

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

JOCEVA

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THUỐC ĐỘC

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Erlotinib hydrochlorid tương đương Erlotinib 150mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate (type A), sodium laurylsulfate, nước tinh khiết*, sodium stearyl fumarate, hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400

(*Nước tinh khiết: Đã loại đi trong quá trình sản xuất, không tồn tại ở sản phẩm cuối cùng)

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Viên nén bao phim 2 mặt tròn, màu trắng hoặc vàng trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

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

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

Joceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hóa trị liệu trước đó. Ở bệnh nhân không có khối u đột biến hoạt hóa EGFR, Joceva được chỉ định khi các lựa chọn điều trị khác không phù hợp.

Khi kê đơn Joceva nên tính đến các yếu tố liên quan đến lợi ích sống thêm.

Lợi ích sống thêm và các tác dụng có ý nghĩa lâm sàng khác không được chứng minh trên bệnh nhân không có đột biến EGFR tại khối u.

Ung thư tụy:

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

Khi kê đơn Joceva nên tính đến các yếu tố liên quan đến lợi ích sống thêm.

Lợi ích sống thêm không được chứng minh trên bệnh nhân mắc bệnh tiến triển cục bộ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều chuẩn

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Ung thư tụy:

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Joveva là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabin (xem hướng dẫn sử dụng của gemcitabin cho chỉ định ung thư tụy). Ở những bệnh nhân không phát ban trong vòng 4-8 tuần điều trị, nên đánh giá lại việc điều trị Tarceva tiếp theo.

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

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

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

Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hóa ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Joveva cho những bệnh nhân suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Joveva nếu phản ứng ngoài ý nặng xảy ra.

Tính an toàn và hiệu quả của Joveva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT >5 x ULN). Việc sử dụng Joveva ở những bệnh nhân bị suy gan nặng không được khuyến cáo.

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Joveva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận.

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

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Joveva được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn trầm trọng với erlotinib hoặc bất kỳ thành phần nào của Joveva.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng chung

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR: Khi xem xét việc sử dụng erlotinib như một phương pháp điều trị đầu tiên hoặc điều trị duy trì cho NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, điều quan trọng là phải xác định được tình trạng đột biến EGFR của bệnh nhân.

Một xét nghiệm đã được xác thực, mạnh mẽ, đáng tin cậy và nhạy cảm với ngưỡng dương tính xác định trước và tiện ích được chứng minh để xác định tình trạng đột biến EGFR, sử dụng DNA khối u lấy từ mẫu mô hoặc DNA tự do lưu hành (cfDNA) thu được từ mẫu máu (huyết tương), nên được thực hiện theo thực hành y tế địa phương.

Nếu xét nghiệm cfDNA dựa trên huyết tương được sử dụng và kết quả là âm tính với việc kích hoạt đột biến, hãy thực hiện xét nghiệm mô nếu có thể do khả năng cho kết quả âm tính giả từ xét nghiệm dựa trên huyết tương.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Người hút thuốc: Những người đang hút thuốc nên được khuyến khích ngừng hút thuốc, vì nồng độ erlotinib trong huyết tương ở người hút thuốc giảm so với người không hút thuốc. Mức độ giảm có thể có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

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

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

Tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải và suy thận: Tiêu chảy đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng erlotinib và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị bằng loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng dùng erlotinib và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước. Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả tử vong). Một vài ca suy thận là do mất nước nặng vì tiêu chảy, nôn và/hoặc chán ăn trong khi những ca khác thông tin bị nhiễu bởi hóa trị đồng thời. Trong những trường hợp tiêu chảy nặng hoặc kéo dài, bệnh nhân bị mất nước, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm nặng bệnh (dùng thuốc khác đồng thời, triệu chứng hoặc bệnh hoặc các tình trạng thúc đẩy bao gồm tuổi cao), nên tạm ngưng Joceva và áp dụng các biện pháp thích hợp để bù nước tích cực cho bệnh nhân bằng đường tĩnh mạch. Ngoài ra, nên theo dõi chức năng thận và điện giải trong huyết thanh bao gồm kali ở những bệnh nhân có nguy cơ mất nước.

Viêm gan, suy gan: Vài trường hợp hiếm gặp bị suy gan (bao gồm tử vong) đã được báo cáo trong quá trình sử dụng erlotinib. Các biến số gây nhiều bao gồm bệnh gan mắc từ trước hoặc các thuốc gây độc cho gan được dùng đồng thời. Do đó, ở những bệnh nhân này xét nghiệm định kỳ chức năng gan cần được cân nhắc. Cần ngưng Joceva nếu chức năng gan rối loạn nặng. Không khuyến cáo dùng Joceva cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng.

