

Bệnh nhân người lớn u thần kinh nội tiết nguồn gốc tụy⁽¹⁾

- Giai đoạn tiến triển
- Biệt hóa tốt hoặc trung bình
- Không phẫu thuật được hoặc đã có di căn



Tài liệu có 12 trang. Thông tin chi tiết về sản phẩm xem ở trang 4-12.

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD-BYT: .../.../QLD-TT, ngày .. tháng .. năm

In tài liệu ngày .. tháng .. năm

Handwritten signature and date: 25/11/16

 **NOVARTIS**


AFINITOR[®]
(everolimus) viên

Thiết kế nghiên cứu RADIANT-3⁽¹⁾

Nghiên cứu RADIANT-3 là một nghiên cứu lớn (N=410) pha 3, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi về Everolimus cộng với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC) so với giả dược cộng với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất ở những bệnh nhân bị khối u thần kinh nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy (pNET).

- Tiêu chí chính: Sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) trung vị.

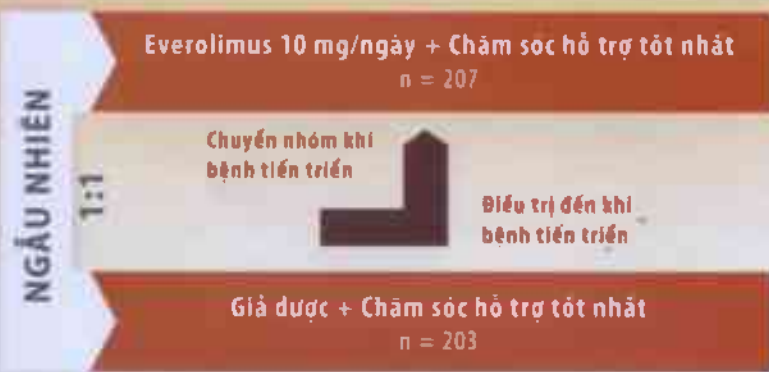
• Bệnh nhân pNET tiến xa, N = 410

• Bệnh đã xa tri tiến triển trong vòng 12 tháng

• Đánh giá bệnh bằng RECIST*

• Thuốc chống khối u có thể được dùng trước đó

• WHO PS** < 2



Phân loại bởi:

• WHO PS

• Hóa trị trước đó

CT hoặc MRI mỗi 12 tuần

* RECIST: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng về khối u đặc

** WHO PS: Tình trạng hoạt động của cơ thể theo Tổ chức Y tế thế giới

Hiệu quả⁽¹⁾

Afinitor kéo dài gấp 2,4 lần so với giả dược về thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) trung vị (11,04 tháng so với 4,6 tháng) (p < 0,0001).



Tỷ số nguy hại = 0,35. Khoảng tin cậy (CI) 95% [0,27, 0,45]. Giá trị p Logrank = < 0,001. Giá trị trung vị theo Kaplan-Meier. Afinitor: 11,04 tháng. Giả dược: 4,60 tháng

Afinitor kéo dài trung vị PFS hơn 6 tháng (HR 0,35; khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,27 - 0,45; p < 0,0001)

Giảm
65%

nguy cơ bệnh tiến triển



AFINITOR®

(everolimus) viên

Tiện dụng với liều dùng 1 lần mỗi ngày⁽¹⁾

- Afinitor® được bào chế dưới dạng viên nén, liều khuyến cáo của Afinitor® là 10 mg, uống 1 lần/ngày.
- Việc điều trị nên liên tục khi vẫn còn ghi nhận được lợi ích lâm sàng hoặc cho đến khi xảy ra độc tính không chấp nhận được.
- Afinitor được uống mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm, cùng với thức ăn hoặc không.
- Nên nuốt cả viên nén Afinitor® với một ly nước. Không nên nhai hoặc nghiền nát.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt cả viên thuốc thì có thể hòa tan hoàn toàn viên Afinitor® trong một ly nước (chứa khoảng 30 mL) bằng cách khuấy nhẹ đến khi viên thuốc tan hết (khoảng 7 phút), ngay trước khi uống. Nên tráng ly với cùng một lượng nước và nuốt hoàn toàn lượng nước tráng ly này để đảm bảo dùng toàn bộ liều thuốc.



