



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

RxERLONAP-100

(Viên nén bao phim Erlotinib 100 mg)

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 01 viên nén bao phim)

Thành phần hoạt chất: Erlotinib hydrochloride tương đương Erlotinib 100 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose pH 102, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, poly vinyl pyrrolidone, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate, magnesium stearate, Opadry-03B530030 Orange.

[Thành phần của Opadry-03B530030 Orange: HPMC 2910/Hypromellose 62,500% kl/kl, Titanium dioxide 20,790% kl/kl, Macrogol/PEG 12,500% kl/kl, FD&C Yellow #6/Sunset yellow FCF aluminum lake 4,210% kl/kl]

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén tròn, bao phim màu cam sẫm, hai mặt khum, trơn.

CHỈ ĐỊNH

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Erlotinib được chỉ định để điều trị bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC: Non-small cell lung cancer) tiến triển tại chỗ hoặc di căn có các đột biến hoạt hóa EGFR.

Erlotinib được chỉ định cho điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ 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.

Erlotinib được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không 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.

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.

Khi kê đơn erlotinib, nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

Ung thư tụy

Erlotinib phối hợp với gemcitabine 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 erlotinib, nên cân nhắc các yếu tố liên quan đến việc kéo dài thời gian sống thêm.

Không có lợi điểm về thời gian sống còn đối với bệnh nhân có bệnh tiến triển tại chỗ.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Điều trị bằng erlotinib cần được giám sát bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các liệu pháp điều trị ung thư.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

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

Liều dùng hằng ngày được khuyến cáo của erlotinib là 150 mg, uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy

Liều dùng hằng ngày được khuyến cáo đối với là erlotinib là 100 mg, uống ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn, phối hợp với gemcitabine.

Trên bệnh nhân không bị phát ban trong vòng 4-8 tuần điều trị đầu tiên, việc tiếp tục điều trị bằng erlotinib cần được đánh giá lại.

Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4. Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần.

Suy gan

Erlotinib được thải trừ qua chuyển hóa ở gan và bài xuất qua mật. Mặc dù nồng độ erlotinib tương tự ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ vừa phải (điểm Child-Pugh 7-9) so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng erlotinib ở những bệnh nhân suy gan. Cân nhắc giảm liều hoặc ngưng erlotinib nếu xảy ra tác dụng không mong muốn. Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (AST/SGOT và ALT/SGPT $> 5 \times \text{ULN}$). Không nên sử dụng erlotinib ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng.

Suy thận

Tính an toàn và hiệu quả của erlotinib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận (nồng độ creatinine trong huyết tương $> 1,5$ lần mức giới hạn bình thường trên).

Trẻ em

Chưa có nghiên cứu của erlotinib đối với trẻ nhỏ.

Người cao tuổi

Chưa có nghiên cứu của erlotinib trên người cao tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR ở một bệnh nhân, điều quan trọng là phải chọn được một phương pháp đã được thẩm định tốt và ít sai số để tránh cho ra kết quả dương tính hay âm tính giả.

Những người hút thuốc

Những người hút thuốc lá cần được khuyên ngừng thuốc vì nồng độ erlotinib trong huyết tương của người hút thuốc bị giảm hơn so với ở những người không hút thuốc. Mức độ suy giảm này có ý nghĩa 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 erlotinib để điều trị ung thư phổi không 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 gemcitabine, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm erlotinib phối hợp với gemcitabine so với 0,4% ở nhóm dùng giả được phối hợp với gemcitabine.

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, thêm 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 nhiễu hoặc các yếu tố góp phần như là hoá 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 erlotinib trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng erlotinib 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 erlotinib 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 nhiễu 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 erlotinib nếu chức năng gan rối loạn nặng. Không khuyến cáo dùng erlotinib 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 bệnh nhân có nguy cơ cao. Erlotinib 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 tới hội chứng Stevens - Johnson/hoại tử nhiễm độc biểu bì, mà trong một số trường hợp đã tử vong. Nên tạm ngưng hoặc ngưng hẳn điều trị với erlotinib 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 sừng hóa hoặc

viêm giác mạc đã được quan sát với bệnh nhân điều trị bằng erlotinib đó cũng là yếu tố nguy cơ xuất hiện thủng/loét giác mạc. Nên tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị bằng erlotinib nếu bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ở mắt cấp/nặng hơn như đau mắt.