Thủng đường tiêu hóa: Bệnh nhân sử dụng erlotinib bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy (bao gồm một số trường hợp dẫn đến tử vong). Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/ hoặc hóa trị nhóm taxane, hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những

Hướng dẫn sử dụng thuốc

bệnh nhân có nguy cơ cao. Joveva nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa.

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

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

Tương tác thuốc: Joveva có tiềm năng tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Các hình thức tương tác khác:

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

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

***Tương kỵ thuốc**

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

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

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ có thai đang dùng erlotinib. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy không có bằng chứng gây quái thai hoặc sinh sản bất thường. Tuy nhiên, không thể loại trừ tác dụng không mong muốn với phụ nữ mang thai vì các nghiên cứu trên chuột và thỏ cho thấy tỷ lệ chết phôi/thai nhi tăng lên. Những nguy cơ tiềm ẩn với người là không xác định được.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con phải được khuyến tránh mang thai khi dùng erlotinib. Cần sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp trong quá trình điều trị và trong ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Chỉ nên tiếp tục ở điều trị ở phụ nữ mang thai nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Người ta không biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Không có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của erlotinib đối với việc tiết sữa hoặc sự hiện diện của nó trong sữa mẹ. Vì chưa biết khả năng gây hại cho trẻ bú mẹ, nên khuyến cáo các bà mẹ không nên cho con bú trong khi dùng erlotinib và trong ít nhất 2 tuần sau khi dùng liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng về việc suy giảm khả năng sinh sản. Tuy nhiên không thể loại trừ ảnh hưởng xấu tới khả năng sinh sản vì các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ảnh hưởng đến các thông số sinh sản. Không thể xác định những nguy cơ tiềm ẩn với người.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Erlotinib và các cơ chất CYP khác

Erlotinib là một chất ức chế CYP1A1 mạnh, một chất ức chế CYP3A4 và CYP2C8 vừa phải, cũng như là một chất ức chế mạnh quá trình glucuronid hóa bởi UGT1A1 trên *in vitro*.

Sự liên quan về mặt sinh lý của sự ức chế CYP1A1 vẫn chưa được biết do sự biểu hiện rất hạn chế của CYP1A1 trong các mô của con người.

Khi sử dụng erlotinib đồng thời với ciprofloxacin, một chất ức chế CYP1A2 vừa phải, nồng độ erlotinib [AUC] tăng đáng kể gần 39%, trong khi không tìm thấy sự thay đổi đáng kể về C_{max}. Tương tự, phơi nhiễm với các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lần lượt 60% và 48% với AUC và C_{max}. Sự liên quan trên lâm sàng của sự tăng này chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi ciprofloxacin hoặc chất ức chế mạnh CYP1A2 (ví dụ fluvoxamine) được kết hợp với erlotinib. Nếu quan sát thấy các phản ứng bất lợi liên quan đến erlotinib, có thể giảm liều erlotinib.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời với erlotinib không làm thay đổi thanh thải của các cơ chất tiêu biểu của CYP3A4 là midazolam và erythromycin, nhưng dường như làm giảm sinh khả dụng đường uống của midazolam tới 24%. Trong một nghiên cứu lâm sàng khác, erlotinib đã được chứng minh là không ảnh hưởng tới dược động học của paclitaxel - cơ chất CYP3A4/2C8 khi dùng đồng thời. Do đó, các tương tác đáng kể với độ thanh thải của các chất nền CYP3A4 khác khó xảy ra.

Sự ức chế glucuronid hóa có thể gây ra tương tác với các thuốc là cơ chất của UGT1A1 và hầu hết được loại bỏ bằng con đường này. Bệnh nhân có mức độ biểu hiện UGT1A1 thấp hoặc rối loạn glucuronid hóa di truyền (ví dụ: bệnh Gilbert) có thể biểu hiện nồng độ bilirubin trong huyết thanh tăng và phải được điều trị thận trọng.

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

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hoá của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hoá CYP3A4 (200mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị

Hướng dẫn sử dụng thuốc

erlotinib [AUC] tăng 86%) và C_{max} tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng Joceva cùng lúc với ciprofloxacin, thuốc ức chế cả hệ CYP3A4 lẫn CYP1A1, mức độ phân bố erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa (C_{max}) tăng lần lượt là 39% và 17%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng Joceva với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều Joceva khi ghi nhận có độc tính.

