

Lapatinib (ditosylate monohydrate) 250 mg

S616 SX:#### HD: ddmmww

Black

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TYDUONIB

Viên nén bao phim Lapatinib 250 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa làm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất

Lapatinib ditosylate monohydrate tương đương Lapatinib.....250 mg

Tá dược vừa đủ: Microcrystalline cellulose 102, mannitol (Pearlitol 160C), povidone K30, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: talc, titanium dioxide, hypromellose 6, polyethylene glycol 3350, polydextrose), Yellow coninor E-172.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Lapatinib được chỉ định điều trị ung thư vú có khối u biểu hiện quá mức HER2 (ErbB2) ở người lớn trong:

- Phối hợp với capecitabine cho bệnh nhân ung thư tiến triển hoặc di căn đã điều trị với các anthracycline, taxane và trastuzumab trước đó.
- Phối hợp với trastuzumab cho bệnh nhân di căn âm tính với thụ thể nội tiết đã điều trị kết hợp trastuzumab và hóa trị liệu trước đó.
- Phối hợp với các chất ức chế aromatase cho phụ nữ sau mãn kinh dương tính với thụ thể nội tiết và không có mong muốn hóa trị liệu. Các bệnh nhân đăng ký trong nghiên cứu trước đây chưa được điều trị bằng trastuzumab hoặc chất ức chế aromatase. Chưa có dữ liệu về hiệu quả của phối hợp này so với kết hợp trastuzumab và chất ức chế aromatase ở nhóm bệnh nhân này.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Chỉ nên bắt đầu điều trị lapatinib bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc chống ung thư.

Các khối u biểu hiện quá mức HER2 (ErbB2) được xác định bởi khuếch đại gen riêng lẻ hoặc cùng với IHC3+ hoặc IHC2+. Tình trạng HER2 nên được xác định bằng các phương pháp chính xác và đã được thẩm định.

Liều dùng

Lapatinib phối hợp với capecitabine

Liều khuyến cáo của lapatinib là 1250 mg (tương đương với 5 viên nén) x 1 lần/ngày, dùng liên tục.

Liều khuyến cáo của capecitabine là 2000 mg/m²/ngày, chia làm 2 lần dùng cách nhau 12 giờ từ ngày 1 đến ngày 14 trong một liệu trình điều trị 21 ngày. Nên uống capecitabine trong bữa ăn hoặc trong vòng 30 phút sau khi ăn. Tham khảo thêm thông tin kê đơn của capecitabine.

Lapatinib phối hợp với trastuzumab

Liều khuyến cáo của lapatinib là 1000 mg (tương đương với 4 viên nén) x 1 lần/ngày, dùng liên tục.

Liều khuyến cáo của trastuzumab là 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch liều tấn công ban đầu, sau đó dùng liều 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch hàng tuần. Tham khảo thêm thông tin kê đơn của trastuzumab.

Lapatinib phối hợp với chất ức chế aromatase

Liều khuyến cáo của lapatinib là 1500 mg (tương đương với 6 viên nén) x 1 lần/ngày, dùng liên tục.

Tham khảo thông tin kê đơn của các chất ức chế aromatase trong phối hợp để biết thêm chi tiết liều dùng.

Trì hoãn và giảm liều

Các biến cố tim mạch

Nên ngừng lapatinib ở bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến giảm phân suất tống máu thất trái (LVEF) độ 3 hoặc cao hơn theo Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá các biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) hoặc nếu LVEF giảm xuống dưới giới hạn bình thường dưới. Lapatinib có thể bắt đầu lại với liều thấp hơn (750 mg/ngày khi dùng với trastuzumab, 1000 mg/ngày khi dùng với capecitabine hoặc 1250 mg/ngày khi dùng với chất ức chế aromatase) sau tối thiểu 2 tuần và nếu giá trị LVEF trở lại bình thường, bệnh nhân không có triệu chứng.

Bệnh phổi kẽ/viêm phổi

Ngừng lapatinib ở bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng trên phổi ở độ 3 hoặc cao hơn theo NCI CTCAE.

