

4/99 (ĐĐ 3 năm)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 28, 3, 18

PRODUCT: TAGRISSO 80 MG
CARTON
Scale 70%



ASTRA ZENEC A
SINGAPORE PTE. LTD.
SINGAPORE
ASTRA ZENEC A
SINGAPORE PTE. LTD.
SINGAPORE



	Schwarz link No.: 551555-A02	Printable Colours: 	See Print:
	Date: 18-02-17		
	Key Component Code: P5067 J01		
	Branding Ref: AZC7141C		
	Packing Code: 7849		
	Description: Tagrisso 80mg Carton VN		
	Created By: AK		

AREA RESERVED FOR
VARIABLE DATA
2 LINES, 16 SIGNS/LINE

LOT, EXP
FOR POSITION ONLY

TEXT NOT ALLOWED IN THIS AREA

**PRODUCT: TAGRISSO 80 MG
BLISTER**



	Schawk Job No.: 564006-A01 Date: 04-03-17 Ops Component Code: P510235 Drawing Ref: AZBL9118D Packing Code: N/A Description: Tagrisso 80mg Foil Online VN Created By: MD	Printable Colours:  Black	Non Print:  Technical Info  Profile	



Body text size 6.0 pt	Smaller text size 4.08 pt
--------------------------	------------------------------

29594 K10K

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

TAGRISSE

Osimertinib

Viên nén bao phim

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc bán theo đơn.

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

TAGRISSE viên 40mg

Mỗi viên chứa 47,7 mg osimertinib mesylate tương đương với 40 mg osimertinib.

TAGRISSE viên 80 mg

Mỗi viên chứa 95,4 mg osimertinib mesylate tương đương với 80 mg osimertinib.

Tá dược:

Nhân viên: mannitol, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, sodium stearyl fumarate.

Lớp bao: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E 171), macrogol 3350, talc, oxide sắt vàng (E 172), oxide sắt đỏ (E 172), oxide sắt đen (E 172).

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim

TAGRISSE 40 mg

Viên màu be, hình tròn, đường kính 9 mm, hai mặt lõm, có khắc "AZ" và "40" ở một mặt và một mặt trơn.

TAGRISSE 80 mg

Viên màu be, hình bầu dục, kích thước 7,25 x 14,5 mm, hai mặt lõm, có khắc "AZ" và "80" ở một mặt và một mặt trơn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: TAGRISSE 40 mg, 80 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

TAGRISSE chứa hoạt chất osimertinib, thuộc nhóm thuốc chống ung thư loại ức chế protein kinase. TAGRISSE được dùng để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành bị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Thuốc được dùng khi:

- Kết quả kiểm tra dương tính với “đột biến T790M” – xem phần “Cách TAGRISSO hoạt động”.
- Bệnh ung thư của bệnh nhân tiến triển hoặc xấu đi dù đã được điều trị trước đó, có thể bao gồm thuốc hoạt động bằng cách ức chế ‘EGFR’ (thụ thể yếu tố phát triển biểu bì).

Cách hoạt động của TAGRISSO

- Có xét nghiệm cho thấy rằng bệnh ung thư của bệnh nhân liên quan đến một sự thay đổi đặc biệt trong gen EGFR gọi là ‘T790M.’ Đây gọi là đột biến T790M.
- Bởi vì đột biến T790M này mà các thuốc ức chế EGFR có thể sẽ không còn tác dụng nữa.
- TAGRISSO tác động lên T790M và có thể làm chậm hoặc ngăn cản bệnh ung thư phổi tiến triển. Thuốc cũng có thể giúp thu nhỏ khối u.

Hỏi ý kiến bác sỹ nếu có bất kỳ thắc mắc nào liên quan đến cách thuốc hoạt động hoặc tại sao kê đơn thuốc này cho bệnh nhân.

NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Cần dùng thuốc theo đúng hướng dẫn của bác sỹ và dược sỹ. Kiểm tra thông tin với bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn không hiểu rõ cách dùng.

Liều lượng

- Liều khuyến cáo là một viên 80 mg mỗi ngày
- Bác sỹ có thể giảm liều thuốc xuống còn một viên 40 mg một ngày nếu cần.

Cách dùng

- Uống nguyên viên với ít nước. Không được nghiền, bẻ hoặc nhai viên thuốc.
- Uống TAGRISSO vào cùng một thời điểm mỗi ngày.
- Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

Nếu bệnh nhân khó nuốt nguyên viên thuốc, có thể hòa tan thuốc vào trong nước bằng cách:

- Cho viên thuốc vào ly.
- Thêm 50 ml (khoảng 2/3 ly nước) nước không có ga – không dùng bất kỳ chất lỏng nào khác.
- Khuấy cho đến khi viên thuốc tan thành từng mảnh rất nhỏ – thuốc sẽ không tan hoàn toàn.
- Uống dung dịch này ngay lập tức.
- Để đảm bảo là bệnh nhân đã uống hết thuốc, tráng lại ly bằng 50 ml nước rồi uống tiếp.

KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

Không nên dùng TAGRISSO nếu:

- Bệnh nhân bị dị ứng (quá nhạy cảm) với osimertinib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc (được liệt kê trong phần ‘Thành phần và hàm lượng của thuốc’)
- Bệnh nhân đang dùng thuốc St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*).

Hỏi ý kiến bác sỹ, dược sỹ trước khi dùng TAGRISSO nếu bệnh nhân không chắc chắn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Giống như tất cả các loại thuốc, TAGRISSO có thể có những tác dụng không mong muốn, mặc dù không phải xảy ra ở tất cả mọi người.

Những tác dụng phụ nghiêm trọng

Thông báo cho bác sĩ ngay lập tức khi phát hiện những tác dụng phụ nghiêm trọng sau đây:

- Đột nhiên khó thở kèm ho hoặc sốt – có thể là dấu hiệu của viêm phổi (trạng thái này gọi là 'bệnh phổi mô kẽ') và có thể gây tử vong trong một số trường hợp. Bác sĩ có thể cho bệnh nhân ngưng dùng TAGRISSO nếu gặp tác dụng phụ này. Đây là tác dụng phụ thường gặp: có thể xảy ra đến 1/10 người.
- Nếu bệnh nhân thấy chảy nước mắt, nhạy cảm với ánh sáng, đau mắt, đỏ mắt hoặc thay đổi thị lực. Đây là tác dụng phụ ít gặp: có thể xảy ra đến 1/100 người.

Thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu phát hiện những tác dụng phụ nghiêm trọng như trên.

Những tác dụng phụ khác

Rất thường gặp (có thể xảy ra ở nhiều hơn 1/10 người)

- Tiêu chảy – có thể bị tiêu chảy rồi hết tiêu chảy trong quá trình điều trị. Thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân bị tiêu chảy mà không hết hoặc trở nên nghiêm trọng hơn.
- Vấn đề về da và móng – các dấu hiệu có thể bao gồm ngứa, da khô, nổi mẩn, ứng đỏ xung quanh móng tay. Triệu chứng này sẽ dễ xảy ra ở những phần da tiếp xúc ánh sáng mặt trời. Sử dụng các sản phẩm dưỡng ẩm trên da và móng sẽ giải quyết được các triệu chứng này. Thông báo cho bác sĩ nếu vấn đề về da và móng trở nặng hơn.
- Viêm dạ dày – viêm màng trong của miệng.
- Giảm số lượng tế bào bạch cầu trong máu (bạch cầu và bạch cầu trung tính).
- Giảm số lượng tiểu cầu trong máu.

Báo cáo tác dụng phụ

Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu bệnh nhân có bất kỳ tác dụng phụ nào.

Bao gồm cả những tác dụng phụ khác không được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng này. Báo cáo các tác dụng phụ góp phần cung cấp thêm thông tin về an toàn của thuốc.

NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bệnh nhân đang dùng, vừa mới dùng, hoặc có thể dùng bất kỳ các loại thuốc nào khác. Bao gồm cả thực phẩm chức năng và thuốc không kê đơn. TAGRISSO có thể ảnh hưởng đến cách hoạt động của các loại thuốc khác. Và các loại thuốc khác cũng có thể ảnh hưởng đến cách hoạt động của TAGRISSO.

CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC

Nếu quên uống một liều thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu thời gian uống liều kế tiếp ít hơn 12 giờ, ngưng uống liều đã quên. Sau đó uống liều kế tiếp như thường lệ.

CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO

- Để thuốc ở nơi tránh tầm mắt và tầm tay của trẻ em.
- Tuyệt đối không dùng thuốc sau ngày hết hạn được ghi trên vỉ và hộp carton.
- Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều TAGRISSO.
Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, nên ngưng TAGRISSO và bắt đầu điều trị triệu chứng.

CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO

Nếu uống thuốc quá liều, thông báo cho bác sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức.

NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ trước khi dùng TAGRISSO nếu:

- Bệnh nhân bị viêm phổi (được gọi là 'bệnh phổi mô kẽ').
- Bệnh nhân có vấn đề về tim –bác sĩ có thể sẽ theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.
- Bệnh nhân có tiền sử các bệnh về mắt.

Thông báo với bác sĩ, dược sĩ trước khi dùng thuốc nếu bạn đang gặp phải (hoặc bạn không chắc mình đang gặp) các tình huống kể trên.

Thông báo cho bác sĩ ngay lập tức khi đang dùng thuốc này nếu:

- Bệnh nhân đột nhiên khó thở kèm với ho và sốt. Xem 'Những tác dụng phụ nghiêm trọng' ở phần 'Tác dụng không mong muốn' để biết thêm chi tiết.

Trẻ em và thanh thiếu niên

TAGRISSO chưa được nghiên cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên. Không dùng thuốc này cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Thông báo cho bác sĩ trước khi dùng TAGRISSO nếu bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ loại thuốc nào dưới đây:

Các thuốc có thể làm giảm hiệu quả của TAGRISSO:

- Phenytoin, carbamazepin hoặc phenobarbital – dùng trong co giật hoặc cơn co giật.
- Rifabutin hoặc rifampicin – dùng trong bệnh lao (TB).
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – thực phẩm chức năng dùng trong trầm cảm.

TAGRISSO có thể ảnh hưởng đến tác động của các thuốc và/ hoặc làm tăng tác dụng phụ của những loại thuốc sau:

- Warfarin – dùng trong huyết khối.
- Phenytoin và S-mephenytoin – dùng trong co giật hoặc cơn co giật.
- Alfentanil, fentanyl và các thuốc giảm đau khác được dùng trong phẫu thuật.
- Rosuvastatin – dùng để hạ cholesterol.
- Thuốc tránh thai nội tiết đường uống – dùng để tránh thai.
- Bosentan – dùng trong cao huyết áp phổi.
- Efavirenz và etravirine – dùng trong HIV/AIDS.
- Modafinil – dùng trong rối loạn giấc ngủ.