Các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 làm tăng chuyển hoá erlotinib và làm giảm nồng độ huyết tương erlotinib một cách đáng kể. Trong một nghiên cứu lâm sàng, dùng đồng thời erlotinib và rifampicin (600mg uống mỗi ngày trong 7 ngày), một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, làm giảm AUC trung vị của erlotinib 69%. Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg erlotinib làm AUC với erlotinib giảm còn 57.5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg erlotinib mà không dùng kèm rifampicin. Do đó nên tránh sử dụng đồng thời Joceva với các chất gây cảm ứng. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời Joceva với một thuốc cảm ứng mạnh của CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300mg trong khi theo dõi sát tính an toàn, và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn. Tránh tiếp xúc cũng có thể xảy ra với các chất cảm ứng khác ví dụ: phenytoin, carbamazepine, thuốc an thần hoặc St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*). Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp các thuốc này với erlotinib. Nếu có thể nên cân nhắc chế độ điều trị thay thế không dùng các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4.

Erlotinib và các thuốc kháng đông nhóm coumarin

Bệnh nhân sử dụng erlotinib đã được báo cáo về tình trạng tương tác với thuốc kháng đông nhóm coumarin trong đó có warfarin, dẫn đến tăng INR (International Normalized Ratio - tỉ lệ thời gian prothrombine của bệnh nhân trên thời gian prothrombin chứng được chuẩn hóa quốc tế) và biến cố chảy máu trong đó một số trường hợp dẫn đến tử vong. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng đông nhóm coumarin nên được theo dõi thường xuyên về bất kì sự thay đổi nào trên thời gian prothrombine hoặc INR.

Erlotinib và statins

Erlotinib dùng chung với nhóm Statin làm tăng nguy cơ hủy cơ bao gồm cả hủy cơ vân, đây là một biến cố hiếm gặp.

Erlotinib và người hút thuốc lá

Kết quả của một nghiên cứu tương tác dược động học cho thấy sự giảm AUC_{inf}, C_{max}, nồng độ huyết tương lần lượt 2,8; 1,5 và 9 lần vào lúc 24 giờ sau khi dùng erlotinib ở người hút thuốc lá khi so sánh với những người không hút thuốc. Vì thế, những bệnh nhân đang hút thuốc lá được khuyến khích nên dừng hút thuốc lá càng sớm càng tốt trước khi bắt đầu điều trị bằng erlotinib, vì nếu không thì nồng độ erlotinib trong huyết tương sẽ giảm. Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu CURRENTS, không có bằng chứng nào cho thấy lợi ích của liều erlotinib cao hơn 300mg khi so sánh với liều khuyến cáo 150mg ở những người đang hút thuốc. Dữ liệu an toàn có thể so sánh giữa 300mg và 150mg; tuy nhiên, có sự gia tăng về số lượng tỷ lệ phát ban, bệnh phổi kẽ và tiêu chảy ở những bệnh nhân dùng liều erlotinib cao hơn.

Erlotinib và thuốc ức chế p-glycoprotein

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH

Độ hòa tan của erlotinib giảm khi pH lớn hơn 5. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hóa trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời erlotinib với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời erlotinib với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H₂, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Joceva nếu có thể. Tăng liều erlotinib khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi erlotinib được dùng một cách so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và C_{max} chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một chất đối kháng thụ thể H₂ như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải uống Joceva ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H₂.

Erlotinib và Gemcitabine

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

Erlotinib và Carboplatin/Paclitaxel

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

Erlotinib và Capecitabine

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

Erlotinib và các chất ức chế proteasome

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

*** Các thử nghiệm lâm sàng**

Đánh giá tính an toàn của erlotinib dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg erlotinib đơn trị liệu, và hơn 300 bệnh nhân được điều trị erlotinib 100 mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabin.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (erlotinib đơn trị liệu)

Điều trị bước một ở bệnh nhân có đột biến EGFR:

Trong một nghiên cứu giai đoạn III ngẫu nhiên, nhãn mở, ML20650 được tiến hành trên 154 bệnh nhân, tính an toàn của erlotinib trong điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có đột biến hoạt hóa EGFR đã được đánh giá trên 75 bệnh nhân.

Các ADR thường gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu ML20650 là phát ban và tiêu chảy, hầu hết ở mức độ 1/2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Thông tin đầy đủ về cấp độ và tỷ lệ mắc phát ban và tiêu chảy cho tất cả các nghiên cứu lâm sàng có trong phần "Mô tả các tác dụng không mong muốn đã được chọn" bên dưới.

