử biểu bì nhiễm độc⁷.

¹ Bao gồm viêm quanh móng, nhiễm trùng móng, nhiễm trùng giường móng.

² Bao gồm viêm miệng, viêm miệng áp tở, sung niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc miệng, mòn niêm mạc, loét niêm mạc.

³ Bao gồm các thuật ngữ về phát ban.

⁴ Bao gồm mụn trứng cá, mụn trứng cá mủ, viêm da mụn trứng cá.

⁵ Bao gồm ngứa, ngứa toàn thân.

⁶ Bao gồm khô da, da nứt nẻ.

⁷ Dựa vào kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc.

⁸ Bao gồm bệnh về móng, ly móng, nhiễm độc móng, gãy móng, móng mọc ngược, rỗ móng, bong móng, đổi màu móng tay, loạn dưỡng móng tay, rách móng và chứng dày móng.

Mô tả một số phản ứng không mong muốn

Các ADR rất thường gặp ở bệnh nhân được điều trị với afatinib xảy ra ở ít nhất 10% bệnh nhân trong thử nghiệm LUX-Lung 3 và LUX-Lung 7 được tóm tắt theo cấp độ tiêu chí độc tính thông thường của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) trong Bảng 2 và 3.

Bảng 2: Các ADR rất thường gặp trong thử nghiệm LUX-Lung 3

	Afatinib 40 mg/ngày N= 229			Pemetrexed/Cisplatin N=111		
Cấp độ (NCI-CTC)	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4
	%	%	%	%	%	%
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Viêm quanh móng ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>						
Giảm cảm giác thèm ăn	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Hô hấp</i>						
Chảy máu cam	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Tiêu hóa</i>						
Tiêu chảy	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Viêm miệng ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Viêm môi	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Da và mô dưới da</i>						
Phát ban ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Viêm da mụn trứng cá ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Khô da ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Ngứa ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Xét nghiệm</i>						
Giảm cân	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Bao gồm viêm quanh móng, nhiễm trùng móng, nhiễm trùng giường móng.

² Bao gồm viêm miệng, viêm miệng áp tơ, viêm niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc miệng, mòn niêm mạc, loét niêm mạc.

³ Bao gồm các thuật ngữ về phát ban.

⁴ Bao gồm mụn trứng cá, mụn trứng cá mù, viêm da mụn trứng cá.

⁵ Bao gồm khô da, da nứt nẻ.

⁶ Bao gồm ngứa, ngứa toàn thân.

Bảng 3: Các ADR rất thường gặp trong thử nghiệm LUX-Lung 7

	Afatinib 40 mg/ngày N= 160			Gefitinib N= 159		
Cấp độ (NCI-CTC)	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4
	%	%	%	%	%	%
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Viêm quanh móng ¹	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Viêm bàng quang ²	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>						
Giảm cảm giác thèm ăn	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0

Hạ kali máu ³	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
<i>Hô hấp</i>						
Sổ mũi ⁴	19,4	0	0	7,5	0	0
Chảy máu cam	18,1	0	0	8,8	0	0
<i>Tiêu hóa</i>						
Tiêu chảy	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Viêm miệng ⁵	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Buồn nôn	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Nôn	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Khó tiêu	10,0	0	0	8,2	0	0
<i>Gan mật</i>						
Tăng Alanine aminotransferase	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
<i>Da và mô dưới da</i>						
Phát ban ⁶	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Khô da	32,5	0	0	39,6	0	0
Ngứa ⁷	25,6	0	0	25,2	0	0
Viêm da mụn trứng cá ⁸	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
<i>Toàn thân</i>						
Sốt	13,8	0	0	6,3	0	0
<i>Xét nghiệm</i>						
Giảm cân	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

¹ Bao gồm viêm quanh móng, nhiễm trùng móng, nhiễm trùng giường móng.

² Bao gồm viêm bàng quang, nhiễm trùng đường tiết niệu.

³ Bao gồm hạ kali máu.

⁴ Bao gồm sổ mũi, viêm mũi.

⁵ Bao gồm viêm miệng, viêm miệng áp tơ, viêm niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc.

⁶ Bao gồm các thuật ngữ về phát ban.

⁷ Bao gồm ngứa, ngứa toàn thân.

⁸ Bao gồm mụn trứng cá, viêm da mụn trứng cá.