Tương tác thuốc

Erlotinib 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 như thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng H_2 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 erlotinib khi điều trị phối hợp với các loại thuốc này không bù đắp được sự giảm nồng độ của thuốc. Nên tránh kết hợp erlotinib với các thuốc ức chế bơm proton.

Chưa biết tác dụng của việc dùng đồng thời erlotinib với thuốc đối kháng H_2 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 erlotinib cần thiết phải dùng các thuốc kháng acid thì cần uống ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng liều erlotinib hàng ngày.

Tá được

Do thuốc có chứa lactose, 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.

Sử dụng ở bệnh nhân suy 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. Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Độc tính trên phổi

Đã có báo cáo không thường xuyên của bệnh phổi kẽ nghiêm trọng. Ở giai đoạn khởi phát cấp tính của các triệu chứng mới hoặc tiến triển ở phổi không giải thích được bao gồm: khó thở, ho và sốt. Cần ngưng chỉ định erlotinib tạm thời cho đến khi bệnh được chẩn đoán. Nếu như chẩn đoán là bệnh phổi kẽ, ngưng chỉ định erlotinib và cần sử dụng liệu pháp điều trị khác thay thế.

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

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ dữ liệu nghiên cứu về việc sử dụng erlotinib ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy gây quái thai hoặc dị dạng. Tuy nhiên, không thể loại trừ tác dụng không mong muốn trên phụ nữ có thai vì các nghiên cứu trên chuột và thỏ đã cho thấy tỷ lệ chết trên phôi/thai tăng lên.

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con phải được khuyến cáo tránh mang thai trong khi sử dụng erlotinib. Các phương pháp tránh thai đầy đủ nên được sử dụng trong quá trình trị liệu và trong ít nhất 2 tuần sau khi hoàn tất điều trị. Điều trị chỉ nên được tiếp tục ở phụ nữ mang thai nếu lợi ích tiềm năng cho người mẹ lớn hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú

Chưa rõ erlotinib có được tiết vào sữa mẹ hay không. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của erlotinib đến quá trình tạo sữa hoặc sự có mặt của erlotinib trong sữa mẹ.

Vì khả năng gây hại cho trẻ bú mẹ là không rõ ràng nên cần khuyên các bà mẹ không nên cho con bú trong khi dùng erlotinib và trong ít nhất 2 tuần sau liều cuối cùng.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy không có bằng chứng về khả năng sinh sản bị suy giảm. Tuy nhiên không thể loại trừ ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản vì các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự ảnh hưởng trên các thông số sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa được biết.

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

Chưa 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 KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Erlotinib và các cơ chất CYP khác

Erlotinib được chuyển hóa 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 hóa bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc cảm ứng những enzyme này.

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hóa của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hóa CYP3A4 (200 mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị erlotinib [AUC] tăng 86%) và C_{max} tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng erlotinib 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 erlotinib với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều erlotinib khi ghi nhận có độc tính.

Các thuốc cảm ứng mạnh hoạt tính CYP3A4 làm tăng chuyển hóa erlotinib và làm giảm nồng độ huyết tương erlotinib một cách đáng kể. Rifampicin cảm ứng sự chuyển hóa CYP3A4 (600 mg uống mỗi ngày trong 7 ngày) làm AUC trung vị của erlotinib giảm 69%, sau khi dùng erlotinib liều 150 mg, so sánh với khi dùng erlotinib đơn thuần.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450 mg erlotinib làm AUC với erlotinib giảm còn 57,5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150 mg erlotinib mà không dùng kèm rifampicin. Nếu có thể nên cân nhắc chế độ điều trị thay thế không dùng các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời erlotinib với một thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300 mg trong khi theo dõi sát tính an toàn, và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450 mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn. Chưa có nghiên cứu dùng liều cao hơn trong trường hợp này.