Điều trị duy trì

Trong hai nghiên cứu Giai đoạn III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược khác là BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO); erlotinib được dùng để duy trì sau khi điều trị hóa trị liệu bước một. Các nghiên cứu này được tiến hành trên tổng số 1532 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau khi điều trị hóa trị liệu tuyến đầu dựa trên platinum chuẩn.

Các ADR thường gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong các nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban và tiêu chảy.

Điều trị bước hai hoặc các bước tiếp theo

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi (BR.21; erlotinib được dùng như điều trị bước hai, phát ban và tiêu chảy là các tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) được báo cáo phổ biến nhất. Hầu hết đều ở mức độ 1/2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Thời gian trung bình để phát ban là 8 ngày và thời gian trung bình để phát ban là 12 ngày.

Ung thư tuyến tụy (Erlotinib dùng đồng thời với gemcitabine)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong nghiên cứu quan trọng PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tuyến tụy dùng erlotinib 100 mg cộng với gemcitabine là mệt mỏi, phát ban và tiêu chảy. Thời gian trung bình để phát ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày.

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn theo bảng

Tỷ lệ ADR từ các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mãi được báo cáo với erlotinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong Bảng 1. Các phản ứng có hại của thuốc được liệt kê theo nhóm cơ quan hệ thống MedDRA. Loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng có hại của thuốc dựa trên quy ước sau: rất thường gặp ($> 1/10$); thường gặp ($> 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($> 1/1000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($> 1/10\,000$, $< 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10\,000$); chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

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

Bảng 1: Tóm tắt các ADR từ các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi theo từng loại tần suất

Nhiễm trùng và nhiễm khuẩn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rất thường gặp	Nhiễm trùng
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Chán ăn, giảm cân
Rối loạn tâm thần	
Rất thường gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Bệnh thần kinh, đau đầu
Rối loạn mắt	
Rất thường gặp	Viêm giác mạc khô
Thường gặp	Viêm giác mạc, viêm kết mạc
Ít gặp	Thay đổi lông mi*
Rất hiếm gặp	Thủng giác mạc, loét giác mạc, viêm màng bồ đào
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất thường gặp	Khó thở, ho
Thường gặp	Chảy máu cam
Ít gặp	Bệnh phổi kẽ*
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Rất thường gặp	Tiêu chảy*, buồn nôn, nôn, viêm miệng, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi
Thường gặp	Chảy máu dạ dày-ruột*
Ít gặp	Thủng dạ dày-ruột*
Hiếm gặp	Viêm ruột do khí
Rối loạn gan mật	
Rất thường gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường*
Hiếm gặp	Suy gan*, viêm gan
Chưa biết	Viêm gan cấp
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất thường gặp	Phát ban*, ngứa
Thường gặp	Rụng tóc, da khô, viêm quanh móng, viêm nang lông, mụn trứng cá/viêm da dạng mụn trứng cá, da vết nứt
Ít gặp	Rậm lông, thay đổi lông mày, móng tay giòn và lỏng, phản ứng da nhẹ như tăng sắc tố
Hiếm gặp	Hội chứng đỏ da lòng bàn tay bàn chân
Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc*
Rối loạn thận và tiết niệu	
Rất thường gặp	Suy thận
Ít gặp	Viêm thận, protein niệu
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	
Rất thường gặp	Mệt mỏi, sốt, rét run

* Xem thêm ở mục “Các tác dụng mong muốn được lựa chọn”

Các tác dụng mong muốn được lựa chọn

Phát ban

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Phát ban bao gồm viêm da dạng mụn trứng cá. Nhìn chung, phát ban biểu hiện dưới dạng phát ban đỏ và mụn mủ nhẹ hoặc trung bình, có thể xảy ra hoặc trở nên trầm trọng hơn ở những vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Đối với những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, quần áo bảo hộ và/hoặc sử dụng kem chống nắng (ví dụ: có chứa khoáng chất) có thể được khuyến cáo.

Tiêu chảy

Tiêu chảy có thể dẫn đến mất nước, hạ kali máu và suy thận. Nó bao gồm từ vong.