Các bất thường trong xét nghiệm đánh giá chức năng gan

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan (bao gồm ALT và AST tăng cao) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng afatinib 40 mg. Sự gia tăng này chủ yếu là thoáng qua và không cần phải ngừng sử dụng. Tăng ALT Cấp độ 2 (> 2,5 đến 5,0 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)) xảy ra ở <8% bệnh nhân được điều trị với afatinib. Tăng Cấp độ 3 (> 5,0 đến 20,0 lần ULN) xảy ra ở <4% bệnh nhân được điều trị với afatinib.

Mô tả một số phản ứng không mong muốn

Các ADR rất thường gặp ở bệnh nhân được điều trị với afatinib xảy ra ở ít nhất 10% bệnh nhân trong thử nghiệm LUX-Lung 8 được tóm tắt theo cấp độ tiêu chí độc tính thông thường của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) trong Bảng 4.

Bảng 4: Các ADR rất thường gặp trong thử nghiệm LUX-Lung 8*

	Afatinib 40 mg/ngày N= 392			Erlotinib N= 395		
Cấp độ (NCI-CTC)	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4	Ở bất kỳ cấp độ nào	3	4
	%	%	%	%	%	%
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Viêm quanh móng ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
<i>Chuyển hóa và dinh dưỡng</i>						
Giảm cảm giác thèm ăn	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
<i>Tiêu hóa</i>						

Tiêu chảy	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Viêm miệng ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Buồn nôn	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
<i>Da và mô dưới da</i>						
Phát ban ⁶	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Viêm da mụn trứng cá ⁸	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

*Báo cáo tần suất ở bệnh nhân có các phản ứng bất lợi.

¹ Bao gồm viêm quanh móng, nhiễm trùng móng, nhiễm trùng giường móng.

² Bao gồm viêm miệng, viêm miệng áp tơ, sung niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc miệng, mòn niêm mạc, loét niêm mạc.

³ Bao gồm các thuật ngữ về phát ban.

⁴ Bao gồm mụn trứng cá, mụn trứng cá mù, viêm da mụn trứng cá.

Các bất thường trong xét nghiệm đánh giá chức năng gan

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan (bao gồm ALT và AST tăng cao) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng afatinib 40 mg. Sự gia tăng này chủ yếu là thoáng qua và không cần phải ngừng sử dụng. Tăng ALT Cấp độ 2 xảy ra ở 1% và tăng Cấp độ 3 xảy ra ở 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng afatinib.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Liều cao nhất của afatinib được nghiên cứu trên một số ít bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I là 160 mg x 1 lần/ngày trong 3 ngày và 100 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần. Các phản ứng không mong muốn quan sát được ở những liều này chủ yếu là về da (phát ban/mụn trứng cá) và các biến cố về đường tiêu hóa (đặc biệt là tiêu chảy). Quá liều ở 2 thanh thiếu niên khỏe mạnh do dùng 360 mg afatinib (khi sử dụng thuốc phối hợp) gặp các tác dụng không mong muốn là buồn nôn, nôn, suy nhược, chóng mặt, nhức đầu, đau bụng và tăng amylase (<1,5 lần ULN). Cả hai bệnh nhân này đều hồi phục khỏi các tác dụng không mong muốn.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Trong trường hợp nghi ngờ dùng thuốc quá liều, nên ngừng dùng afatinib và tiến hành điều trị hỗ trợ. Nếu có chỉ định, có thể loại bỏ afatinib chưa được hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, ức chế protein kinase, chất ức chế EGFR tyrosine kinase.

Mã ATC: L01EB03

Cơ chế tác dụng

Afatinib là chất ức chế họ ErbB mạnh, chọn lọc và không thuận nghịch. Afatinib liên kết cộng hóa trị và ức chế không thuận nghịch các tín hiệu từ tất cả các protein đồng nhị trùng và dị nhị trùng được hình thành từ các chất thuộc họ ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 và ErbB4.

Tác dụng dược lực học

Tín hiệu ErbB sai lệch có thể được kích hoạt bởi các đột biến thụ thể và/hoặc khuếch đại và/hoặc tăng biểu hiện của chất gắn kết vào thụ thể góp phần tạo ra kiểu gen ác tính. Mỗi đột biến trong EGFR sẽ tạo ra một phân nhóm bệnh nhân ung thư phổi riêng.