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. Vì vậy ít có khả năng tương tác thuốc quan trọng xảy ra với các cơ chất khác của CYP3A4. Độ khả dụng sau khi uống midazolam có vẻ bị giảm tới 24%, tuy nhiên không phải là do tác dụng trên hoạt tính CYP3A4.

Erlotinib và các thuốc làm thay đổi pH

Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Độ hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. 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, làm 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 H_2 , 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 erlotinib 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 150 mg 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 H_2 như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải uống erlotinib ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H_2 .

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 kỳ sự thay đổi nào trên thời gian prothrombine hoặc INR.

Erlotinib và statin

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

Những người hút thuốc lá nên được khuyên ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn cảm ứng CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60%.

Erlotinib và gemcitabine

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

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.

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 AUC_{0-48} 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 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.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Đánh giá an toàn của erlotinib dựa trên dữ liệu từ hơn 1500 bệnh nhân được điều trị với ít nhất 150 mg erlotinib đơn liều và hơn 300 bệnh nhân sử dụng erlotinib 100 mg hoặc 150 mg phối hợp với gemcitabine.

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc với erlotinib đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADR được liệt kê là những ADR 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.

Tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm lâm sàng được liệt kê bởi hệ thống phân loại MedDRA. Phạm trù phản hồi thường xuyên cho mỗi tác dụng ngoại ý dựa theo những quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm ($< 1/10000$).

Erlotinib đơn trị liệu:

Điều trị đầu tay cho bệnh nhân bị đột biến gen EGFR

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên pha III, ML 20650 được tiến hành trên 154 bệnh nhân, độ an toàn của erlotinib khi điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyến với 75 bệnh nhân có đột biến gen EGFR, kết quả không có dấu hiệu an toàn mới được nhận thấy trên nhóm bệnh nhân đột biến.

Các biến cố bất lợi thường gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng erlotinib trong nghiên cứu ML 20650 là phát ban và tiêu chảy (tỷ lệ bất kỳ tương ứng là 80% và 57%), hầu hết là mức độ nặng 1/2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Cả phát ban và tiêu chảy mức độ 3 xuất hiện với tỷ lệ tương ứng là 9% và 4%. Không ghi nhận phát ban hoặc tiêu chảy mức độ 4. Cả phát ban và tiêu chảy dẫn đến ngưng điều trị bằng erlotinib chỉ xảy ra ở 1% số bệnh nhân. Sự thay đổi liều (gián đoạn và giảm) do phát ban và tiêu chảy là cần thiết ở 11% và 7% số bệnh nhân.

Điều trị duy trì

Ở hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, giả dược- đối chứng pha III BO18192 (SATURN) và BO25460 (IUNO); erlotinib được tiến hành trên tổng số 1532 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc đi căn sau điều trị bước 1 hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các phản ứng không mong muốn thường được thấy nhất ở erlotinib trong các nghiên cứu BO18192 và BO25460 là phát ban (BO18192: tất cả các mức độ: 49,2%; mức độ 3: 6,0% BO25460: mọi

mức độ: 39,4%, mức độ 3: 5,0%) và tiêu chảy (BO18192: mọi mức độ 20,3%, mức độ 3: 1,8% BO25460: mọi mức độ 24,2%, mức độ 3: 2,5%). Không quan sát thấy phát ban và tiêu chảy mức độ 4 trong các nghiên cứu. Phát ban và tiêu chảy dẫn đến ngừng dùng erlotinib lần lượt ở 1% và < 1% bệnh nhân trong nghiên cứu BO18192, trong khi không có bệnh nhân nào ngừng thuốc do phát ban hoặc tiêu chảy ở nghiên cứu BO25460. Tỷ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc dừng) do phát ban hoặc tiêu chảy lần lượt là 8,3% và 3%, ở nghiên cứu BO18192 và lần lượt là 5,6% và 2,8% ở nghiên cứu BO25460.