Tiêu chảy

Ngừng lapatinib ở bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy độ 3 hoặc độ 1 hoặc 2 theo NCI CTCAE với tình trạng phức tạp (đau quặn bụng vừa đến nặng, nôn hoặc buồn nôn ở độ 2 trở lên theo NCI CTCAE, giảm khả năng hoạt động, sốt, nhiễm trùng huyết, giảm bạch cầu trung tính, máu trong phân hoặc mất nước). Có thể dùng lại lapatinib với liều thấp hơn (giảm từ 1000 mg/ngày xuống 750 mg/ngày, 1250 mg/ngày xuống 1000 mg/ngày, 1500 mg/ngày xuống 1250 mg/ngày) khi tiêu chảy giảm đến độ 1 hoặc thấp hơn. Ngừng lapatinib vĩnh viễn khi xuất hiện tiêu chảy độ 4 theo NCI CTCAE.

Các độc tính khác

Nên xem xét ngừng hoặc gián đoạn liều lapatinib ở bệnh nhân xuất hiện các độc tính độ 2 hoặc cao hơn theo NCI CTCAE. Khi các độc tính được cải thiện xuống độ 1 hoặc thấp hơn, có thể bắt đầu lại ở liều 1000 mg/ngày nếu phối hợp với trastuzumab, 1250 mg/ngày nếu phối hợp với capecitabine hoặc 1500 mg/ngày nếu phối hợp với chất ức chế aromatase. Nếu độc tính vẫn tái diễn, có thể bắt đầu lại với liều thấp hơn (750 mg/ngày khi dùng với

trastuzumab, 1000 mg/ngày khi dùng với capecitabine hoặc 1250 mg/ngày khi dùng với chất ức chế aromatase).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Thận trọng với bệnh nhân suy thận nặng do chưa có kinh nghiệm lâm sàng trên nhóm đối tượng này.

Suy gan

Ngừng và không được điều trị với lapatinib nếu chức năng gan thay đổi nghiêm trọng. Theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng do nồng độ lapatinib trong máu tăng. Chưa có đầy đủ dữ liệu sẵn có về khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Dữ liệu về sử dụng lapatinib/capecitabine và lapatinib/trastuzumab ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên còn hạn chế.

Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 của lapatinib phối hợp với letrozole, trong số bệnh nhân ung thư vú di căn dương tính thụ thể nội tiết (N = 642) có 44% bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Nhìn chung, không có sự khác nhau về độ an toàn và hiệu quả của phối hợp lapatinib và letrozole giữa nhóm này và bệnh nhân < 65 tuổi.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của lapatinib ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Không nên chia nhỏ liều hàng ngày của lapatinib. Nên uống ít nhất 1 giờ trước hoặc sau khi ăn. Để giảm thiểu những thay đổi trên bệnh nhân nên chuẩn hóa cách dùng của lapatinib đối với thức ăn, như luôn luôn dùng lapatinib trước ăn 1 giờ.

Không nên uống gấp đôi bù lại liều đã quên và tiếp tục liều hàng ngày tiếp theo như liệu trình đã định.

Tham khảo thông tin kê đơn đầy đủ của thuốc dùng phối hợp để biết thêm chi tiết liên quan đến liều dùng, chống chỉ định và thông tin an toàn của thuốc đó.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Dữ liệu cho thấy lapatinib kết hợp với hóa trị liệu ít hiệu quả hơn trastuzumab phối hợp với hóa trị liệu.

Độc tính trên tim

Đã có báo cáo về giảm LVEF liên quan đến lapatinib. Lapatinib chưa được đánh giá trên bệnh nhân suy tim có triệu chứng. Cần thận trọng nếu dùng lapatinib cho bệnh nhân mắc các bệnh có thể làm suy giảm chức năng tâm thất trái (bao gồm việc dùng đồng thời với thuốc có khả năng gây độc cho tim). Đánh giá chức năng tim, bao gồm xác định LVEF nên được tiến hành cho tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị lapatinib để đảm bảo giá trị LVEF ban đầu nằm trong giới hạn bình thường. Tiếp tục đánh giá LVEF trong khi điều trị để đảm bảo rằng LVEF không giảm xuống mức không thể chấp nhận được. Trong một số trường hợp, LVEF có thể giảm nghiêm trọng và dẫn đến suy tim. Đã có báo cáo các trường hợp tử

vong, nguyên nhân chưa được xác định. Trong các nghiên cứu xuyên suốt của chương trình phát triển lâm sàng cho lapatinib, các biến cố tim mạch bao gồm giảm LVEF được báo cáo ở khoảng 1% bệnh nhân. Giảm LVEF có triệu chứng được quan sát thấy ở khoảng 0,3% bệnh nhân dùng lapatinib. Tuy nhiên, sử dụng lapatinib kết hợp với trastuzumab ở bệnh nhân di căn, tỷ lệ mắc các biến cố tim mạch bao gồm giảm LVEF cao hơn (7%) so với nhóm dùng lapatinib riêng lẻ (2%) trong thử nghiệm then chốt. Các biến cố trên tim được quan sát thấy trong nghiên cứu này về bản chất và mức độ nghiêm trọng tương tự với những biến cố đã ghi nhận trước đây với lapatinib.