Trong các mô hình bệnh lý phi lâm sàng không kiểm soát con đường ErbB, afatinib được dùng riêng lẻ có tác dụng ức chế hiệu quả dẫn truyền tín hiệu của thụ thể ErbB gây ức chế sự tăng trưởng khối u hoặc làm nhỏ khối u. Các khối u NSCLC có các đột biến EGFR thường gặp (Del 19, L858R) và có một vài đột biến EGFR ở exon 18 (G719X) và exon 21 (L861Q) ít gặp hơn, đặc biệt nhạy cảm khi điều trị với afatinib trong các thử nghiệm lâm sàng và phi lâm sàng. Hoạt tính phi lâm sàng và/hoặc lâm sàng hạn chế đã được ghi nhận trên các khối u NSCLC có các đột biến ở exon 20.

Đột biến T790M thứ phát là cơ chế chính của sự đề kháng afatinib mắc phải và định lượng allele có chứa T790M tỷ lệ với mức độ kháng thuốc trên *in vitro*. Đột biến T790M được tìm thấy ở

khoảng 50% khối u của những bệnh nhân được điều trị với afatinib. Đối với những bệnh nhân này, thuốc ức chế EGFR Tyrosin kinase có đích tác dụng là T790M có thể được cân nhắc là lựa chọn điều trị tiếp theo. Các cơ chế đề kháng afatinib tiềm ẩn khác cũng đã được gợi ý tiền lâm sàng và sự khuếch đại gen MET đã được quan sát trên lâm sàng.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống afatinib, nồng độ tối đa (C_{max}) của afatinib đạt được khoảng 2 đến 5 giờ sau khi dùng thuốc. Giá trị C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ tăng nhẹ so với tỷ lệ trong khoảng liều từ 20 mg đến 50 mg. Sự tiếp xúc toàn thân (C_{max}) của afatinib giảm khoảng 50% và ($AUC_{0-\infty}$) giảm khoảng 39%, khi được uống cùng với thức ăn giàu chất béo so với khi uống vào lúc đói. Dựa trên dữ liệu dược động học dân số thu được từ các thử nghiệm lâm sàng với các loại khối u khác nhau, đã thấy $AUC_{\tau,ss}$ giảm trung bình 26% khi ăn thức ăn trong vòng 3 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng afatinib. Do đó, không nên ăn trong vòng ít nhất 3 giờ trước và trong vòng 1 giờ sau khi uống afatinib.

Phân bố

In vitro, afatinib gắn kết với protein trong huyết tương người khoảng 95%. Afatinib liên kết với protein dưới dạng không cộng hóa trị và cộng hóa trị.

Chuyển hóa

Các phản ứng chuyển hóa được xúc tác bởi enzyme có vai trò không đáng kể đối với sự chuyển hóa afatinib *in vivo*. Các chất gắn kết cộng hóa trị với protein là các chất chuyển hóa chính của afatinib.

Thải trừ

Ở người, afatinib chủ yếu được đào thải qua phân. Sau khi uống 15 mg afatinib dạng dung dịch, 85,4% liều dùng được tìm thấy trong phân và 4,3% trong nước tiểu. Hợp chất afatinib ban đầu chiếm 88% liều dùng được phát hiện. Afatinib có thời gian bán thải hiệu quả là 37 giờ. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của afatinib đạt được trong vòng 8 ngày sau khi dùng nhiều liều afatinib gây tích lũy AUC gấp 2,77 lần và C_{max} gấp 2,11 lần. Ở những bệnh nhân được điều trị với afatinib trong hơn 6 tháng, thời gian bán thải cuối cùng được ước tính là 344 giờ.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dưới 5% liều đơn của afatinib được thải trừ qua thận. Nồng độ của afatinib ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận được so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng liều đơn 40 mg afatinib. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận trung bình ($n=8$, eGFR 30-59 mL/phút/1,73m², theo công thức điều chỉnh chế độ ăn trong bệnh thận [MDRD]) có sự phơi nhiễm là 101% (C_{max}) và 122% (AUC_{0-tz}) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng ($n=8$, eGFR 15-29 mL/phút/1,73m², theo công thức MDRD) có sự phơi nhiễm là 122% (C_{max}) và 150% (AUC_{0-tz}) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Dựa trên thử nghiệm lâm sàng này và dữ liệu dược động học thu được từ các thử nghiệm lâm sàng trên nhiều loại khối u khác nhau, không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR 60-89 mL/phút/1,73m²), trung bình (eGFR 30-59 mL/phút/1,73m²) hoặc nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²), nhưng cần theo dõi bệnh nhân suy thận nặng. Chưa có nghiên cứu sử dụng afatinib cho bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m² hoặc lọc máu.