Thông báo cho bác sĩ trước khi dùng TAGRISSO nếu bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ loại thuốc nào nêu trên. Bác sĩ sẽ trao đổi những hướng điều trị thích hợp với bệnh nhân.

Phụ nữ có thai – thông tin dành cho phụ nữ

- Nếu như bệnh nhân đang có thai, có thể có thai hoặc có kế hoạch mang thai, hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng thuốc. Nếu bệnh nhân mang thai trong khi đang điều trị, thông báo cho bác sĩ ngay lập tức. Bác sĩ sẽ quyết định bệnh nhân có nên tiếp tục sử dụng TAGRISSO hay không.
- Bệnh nhân không nên có thai khi đang sử dụng thuốc này. Nếu bệnh nhân có khả năng mang thai, phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả. Xem 'Biện pháp tránh thai – thông tin dành cho phụ nữ và đàn ông' bên dưới.
- Hỏi ý kiến bác sĩ nếu bệnh nhân có kế hoạch mang thai sau khi dùng liều thuốc cuối cùng. Vì một phần thuốc có thể còn tồn lại trong cơ thể, (xem lời khuyên ở phần biện pháp tránh thai dưới đây).

Phụ nữ có thai – thông tin dành cho nam giới

- Thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu vợ mang thai khi bệnh nhân đang dùng thuốc này.

Biện pháp tránh thai – thông tin dành cho phụ nữ và nam giới

Bệnh nhân phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị.

- TAGRISSO có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của các thuốc tránh thai nội tiết đường uống. Trao đổi với bác sĩ về biện pháp tránh thai thích hợp.
- TAGRISSO có thể đi vào tinh dịch. Do đó, việc người đàn ông sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả là rất quan trọng.

Bệnh nhân phải làm những điều này sau khi kết thúc điều trị bằng TAGRISSO:

- **Phụ nữ** – tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai trong vòng 2 tháng tiếp theo.
- **Nam giới** – tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai trong vòng 4 tháng tiếp theo.

Phụ nữ cho con bú

Không được cho con bú khi đang sử dụng thuốc này. Chưa rõ liệu có rủi ro nào sẽ xảy ra với trẻ hay không.

Lái xe và vận hành máy móc

TAGRISSO không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Nếu bệnh nhân ngưng dùng TAGRISSO

Không được ngưng dùng thuốc khi chưa có hướng dẫn của bác sĩ. Việc dùng thuốc mỗi ngày theo hướng dẫn của bác sĩ là rất quan trọng.

Nếu bệnh nhân có bất kỳ câu hỏi về sử dụng thuốc, hỏi ý kiến bác sĩ, dược sĩ.

KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SĨ, DƯỢC SĨ

Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu bệnh nhân có bất kỳ tác dụng phụ nào. Bao gồm cả những tác dụng phụ khác không được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng này.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, SE-151 85 Sodertälje, Thụy Điển.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
DD/MM/YYYY

Doc ID-XXX

© 2017 AstraZeneca.

tagrisso is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca 

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Rx Thuốc bán theo đơn

TAGRISSE

Osimertinib

Viên nén bao phim

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

TAGRISSE 40 mg

Mỗi viên chứa 47,7 mg osimertinib mesylate tương đương với 40 mg osimertinib.

TAGRISSE 80 mg

Mỗi viên chứa 95,4 mg osimertinib mesylate tương đương với 80 mg osimertinib.

Tá dược:

Nhân viên: mannitol, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, sodium stearyl fumarate.

Lớp bao: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E 171), macrogol 3350, talc, oxide sắt vàng (E 172), oxide sắt đỏ (E 172), oxide sắt đen (E 172).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

TAGRISSE 40 mg

Viên màu be, hình tròn, đường kính 9 mm, hai mặt lõm, có khắc "AZ" và "40" ở một mặt và một mặt trơn.

TAGRISSE 80 mg

Viên màu be, hình bầu dục, kích thước 7,25 x 14,5 mm, hai mặt lõm, có khắc "AZ" và "80" ở một mặt và một mặt trơn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: TAGRISSE 40 mg, 80 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực

Nhóm dược lý trị liệu: thuốc chống ung thư, chất ức chế protein kinase; mã ATC: L01XE35.

Cơ chế tác động

Osimertinib là chất ức chế Tyrosine Kinase (TKI). Đây là chất ức chế không thuận nghịch thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptors - EGFRs) có đột biến nhạy cảm (EGFRm) và đột biến T790M đề kháng với TKI.

Tác động về dược lực

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy osimertinib có tác động ức chế hiệu quả cao thụ thể EGFR bằng các bước điều trị các tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến T790M và đột biến EGFRm nhạy cảm trên lâm sàng (xét nghiệm phospho-EGFR cho thấy IC₅₀s rõ rệt từ 6 nM đến 54 nM). Điều này dẫn đến ức chế sự phát triển của tế bào trong khi cho thấy ít có tác động đáng kể trên EGFR của các tế bào không có đột biến (wild-type cell lines) (xét nghiệm phospho-EGFR cho thấy IC₅₀s rõ rệt từ 480 nM đến 1,8 μ M). Khi dùng osimertinib đường uống *in vivo* làm cho khối u co lại ở cả mẫu khối u ghép ngoại lai và biến đổi gen trên phổi chuột có tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFRm và T790M.

Điện sinh lý học trên tim

Khả năng kéo dài khoảng QTc khi dùng TAGRISSO đã được đánh giá trên 210 bệnh nhân đang dùng osimertinib 80 mg/ngày trong nghiên cứu AURA2. Các giá trị ECG đã được thu thập sau khi dùng 1 liều osimertinib và khi thuốc đã nồng độ hằng định để đánh giá tác động của osimertinib trên khoảng QTc. Phân tích dược động học dự đoán khả năng kéo dài khoảng QTc liên quan đến thuốc là 14 mili giây ở liều 80 mg với trị số giới hạn trên là 16 mili giây (độ tin cậy 90% CI).

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến T790M trước khi điều trị - nghiên cứu AURA3

Hiệu quả và tính an toàn của TAGRISSO trong việc điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hay di căn, có đột biến T790M khi bệnh tiến triển hoặc sau khi điều trị bằng EGFR TKI đã được chứng minh trong nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, nhãn mở, có đối chứng (AURA3). Tất cả bệnh nhân phải có đột biến EGFR T790M dương tính được xác định qua xét nghiệm đột biến EGFR cobas thực hiện tại phòng thí nghiệm chính trước khi đưa vào điều trị. Tình trạng đột biến T790M cũng được đánh giá qua việc tháo xoắn các DNA khối u trong tuần hoàn (ctDNA) lấy từ mẫu huyết tương trong khi sàng lọc. Mục tiêu chính đánh giá hiệu quả là thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) theo đánh giá của nghiên cứu viên. Các mục tiêu đo lường hiệu quả bổ sung bao gồm tỷ lệ đáp ứng khách quan (objective response rate - ORR), thời gian đáp ứng (DoR) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) theo đánh giá của nghiên cứu viên.

Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên ~~đang~~ thuốc theo tỷ lệ 2:1, tương ứng là dùng TAGRISSO (n=279) hoặc hóa trị bộ đôi có platinum (n=140). Việc dùng thuốc được phân ngẫu nhiên theo chủng tộc (châu Á và không phải châu Á). Bệnh nhân ở nhánh TAGRISSO dùng liều 80 mg uống một lần/ngày cho đến khi không dung nạp với điều trị, hoặc nghiên cứu viên xác định rằng các bệnh nhân không còn lợi ích lâm sàng. Hóa trị gồm pemetrexed 500 mg/m² với carboplatin AUC5 hoặc pemetrexed 500 mg/m² với cisplatin 75 mg/m² vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày cho đến 6 chu kỳ. Bệnh nhân không tiến triển bệnh sau bốn chu kỳ hóa trị liệu có platinum như trên có thể được điều trị duy trì bằng pemetrexed (pemetrexed 500 mg/m² vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày). Những bệnh nhân trong nhánh hóa trị có bệnh tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh (theo nghiên cứu viên và được xác định qua chẩn đoán hình ảnh độc lập) sẽ có cơ hội được bắt đầu điều trị bằng TAGRISSO.

Các đặc tính cơ bản về nhân trắc học và bệnh lý của dân số nghiên cứu là tuổi trung vị 62 tuổi, bệnh nhân ≥ 75 tuổi (15%), phụ nữ (64%), người da trắng (32%), chủng tộc Châu Á (65%), không hút thuốc (68%), 100% bệnh nhân có trị số thể trạng theo WHO là 0 hoặc 1. Có 54% bệnh nhân đã bị di căn tạng ngoài lồng ngực (extra-thoracic visceral metastases), trong đó có 34% bị di căn não (CNS metastases) (được xác định qua sang thương thần kinh trung ương ở mức cơ bản, tiền sử y khoa, và/hoặc phẫu thuật trước đó, và/hoặc xạ trị trước khi di căn não) và 23% di căn gan. Có 41% bệnh nhân bị di căn xương.

Nghiên cứu AURA3 cho thấy có cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về PFS trên nhánh bệnh nhân điều trị bằng TAGRISSO so với nhánh dùng hóa trị. Bảng 1 tóm tắt kết quả về hiệu quả của nghiên

cửu AURA3 theo đánh giá từ nghiên cứu viên và hình 1 trình bày đồ thị đường cong Kaplan-Meier đối với PFS. Dữ liệu sống còn toàn bộ chưa được hoàn thiện tại thời điểm phân tích OS ban đầu này.