Kéo dài khoảng QT phụ thuộc vào nồng độ đã được chứng minh trong một nghiên cứu chéo chuyên biệt có đối chứng với giả dược ở những đối tượng có khối u đặc tiến triển.

Sử dụng lapatinib thận trọng ở bệnh nhân mắc các bệnh có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT (bao gồm hạ kali máu, hạ magie máu và hội chứng QT dài bẩm sinh), dùng đồng thời với các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT hoặc các tình trạng làm tăng nồng độ của lapatinib, ví dụ như sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Hạ kali hoặc magie máu nên điều chỉnh trước khi điều trị. Thực hiện đo khoảng QT trên điện tâm đồ trước và một đến hai tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng lapatinib hoặc theo chỉ định lâm sàng, ví dụ như sau khi bắt đầu một điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc tương tác với lapatinib, đo điện tâm đồ cũng nên được xem xét.

Bệnh phổi kẽ và viêm phổi

Đã có báo cáo về các độc tính trên phổi bao gồm bệnh phổi kẽ, viêm phổi liên quan đến lapatinib. Theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của phổi (khó thở, ho, sốt) và ngừng điều trị ở bệnh nhân có các triệu chứng từ độ 3 hoặc cao hơn theo NCI CTCAE. Độc tính trên phổi có thể nặng và dẫn đến suy hô hấp. Trường hợp tử vong đã được ghi nhận, nguyên nhân chưa được xác định.

Độc tính trên gan

Xuất hiện độc tính trên gan do lapatinib và hiếm có trường hợp tử vong. Độc tính trên gan có thể xuất hiện vài ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Tư vấn cho bệnh nhân về các độc tính tiềm ẩn khi bắt đầu điều trị. Theo dõi chức năng gan (transaminase, bilirubin và alkaline phosphatase) trước khi bắt đầu điều trị và sau đó hàng tháng hoặc theo chỉ định lâm sàng. Ngừng lapatinib nếu chức năng gan thay đổi nghiêm trọng và không được điều trị lại với lapatinib. Nguy cơ độc tính trên gan liên quan đến lapatinib tăng ở bệnh nhân mang các alen HLA DQA1*02:01 và DRB1*07:01. Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn, ngẫu nhiên về đơn trị liệu bằng lapatinib (n=1.194), tần suất tích lũy của tổn thương gan nghiêm trọng (ALT > 5 lần giới hạn bình thường trên, theo NCI CTCAE độ 3) sau 1 năm điều trị là 2,8%. Tần suất tích lũy ở những người mang alen DQA1*02:01 và DRB1*07:01 là 10,3% và ở những người không mang alen này là 0,5%. Người mang các alen HLA có nguy cơ này phổ biến (15 đến 25%) ở người da trắng, châu Á, châu Phi và người Tây Ban Nha nhưng thấp (1%) ở người Nhật Bản.

Thận trọng khi kê đơn lapatinib cho bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng và bệnh nhân suy thận nặng.