Tài liệu tham khảo: (1) Từ hướng dẫn sử dụng Afinitor®

(Ngày phát hành thông tin: Tháng 7, 2014. Phiên bản: VN tháng 11, 2014)

AFINITOR[®] (everolimus) viên

Rx - Thuốc bán theo đơn

Thuốc ức chế protein kinase

THÔNG TIN KÉ TOA:

HOẠT CHẤT:

5 mg: Mỗi viên nén chứa 5 mg everolimus. **10 mg:** Mỗi viên nén chứa 10 mg everolimus.

Một số hàm lượng và dạng bào chế có thể không có sẵn ở tất cả các nước.

CHỈ ĐỊNH: Viên nén Afinitor được chỉ định để điều trị cho:

- Phối hợp với exemestane cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính, HER2/neu âm tính, sau khi tái phát hoặc tiến triển mà không có di căn nội tạng có triệu chứng và đã được điều trị trước bằng một thuốc ức chế aromatase không steroid.
- Bệnh nhân người lớn trong giai đoạn tiến triển bệnh u thần kinh nội tiết nguồn gốc tụy, biệt hóa tốt hoặc trung bình, không phẫu thuật được hoặc đã có di căn.
- Bệnh nhân bị carcinôm tế bào thận tiến xa với tình trạng bệnh vẫn tiến triển khi đang điều trị hoặc sau điều trị bằng các thuốc nhắm đích VEGF.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng: Việc điều trị bằng Afinitor cần được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các liệu pháp chống ung thư. Nên điều trị liên tục khi vẫn còn ghi nhận được lợi ích lâm sàng hoặc cho đến khi xảy ra độc tính không chấp nhận được.

Nhóm bệnh nhân mục tiêu nói chung: Liều dùng trong ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính, khối u thần kinh-nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy và carcinôm tế bào thận tiến xa: Liều khuyến cáo của Afinitor là 10 mg, uống 1 lần/ngày (xem phần CÁCH DÙNG).

Thay đổi liều:

Phản ứng bất lợi: Việc xử trí các phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) nặng hoặc không dung nạp được có thể đòi hỏi phải tạm ngưng (có hoặc không có kết hợp với giảm liều) hay ngừng hẳn việc điều trị bằng Afinitor. Nếu cần phải giảm liều, liều đề nghị thấp hơn khoảng 50% so với liều dùng hàng ngày trước đây (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Đối với việc giảm liều xuống dưới hàm lượng viên nén thấp nhất hiện có, nên xem xét dùng thuốc cách nhật.

Bảng 1 tóm tắt các khuyến cáo về tạm ngưng, giảm liều hoặc ngừng hẳn việc điều trị bằng Afinitor trong việc xử trí các phản ứng bất lợi của thuốc, bao gồm cả các khuyến cáo xử trí chung khi phù hợp. Sự đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị sẽ hướng dẫn kế hoạch xử trí cho mỗi bệnh nhân dựa trên đánh giá lợi ích so với nguy cơ trên từng bệnh nhân.

Bảng 1: Khuyến cáo điều chỉnh liều Afinitor và xử trí các phản ứng bất lợi của thuốc

Phản ứng bất lợi của thuốc	Độ nặng ¹	Khuyến cáo điều chỉnh liều Afinitor ² và xử trí
Viêm phổi không nhiễm khuẩn	Độ 1 Không triệu chứng, những dấu hiệu trên phim chụp X-quang	Không cần điều chỉnh liều. Bắt đầu theo dõi thích hợp.
	Độ 2 Có triệu chứng, không cản trở ADL ³	Xem xét tạm ngưng điều trị, loại trừ nhiễm khuẩn và xem xét điều trị bằng corticosteroid cho đến khi các triệu chứng cải thiện về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Ngừng điều trị nếu không phục hồi trong vòng 4 tuần.
	Độ 3 Có triệu chứng, cản trở ADL ³ chỉ định thời O,	Ngưng Afinitor, loại trừ nhiễm khuẩn và xem xét điều trị bằng corticosteroid cho đến khi các triệu chứng giảm về ≤ độ 1. Xem xét bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Nếu độc tính tái phát ở độ 3 nên cân nhắc ngừng hẳn điều trị.
	Độ 4 Đe dọa tính mạng, chỉ định hỗ trợ hô hấp	Ngưng hẳn Afinitor, loại trừ nhiễm khuẩn và xem xét điều trị bằng corticosteroid.