Điều trị dòng thứ 2 và cao hơn

Trong nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR21), phát ban (75%) và tiêu chảy (54%) được báo cáo phản ứng bất lợi phổ biến nhất. Hầu hết mức độ nghiêm trọng 1/2 và có thể kiểm soát mà không cần can thiệp. Mức độ phát ban, tiêu chảy 3/4 xuất hiện lần lượt ở 9% và 6% ở nhóm người điều trị bằng erlotinib và nghiên cứu bị ngưng ở 1% bệnh nhân. Cần giảm liều do phát ban và tiêu chảy lần lượt ở 6% và 1% bệnh nhân. Ở nghiên cứu BR.21, thời gian trung vị khởi phát phát ban là 8 ngày, và thời gian trung vị khởi phát tiêu chảy là 12 ngày.

Nhìn chung, phát ban biểu hiện dưới dạng ban đỏ nhẹ hoặc trung bình, có thể xảy ra hoặc trở nên tồi tệ hơn ở các khu vực tiếp xúc với ánh sáng 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 khích.

Ung thư tụy (Erlotinib được sử dụng cùng với gemcitabine)

Những phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong nghiên cứu pivotal PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy uống erlotinib 100 mg kết hợp cùng gemcitabine là mệt mỏi, phát ban, tiêu chảy. Ở nhóm dùng erlotinib kết hợp với gemcitabine, phát ban mức độ 3/4 và tiêu chảy được báo cáo ở 5% bệnh nhân. Thời gian khởi phát trung bình của phát ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Tỷ lệ giảm liều do phát ban và tiêu chảy là 2% bệnh nhân, dẫn đến ngừng nghiên cứu ở gần 1% bệnh nhân uống erlotinib kết hợp cùng gemcitabine.

Bảng: ADR xuất hiện ở trên 10% bệnh nhân ở nghiên cứu BR.21 (điều trị bằng erlotinib) và PA.3 (điều trị bằng erlotinib phối hợp cùng gemcitabine) và các phản ứng bất lợi xuất hiện thường xuyên nhất (> 3%) hơn so với nhóm dùng giả dược BR.21 (điều trị bằng erlotinib) và PA.3 (điều trị bằng erlotinib phối hợp với gemcitabine).

	Erlotinib (BR.21) N = 485		Erlotinib (PA.3) N = 259				Tiêu chí xuất hiện với mức cao nhất
Mức độ dựa theo NCI - CTC	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4	
Thuật ngữ dùng theo Từ điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%	
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng Nhiễm trùng*	24	4	0	31	3	<1	Rất thường gặp

<i>Các rối loạn chuyển hóa về dinh dưỡng</i>							
Chán ăn	52	8	1	-	-	-	Rất thường gặp
Giảm cân	-	-	-	39	2	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn thị giác</i>							
Viêm kết mạc	12	0	0	-	-	-	Rất thường gặp
Viêm kết giác mạc mô	12	<1	0	-	-	-	Rất thường gặp
<i>Rối loạn tâm thần</i>							
Mệt mỏi	-	-	-	19	2	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>							
Bệnh lý thần kinh	-	-	-	13	1	<1	Rất thường gặp
Đau đầu	-	-	-	15	<1	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>							
Khó thở	41	17	11	-	-	-	Rất thường gặp
Ho	33	4	0	16	0	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>							
Tiêu chảy**	54	6	<1	48	5	<1	Rất thường gặp
Buồn nôn	33	3	0	-	-	-	Rất thường gặp
Nôn	23	2	<1	-	-	-	Rất thường gặp
Viêm miệng	17	<1	0	22	<1	0	Rất thường gặp
Đau bụng	11	2	<1	-	-	-	Rất thường gặp
Khó tiêu	-	-	-	17	<1	0	Rất thường gặp
Đầy hơi	-	-	-	13	0	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>							
Phát ban***	75	8	<1	69	5	0	Rất thường gặp
Ngứa	13	<1	0	-	-	-	Rất thường gặp
Khô da	12	0	0	-	-	-	Rất thường gặp
Rụng tóc	-	-	-	14	0	0	Rất thường gặp
<i>Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc</i>							
Mệt mỏi	52	14	4	73	14	2	Rất thường gặp
Sốt	-	-	-	36	3	0	Rất thường gặp
Rét run	-	-	-	12	0	0	Rất thường gặp
<p>*Các nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm các bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và viêm mô tế bào.</p> <p>** Có thể dẫn đến mất nước, hạ kali máu và suy thận.</p> <p>*** Phát ban bao gồm viêm da dạng mụn trứng cá.</p> <p>-Tương ứng với tỷ lệ% dưới ngưỡng.</p>							