Bảng 2: Tóm tắt về tỷ lệ mắc và mức độ phát ban và tiêu chảy được quan sát thấy trong mỗi nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu	Chỉ định	Phát ban (%)					Tiêu chảy (%)				
		Mức độ			Hành động đã thực hiện		Mức độ			Hành động đã thực hiện	
		Không	3	4	1	2	Không	3	4	1	2
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6	1	1	54
PA.3	Ung thư tuyến tụy	-	5		1	2	-	5	1	2	-

NSCLC: Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

¹ Ngừng sử dụng

² Điều chỉnh liều

Nhiễm trùng

Đây có thể là tình trạng nhiễm trùng nghiêm trọng có hoặc không kèm theo tình trạng giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm trùng huyết và viêm mô tế bào.

Thay đổi lông mi

Những thay đổi bao gồm lông mi mọc ngược, lông mi mọc quá mức và dày lên.

Bệnh phổi kẽ (ILD)

ILD bao gồm các trường hợp từ vong ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị NSCLC hoặc các khối u rắn tiến triển khác. Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân tại Nhật Bản

Chảy máu đường tiêu hóa (GI)

Chảy máu đường tiêu hóa bao gồm các trường hợp từ vong. Trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp có liên quan đến việc dùng đồng thời warfarin và một số trường hợp có liên quan đến việc dùng đồng thời NSAID. Các lỗ thủng đường tiêu hóa cũng bao gồm các trường hợp từ vong.

Xét nghiệm chức năng gan bất thường

Các bất thường bao gồm tăng alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] và bilirubin. Các trường hợp chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình, tạm thời hoặc liên quan đến di căn gan.

Suy gan

Bao gồm cả từ vong. Các yếu tố nguy cơ có thể bao gồm bệnh gan từ trước hoặc thuốc gây độc cho gan dùng đồng thời.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử biểu bì nhiễm độc

Bao gồm cả tử vong.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Liều đơn Joveva lên tới 1000mg ở những đối tượng khoẻ mạnh và lên tới 1600mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200mg ở những đối tượng khoẻ mạnh bị dung nạp kém chỉ sau một vài ngày dùng. Dựa vào các số liệu từ những nghiên cứu này, các tác dụng ngoại ý nặng như tiêu chảy, nổi ban, và tăng men transaminase gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo.

Cách xử trí

Trong trường hợp nghi ngờ có quá liều Joveva, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng ung thư

Mã ATC: L01XE03

* Cơ chế tác dụng

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

* Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

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

Điều trị bước một cho bệnh nhân có EGFR đột biến hoạt hóa

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị bước một cho bệnh nhân NSCLC có EGFR đột biến hoạt hóa đã được chứng minh trong một thử nghiệm giai đoạn III ngẫu nhiên nhãn mờ (ML20650 EURTAC). Nghiên cứu này được tiến hành trên các bệnh nhân da trắng NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB và IV) chưa được điều trị hóa trị hoặc các liệu pháp chống khối u hệ thống trước đó và có biểu hiện đột biến EGFR phân tyrosin kinase (đột biến điểm theo kiểu mất đoạn đoạn tại exon 19 hoặc thay thế tại exon 21). Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150mg hoặc hóa trị 2 thuốc có platinum. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), phân tích tạm thời trước thử nghiệm đã được tiến hành (n=153, tỷ số nguy cơ (HR) = 0,42, KTC 95%, 0,27 đến 0,64; p<0,0001 cho nhóm Tarceva (n=77) so với nhóm hóa trị (n=76)). Kết quả cho thấy giảm 58% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong. Ghi nhận nhóm Tarceva so với nhóm hóa trị, trung vị PFS tương ứng là 9,4 và 5,2 tháng, tỷ lệ đáp ứng (ORR) là 54,5% và 10,5%. Kết quả PFS đã được xác nhận bởi một kiểm tra độc lập với trung vị PFS là 10,4 tháng cho nhóm Tarceva so với 5,4 tháng của nhóm hóa trị (HR=0,47, KTC 95%, 0,27 đến 0,78; p=0,003). Dữ liệu thời gian sống chung là chưa đầy đủ khi tiến hành phân tích tạm thời (HR = 0,80, KTC 95%, 0,47 đến 1,37, p = 0,4170).