Tiêu chảy

Đã có báo cáo về tiêu chảy bao gồm tiêu chảy nặng khi điều trị với lapatinib. Tiêu chảy có thể đe dọa tính mạng nếu kèm theo mất nước, suy thận, giảm bạch cầu trung tính và/hoặc mất cân bằng điện giải, các trường hợp tử vong đã được báo cáo. Tiêu chảy xuất hiện sớm trong quá trình điều trị bằng lapatinib, gần một nửa bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy lần đầu trong vòng 6 ngày, thường kéo dài 4 – 5 ngày. Tiêu chảy do lapatinib thường ở mức độ thấp, tiêu chảy nặng độ 3 và 4 theo NCI CTCAE xuất hiện tương ứng < 10% và < 1% bệnh nhân. Khi bắt đầu điều trị, nên thực hiện kiểm tra đường ruột của bệnh nhân và các triệu chứng khác (như sốt, đau quặn bụng, buồn nôn, nôn, chóng mặt và khát) để theo dõi những thay đổi trong quá trình điều trị và giúp xác định nguy cơ mắc tiêu chảy cao hơn cho bệnh nhân. Hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay lập tức nếu có bất kỳ thay đổi nào trong đường ruột. Trong những trường hợp tiêu chảy nghiêm trọng có thể xảy ra, nên kiểm tra số lượng bạch cầu trung tính và nhiệt độ cơ thể. Chủ động xử trí tiêu chảy bằng thuốc chống tiêu chảy là rất quan trọng. Một số trường hợp tiêu chảy nặng có thể yêu cầu uống hoặc truyền bổ sung nước và điện giải, sử dụng kháng sinh như các fluoroquinolone (đặc biệt tiêu chảy kéo dài trong 24 giờ, sốt, bạch cầu trung tính tăng độ 3 hoặc 4), ngừng hoặc gián đoạn điều trị với lapatinib.

Phản ứng da nghiêm trọng

Đã có báo cáo các phản ứng da nghiêm trọng trong điều trị với lapatinib. Nếu xuất hiện hồng ban đa dạng hoặc các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (phát ban da tiến triển thường có mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc) nên ngừng lapatinib.

Điều trị đồng thời với các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4

Tránh dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 do nguy cơ làm giảm nồng độ lapatinib. Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh do nguy cơ làm tăng nồng độ lapatinib.

Tránh dùng nước ép bưởi trong quá trình điều trị với lapatinib.

Tránh dùng lapatinib đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 và/hoặc CYP2C8 có khoảng điều trị hẹp.

Tránh dùng đồng thời với các cơ chất làm tăng pH dạ dày do có thể làm giảm độ tan và hấp thu của lapatinib.

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 nên sử dụng biện pháp tránh thai đầy đủ, tránh có thai trong quá trình điều trị với lapatinib và trong ít nhất 5 ngày sau liều cuối cùng.

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng lapatinib ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn ở người chưa được biết.

Không nên sử dụng lapatinib trong quá trình có thai nếu không thực sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Độ an toàn về việc sử dụng lapatinib ở phụ nữ cho con bú chưa được thực hiện. Không biết liệu lapatinib có thể qua được sữa mẹ hay không. Đã quan sát thấy sự chậm phát triển ở

chuột con do tiếp xúc với lapatinib trong sữa mẹ. Phải ngừng cho con bú khi đang điều trị bằng lapatinib và trong ít nhất 5 ngày sau liều cuối cùng.

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

Lapatinib không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Không thể dự đoán phản ứng bất lợi đối với các hoạt động này từ đặc tính dược lý của thuốc. Cần lưu ý tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ an toàn của lapatinib, khi xem xét khả năng của bệnh nhân để thực hiện các nhiệm vụ đòi hỏi kỹ năng phán đoán, vận động hoặc nhận thức.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên lapatinib

Lapatinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng ketoconazole, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, liều 200 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày, nồng độ toàn thân của lapatinib (100 mg/ ngày) tăng khoảng 3,6 lần và thời gian bán thải tăng 1,7 lần. Nên tránh dùng đồng thời lapatinib với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone). Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời lapatinib với các chất ức chế CYP3A4 trung bình và theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi trên lâm sàng.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng carbamazepine, một chất gây cảm ứng CYP3A4, liều 100 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày và 200 mg x 2 lần/ngày trong 17 ngày, nồng độ toàn thân của lapatinib đã giảm khoảng 72%. Nên tránh sử dụng đồng thời lapatinib với các chất gây cảm ứng CYP3A4 đã biết (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, carbamazepine hoặc St John's wort).

Lapatinib là cơ chất của các protein vận chuyển Pgp và BCRP. Các chất ức chế (quinidine, itraconazole, verapamil, cyclosporine, erythromycin) và các chất cảm ứng (rifampicin và St John's Wort) của các protein này có thể làm thay đổi nồng độ và/hoặc phân bố của lapatinib.

Độ tan của lapatinib phụ thuộc vào pH. Nên tránh điều trị đồng thời với các chất làm tăng pH dạ dày vì độ tan và hấp thu của lapatinib có thể giảm. Điều trị trước đó bằng thuốc ức chế bơm proton (esomeprazole) làm nồng độ trung bình của lapatinib giảm 27% (khoảng từ 6% đến 49%). Ảnh hưởng này giảm khi độ tuổi tăng dần từ khoảng 40 đến 60 tuổi.