Suy gan

Afatinib được thải trừ chủ yếu qua mật/phân. Những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A) hoặc trung bình (Child Pugh B) đạt được sự phơi nhiễm thuốc tương tự như những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng một liều đơn afatinib 50 mg. Điều này phù hợp với dữ liệu dược động học thu được từ các thử nghiệm lâm sàng trên nhiều loại khối u khác nhau. Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Chưa có nghiên cứu dược động học của afatinib ở những người suy gan nặng (Child Pugh C).

Phân tích dược động học trong các nhóm đối tượng đặc biệt

Phân tích dược động học được tiến hành trên 927 bệnh nhân ung thư (764 với NSCLC) dùng afatinib riêng lẻ. Không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu cho bất kỳ yếu tố nào dưới đây.

Tuổi



Tuổi tác (phạm vi 28-87 tuổi) không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của afatinib.

Cân nặng

Độ phơi nhiễm trong huyết tương ($AUC_{\tau,ss}$) tăng 26% ở bệnh nhân 42 kg (bách phân vị thứ 2,5) và giảm 22% ở bệnh nhân 95 kg (bách phân vị thứ 97,5) so với bệnh nhân 62 kg (cân nặng trung bình của những bệnh nhân trong nhóm thử nghiệm nói chung).

Giới tính

Độ phơi nhiễm trong huyết tương theo thời gian của bệnh nhân nữ cao hơn 15% ($AUC_{\tau,ss}$, đã hiệu chỉnh cân nặng) so với bệnh nhân nam.

Chủng tộc

Không có sự ảnh hưởng lên dược động học giữa bệnh nhân châu Á, da trắng và da đen. Dữ liệu trên nhóm bệnh nhân da đen còn hạn chế.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Độ phơi nhiễm của afatinib tăng tương đối khi độ thanh thải creatinin (CrCL được tính theo Cockcroft Gault) thấp, ví dụ đối với bệnh nhân có CrCL 60 mL/phút hoặc 30 mL/phút thì sự phơi nhiễm ($AUC_{\tau,ss}$) của afatinib tăng tương ứng là 13% và 42%, và giảm 6% và 20% tương ứng với bệnh nhân CrCL 90 mL/phút hoặc 120 mL/phút khi so với CrCL 79 mL/phút (CrCL trung bình trong nhóm bệnh nhân được phân tích).

Bệnh nhân suy gan

Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình được xác định bởi xét nghiệm chức năng gan bất thường không tương quan đến bất kỳ thay đổi đáng kể nào đến nồng độ afatinib. Hạn chế dữ liệu sẵn có ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng.

Đặc tính khác của bệnh nhân/yếu tố nội tại

Các đặc tính khác của bệnh nhân/yếu tố nội tại được tìm thấy có ảnh hưởng đáng kể đến sự phơi nhiễm afatinib: điểm ECOG, nồng độ lactat dehydrogenase, nồng độ alkaline phosphatase và protein toàn phần. Mức ảnh hưởng riêng biệt của các biến số này được cho là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Tiền sử hút thuốc, uống rượu (dữ liệu còn hạn chế), hoặc có di căn gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của afatinib.

Trẻ em:

Sau khi dùng liều 18 mg/m² afatinib, độ phơi nhiễm ở trạng thái ổn định (AUC và C_{max}) ở trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi tương đương với ở người lớn dùng liều 40-50 mg afatinib.

Các tương tác thuốc-thuốc khác

Tương tác với hệ thống vận chuyển hấp thụ thuốc

Dữ liệu *in vitro* cho thấy tương tác thuốc - thuốc với afatinib do ức chế chất vận chuyển OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 và OCT3 ít có khả năng xảy ra.

Các tương tác với enzym cytochrome P450 (CYP)

Ở người, đã thấy các phản ứng chuyển hóa được xúc tác bởi enzym có vai trò không đáng kể đối với sự chuyển hóa afatinib. Khoảng 2% liều dùng afatinib được chuyển hóa bởi FMO3 và quá trình N-demethyl hóa phụ thuộc CYP3A4 thấp đến mức khó có thể định lượng được. Afatinib không phải là chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng enzym CYP. Do đó, afatinib không có khả năng xảy ra tương tác với các thuốc điều tiết hoặc được chuyển hóa bởi các enzym CYP.

Ảnh hưởng của sự ức chế UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) lên afatinib

Dữ liệu *in vitro* cho thấy tương tác thuốc-thuốc với afatinib do ức chế UGT1A1 không có khả năng xảy ra.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Hộp 6 vỉ x 10 viên

Hộp 10 vỉ x 10 viên

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

Điều kiện bảo quản:

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất:



**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thành phố Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