Trong một phân tích cập nhật khi 62% số bệnh nhân đã có dữ liệu về OS, tỷ suất nguy cơ tử vong là 0,93 (95 % CI, 0,64 đến 1,36, p=0,7149). Một tỷ lệ lớn bệnh nhân chuyển nhóm điều trị đã được quan sát thấy, có 82% số bệnh nhân trong nhóm sử dụng hóa trị đã dùng một chất ức chế men EGFR tyrosine kinase và chỉ trừ 2 bệnh nhân là sau đó không sử dụng Tarceva. Trong phân tích cập nhật, kết quả về PFS vẫn nhất quán với kết quả của phân tích

Hướng dẫn sử dụng thuốc

gian kỳ. Trung vị PFS được nghiên cứu viên lượng giá lần lượt là 10,4 và 5,1 tháng cho nhóm dùng Tarceva và hóa trị (HR = 0,34, 95 % CI, 0,23 đến 0,49, $p < 0,0001$).

• Thông tin thêm từ các dữ liệu đã được công bố

Một nghiên cứu tiền cứu tiến hành trên 113 bệnh nhân NSCLC tiến triển có đột biến EGFR phân TK được điều trị bước một với Tarceva, cho thấy trung vị PFS là 14 tháng (KTC 95%, 9,7 đến 18,3 tháng) và sống chung là 28,0 tháng (KTC 95%, 22,7 đến 33 tháng).

Một phân tích gộp của các dữ liệu đã công bố từ bệnh nhân NSCLC cho thấy rằng các bệnh nhân có khối u có các đột biến hoạt hóa EGFR và điều trị bước một với Tarceva ($n = 70$, 12,5 tháng, KTC 95%, 10,6-16,0) đã có trung vị PFS dài hơn so với những người tiếp nhận hóa trị ($n = 359$, 6,0 tháng, KTC 95%, 5,4-6,7).

Điều trị duy trì sau bước một

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị duy trì NSCLC đã được chứng minh trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có so sánh với giả dược (BO18192). Nghiên cứu này được tiến hành ở 889 bệnh nhân với NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này không bị tiến triển trong khi điều trị 4 chu kỳ hóa trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong tất cả các bệnh nhân và những bệnh nhân có bướu dương tính với xét nghiệm hoá mô miễn dịch EGFR. Các đặc điểm dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị.

Trong nghiên cứu BO18192 (SATURN) này, toàn bộ dân số nghiên cứu cho thấy là có lợi ích về kết cuộc chính là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) (HR= 0,71 $p < 0,0001$) và kết cuộc phụ là thời gian sống toàn bộ (HR = 0,81 $p = 0,0088$). Tuy nhiên, lợi ích lớn nhất được quan sát thấy trong một phân tích thăm dò xác định trước ở bệnh nhân có đột biến hoạt hóa EGFR ($n = 49$) là lợi ích đáng kể về PFS (HR = 0,10, 95% CI, 0,04-0,25; $p < 0,0001$) và về thời gian sống còn toàn bộ (HR = 0,83, 95% CI, 0,34-2,02). 67% bệnh nhân dùng giả dược trong phân nhóm có đột biến EGFR hoạt hóa được điều trị bước hai hoặc các bước tiếp theo với EGFR-TKIs. Ở những bệnh nhân có EGFR bình thường ($n = 388$), các chỉ số nguy cơ của PFS là 0,78 (95% CI, 0,63-0,96; $p = 0,0185$) và của sống còn toàn bộ là 0,77 (95% CI, 0,61 -0,97; $p = 0,0243$).

Nghiên cứu BO25460 (IUNO) được tiến hành ở 643 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có khối u không chứa một đột biến EGFR hoạt hóa

(xóa đoạn exon 19 hoặc đột biến exon 21 L858R) và bệnh không tiến triển sau 4

chu kỳ hóa trị có sử dụng dẫn chất có chứa platinum.

Mục tiêu của nghiên cứu này là so sánh sống còn toàn bộ của điều trị duy trì bước một với erlotinib so với erlotinib được dung tại thời điểm bệnh tiến triển. Nghiên cứu không đáp ứng tiêu chí chính của nó. sống còn toàn bộ của Tarceva trong điều trị duy trì bước một đã không vượt trội so với Tarceva trong điều trị bước hai ở các bệnh nhân có các khối u không chứa một đột biến EGFR hoạt hóa (HR= 1,02, 95% CI, 0,85 đến 1,22, $p=0,82$). Các tiêu chí phụ của PFS đã cho thấy không có sự khác biệt giữa Tarceva và giả dược trong điều trị duy trì (FIR = 0,94, 95% CI, 0,80 đến 1,11; $p = 0,48$).

Dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu BO25460 (IUNO), sử dụng Tarceva không được khuyến cáo cho điều trị duy trì bước một ở bệnh nhân không có đột biến hoạt hóa EGFR.