Ảnh hưởng của lapatinib lên các thuốc khác

Lapatinib ức chế CYP3A4 *in vitro* ở nồng độ phù hợp về mặt lâm sàng. Dùng đồng thời lapatinib với midazolam đường uống làm AUC của midazolam tăng khoảng 45%. Không có sự gia tăng AUC có ý nghĩa lâm sàng khi dùng midazolam theo đường tĩnh mạch. Nên tránh sử dụng đồng thời lapatinib với các thuốc là cơ chất của CYP3A4, dùng đường uống có khoảng điều trị hẹp (ví dụ như cisapride, pimozone và quinidine).

Lapatinib ức chế CYP2C8 *in vitro* ở nồng độ phù hợp về mặt lâm sàng. Nên tránh sử dụng đồng thời lapatinib với các thuốc có khoảng điều trị hẹp là cơ chất của CYP2C8 (ví dụ: repaglinide).

Dùng đồng thời lapatinib với paclitaxel tiêm tĩnh mạch làm nồng độ của paclitaxel tăng khoảng 23% do lapatinib ức chế CYP2C8 và/hoặc Pgp. Sự gia tăng tỷ lệ và mức độ nghiêm

trọng của tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính đã được quan sát thấy ở kết hợp này trong các nghiên cứu lâm sàng. Cần thận trọng nếu dùng lapatinib đồng thời với paclitaxel.

Sử dụng lapatinib đồng thời với docetaxel tiêm tĩnh mạch không ảnh hưởng đáng kể đến AUC hoặc C_{max} của cả hai hoạt chất. Tuy nhiên, khả năng giảm bạch cầu trung tính do docetaxel tăng lên.

Sử dụng lapatinib đồng thời với irinotecan (được sử dụng như một phần của phác đồ FOLFIRI) dẫn đến AUC của SN-38, chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan tăng khoảng 40%. Cơ chế chính xác của tương tác này vẫn chưa được biết, nhưng được xem là do lapatinib ức chế một hoặc nhiều protein vận chuyển. Theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi nếu lapatinib dùng đồng thời với irinotecan và cân nhắc giảm liều irinotecan.

Lapatinib ức chế protein vận chuyển Pgp *in vitro* ở nồng độ tương quan trên lâm sàng. Dùng đồng thời lapatinib và digoxin đường uống làm AUC của digoxin tăng khoảng 80%. Cần thận trọng khi dùng lapatinib đồng thời với các thuốc có khoảng điều trị hẹp, là cơ chất của Pgp và nên xem xét giảm liều cơ chất Pgp.

Lapatinib ức chế các protein vận chuyển BCRP và OATP1B1 *in vitro*. Sự liên quan lâm sàng của tác dụng này chưa được đánh giá. Không thể loại trừ khả năng lapatinib sẽ ảnh hưởng đến dược động học của cơ chất BCRP (như topotecan) và OATP1B1 (như rosuvastatin).

Sử dụng đồng thời lapatinib với capecitabine, letrozole hoặc trastuzumab không làm thay đổi đáng kể dược động học của các thuốc này (hoặc các chất chuyển hóa của capecitabine) hoặc lapatinib.

Tương tác với thức ăn và đồ uống

Sinh khả dụng của lapatinib tăng lên khoảng 4 lần khi ăn, tùy thuộc vào bữa ăn như hàm lượng chất béo. Hơn nữa, tùy thuộc vào loại thức ăn, uống lapatinib sau khi ăn 1 giờ làm sinh khả dụng của thuốc cao hơn khoảng 2 – 3 lần so với trước 1 giờ bữa ăn đầu tiên trong ngày.

Nước ép bưởi có thể ức chế CYP3A4 trong thành ruột và làm tăng sinh khả dụng của lapatinib, do đó tránh dùng trong khi điều trị lapatinib.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Đã thực hiện đánh giá sự an toàn của lapatinib trong đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc khác điều trị nhiều loại ung thư khác nhau trên hơn 20.000 bệnh nhân, bao gồm 198 bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với capecitabine, 149 bệnh nhân phối hợp lapatinib với trastuzumab và 654 bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với letrozole.

Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất (> 25%) trong quá trình điều trị với lapatinib là các biến cố trên đường tiêu hóa (như tiêu chảy, nôn, buồn nôn) và phát ban. Hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – bàn chân cũng là phản ứng thường gặp khi dùng lapatinib kết hợp với capecitabine. Tỷ lệ mắc hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – bàn chân khi dùng lapatinib kết hợp capecitabine tương tự như khi dùng capecitabine riêng lẻ. Tiêu chảy là phản ứng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến ngừng điều trị khi dùng lapatinib phối hợp với capecitabine hoặc letrozole.

Chưa có bất kỳ báo cáo phản ứng có hại bổ sung nào liên quan đến phối hợp lapatinib và trastuzumab. Tỷ lệ nhiễm độc tim tăng lên, nhưng những biến cố này có bản chất và mức độ

nghiêm trọng như những biến cố được báo cáo từ chương trình lâm sàng của lapatinib. Những dữ liệu ghi nhận được dựa trên 149 bệnh nhân sử dụng phối hợp này trong thử nghiệm lâm sàng quan trọng.

Các phản ứng không mong muốn được liệt kê dưới đây đã được báo cáo liên quan đến lapatinib riêng lẻ hoặc trong các phối hợp với capecitabine, trastuzumab và letrozole.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Chán ăn.
- Tâm thần: Mất ngủ*.
- Thần kinh: Đau đầu†.
- Mạch máu: Nóng bừng†.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam†, ho†, khó thở†.
- Tiêu hóa: Tiêu chảy, có thể dẫn đến mất nước, buồn nôn, nôn, khó tiêu*, viêm miệng*, táo bón*, đau bụng*.
- Da và mô dưới da: Phát ban (bao gồm viêm da dạng trứng cá), da khô**, hội chứng ban đỏ lòng bàn tay – bàn chân*, rụng tóc†, ngứa†.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau ở tay chân*†, đau lưng*†, đau khớp†.
- Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi, viêm niêm mạc*, suy nhược†.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Thần kinh: Đau đầu*.
- Tim: Giảm phân suất tổng máu thất trái.
- Tiêu hóa: Táo bón†.
- Gan mật: Bilirubin máu tăng, nhiễm độc gan.
- Da và mô dưới da: Các bệnh ở móng bao gồm nhiễm trùng móng, viêm quanh móng.

Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$)

- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Bệnh phổi kẽ/viêm phổi.

Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$)

- Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ.

Không rõ tần suất

- Tim: Loạn nhịp thất/xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT**.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Tăng huyết áp động mạch phổi**.
- Da và mô dưới da: Phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)**.

* Phản ứng không mong muốn ghi nhận khi dùng lapatinib phối hợp với capecitabine.

† Phản ứng không mong muốn ghi nhận khi dùng lapatinib phối hợp với letrozole.

** Phản ứng không mong muốn ghi nhận từ các báo cáo tự phát và y văn.

Mô tả các phản ứng không mong muốn chọn lọc

Giảm phân suất tổng máu thất trái

Đã có báo cáo về giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF) ở khoảng 1% bệnh nhân đang điều trị lapatinib và hơn 70% trường hợp không có triệu chứng bệnh. LVEF giảm được giải quyết hoặc cải thiện trong hơn 70% trường hợp, khoảng 60% trong số này khi ngừng điều trị lapatinib và khoảng 40% trường hợp được tiếp tục với lapatinib. LVEF giảm có triệu chứng đã được quan sát thấy ở khoảng 0,3% bệnh nhân điều trị lapatinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với các sản phẩm thuốc chống ung thư khác. Các phản ứng bất lợi quan sát được bao

gồm khó thở, suy tim và đánh trống ngực. Nhìn chung, 58% những bệnh nhân có triệu chứng này đã hồi phục. LVEF giảm đã được báo cáo ở 2,5% bệnh nhân dùng lapatinib kết hợp với capecitabine so với 1,0% khi dùng capecitabine đơn độc. LVEF giảm đã được báo cáo ở 3,1% bệnh nhân dùng lapatinib kết hợp với letrozole so với 1,3% bệnh nhân dùng letrozole cộng với giả dược. LVEF giảm được báo cáo ở 6,7% bệnh nhân dùng lapatinib kết hợp với trastuzumab so với 2,1% bệnh nhân dùng lapatinib đơn độc.