Bảng 1. Kết quả điều trị từ nghiên cứu AURA3 theo đánh giá của nghiên cứu viên

Tham số hiệu lực	TAGRISO (N=279)	Hóa trị (N=140)
Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS)		
Số biến cố (% bệnh nhân có xảy ra biến cố)	140 (50)	110 (79)
Trung vị, Tháng (95% CI)	10,1 (8,3; 12)	4,4 (4,2; 5,6)
HR (95%CI); Trị số P	0,30 (0,23; 0,41); Trị số P <0,001	
Thời gian sống còn toàn bộ (OS)¹		
Số bệnh nhân tử vong (% bệnh nhân có xảy ra biến cố)	69 (24,7)	40 (28,6)
OS trung vị, Tháng (95% CI)	NC (20,5; NC)	NC (20,5; NC)
HR (95%CI); Trị số P	0,72 (0,48; 1,09); Trị số P = 0,121	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR)²		
Số bệnh nhân đáp ứng, Tỷ lệ đáp ứng (95% CI)	197 71% (65; 76)	44 31% (24; 40)
Tỷ số chênh Odds ratio (95% CI); Trị số P	5,4 (3,5; 8,5); Trị số P <0,001	
Thời gian đáp ứng (DoR)²		
Trung vị, Tháng (95% CI)	9,7 (8,3; 1,16)	4,1 (3,0; 5,6)

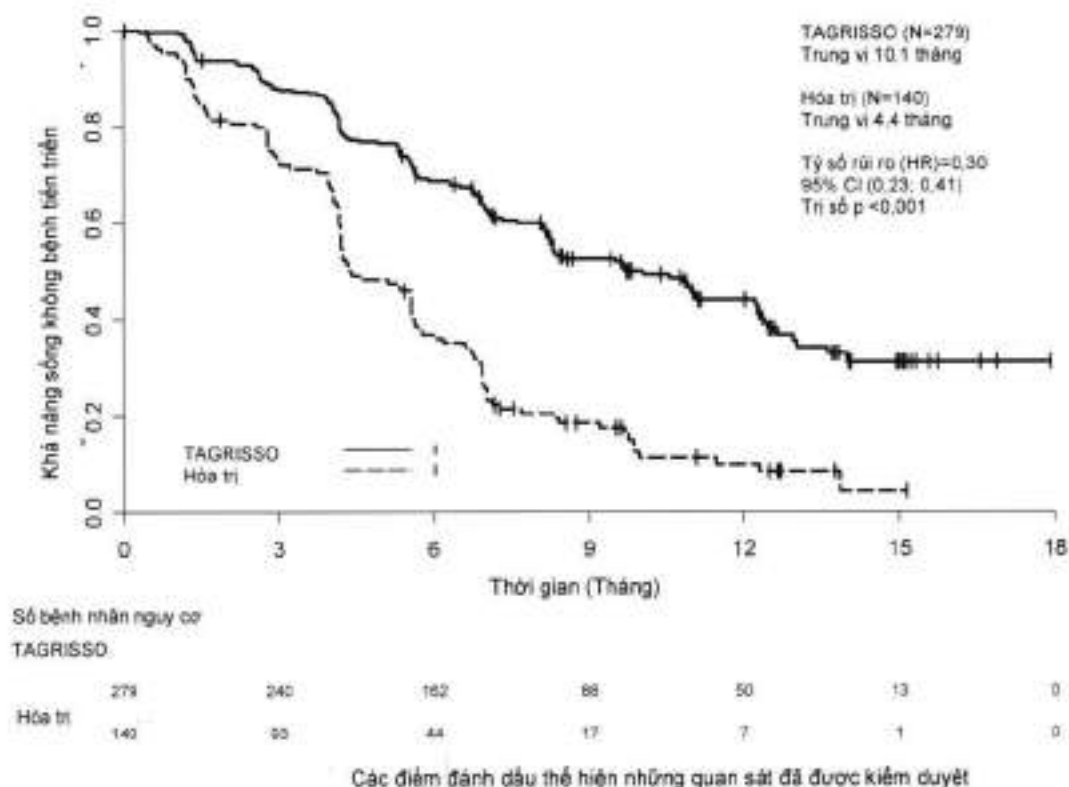
HR (Hazard Ratio) = tỷ số rủi ro; CI (confidence interval) = khoảng tin cậy; NC = chưa tính được.

Tất cả kết quả về hiệu quả điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST (tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên bước đặc – RECIST).

¹ Phân tích OS đầu tiên đã được thực hiện khoảng 4 tháng sau khi có phân tích ban đầu về PFS. Phân tích OS không được điều chỉnh theo khả năng gây nhiễu của nhóm bệnh nhân ở nhánh dùng hóa trị chuyển sang dùng osimertinib (có 94 [67%] bệnh nhân ở nhánh dùng hóa trị được điều trị bằng osimertinib sau đó).

² Kết quả ORR (Tỷ lệ đáp ứng khách quan) và DoR (Thời gian đáp ứng) được đánh giá theo nghiên cứu viên thì phù hợp với các ghi nhận qua Hội đồng độc lập thẩm định mù (BICR - Blinded Independent Central Review); ORR theo đánh giá của BICR tương ứng là 64,9% [95% CI: 59,0; 70,5] trên nhánh dùng osimertinib và 34,3 % [95% CI: 26,5; 42,8] trên nhánh hóa trị; DoR theo đánh giá của BICR là 11,2 tháng (95% CI: 8,3; NC) trên nhánh dùng osimertinib và 3,1 tháng (95% CI: 2,9; 4,3) trên nhánh hóa trị.

Hình 1. Đồ thị trình bày đường cong Kaplan-Meier đối với Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) được đánh giá theo nghiên cứu viên trong nghiên cứu AURA3



Phân tích độ nhạy đối với PFS được Hội đồng độc lập thẩm định mù (BICR) thực hiện đã cho thấy PFS đạt được trung vị là 11,0 tháng ở nhánh TAGRISSO so với 4,2 tháng ở nhánh hóa trị. Phân tích này cho thấy hiệu quả điều trị phù hợp với đánh giá của nghiên cứu viên (HR 0,28; 95% CI: 0,20; 0,38).

Cải thiện có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với PFS với tỷ số rủi ro HRs < 0,50 có lợi cho nhánh bệnh nhân dùng TAGRISSO so với nhánh hóa trị, ghi nhận này là nhất quán trong tất cả các phân nhóm xác định trước đã phân tích, bao gồm cả chủng tộc, tuổi tác, giới tính, tiền sử hút thuốc và đột biến EGFR (đột biến mất đoạn ở Exon 19 và đột biến điểm L858R).

Dữ liệu về hiệu quả trên bệnh nhân di căn não trong nghiên cứu AURA3

Bệnh nhân đủ điều kiện để được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu là bệnh nhân có di căn não ổn định, không triệu chứng, không được chỉ định dùng corticosteroids trong tối thiểu là 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị. Bảng 2 tóm tắt đánh giá của BICR về hiệu quả trên hệ thần kinh trung ương căn cứ theo tiêu chuẩn RECIST v1.1 trên 116 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 28%) đã xác định là di căn hệ thần kinh trung ương bằng phương tiện chẩn đoán hình ảnh sọ não tại thời điểm tham gia nghiên cứu trong tổng số 419 bệnh nhân.

Bảng 2. Hiệu quả trên hệ thần kinh trung ương theo BICR trên bệnh nhân di căn não xác định bằng phương tiện chẩn đoán hình ảnh sọ não trong nghiên cứu AURA3

Tham số hiệu lực	TAGRISO	Hóa trị
Tỷ lệ đáp ứng khách quan trên hệ thần kinh trung ương (CNS) ¹		
Tỷ lệ đáp ứng (ORR) trên CNS % (n/N) (95% CI)	70% (21/30) (51; 85)	31% (5/16) (11%; 59%)
Tỷ suất chênh (95% CI); Trị số P	5,1 (1,4; 21); 0,015	
Thời gian đáp ứng (DoR) trên CNS ²		
Trung vị, Tháng (95% CI)	8,9 (4,3; NC)	5,7 (NC; NC)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) trên CNS		
Số bệnh nhân đã được kiểm soát	87% (65/75)	68% (28/41)
Tỷ lệ kiểm soát bệnh trên CNS	(77; 93)	(52; 82)
Tỷ suất chênh (95% CI); Trị số P	3 (1,2; 7,9); 0,021	
Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trên CNS	N=75	N=41
Số biến cố (% bệnh nhân có xảy ra biến cố)	19 (25)	16 (39)
Trung vị, Tháng (95% CI)	11,7 (10; NC)	5,6 (4,2; 9,7)
HR (95% CI); Trị số P	0,32 (0,15; 0,69); 0,004	

¹ Tỷ lệ đáp ứng khách quan và Thời gian đáp ứng trên CNS được xác định bằng tiêu chuẩn RECIST v1.1 theo đánh giá của CNS BICR trên dân số có đáp ứng (các sang thương trên hệ thần kinh trung ương tại thời điểm tham gia nghiên cứu được đo lường theo BICR) n=30 ở nhánh TAGRISSO và n=16 ở nhánh hóa trị

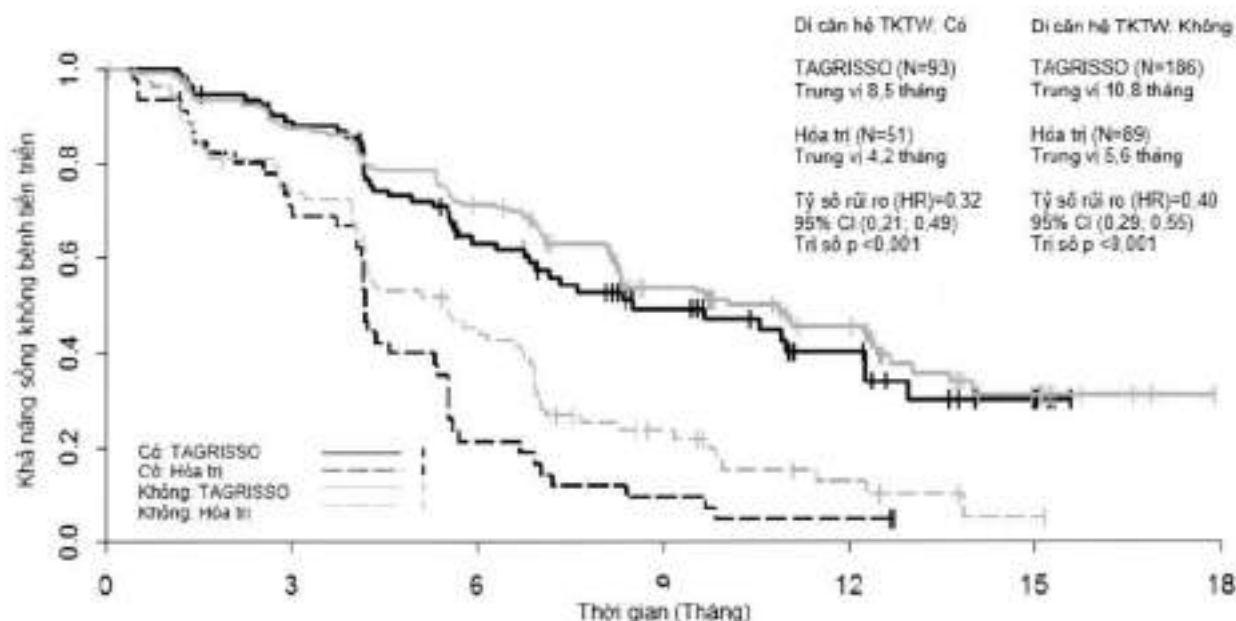
² Chỉ dựa trên số bệnh nhân có đáp ứng; DoR được định nghĩa là thời gian có đáp ứng đầu tiên được ghi nhận (đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần) cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong; DCR được định nghĩa là tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần), hoặc bệnh ổn định ≥ 6 tuần

³ Thời gian sống không bệnh tiến triển trên CNS được xác định bằng tiêu chuẩn RECIST v1.1 theo đánh giá của CNS BICR (RECIST v1.1 by CNS BICR) trong phân tích đầy đủ trên dân số (sang thương trên hệ thần kinh trung ương tại thời điểm tham gia nghiên cứu đo lường được hoặc không thể đo lường được theo BICR) n=75 ở nhánh TAGRISSO và n=41 ở nhánh hóa trị

Tỷ số rủi ro (HR) <1 có lợi cho TAGRISSO

AURA3 có định trước việc đánh giá PFS cho phân nhóm có di căn trên hệ thần kinh trung ương được xác định tại đầu vào của nghiên cứu, thể hiện ở Hình 2.