Tổng hợp các tác dụng không mong muốn theo tần suất gặp phải

Rất thường gặp ($1/10 \leq ADR$)

Tiêu hóa: Tiêu chảy⁷

Gan-mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường⁵

Da và mô dưới da: Phát ban

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Mắt: Viêm giác mạc, viêm kết mạc¹

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam

Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa^{4,7}

Da và mô dưới da: Rụng tóc, khô da¹, viêm quanh móng, viêm nang lông, viêm da mụn trứng cá, nứt da

Thận, tiết niệu: Suy thận¹

Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$)

Mắt: Thay đổi lông mi¹

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Bệnh phổi kẽ³

Tiêu hóa: Thủng dạ dày, ruột.

Da và mô dưới da: Chứng rậm lông, thay đổi lông mày, móng giòn và mỏng, phản ứng da nhẹ như tăng sắc tố

Thận, tiết niệu: Viêm thận¹, protein niệu¹.

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

Gan-mật: Suy gan⁶

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

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)

Mắt: Đục giác mạc, loét giác mạc, viêm màng bồ đào

Da và mô dưới da: Hội chứng Steven-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc.

¹ Trong nghiên cứu lâm sàng PA.3.

² Bao gồm lông mi đang phát triển, lông mọc quá mức và dày lên.

³ Bao gồm các trường hợp tử vong ở những bệnh nhân dùng erlotinib để điều trị NSCLC hoặc các khối u rắn tiến triển khác. Quan sát thấy tỷ lệ mắc cao hơn ở những bệnh nhân ở Nhật Bản.

⁴ Trong các nghiên cứu lâm sàng, một vài trường hợp có liên quan đến dùng đồng thời warfarin và một số trường hợp dùng cùng NSAID

⁵ Bao gồm tăng alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] và bilirubin. Chúng rất phổ biến trong nghiên cứu lâm sàng PA.3 và phổ biến trong nghiên cứu lâm sàng BR.21. Các trường hợp chủ yếu là nhẹ đến trung bình ở mức độ nghiêm trọng, thoáng qua, trong tự nhiên hoặc liên quan đến di căn gan.

⁶ Bao gồm cả những trường hợp tử vong, các yếu tố gây nhiễu loạn bao gồm bệnh gan đã có từ trước hoặc thuốc gây độc gan đồng thời.

⁷ Bao gồm các trường hợp tử vong.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Đơn liều erlotinib dạng uống lên đến 1000 mg ở người khỏe mạnh và lên tới 1600 mg 1 lần/1 tuần ở bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều lặp lại 200 mg x 2 lần/ngày ở người khỏe mạnh được dung nạp kém chỉ sau vài ngày dùng thuốc. Dựa vào dữ liệu từ các nghiên cứu này, tác dụng không

mong muốn nghiêm trọng như tiêu chảy, phát ban, tăng transaminase gan có thể xảy ra đối với liều lớn hơn liều khuyến cáo.

Cách xử trí

Khi nghi ngờ xảy ra quá liều, ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư nhóm ức chế protein kinase

Mã ATC: L01XE03

Cơ chế tác dụng

Erlotinib là một chất ức chế tyrosin kinase EGFR/HER1 (*EGFR: epidermal growth factor receptor, HER1: Human Epidermal Growth Factor Receptor 1, EGFR cũng được biết là HER1*). Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hóa nội tế bào EGFR. 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.