QTcF tăng phụ thuộc nồng độ ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ trung bình 8,75 ms; 90% CI trong khoảng 4,08 đến 13,42) đã được quan sát thấy ở một nghiên cứu QT trên bệnh nhân có khối u đặc tiến triển.

Tiêu chảy

Tiêu chảy xuất hiện ở khoảng 65% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với capecitabine, 64% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với letrozole, 62% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với trastuzumab. Hầu hết các trường hợp tiêu chảy ở độ 1 hoặc độ 2 và không cần ngừng điều trị với lapatinib. Tiêu chảy đáp ứng tốt với xử trí chủ động. Tuy nhiên, một số ít trường hợp suy thận cấp thứ phát được báo cáo do mất nước trong tiêu chảy.

Phát ban

Phát ban xuất hiện ở khoảng 26% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với capecitabine, 45% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với letrozole, 23% bệnh nhân dùng lapatinib phối hợp với trastuzumab. Nếu phát ban xuất hiện ở mức độ thấp thì không cần ngừng lapatinib. Bác sĩ nên tư vấn thực hiện các kiểm tra da trước khi điều trị và thường xuyên trong quá trình điều trị. Bệnh nhân đang có các phản ứng da nên tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và bôi kem chống nắng phổ rộng với chỉ số chống nắng (SPF) ≥ 30 . Nếu ghi nhận một phản ứng da nên thực hiện kiểm tra toàn thân mỗi lần tái khám cho đến một tháng sau khi được giải quyết. Bệnh có các phản ứng da lan rộng hoặc dai dẳng nên gặp bác sĩ da liễu.

Độc tính trên gan

Rủi ro độc tính trên gan do lapatinib liên quan đến alen HLA DQA1*02:01 hoặc DRB1*07:01

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc giải độc đặc hiệu để ức chế quá trình phosphoryl tyrosine EGFR (ErbB1) và/hoặc HER2 (ErbB2). Liều uống tối đa của lapatinib đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng là 1800 mg mỗi ngày một lần.

Các trường hợp quá liều không có triệu chứng và có triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng lapatinib. Ở những bệnh nhân dùng lapatinib 5000 mg, các triệu chứng quan sát được bao gồm các biến cố liên quan đến lapatinib đã biết và trong một số trường hợp, da đầu bị đau và/hoặc viêm niêm mạc. Trong một trường hợp bệnh nhân dùng lapatinib 9000 mg, nhịp xoang nhanh (ECG bình thường) cũng được quan sát thấy.

Lapatinib không được bài tiết đáng kể qua thận và liên kết với protein huyết tương cao, do đó chạy thận nhân tạo không được coi là phương pháp hiệu quả để tăng cường đào thải lapatinib.

Xử trí theo các chỉ định lâm sàng hoặc khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc chống ung thư, chất ức chế thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER2) tyrosine kinase.

Mã ATC: L01EH01

Cơ chế

Lapatinib, 4-anilinoquinazoline, là chất ức chế vùng nội bào chứa miền tyrosine kinase của cả thụ thể EGFR (ErbB1) và HER2(ErbB2) (giá trị K_i^{app} ước tính lần lượt là 3 nM và 13 nM) với tốc độ tách từ các thụ thể này chậm (thời gian bán thải lớn hơn hoặc bằng 300 phút). Lapatinib ức chế tế bào khối u phát triển do ErbB điều khiển trên *in vitro* và các loại mô hình động vật khác nhau.

Dùng kết hợp lapatinib và trastuzumab có thể bổ sung cơ chế tác dụng cho nhau cũng như các cơ chế đề kháng có thể không trùng nhau. Tác dụng ức chế tăng trưởng của lapatinib trên các dòng tế bào được điều trị với trastuzumab đã được đánh giá. Lapatinib duy trì được hoạt tính quan trọng chống lại các dòng tế bào ung thư vú bậc lộ quá mức HER2 được lựa chọn để phát triển trong thời gian dài ở môi trường thử nghiệm *in vitro* có chứa trastuzumab và lapatinib có tác dụng hiệp lực khi phối hợp với trastuzumab trên các dòng tế bào này.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi dùng lapatinib đường uống chưa được biết, nhưng không đầy đủ và có thể bị thay đổi (hệ số biến thiên xấp xỉ khoảng 70% trong AUC). Nồng độ trong huyết thanh xuất hiện sau một thời gian trễ trung bình là 0,25 giờ (trong khoảng từ 0 đến 1,5 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của lapatinib đạt được sau khi dùng thuốc khoảng 4 giờ. Liều hàng ngày 1250 mg cho các giá trị trung bình nhân ở trạng thái ổn định (hệ số biến thiên) của C_{max} là 2,43 $\mu\text{g/mL}$ (76%) và AUC là 36,2 $\mu\text{g.giờ/mL}$ (79%).