Hình 2. PFS toàn bộ đánh giá bởi nghiên cứu viên dựa trên tình trạng di căn CNS ở đầu vào nghiên cứu, đồ thị đường cong Kaplan-Meier (toàn bộ phân tích) trong nghiên cứu AURA3



AURA3 cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về PFS trên bệnh nhân dùng TAGRISSO so với bệnh nhân dùng hóa trị bất kể tình trạng di căn hệ thần kinh trung ương tại thời điểm tham gia nghiên cứu.

Kết quả do bệnh nhân ghi nhận

Các triệu chứng do bệnh nhân báo cáo (patient-reported symptoms) và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (health-related quality of life - HRQL) đã được thu thập qua thiết bị điện tử bằng cách sử dụng bảng câu hỏi EORTC QLQ-C30 và bảng câu hỏi chuyên biệt về ung thư phổi (EORTC QLQ-LC13). Bảng câu hỏi LC13 ban đầu được dùng một lần một tuần trong 6 tuần đầu tiên, sau đó mỗi 3 tuần trước và sau khi bệnh tiến triển. Bảng câu hỏi C30 được đánh giá mỗi 6 tuần trước và sau khi bệnh tiến triển.

Phân tích các triệu chứng ung thư phổi chính

TAGRISSO làm cải thiện các triệu chứng ung thư phổi do bệnh nhân báo cáo so với hóa trị qua sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi đáng kể so với ban đầu trên toàn bộ thời gian từ khi phân nhóm ngẫu nhiên cho đến 6 tháng đối với 5 triệu chứng chính được xác định trước (chán ăn, ho, đau ngực, khó thở và mệt mỏi) được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Đánh giá lặp lại mô hình hỗn hợp (Mixed Model Repeated Measures) – Các triệu chứng ung thư phổi chính – thay đổi đáng kể so với ban đầu ở nhánh dùng TAGRISSO so với nhánh hóa trị

	Chân ăn		Ho		Đau ngực		Khó thở		Mệt mỏi	
Nhánh điều trị	TAGRIS SO (279)	Hóa trị (140)	TAGRIS SO (279)	Hóa trị (140)	TAGRIS SO (279)	Hóa trị (140)	TAGRIS SO (279)	Hóa trị (140)	TAGRIS SO (279)	Hóa trị (140)
Số bệnh nhân (N)	239	97	228	113	228	113	228	113	239	97
Giá trị trung bình hiệu chỉnh	-5,51	2,73	-12,22	-6,69	-5,15	0,22	-5,61	1,48	-5,68	4,71
Sự khác biệt ước tính (95%CI)	-8,24 (-12,88; 3,60)		-5,53 (-8,89; -2,17)		-5,36 (-8,20; -2,53)		-7,09 (-9,86; -4,33)		-10,39 (-14,55; -6,23)	
Trị số p	p < 0,001		p = 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

Giá trị trung bình hiệu chỉnh và sự khác biệt ước tính được thu thập từ phép phân tích theo Đánh giá lặp lại mô hình hỗn hợp (Mixed Model Repeated Measures - MMRM). Mô hình này bao gồm bệnh nhân, điều trị, lần thăm khám, tương tác giữa điều trị theo số lần thăm khám, điểm số triệu chứng cơ bản, tương tác giữa số triệu chứng cơ bản theo số lần thăm khám và sử dụng ma trận phương sai không cấu trúc.

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQL) và phân tích cải thiện chức năng thể chất (physical functioning improvement analysis)

Bệnh nhân dùng TAGRISSO có cơ hội lớn hơn đáng kể đạt được sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng lớn hơn hoặc bằng 10 điểm về tình trạng sức khỏe toàn cầu và chức năng thể chất theo Bảng câu hỏi EORTC C30 so với hóa trị liệu trong thời gian nghiên cứu. Tỷ suất chênh (OR) của tình trạng sức khỏe toàn cầu là: 2,11 (95% CI 1,24; 3,67; p=0,007); Tỷ suất chênh (OR) của chức năng thể chất là: 2,79 (95% CI 1,50; 5,46; p=0,002).

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến T790M trước khi điều trị - trong nghiên cứu AURAex và AURA2

Các nghiên cứu lâm sàng 2 nhánh riêng lẻ, nhân mở gồm nghiên cứu đoàn hệ mở rộng pha 2 (AURAex (n=201)) và nghiên cứu pha 2 (AURA2 (n=210)) đã được thực hiện trên bệnh nhân ung thư phổi có đột biến EGFR T790M và bệnh tiến triển sau một hoặc nhiều liệu pháp điều trị toàn thân trước đây, kể cả liệu pháp EGFR TKI. Toàn bộ bệnh nhân được yêu cầu phải có đột biến EGFR T790M dương tính được xác định qua xét nghiệm đột biến EGFR đo bằng hệ thống cobas trong phòng xét nghiệm trung tâm trước khi đưa vào điều trị. Tình trạng đột biến T790M cũng được đánh giá bằng cách đánh giá hồi cứu ctDNA trích xuất từ mẫu huyết tương thu thập trong khi sàng lọc. Toàn bộ bệnh nhân được cho dùng TAGRISSO với liều 80 mg, 1 lần/ngày. Mục tiêu chính đánh giá hiệu quả của hai nghiên cứu này là tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective response rate – ORR) theo tiêu chuẩn RECIST v1.1 bởi BICR. Mục tiêu phụ đo lường hiệu quả bao gồm thời gian đáp ứng (Duration of Response - DoR) và thời gian sống không bệnh tiến triển (Progression-Free Survival - PFS).

Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu tổng thể (AURAex và AURA2) như sau: độ tuổi trung vị 63 năm, bệnh nhân ≥75 tuổi (13%), phụ nữ (68%), người da trắng (36%), châu Á (60%). Toàn bộ bệnh nhân đều được nhận ít nhất là điều trị bước 1 trước khi đưa vào nghiên cứu. Ba mươi một phần trăm (31%) (N=129) đã nhận điều trị bước 1 trước khi điều trị (bằng EGFR-TKI), 69% (N=282) đã nhận được điều trị bước 2 hoặc nhiều hơn. Bảy mươi hai phần trăm (72%) bệnh nhân là người không hút thuốc, 100% bệnh nhân có chỉ số thể trạng theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) là 0 hoặc 1. Năm mươi chín phần trăm (59%) bệnh nhân đã có di căn tạng ngoài lồng ngực, trong đó có 39% bệnh nhân bị

di căn trên hệ thần kinh trung ương (CNS) (được xác định bởi sang thương trên thần kinh trung ương so với trị số cơ bản, tiền sử y khoa, và/hoặc phẫu thuật trước đó và/hoặc xạ trị trước khi di căn CNS) và 29% có di căn gan. Bốn mươi bảy phần trăm (47%) bệnh nhân có bệnh di căn xương. Thời gian theo dõi trung vị đối với PFS là 12,6 tháng.

Trong 411 bệnh nhân có đột biến EGFR T790M dương tính trước khi điều trị, trị số ORR tổng quát theo đánh giá của BICR là 66% (95% CI: 61; 71). Ở bệnh nhân có đáp ứng đã được xác nhận bởi BICR, DOR trung vị là 12,5 tháng (95% CI: 11,1; NE). ORR theo BICR trong AURAex và AURA2 tương ứng là 62% (95% CI: 55; 68) và 70% (95% CI: 63; 77). PFS trung vị là 11,0 tháng; 95% CI (9,6; 12,4).

Tỷ lệ đáp ứng khách quan theo BICR đã được ghi nhận là trên 50% ở tất cả các phân nhóm phân tích được xác định trước, bao gồm các liệu pháp điều trị, chủng tộc, tuổi tác và khu vực.

Khi đánh giá đáp ứng trên toàn bộ dân số, 85% (223/262) được ghi nhận là có đáp ứng tại thời điểm rà soát đầu tiên (6 tuần); 94% (247/262) ghi nhận dữ liệu đáp ứng tại thời điểm rà soát thứ hai (12 tuần).

Dữ liệu hiệu quả trên bệnh nhân di căn CNS trong các nghiên cứu pha 2 (AURAex và AURA2)

Đánh giá của BICR về hiệu quả CNS theo tiêu chuẩn RECIST v 1.1 đã được thực hiện trong một phân nhóm gồm 50 bệnh nhân (trong tổng số 411 bệnh nhân) được xác định có di căn CNS đo được trên hình ảnh scan não. Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) trên CNS là 54% (27/50 bệnh nhân; 95% CI: 39,3; 68,2) được quan sát, trong đó có 12% đáp ứng hoàn toàn.

Các nghiên cứu lâm sàng đã không được tiến hành đối với bệnh nhân NSCLC có đột biến EGFR T790M ngay từ đầu (de novo EGFR T790M).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của TAGRISSO ở trẻ em và trẻ vị thành niên < 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Đặc tính dược động

Các tham số dược động học của osimertinib được xác lập trên người khỏe mạnh và bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Dựa trên phân tích về dược động học trong dân số nghiên cứu, độ thanh thải huyết tương biểu kiến của osimertinib là 14,2 L/h, thể tích phân bố biểu kiến là 997 L và thời gian bán thải pha cuối khoảng 48 giờ. AUC và C_{max} tăng tỷ lệ theo liều ở mức liều từ 20 đến 240 mg. Khi dùng osimertinib ngày 1 lần làm tăng tích lũy khoảng 3 lần với mức tiếp xúc hằng định đạt được sau 15 ngày dùng thuốc. Ở trạng thái hằng định, nồng độ thuốc trong huyết tương tuần hoàn duy trì một cách điển hình ở mức gấp 1,6 lần trong khoảng 24 giờ dùng thuốc.