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). Nghiên cứu này được tiến hành ở 17 nước, ở 731 bệnh nhân bị NSCLC di căn hoặc tiến triển tại chỗ sau khi thất bại ít nhất một chế độ

Hướng dẫn sử dụng thuốc

điều trị bằng hoá trị liệu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng Tarceva 150mg hoặc uống giả được ngày một lần. Số liệu nghiên cứu bao gồm sống thêm toàn bộ, thời gian đến khi các triệu chứng có liên quan đến ung thư phổi xấu đi (ho, khó thở và đau), tỉ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, và độ an toàn. Kết cuộc chính là sống thêm.

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

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

Tỉ lệ sống thêm được đánh giá ở dân số theo chủ định điều trị. Sống thêm toàn bộ trung vị được cải thiện 42,5% và là 6,7 tháng ở nhóm dùng Tarceva (KTC 95%, 5,5-7,8 tháng) so với 4,7 tháng ở nhóm dùng giả được (KTC 95%, 4,1 đến 6,3 tháng). Phân tích chính về sống thêm được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng như đã được báo cáo tại thời điểm chọn ngẫu nhiên (PS theo ECOG, đáp ứng tốt nhất với chế độ điều trị trước đó, số phác đồ điều trị trước đó, đã dùng platinum trước đó) và tình trạng HER1/EGFR. Trong phân tích chính này, tỉ số nguy hại hiệu chỉnh liên quan tử vong trong nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả được là 0,73 (KTC 95%, 0,60 đến 0,87) (p=0,001). Tỉ lệ bệnh nhân còn sống tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 31,2% và 21,5%.

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

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

Bảng 4 tóm tắt kết quả nghiên cứu, bao gồm sống thêm, thời gian đến khi các triệu chứng liên quan đến ung thư phổi xấu đi, và sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

Bảng 4: Hiệu quả của nghiên cứu BR.2.1

	Tarceva (N=488)	Giả được (N=243)	Giá trị p
Sống thêm trung vị Khoảng tin cậy 95%	6,7 tháng (5,5 đến 7,8)	4,7 tháng (4,1 đến 6,3)	
Sự khác biệt giữa các đường cong sống thêm			0,001

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Tỉ số nguy hại*, Tử vong (Erlotinib: Giả dược)	0,73		
Khoảng tin cậy 95% (tỉ số nguy cơ)	0,60 đến 0,87		
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng ho nặng lên***	28,1 tuần (16,1 đến 40,0)	15,7 tuần (9,3 đến 24,3)	0,041
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian đến khi khó thở nặng lên***	20,4 tuần (16,3 đến 28,3)	12,1 tuần (9,3 đến 20,9)	0,031**
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng đau nặng lên***	12,1 tuần (10,1 đến 14,1)	8,1 tuần (7,7 đến 12,3)	0,040**
Khoảng tin cậy 95%			
Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển	9,7 tuần (8,4 đến 12,4)	8,0 tuần (7,9 đến 8,0)	<0,001
Khoảng tin cậy 95%			

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

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

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

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

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

Tỉ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST trong nhóm dùng Tarceva là 8,9% (khoảng tin cậy 95%, 6,4 đến 12%). Thời gian đáp ứng trung vị là 34,3 tuần, trong khoảng từ 9,7 đến 57,6+ tuần. Hai trường hợp đáp ứng (khoảng tin cậy 95%, 0,9%, 0,1 đến 3,4) được báo cáo trong nhóm dùng giả dược. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 44% và 27,5% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm dùng giả dược ($p=0,004$).

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên pha III (MO22162, CURRENTS) so sánh hai liều Tarceva (300mg so với 150mg) ở những người đang hút thuốc (trung bình 38 gói/năm) bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn đang điều trị bước hai sau khi điều trị hóa trị thất bại, liều 300mg Tarceva được chứng minh không có lợi ích về thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) hơn liều khuyến cáo (tương ứng 7,00 tuần so với 6,86 tuần). Các bệnh nhân trong nghiên cứu này không được tuyển chọn dựa trên tình trạng đột biến EGFR.