Nồng độ toàn thân của lapatinib tăng lên khi dùng với thức ăn. Các giá trị AUC của lapatinib cao hơn khoảng 3 và 4 lần (C_{max} cao xấp xỉ 2,5 và 3 lần) tương ứng với khi dùng cùng bữa ăn ít chất béo (5% chất béo [500 calo]) hoặc nhiều chất béo (50% chất béo [1.000 calo]) so với khi dùng thuốc ở trạng thái đói. Nồng độ toàn thân của lapatinib cũng bị ảnh hưởng bởi thời điểm dùng thuốc liên quan đến lượng thức ăn đưa vào. Dùng thuốc 1 giờ trước bữa ăn sáng ít chất béo, giá trị AUC trung bình cao hơn khoảng 2 và 3 lần tương ứng với khi dùng lapatinib 1 giờ sau ăn ít hoặc nhiều chất béo.

Phân bố

Lapatinib liên kết với albumin và alpha-1 acid glycoprotein mạnh (trên 99%). Các nghiên cứu trên *in vitro* cho thấy lapatinib là cơ chất của các chất vận chuyển BCRP (ABCG1) và p-glycoprotein (ABCB1). Trên *in vitro* ở các nồng độ tương quan trên lâm sàng cho thấy lapatinib ức chế chất vận chuyển ra cũng như chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP 1B1 (giá trị IC_{50} tương đương với 2,3 $\mu\text{g/mL}$). Chưa biết được ý nghĩa lâm sàng của các ảnh hưởng này lên dược động học của thuốc khác hoặc dược lực học của chất chống ung thư khác.

Chuyển hóa

Lapatinib được chuyển hóa mạnh, chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP3A5, một phần nhỏ nhờ CYP2C19 và CYP2C8 thành các chất chuyển hóa bị oxy hóa khác nhau, không chất nào

trong số đó chiếm hơn 14% liều được tìm thấy trong phân hoặc 10% nồng độ lapatinib trong huyết tương.

Lapatinib ở các nồng độ tương quan trên lâm sàng ức chế CYP3A (K_i 0,6 đến 2,3 $\mu\text{g/mL}$) và CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/mL}$) trong *in vitro*. Lapatinib không ức chế đáng kể các enzym sau trong microsome ở gan người: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6 hoặc enzyme UGT (giá trị IC_{50} *in vitro* lớn hơn hoặc bằng 6,9 $\mu\text{g/mL}$).

Thải trừ

Thời gian bán thải của lapatinib tăng sau khi tăng liều đơn. Tuy nhiên, liều lapatinib hàng ngày đạt được trạng thái ổn định trong vòng 6 đến 7 ngày, thời gian bán thải hiệu quả là 24 giờ. Lapatinib được đào thải chủ yếu thông qua chuyển hóa bởi CYP3A4/5. Bài tiết mật cũng góp phần vào việc thải trừ. Con đường bài tiết chính của lapatinib và các chất chuyển hóa của nó là qua phân. Lapatinib không đổi tìm thấy trong phân chiếm trung bình 27% liều uống (khoảng từ 3 đến 67%). Thấp hơn 2% liều uống (dưới dạng lapatinib và chất chuyển hóa) bài tiết qua nước tiểu.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Dược động học của lapatinib chưa được nghiên cứu cụ thể ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Dữ liệu hiện có cho thấy không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Suy gan

Dược động học của lapatinib ở bệnh nhân suy gan trung bình ($n = 8$) hoặc nặng ($n = 4$) (điểm Child-Pugh lần lượt là 7-9 hoặc lớn hơn 9) và ở 8 bệnh nhân đối chứng khỏe mạnh. Nồng độ toàn thân (AUC) của lapatinib sau khi uống một liều 100 mg duy nhất tăng lần lượt khoảng 56% và 85% ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Thận trọng khi sử dụng lapatinib ở bệnh nhân suy gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 7 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.