Hấp thu

Sau khi dùng TAGRISSO đường uống, nồng độ đỉnh của osimertinib trong huyết tương đạt được ở khoảng thời gian t_{max} trung vị (min-max) là 6 giờ (3 – 24 giờ), với một vài đỉnh đã được ghi nhận trong 24 giờ đầu tiên trên một số bệnh nhân. Độ sinh khả dụng tuyệt đối của TAGRISSO chưa được xác định. Dựa trên một nghiên cứu dược động học lâm sàng trên bệnh nhân tại mức liều 80 mg, thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng osimertinib đến một mức độ có ý nghĩa lâm sàng. (AUC tăng 6% (90% CI -5, 19) và C_{max} giảm 7% (90% CI -19, 6)). Ở người tình nguyện khỏe mạnh dùng 1 viên 80 mg mà pH dạ dày đã được nâng lên do dùng liều omeprazole trong 5 ngày, nồng độ và thời gian tiếp xúc của osimertinib đã không bị ảnh hưởng (AUC và C_{max} tăng tương ứng là 7% và 2%) với 90% CI về tỷ lệ tiếp xúc nằm trong giới hạn 80-125%.

Phân bố

Thể tích phân bố trung vị ước tính trên dân số nghiên cứu của osimertinib ở trạng thái hằng định (V_{ss}/F) là 997 L cho thấy thuốc phân phối rộng rãi vào các mô. Không thể đo mức gắn kết protein trong huyết tương vì không ổn định, tuy nhiên theo các đặc tính lý hóa của osimertinib, mức gắn kết

với protein huyết tương có lẽ là rất cao. Osimertinib cũng đã được chứng tỏ gắn kết tương đương với protein huyết tương ở chuột và ở người, albumin huyết thanh của người và chuột và tế bào gan người.

Biến đổi sinh học

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy osimertinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP3A5. Quá trình chuyển hóa qua CYP3A4 có thể là đường chuyển hóa phụ. Đường chuyển hóa thay thế có thể tồn tại nhưng chưa được mô tả đầy đủ. Dựa trên các nghiên cứu trong ống nghiệm *in vitro*, 2 chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý (AZ7550 và AZ5104) sau đó đã được xác định trong huyết tương trong nghiên cứu tiền lâm sàng và ở người sau một liều uống với osimertinib; AZ7550 cho thấy được lực tương tự với TAGRISSO trong khi AZ5104 cho thấy hiệu quả mạnh hơn trên EGFR ở cả hai thể đột biến và không đột biến (type wide). Cả hai chất chuyển hóa xuất hiện từ từ trong huyết tương sau khi bệnh nhân uống TAGRISSO, với t_{max} bình quân (min-max) đối với các chất chuyển hóa AZ7550 và AZ5104 tương ứng là 24 giờ (4-72 giờ) và 24 giờ (6-72 giờ). Trong huyết tương người, osimertinib chiếm 0,8%, với 2 chất chuyển hóa phân bố là 0,08% và 0,07% tổng số phóng xạ với phần lớn các chất phóng xạ gắn kết tương đương với protein huyết tương. Việc tiếp xúc trung bình hình học của cả hai AZ5104 và AZ7550, dựa trên AUC, xấp xỉ 10% mức tiếp xúc của osimertinib khi ở trạng thái ổn định.

Đường chuyển hóa chính của osimertinib là qua oxy hóa và khử alkyl hóa. Có ít nhất 12 thành phần đã được quan sát thấy trong nước tiểu gộp và mẫu phân ở người với 5 thành phần chiếm > 1% liều mà trong đó osimertinib dạng không đổi, AZ5104 và AZ7550, chiếm khoảng 1,9; 6,6 và 2,7% liều trong khi sản phẩm cộng cysteinyl khép (M21) và một chất chuyển hóa chưa rõ (M25) chiếm tỷ lệ tương ứng là 1,5% và 1,9% liều.

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, osimertinib là một chất ức chế cạnh tranh của CYP 3A4/5 nhưng không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 và 2E1 ở các nồng độ có liên quan về mặt lâm sàng. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, osimertinib không phải là một chất ức chế UGT1A1 và UGT2B7 ở nồng độ lâm sàng có liên quan đến gan. UGT1A1 có thể gây ra ức chế trên ruột nhưng tác động lâm sàng chưa được biết.

Thải trừ

Sau khi uống một liều duy nhất 20 mg, 67,8% liều đã được phát hiện trong phân (1,2% ở dạng không đổi), trong khi 14,2% liều dùng (0,8% ở dạng không đổi) đã được tìm thấy trong nước tiểu sau 84 ngày kể từ ngày thu mẫu. Osimertinib không đổi chiếm khoảng 2% của quá trình thải trừ với 0,8% trong nước tiểu và 1,2% trong phân.

Tương tác với protein vận chuyển

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy osimertinib không phải là chất nền của OATP1B1 và OATP1B3. *In vitro*, osimertinib không ức chế OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 và MATE2K ở các nồng độ có liên quan về mặt lâm sàng. Tuy nhiên, không thể loại trừ tương tác với chất nền MATE1 và OCT2.

Tác động của osimertinib trên P-gp và BCRP

Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, osimertinib là một chất nền của P-glycoprotein và protein kháng ung thư vú (BCRP), nhưng có lẽ không gây tương tác thuốc trên lâm sàng với các thuốc khác do osimertinib tại các mức liều lâm sàng. Dựa trên dữ liệu *in vitro*, osimertinib là một chất ức chế BCRP và P-gp. Chưa nghiên cứu các tương tác điều biến qua men PXR khác với CYP3A4 (xem phần "Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác").

Trên các nhóm dân số đặc biệt

Trong một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu (n=1088), không xác định mối liên hệ có ý nghĩa lâm sàng giữa mức tiếp xúc ở trạng thái hằng định được dự đoán (AUC_{ss}) và tuổi tác của bệnh nhân (25-91 tuổi), giới tính (nữ 65%), chủng tộc (bao gồm da trắng, chủng tộc châu Á, Nhật Bản, Trung Quốc và bệnh nhân không phải da trắng và không thuộc chủng tộc châu Á) và tình trạng hút thuốc (người hiện tại hút thuốc n=27, người từng hút thuốc n=329). Phân tích PK trên dân số

nghiên cứu cho thấy trọng lượng cơ thể là một biến độc lập (covariate) đáng kể với AUC_{ss} osimertinib dự kiến theo trọng lượng cơ thể từ 89 kg đến 43 kg (điểm phân vị (quantiles) 95% đến 5%) đã thay đổi ít hơn 20% khi so sánh với các AUC_{ss} theo trọng lượng cơ thể trung vị là 60 kg. Xem xét các điểm từ nhỏ nhất đến cao nhất của trọng lượng cơ thể (từ <43 kg đến >89 kg), tỷ lệ chất chuyển hóa AZ5104 dao động từ 11,8% xuống còn 9,6% trong khi đối với AZ7550, tỷ lệ này dao động tương ứng từ 12,8% xuống còn 8,1%. Dựa trên một phân tích PK dân số, albumin huyết thanh được xác định là một biến độc lập (covariate) đáng kể với AUC_{ss} osimertinib dự kiến thay đổi từ -15% đến +30% theo mức albumin tương ứng từ 29 đến 46 g/l (điểm phân vị (quantiles) 95% đến 5%) khi so sánh với AUC_{ss} ở mức albumin trung vị căn bản 39 g/l. Những thay đổi về mức tiếp xúc này do trọng lượng cơ thể hoặc sự khác biệt albumin cơ bản không được xem là có liên quan về lâm sàng.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Osimertinib được thải trừ chủ yếu qua gan, và do đó, bệnh nhân suy gan có thể tăng mức tiếp xúc. Chưa được tiến hành thử nghiệm dược động học trên người suy gan. Dựa trên phân tích PK dân số, không có mối quan hệ giữa các dấu chỉ của chức năng gan (ALT, AST, bilirubin) và mức tiếp xúc osimertinib. Các dấu chỉ của chức năng gan (albumin huyết thanh) cho thấy có tác động trên dược động học của osimertinib. Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện đã loại trừ bệnh nhân có AST hoặc ALT >2,5 lần giới hạn trên của bình thường (ULN), hoặc nếu do bệnh ác tính tiềm ẩn, đã loại trừ bệnh nhân có AST hoặc ALT >5,0x ULN hoặc với bilirubin toàn phần >1,5x ULN. Dựa trên phân tích dược động học của 104 bệnh nhân suy gan nhẹ, 8 bệnh nhân suy gan trung bình và 972 bệnh nhân có chức năng gan bình thường, mức osimertinib là tương tự nhau. Có ít dữ liệu có sẵn trên bệnh nhân suy gan nặng (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Chưa tiến hành nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân suy thận. Dựa trên phân tích dược động học dân số của 471 bệnh nhân suy thận nhẹ (CLCr 60 đến < 90 ml/phút), 208 bệnh nhân suy thận vừa (CLCr 30 đến < 60 ml/phút), 5 bệnh nhân suy thận nặng (CLCr 15 đến < 30 ml/phút) và 402 bệnh nhân có chức năng thận bình thường (lớn hơn hoặc bằng 90 ml/phút), mức tiếp xúc osimertinib là tương tự nhau. Tình trạng suy thận nặng có thể ảnh hưởng đến thải trừ các thuốc thải trừ qua đường thận. Các thử nghiệm lâm sàng này không bao gồm bệnh nhân có CLCr < 15 ml/phút.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

TAGRISSO được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành ung thư phổi loại không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến (EGFR) T790M dương tính.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị bằng TAGRISSO nên được bắt đầu với bác sĩ có kinh nghiệm trong trị liệu kháng ung thư.

Khi xem xét dùng TAGRISSO trong điều trị ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn, cần thiết phải xác định tình trạng đột biến EGFR T790M bằng phương pháp xét nghiệm đã được công nhận (xem phần "Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Liều lượng

Liều khuyến cáo là 80 mg osimertinib, 1 lần/ngày cho đến khi bệnh tiến triển trở lại hoặc xuất hiện độc tính phản ứng ngoại ý không thể chấp nhận.

Nếu quên 1 liều TAGRISSO, nên uống thuốc ngay trừ phi liều kế tiếp sẽ được dùng trong vòng 12 giờ.