Ung thư tụy (Tarceva được dùng đồng thời với gemcitabin)

Hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Đặc tính dân số ban đầu và đặc điểm bệnh của bệnh nhân là tương đương giữa hai nhóm điều trị, 100mg Tarceva phối hợp với gemcitabin hoặc giả dược phối hợp với gemcitabin, trừ tỉ lệ bệnh nhân nữ hơi nhiều hơn trong nhóm Tarceva (51%) so với nhóm giả dược (44%). Trung vị thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu tới khi chọn ngẫu nhiên là khoảng 1 tháng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có điểm hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo tiêu chí ECOG là 1, và 17% có điểm ECOG ban đầu là 2. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện ung thư tụy di căn ngay từ đầu khi vào nghiên cứu (77% trong nhóm dùng Tarceva, 76% trong nhóm dùng giả dược).

Sống thêm được đánh giá trong nhóm bệnh nhân theo chủ định điều trị ban đầu dựa trên số liệu theo dõi sống còn bao gồm 551 ca tử vong. Kết quả được trình bày cho nhóm dùng 100mg (504 ca tử vong). Tỉ số nguy hại về tử vong được điều chỉnh trong nhóm Tarceva so với nhóm giả dược là 0,82% (KTC 95%, 0,69 đến 0,98) (p=0,028). Tỉ lệ bệnh nhân sống 12 tháng là 23,8% trong nhóm dùng Tarceva so với 19,4% trong nhóm dùng giả dược. Trung vị thời gian sống thêm là 6,4 tháng trong nhóm Tarceva so với 6 tháng trong nhóm dùng giả dược.

Bảng 5 tóm tắt kết quả của nghiên cứu

Bảng 5: Kết quả nghiên cứu PA3

	Tarceva 100mg phối hợp gemcitabin (N = 261)	Giả dược phối hợp gemcitabin (N=260)	Giá trị p
Trung vị sống thêm	6,4 tháng	6 tháng	
Tỉ số nguy hại, tử vong (erlotinib: giả dược) (khoảng tin cậy 95%)	0,82 (0,69 đến 0,98)		p = 0,028
% bệnh nhân sống được 12 tháng	23,8	19,4	

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

Trung vị thời gian đáp ứng là 23,9 tuần, trong khoảng 3,71 đến 56+ tuần. Tỉ lệ đáp ứng khách quan (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) là 8,6% ở nhóm Tarceva và 7,9% ở

Hướng dẫn sử dụng thuốc

nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 59% và 49,4% cho nhóm Tarceva và nhóm chứng ($p=0,036$).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ trong máu:

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

* Hấp thu

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

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

* Phân bố

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

* Chuyển hoá

Erlotinib được chuyển hoá tại gan bởi các men cytochrome P450 tại gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hoá ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và CYP1B1 ở mô khối u có khả năng đóng góp vào thành thái chuyển hóa erlotinib. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hoá bởi men CYP3A4. Có ba con đường chuyển hoá chính được xác định: 1) sự khử O-methyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó được oxy hoá thành acid carboxylic; 2) oxy hoá một nửa acetylene sau đó thủy phân thành acid aryl carboxylic; và 3) sự hydroxyl hoá vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Những chất chuyển hoá chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các nghiệm pháp *in vitro* tiền lâm sàng và các mẫu mô *in vivo*. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ < 10% erlotinib và có dược động học tương tự như erlotinib.

* Thải trừ

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

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Độ thanh thải:

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

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

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

*** Dược động học ở những đối tượng đặc biệt**

Không có các nghiên cứu chuyên biệt cho trẻ em hoặc bệnh nhân lớn tuổi.

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

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

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

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

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C

Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng, xử lý và vứt bỏ

Việc xử lý các loại thuốc hết hạn/ không sử dụng

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Nên giảm thiểu thải bỏ dược phẩm ra môi trường. Không nên xử lý thuốc qua nước thải và cần tránh vứt bỏ qua con đường rác thải sinh hoạt. Sử dụng "hệ thống thu gom" đã được thiết lập, nếu có ở địa phương của bạn.

Tính tương kỵ: Không áp dụng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn dùng của thuốc

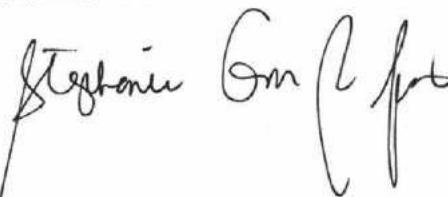
Không nên dùng Joceva sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Nhà sản xuất

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT: Jodas Expoim Pvt. Ltd

Plot No. 55, Phase III, Biotech Park, Karkapatla (V), Markook (M), Siddipet (D),
Telangana -502279, INDIA/Ấn Độ

BLISS PHARMA DISTRIBUTION AND
CONSULTANCY CORP.



STEPHANIE ANN R. FULE
PRESIDENT