Đột biến EGFR có thể gây hoạt hóa chủ yếu các con đường truyền tín hiệu tăng sinh và ngăn ngừa sự chết tế bào theo chương trình. Hiệu quả chủ yếu của erlotinib trong việc ngăn chặn tín hiệu qua trung gian EGFR ở các khối u có đột biến EGFR là do sự gắn kết chặt chẽ của erlotinib với vị trí gắn ATP tại vùng kinase bị đột biến của EGFR. Do sự chặn tín hiệu xuôi dòng, sự tăng sinh tế bào bị dừng lại và tế bào chết theo chương trình theo con đường nội sinh. Đã quan sát thấy sự thoái lui của khối u trong các mô hình ở chuột có các đột biến hoạt hóa EGFR.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Erlotinib được hấp thu theo đường tiêu hóa với sinh khả dụng vào khoảng 60% khi uống lúc đói và có thể tăng lên đến 100% khi no. Thời gian bán thải là 36 giờ. Erlotinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần nhỏ hơn bởi CYP1A2.

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của erlotinib đạt được sau khoảng 4 giờ. Một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã ước tính sinh khả dụng tuyệt đối là 59%. Thức ăn có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Phân bố

Erlotinib có thể tích phân bố biểu kiến trung bình là 232 L và phân phối vào mô của khối u trên người. Trong một nghiên cứu trên 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ [NSCLC] và 1 bệnh nhân ung thư thanh quản) được uống 150 mg erlotinib hằng ngày, các mẫu khối u từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày thứ 9 của liệu trình điều trị cho thấy nồng độ erlotinib trong khối u trung bình là 1185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với mức trung bình là 63% (5-161%) giá trị nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chính có mặt trong khối u ở nồng độ 160 ng/g mô, tương ứng với mức trung bình là 113% (khoảng 88-130%) nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được ở trạng thái ổn định. Liên kết protein huyết tương xấp xỉ 95%. Erlotinib liên kết với albumin huyết tương và acid alpha 1 glycoprotein (AAG).

Chuyển hóa

Erlotinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần nhỏ hơn bởi CYP1A2 và enzyme ngoài gan CYP1A1. Đối với liều uống 100 mg, 91% liều thuốc được phục hồi trong đó 83% được đào thải qua phân (1% liều thuốc được đào thải dưới dạng nguyên vẹn) và 8% thuốc được đào thải qua nước tiểu (0,3% liều thuốc được đào thải dưới dạng nguyên vẹn).

Erlotinib được chuyển hóa ở gan chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần nhỏ bởi CYP1A2 và ngoài ra còn bởi CYP3A4 trong ruột, CYP1A1 trong phổi và 1B1 trong khối u có khả năng góp phần vào sự thanh thải chuyển hóa của erlotinib.

Thải trừ

Erlotinib được thải trừ chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa qua phân (> 90%), thải trừ ở thận chỉ chiếm một lượng nhỏ (khoảng 9%) liều uống. Ít hơn 2% liều dùng đường uống được bài xuất dưới dạng chất gốc. Một phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân sử dụng erlotinib đơn độc cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 L/giờ với thời gian bán thải trung bình là 36,2 giờ. Do đó thời gian để đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương dự kiến đạt được trong khoảng 7-8 ngày.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

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

Suy gan

Erlotinib được đào thải chủ yếu qua gan. Ở những bệnh nhân có các khối u rắn và suy gan vừa (điểm Child-Pugh 7-9), AUC_{0-t} và C_{max} của erlotinib lần lượt là 27000 ng.giờ/ml và 805 ng/ml, so với 29300 ng.giờ/ml và 1090 ng/ml ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường (bao gồm cả bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan). Mặc dù C_{max} ở mức thấp ở những bệnh nhân suy gan vừa, sự khác biệt này không được cho là có liên quan trên lâm sàng. Chưa có dữ liệu liên quan đến ảnh hưởng của suy gan nặng đến dược động học của erlotinib. Phân tích dược động học cho thấy có sự tăng nồng độ bilirubin huyết tương liên quan đến sự chậm thải trừ erlotinib.

Suy thận

Erlotinib và các chất chuyển hóa của nó được bài xuất qua thận không đáng kể, dưới 9% liều đơn được bài tiết ở nước tiểu. Phân tích dược động học cho thấy không có mối liên quan trên lâm sàng giữa độ thanh thải của erlotinib và độ thanh thải creatinine; tuy nhiên, không có dữ liệu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai x 30 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Plot No. G-17/1, MIDC, Tarapur, Boisar, Dist. Palghar 401506 Maharashtra State, India.