TAGRISSO có thể uống kèm hoặc không kèm thức ăn tại cùng một thời điểm mỗi ngày.

Điều chỉnh liều

Có thể cần ngưng liều và/hoặc điều chỉnh liều dựa trên mức độ an toàn và dung nạp của mỗi cá nhân. Nếu cần giảm liều, nên giảm xuống liều 40 mg, 1 lần/ngày.

Hướng dẫn giảm liều khi gặp độc tính phản ứng ngoại ý được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Thông tin khuyến cáo điều chỉnh liều TAGRISSO

Cơ quan đích	Phản ứng ngoại ý ^a	Chỉnh liều
Phổi	Bệnh phổi mô kẽ (ILD)/Viêm phổi	Ngưng vĩnh viễn TAGRISSO
Tim	Khoảng QTc lớn hơn 500 mili giây trên tối thiểu 2 lần đo ECGs riêng biệt	Ngưng dùng TAGRISSO cho đến khi khoảng QTc nhỏ hơn 481 mili giây hoặc hồi phục về mức cơ bản nếu mức cơ bản QTc lớn hơn hoặc bằng 481 mili giây, sau đó khởi đầu lại với liều giảm (40 mg)
	Khoảng QTc kéo dài kèm dấu hiệu/triệu chứng loạn nhịp trầm trọng	Ngưng vĩnh viễn TAGRISSO
Khác	Phản ứng ngoại ý cấp độ 3 hoặc lớn hơn	Ngưng dùng TAGRISSO cho đến 3 tuần
	Nếu phản ứng ngoại ý cấp độ 3 hoặc lớn hơn được cải thiện xuống cấp độ 0-2 sau khi ngưng dùng TAGRISSO cho đến 3 tuần	Có thể khởi đầu lại TAGRISSO với cùng liều (80 mg) hoặc liều giảm (40 mg)
	Nếu phản ứng ngoại ý cấp độ 3 hoặc lớn hơn không được cải thiện xuống cấp độ 0-2 sau khi ngưng dùng TAGRISSO cho đến 3 tuần	Ngưng vĩnh viễn TAGRISSO

^a Ghi chú: cấp độ phản ứng ngoại ý trên lâm sàng dựa trên Tiêu chuẩn Đánh giá các biến cố bất lợi (CTCAE) phiên bản 4,0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI).

ECGs: điện tâm đồ; QTc: khoảng QT điều chỉnh trên nhịp tim

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Không cần chỉnh liều do tuổi, cân nặng, giới tính, chủng tộc hoặc tình trạng hút thuốc của bệnh nhân (xem phần "Đặc tính dược động").

Bệnh nhân suy gan

Không có các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá đặc biệt tác động của tình trạng suy gan trên dược động học của osimertinib. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (tổng bilirubin $\leq$ giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và men aspartate aminotransferase (AST) $>$ ULN hoặc tổng bilirubin $>1,0$ đến $1,5 \times$ ULN và xuất hiện AST) hoặc ở bệnh nhân suy gan trung bình (tổng bilirubin từ $1,5$ đến 3 lần ULN và có xuất hiện AST). Tuy nhiên thận trọng khi dùng TAGRISSO cho các bệnh nhân này. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập trên bệnh nhân suy gan nặng. Cho đến khi có dữ liệu mới, không khuyến cáo dùng trên bệnh nhân suy gan nặng (xem phần "Đặc tính dược động").

Bệnh nhân suy thận

Không có các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để đánh giá đặc biệt tác động của tình trạng suy thận trên dược động học của osimertinib. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Ít dữ liệu có sẵn trên bệnh nhân suy thận nặng. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối [độ thanh thải creatinin (CL_{cr}) <15 mL/phút được tính theo công thức Cockcroft and Gault] hoặc đang lọc máu. Nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận nặng và bệnh thận giai đoạn cuối (xem phần "Đặc tính dược động").

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của TAGRISSO ở trẻ em và trẻ vị thành niên <18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Nuốt nguyên viên với nước và không được nghiền, bẻ hoặc nhai.

Trường hợp bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể phân tán viên thuốc trong 50 ml nước không chứa carbonate. Thả nguyên viên thuốc vào nước, không được nghiền, khuấy đều cho đến khi thuốc phân tán và uống dịch thuốc ngay lập tức. Nên dùng thêm nửa ly nước tráng ly để đảm bảo không còn cặn thuốc và uống ngay. Không dùng thêm bất kỳ chất lỏng nào khác.

Nếu cần dùng qua đường ống thông dạ dày, nên theo quy trình như trên nhưng lượng nước dùng sẽ là 15 ml ở lần pha đầu và 15 ml khi tráng cặn. Tổng hợp 30 ml chất lỏng sẽ được dùng theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống thông dạ dày với lượng nước tráng ống thông (water flushes). Nên dùng dịch phân tán và tráng cặn trong vòng 30 phút kể từ khi thuốc được pha vào nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào liệt kê tại phần "Tá dược".

Thuốc St. John's Wort không nên dùng chung với TAGRISSO (xem phần "Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác").

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Thận trọng

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR T790M

Khi xem xét dùng TAGRISSO để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn, việc xác định tình trạng đột biến EGFR T790M là rất quan trọng. Nên thực hiện một xét nghiệm đã được công nhận bằng cách sử dụng mẫu DNA khối u lấy từ mẫu mô hoặc mẫu DNA khối u trong hệ tuần hoàn (ctDNA) thu thập từ mẫu huyết tương.

Chỉ dùng các phương pháp xét nghiệm có độ tái lập, độ tin cậy, độ nhạy cùng với các chương trình tiện ích (utility) đã được kiểm chứng để xác định tình trạng đột biến T790M của mẫu DNA khối u (từ mẫu mô hoặc mẫu huyết tương).

Việc xác định tình trạng dương tính của đột biến T790M sử dụng xét nghiệm trên mẫu mô hoặc mẫu huyết tương sẽ cho biết có đủ điều kiện điều trị với TAGRISSO. Tuy nhiên, nếu sử dụng xét nghiệm mẫu DNA khối u trong hệ tuần hoàn dựa trên mẫu huyết tương và có kết quả âm tính, khuyến cáo nên theo dõi tiếp bằng xét nghiệm từ mẫu mô nếu có thể vì có khả năng xét nghiệm mẫu huyết tương cho kết quả âm tính giả.

Bệnh phổi mô kẽ (ILD)

Bệnh phổi mô kẽ (ILD) trầm trọng/đe dọa đến tính mạng/gây tử vong hoặc phản ứng ngoại ý giống ILD (như viêm phổi) đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng TAGRISSO trong các nghiên cứu lâm sàng. Hầu hết các trường hợp được cải thiện hoặc biến mất khi ngưng điều trị. Bệnh nhân có tiền sử ILD trước đây, đã dùng thuốc gây ILD, viêm phổi do xạ trị mà yêu cầu dùng steroid hoặc có bất kỳ bằng chứng ILD tiến triển trên lâm sàng đã được loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng này (xem phần "Phản ứng có hại của thuốc").

Đã ghi nhận bệnh phổi mô kẽ (ILD) hoặc phản ứng ngoại ý giống ILD (như viêm phổi) ở 3,5% bệnh nhân và tử vong ở 0,6% trên tổng số 833 bệnh nhân dùng TAGRISSO trong các nghiên cứu AURA. Tần suất xảy ra ILD là 8,2% ở bệnh nhân là người Nhật Bản, 1,9% ở bệnh nhân Châu Á và 2,9% ở nhóm bệnh nhân không thuộc chủng tộc Châu Á (xem phần "Phản ứng có hại của thuốc").

Cần đánh giá thận trọng để loại trừ ILD đối với tất cả bệnh nhân khởi phát cấp tính triệu chứng đường hô hấp (khó thở, ho, sốt) và/hoặc các triệu chứng này trở nên nặng hơn không giải thích được. Nên

ngưng điều trị bằng thuốc này trong khi đang kiểm tra các triệu chứng trên. Nếu đã chẩn đoán là ILD, nên ngưng vĩnh viễn TAGRISSO và bắt đầu các liệu pháp điều trị cần thiết.

Kéo dài khoảng QTc

Khoảng QTc kéo dài xuất hiện trên bệnh nhân dùng TAGRISSO và có thể dẫn đến tăng nguy cơ nhịp nhanh thất (như xoắn đỉnh) hoặc tử vong đột ngột. Không có biến cố loạn nhịp nào được ghi nhận trong các nghiên cứu AURAex or AURA2 (xem phần "*Phản ứng có hại của thuốc*"). Bệnh nhân có bất thường về nhịp và dẫn truyền nặng trên lâm sàng khi đo điện tâm đồ lúc nghỉ (ECG) (như là khoảng QTc lớn hơn 470 ms) đã được loại trừ trong các nghiên cứu này (xem phần "*Phản ứng có hại của thuốc*").

Khi có thể, nên tránh dùng osimertinib trên bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh. Nên theo dõi định kỳ điện tâm đồ (ECGs) và chất điện giải trên bệnh nhân suy tim sung huyết, rối loạn điện giải hoặc ở bệnh nhân đang dùng thuốc đã biết làm kéo dài khoảng QTc. Nên ngưng điều trị ở bệnh nhân có khoảng QTc lớn hơn 500 mili giây được ghi nhận trên ít nhất 2 lần đo điện tâm đồ tách biệt cho đến khi khoảng QTc nhỏ hơn 481 mili giây hoặc phục hồi về trị số căn bản nếu khoảng QTc lớn hơn hoặc bằng 481 mili giây, sau đó có thể dùng lại TAGRISSO ở mức liều giảm như trình bày tại Bảng 4. Nên ngưng osimertinib vĩnh viễn ở bệnh nhân có khoảng QTc kéo dài đi kèm với các biến cố sau: xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất đa dạng, có dấu hiệu/ triệu chứng loạn nhịp trầm trọng.

Thay đổi tính co thắt cơ tim

Trong các nghiên cứu lâm sàng, phân suất tống máu thất trái (Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF) giảm $\geq 10\%$ và một sự sụt giảm $< 50\%$ đã xảy ra trong 4,0% (26/655) bệnh nhân dùng TAGRISSO, là những người có đánh giá LVEF khi khởi đầu điều trị và tối thiểu 1 lần theo dõi sau đó. Qua các dữ liệu lâm sàng có sẵn, mối liên hệ nhân quả giữa tác động trên co thắt cơ tim và TAGRISSO chưa được thiết lập. Trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ trên tim và những người có các tình trạng có thể ảnh hưởng đến LVEF, nên xem xét theo dõi tim, bao gồm đánh giá LVEF khi khởi đầu (at baseline) và trong khi điều trị. Trên bệnh nhân có dấu hiệu/ triệu chứng tim liên quan trong khi điều trị, việc theo dõi tim bao gồm đánh giá LVEF nên được xem xét.

Viêm giác mạc

Viêm giác mạc đã được ghi nhận ở 0,7% (n=6) trên tổng số 833 bệnh nhân điều trị bằng TAGRISSO trong các nghiên cứu AURA. Nên thăm khám bác sĩ chuyên khoa mắt ngay lập tức khi bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ viêm kết mạc như tình trạng cấp hoặc trầm trọng hơn của viêm mắt, chảy nước mắt, nhạy cảm ánh sáng, mờ mắt, đau mắt và/ hoặc mắt đỏ (xem phần "*Liều dùng và cách dùng*" Bảng 4).

Phụ nữ có thai và cho con bú

Biện pháp ngừa thai đối với nam giới và phụ nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai được khuyến cáo nên tránh có thai khi dùng TAGRISSO. Bệnh nhân nên dùng các biện pháp ngừa thai hiệu quả tối thiểu là 2 tháng ở phụ nữ và 4 tháng ở nam giới sau khi hoàn tất liệu trình điều trị bằng thuốc. Không loại trừ nguy cơ thuốc làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc của hormon ngừa thai.

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc ít dữ liệu về việc dùng osimertinib cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên hệ sinh sản (gây chết phôi thai, giảm phát triển phôi thai và tử vong chu sinh). Theo cơ chế tác động và dữ liệu tiền lâm sàng, osimertinib có thể làm tổn hại phôi thai khi dùng thuốc trên phụ nữ có thai. TAGRISSO không nên dùng cho phụ nữ có thai trừ phi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân này bắt buộc phải điều trị với osimertinib.

Phụ nữ đang cho con bú

Chưa biết rõ liệu osimertinib hoặc chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có thông tin đầy đủ về việc bài tiết osimertinib hoặc chất chuyển hóa vào sữa trên động vật. Tuy nhiên,

osimertinib và các chất chuyển hóa đã được phát hiện trên lứa chó con đang bú và đã ghi nhận có phản ứng ngoại ý trên sự phát triển và sống còn của lứa chó con này. Chưa loại trừ nguy cơ trên trẻ em đang bú nếu người mẹ dùng thuốc. Nên ngưng cho con bú khi người mẹ dùng thuốc TAGRISSO.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của TAGRISSO trên khả năng sinh sản ở người. Kết quả từ các nghiên cứu trên súc vật cho thấy osimertinib có ảnh hưởng trên các cơ quan sinh sản của nam giới/phụ nữ và có thể gây tổn hại khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

TAGRISSO không có hoặc ít ảnh hưởng đến việc lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác về dược động học

Các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh có thể làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc của osimertinib. Osimertinib có thể làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của chất nền BCRP.

Hoạt chất có thể làm tăng nồng độ osimertinib trong huyết tương

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy osimertinib được chuyển hóa pha I chủ yếu qua CYP3A4 và CYP3A5. Trong một nghiên cứu dược động học trên lâm sàng, khi dùng chung với 200 mg itraconazole (chất ức chế CYP3A4 mạnh) x 2 lần/ngày đã không ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trên nồng độ và thời gian tiếp xúc với osimertinib (diện tích dưới đường cong (AUC) tăng 24% và C_{max} giảm 20%). Vì vậy, chất ức chế CYP3A4 có lẽ không ảnh hưởng đến nồng độ và thời gian tiếp xúc của osimertinib. Chưa xác định được các men xúc tác thêm.

Hoạt chất có thể làm giảm nồng độ osimertinib trong huyết tương

Trong một nghiên cứu dược động học lâm sàng trên bệnh nhân, diện tích nồng độ osimertinib dưới đường cong ở giai đoạn ổn định (AUC steady state) giảm 78% khi dùng chung với rifampicin (600 mg/ngày trong 21 ngày). Tương tự, nồng độ và thời gian tiếp xúc với chất chuyển hóa AZ5104 cũng giảm 82% (đối với trị số AUC) và 76% (đối với trị số C_{max}). Khuyến cáo nên tránh dùng TAGRISSO đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A mạnh (e.g. Phenytoin, rifampicin và carbamazepin). Các chất cảm ứng CYP3A4 trung bình (e.g. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil) có thể cũng làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc osimertinib và nên sử dụng thận trọng hoặc tránh dùng nếu có thể. Chưa có dữ liệu lâm sàng để khuyến cáo chỉnh liều TAGRISSO. Chống chỉ định dùng chung với thuốc St. John's Wort (xem phần "Chống chỉ định").

Ảnh hưởng của các thuốc làm giảm dịch dạ dày trên osimertinib

Trong một nghiên cứu dược động học lâm sàng, việc dùng đồng thời với omeprazole đã không thay đổi nồng độ và thời gian tiếp xúc của osimertinib trên lâm sàng. Các chất điều biến pH dịch vị có thể dùng chung với TAGRISSO mà không có bất kỳ hạn chế nào.

Hoạt chất có nồng độ trong huyết tương có thể thay đổi do TAGRISSO

Theo các nghiên cứu *in vitro*, osimertinib là chất ức chế cạnh tranh của chất vận chuyển BCRP.

Trong một nghiên cứu PK trên lâm sàng, khi dùng đồng thời TAGRISSO với rosuvastatin (chất nền nhạy cảm BCRP) sẽ làm tăng AUC và C_{max} của rosuvastatin tương ứng là 35% và 72%. Ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc có khuynh hướng phụ thuộc BCRP và có chỉ số điều trị thấp, nên theo dõi chặt chẽ về dấu hiệu thay đổi tính dung nạp của thuốc dùng chung vì có thể là kết quả của sự tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc trong khi dùng chung với TAGRISSO (xem phần "Đặc tính dược động").

Trong một nghiên cứu PK trên lâm sàng, việc dùng đồng thời TAGRISSO với simvastatin (chất nền nhạy cảm CYP3A4) sẽ làm giảm AUC và C_{max} của simvastatin tương ứng là 9% và 23%. Các thay

đổi này nhỏ và có lẽ là không đáng kể về mặt lâm sàng. Không chắc xảy ra tương tác dược động học trên lâm sàng với chất nền CYP3A4. Chưa nghiên cứu sự tương tác qua men khác với CYP3A4 được điều biến bằng chất thụ thể Pregnane X Receptor (PXR). Không loại bỏ nguy cơ giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc của hormon ngừa thai khi dùng đồng thời.

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn thuốc

Các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến EGFR T790M dương tính, đã điều trị bằng EGFR TKI trước đây

Dữ liệu đề cập dưới đây phản ánh việc tiếp xúc với thuốc TAGRISSO trên 690 bệnh nhân ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến EGFR T790M dương tính đã được dùng liệu pháp EGFR TKI trước đây. Các bệnh nhân này đã được điều trị với TAGRISSO liều 80 mg mỗi ngày trong một nghiên cứu ngẫu nhiên pha 3 (AURA 3-bước 2) và 2 nghiên cứu đơn nhánh (AURAex và AURA2-bước 2 hoặc lớn hơn) (xem phần "Đặc tính dược lực"). Trong nghiên cứu AURA3, thời gian trung vị điều trị bằng thuốc là 8,1 tháng ở nhánh bệnh nhân dùng TAGRISSO (n=279) và 4,2 tháng ở nhánh hóa trị (n=136). Phần lớn bệnh nhân trong các nghiên cứu gộp pha 2 đã được điều trị tích cực trước đó: 68% đã dùng tối thiểu 2 phác đồ điều trị trước và 46% đã nhận 3 phác đồ điều trị hoặc nhiều hơn. Ngoài điều trị với EGFR-TKI, có khoảng 2/3 số bệnh nhân (63%) đã dùng hóa trị platinum trước đó. Thời gian trung vị tổng quát điều trị bệnh trong AURAex và AURA2 là 13 tháng (N=411). Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất được ghi nhận là tiêu chảy (44%) và nổi mẩn (41%). Các phản ứng ngoại ý cấp độ 3 và 4 trong cả 2 nghiên cứu này chiếm tỷ lệ tương ứng là 26% và 2%. Việc giảm liều do ADR xảy ra chiếm tỷ lệ 2,3% trên tổng số bệnh nhân đang dùng TAGRISSO 80 mg, 1 lần/ngày. Ngưng thuốc do gặp phản ứng ngoại ý hoặc có các tham số xét nghiệm bất thường chiếm tỷ lệ 6,5%.

Bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi mô kẽ (ILD) trước đây, đã dùng thuốc gây ILD, viêm phổi do xạ trị phải dùng steroid, hoặc có bất kỳ bằng chứng ILD tiến triển trên lâm sàng đã được loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng này. Bệnh nhân có bất thường về nhịp và dẫn truyền quan trọng trên lâm sàng được xác định bằng ECG lúc nghỉ (ví dụ khoảng QTc lớn hơn 470 ms) đã được loại trừ. Bệnh nhân được đánh giá LVEF khi tầm soát và mỗi 12 tuần theo dõi sau đó.

Bảng phân loại phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý được ấn định theo nhóm tần suất xảy ra tại Bảng 2 dựa trên tỷ lệ báo cáo phản ứng ngoại ý trong dữ liệu gộp từ 690 bệnh nhân có đột biến EGFR T790M dương tính đã được dùng liệu pháp EGFR TKI trước đây và được điều trị với TAGRISSO liều 80 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu AURA3, AURAex và AURA 2.

Các phản ứng ngoại ý do thuốc được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan (SOC) trong MedDRA. Trên mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng ngoại ý được xếp hạng dựa theo tần suất xảy ra với các phản ứng xảy ra thường xuyên nhất được liệt kê đầu tiên. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng ngoại ý được liệt kê theo mức nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, phân loại tần suất tương ứng cho mỗi ADR được dựa trên quy ước CIOMS III và định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$); chưa rõ (không thể dự đoán từ dữ liệu sẵn có). Dữ liệu ở Bảng 5 là dữ liệu gộp từ nghiên cứu AURAex (Pha II), AURA2 và AURA3; chỉ tổng hợp các biến cố trên bệnh nhân dùng tối thiểu 1 liều TAGRISSO.

Bảng 5. Phản ứng ngoại ý được ghi nhận từ các nghiên cứu AURA^a

Hệ cơ quan liệt kê theo MedDRA	Thuật ngữ theo MedDRA	Tần xuất miêu tả theo CIOMS/ tần xuất tổng quát (toàn bộ các cấp độ CTCAE) ^b	Tần xuất gặp các cấp độ 3 hoặc cao hơn theo CTCAE
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Bệnh phổi mô kẽ ^c	Thường gặp (3,2%) ^d	1,3%
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy	Rất thường gặp (44%)	1%
	Viêm dạ dày	Rất thường gặp (15%)	0%
Rối loạn mắt	Viêm giác mạc ^e	Không thường gặp (0,9%)	0%
Rối loạn da và mô dưới da	Nổi mẩn ^f	Rất thường gặp (41%)	0,7%
	Khô da ^g	Rất thường gặp (29%)	0%
	Nhiễm trùng quanh móng ^h	Rất thường gặp (27%)	0%
	Ngứa ⁱ	Rất thường gặp (15%)	0%
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng	Khoảng QTc kéo dài ^j	Không thường gặp (0,7%)	
(phát hiện dựa trên kết quả xét nghiệm tại các cấp độ CTCAE)	Giảm số lượng tiểu cầu ^k	Rất thường gặp (54%)	2,1%
	Giảm bạch cầu ^k	Rất thường gặp (66%)	2,4%
	Giảm bạch cầu trung tính ^k	Rất thường gặp (32%)	4,3%

^a Dữ liệu gộp từ nghiên cứu pha 3 (AURA3) và pha 2 (AURAex và AURA 2); chỉ tóm tắt các biến cố trên bệnh nhân dùng tối thiểu 1 liều TAGRISSO.

^b Tiêu chuẩn định danh các biến cố ngoại ý của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) phiên bản 4.0.

^c Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: bệnh phổi mô kẽ và viêm phổi.

^d 4 biến cố cấp độ 5 (tử vong) theo CTCAE đã được ghi nhận.

^e Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: viêm giác mạc, viêm giác mạc đốm, trầy xước giác mạc, loét biểu mô trước giác mạc, loét giác mạc.

^f Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ dành cho biến cố ngoại ý nổi mẩn như: nổi mẩn, nổi mẩn tổng quát, nổi mẩn dạng hồng ban, nổi mẩn dạng ban, nổi mẩn dạng ban-nốt sần, nổi mẩn nốt sần, mụn mủ, ban đỏ, viêm nang lông, mụn, viêm da và viêm da dạng mụn.

^g Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: khô da, nứt da, chàm da, eczema.

^h Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: rối loạn lớp mô ở đáy móng tay/chân (nail bed), viêm đáy móng, nhạy cảm đáy móng, mất màu móng, rối loạn móng, loạn dưỡng móng, nhiễm trùng móng, móng có sọc, gãy móng, hở móng, vẩy nền móng, nhiễm trùng quanh móng.

ⁱ Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: ngứa, ngứa tổng quát, ngứa mí mắt.

^j Đại diện tần xuất bệnh nhân có QTcF kéo dài >500 mili giây.

^k Đại diện tần xuất mắc phải phát hiện trên cận lâm sàng, không phải là biến cố ngoại ý được báo cáo.

Bảng 6. Phản ứng ngoại ý (ADR) trong nghiên cứu AURA3^a

Hệ cơ quan liệt kê theo MedDRA	TAGRISSO tần xuất tổng quát (N=279)		Hóa trị (Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin) tần xuất tổng quát (N=136)	
	Bất kỳ cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc cao hơn (%)	Bất kỳ cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc cao hơn (%)
Thuật ngữ theo MedDRA				
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Bệnh phổi mô kẽ ^{b,c}	3.6	0.4	0.7	0.7
Rối loạn mắt				
Viêm giác mạc ^d	1.1	0	0.7	0
Rối loạn hệ tiêu hóa				
Tiêu chảy	41	1.1	11	1.5
Viêm dạ dày	15	0	15	1.5
Rối loạn da và mô dưới da				
Nổi mẩn ^e	34	0.7	5.9	0
Khô da ^f	23	0	4.4	0
Nhiễm trùng quanh móng ^g	22	0	1.5	0
Ngứa ^h	13	0	5.1	0
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng Khoảng QTc kéo dài ⁱ	1.4	0	0.7	0
(phát hiện dựa trên kết quả xét nghiệm tại các cấp độ CTCAE)				
Giảm số lượng tiểu cầu ^j	46	0.7	48	7.4
Giảm bạch cầu ^j	61	1.1	75	5.3
Giảm bạch cầu trung tính ^j	27	2.2	49	12

^a Dữ liệu gộp từ nghiên cứu pha 3 (AURA3); chỉ tóm tắt các biến cố trên bệnh nhân dùng tối thiểu 1 liều TAGRISSO.

^b Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: bệnh phổi mô kẽ và viêm phổi.

^c 1 biến cố cấp độ 5 (tử vong) theo CTCAE đã được ghi nhận.

^d Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: viêm giác mạc, viêm giác mạc đốm, trầy xước giác mạc, loét biểu mô trước giác mạc, loét giác mạc.

^e Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ dành cho biến cố ngoại ý nổi mẩn như: nổi mẩn, nổi mẩn tổng quát, nổi mẩn dạng hồng ban, nổi mẩn dạng ban, nổi mẩn dạng ban-nốt sần, nổi mẩn nốt sần, mụn mủ, ban đỏ, viêm nang lông, mụn, viêm da và viêm da dạng mụn.

^f Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: khô da, nứt da, chàm da, eczema.

^g Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: rối loạn lớp mô ở đáy móng tay/chân (nail bed), viêm đáy móng, nhạy cảm đáy móng, mất màu móng, rối loạn móng, loạn dưỡng móng, nhiễm trùng móng, móng có sọc, gãy móng, hở móng, vẩy nền móng, nhiễm trùng quanh móng.

^h Bao gồm các biến cố ghi nhận thuộc nhóm thuật ngữ: ngứa, ngứa tổng quát, ngứa mi mắt.

ⁱ Đại diện tần xuất bệnh nhân có QTcF kéo dài >500 mili giây.

^j Đại diện tần xuất mắc phải phát hiện trên cận lâm sàng, không phải là biến cố ngoại ý được báo cáo.

Các phát hiện về tính an toàn trong các nghiên cứu một nhánh pha 2 AURAex và AURA2 nhìn chung đồng nhất với những quan sát trên nhánh dùng TAGRISSO của nghiên cứu AURA3. Không ghi nhận

có độc tính khác hoặc bất ngờ và các biến cố ngoại ý là tương tự về loại, mức độ nghiêm trọng và tần số.

Mô tả một số phản ứng ngoại ý chọn lọc

Viêm phổi mô kẽ (ILD)

Trong các nghiên cứu AURA, tần suất xảy ra ILD là 8,2% ở bệnh nhân Nhật Bản, 1,9% ở bệnh nhân Châu Á không phải người Nhật Bản và 2,9% ở nhóm không phải bệnh nhân Châu Á. Thời gian trung vị khởi phát ILD hoặc phản ứng ngoại ý giống ILD là 2,8 tháng (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*").

Khoảng QTc kéo dài

Trên 833 bệnh nhân trong các nghiên cứu AURA điều trị bằng TAGRISSO 80 mg, có 0,7% số bệnh nhân (n=6) được phát hiện có khoảng QTc > 500 mili giây, và 2,9% số bệnh nhân (n=24) có khoảng QTc > 60 mili giây so với trị số căn bản. Một phân tích dược động học với TAGRISSO đã dự báo nguy cơ gia tăng khoảng QTc kéo dài phụ thuộc vào liều. Không ghi nhận biến cố loạn nhịp liên quan đến QTc trong các nghiên cứu AURA (xem phần "*Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*" và "*Đặc tính dược lực*").

Ảnh hưởng trên đa dây-ruột

Trong nghiên cứu AURA, tiêu chảy được báo cáo ở 43,5% bệnh nhân trong đó 36,8% ở cấp độ 1, 5,5% cấp độ 2 và 1,0% ở cấp độ 3; không có báo cáo ở cấp độ 4 hoặc 5. Có 0,3% bệnh nhân được yêu cầu giảm liều và 0,7% bệnh nhân được yêu cầu ngưng thuốc tạm thời. Một biến cố (0,1%) dẫn đến ngưng điều trị. Trong nghiên cứu AURA3, thời gian trung vị khởi phát là 22 ngày và thời gian trung vị của biến cố cấp độ 2 là 5,5 ngày.

Người cao tuổi

Trong nghiên cứu AURA3 (N=279), có 41% số bệnh nhân ở độ tuổi ≥ 65 tuổi, trong đó có 15% bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Tỷ lệ phản ứng ngoại ý dẫn đến chỉnh liều thuốc nghiên cứu (ngưng thuốc hoặc giảm liều) được ghi nhận nhiều hơn ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn (<65) (5,3% so với 4,2%). Loại phản ứng ngoại ý là tương tự nhau bất kể tuổi tác. Bệnh nhân cao tuổi gặp nhiều phản ứng ngoại ý cấp độ 3 hoặc cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi hơn (5,3% so với 2,4%). Không ghi nhận có sự khác biệt về hiệu quả của thuốc giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi này và nhóm trẻ tuổi hơn. Một kết quả tương tự về tính an toàn và hiệu quả cũng được quan sát thấy khi phân tích các nghiên cứu AURA pha 2.

Báo cáo phản ứng ngoại ý nghi ngờ do thuốc

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ do thuốc sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa nguy cơ/lợi ích của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các nghiên cứu lâm sàng đã có một số ít bệnh nhân dùng TAGRISSO liều hàng ngày lên đến 240 mg mà không ghi nhận độc tính giới hạn liều (dose limiting toxicities). Trên các nghiên cứu này, bệnh nhân dùng TAGRISSO với liều hàng ngày 160 mg và 240 mg đã ghi nhận có sự tăng tần suất và mức độ trầm trọng các phản ứng ngoại ý điển hình gây ra do EGFR TKI (chủ yếu là tiêu chảy và nổi mẩn da) so với mức liều 80 mg. Rất ít kinh nghiệm về quá liều ngẫu nhiên trên người. Tất cả các trường hợp đều xảy ra riêng lẻ là do bệnh nhân sai sót khi dùng thuốc mà không gặp bất kỳ hậu quả lâm sàng nào.

Không có xử trí đặc biệt trong trường hợp quá liều TAGRISSO. Khi nghi ngờ quá liều, nên ngưng dùng TAGRISSO và bắt đầu xử trí triệu chứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT: AstraZeneca AB, Gartunavagen, SE-151 85 Sodertalje, Thụy Điển.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
DD/MM/YYYY

Doc ID-XXX

© 2017 AstraZeneca.

tagrisso is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca 



TU QUỐC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