Viêm miệng	Độ 1 Triệu chứng tối thiểu, chế độ ăn bình thường	Không cần điều chỉnh liều. Xử trí bằng nước súc miệng không cồn hoặc nước muối (0,9%) và lặn trong ngày.
	Độ 2 Có triệu chứng nhưng có thể ăn và nuốt chế độ ăn điều chỉnh	Tạm ngưng liều cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều tương tự. Nếu tái phát viêm miệng độ 2, tạm ngưng liều cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Xử trí bằng các phương pháp điều trị giảm đau miệng tại chỗ (ví dụ: benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, methol hoặc phenol), có hoặc không có corticosteroid dùng tại chỗ (tức là thuốc bôi miệng triamcinolone). ⁴
	Độ 3 Có triệu chứng và không thể ăn hay uống bằng miệng	Tạm ngưng liều cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Xử trí bằng các phương pháp điều trị giảm đau miệng tại chỗ (tức là benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, methol hoặc phenol) kèm hoặc không kèm corticosteroid dùng tại chỗ (tức là thuốc bôi miệng triamcinolone). ⁴
	Độ 4 Có triệu chứng liên quan đến hậu quả đe dọa tính mạng	Ngưng hẳn Afinitor và xử trí bằng điều trị nội khoa thích hợp.
Độc tính khác không phải về huyết học (ngoại trừ các biến cố về chuyển hóa)	Độ 1	Nếu độc tính có thể dung nạp được, không cần điều chỉnh liều. Bắt đầu điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi.
	Độ 2	Nếu độc tính có thể dung nạp được, không cần điều chỉnh liều. Bắt đầu điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi. Nếu độc tính trở nên không thể dung nạp được, tạm ngưng thuốc cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều tương tự. Nếu độc tính tái phát ở độ 2, tạm ngưng Afinitor cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn.
	Độ 3	Tạm ngưng liều cho đến khi phục hồi về ≤ độ 1. Bắt đầu điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi. Cần nhắc bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Nếu độc tính tái phát ở độ 3 nên cân nhắc ngưng hẳn điều trị.
	Độ 4	Ngưng hẳn Afinitor và xử trí bằng điều trị nội khoa thích hợp.
Các biến cố về chuyển hóa (ví dụ tăng đường huyết, rối loạn lipid máu)	Độ 1	Không cần điều chỉnh liều. Bắt đầu điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi.
	Độ 2	Không cần điều chỉnh liều. Xử trí bằng điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi.
	Độ 3	Tạm ngưng liều. Bắt đầu dùng lại Afinitor với liều thấp hơn. Xử trí bằng điều trị nội khoa thích hợp và theo dõi.
	Độ 4	Ngưng hẳn Afinitor và xử trí bằng điều trị nội khoa thích hợp.

Mô tả độ nặng: 1 = triệu chứng nhẹ; 2 = triệu chứng trung bình; 3 = triệu chứng nặng; 4 = triệu chứng đe dọa tính mạng

¹ Nếu cần giảm liều, liều để ngày chỉ khoảng 50% so với liều dùng hàng ngày trước đây

² Các hoạt động sinh hoạt hàng ngày

⁴ Tránh dùng những chất có chứa cồn, hydrogen peroxide, iodine và dẫn xuất cây hương tây trong việc sử trị viêm miệng vì những loại này có thể làm loét miệng nặng thêm.

Chất ức chế trung bình CYP3A4 hoặc P-glycoprotein (PgP): Cần thận trọng khi dùng phối hợp với chất ức chế trung bình CYP3A4 hoặc PgP. Nếu bệnh nhân cần sử dụng kết hợp với một chất ức chế trung bình CYP3A4 hoặc PgP thì giảm liều Afinitor xuống còn khoảng 50% so với liều dùng hàng ngày trước đây. Có thể giảm liều nhiều hơn nữa để kiểm soát các phản ứng bất lợi của thuốc. Đối với việc giảm liều xuống dưới hàm lượng Afinitor thấp nhất hiện có, nên xem xét dùng thuốc cách nhật. Có thể cần phải giảm liều thêm để xử trí các phản ứng bất lợi của thuốc (*xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TƯƠNG TÁC THUỐC*).

Ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính, bệnh u thần kinh nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy, carcinôm tế bào thận tiến xa: Nếu ngưng sử dụng chất ức chế trung bình CYP3A4/PgP, nên xem xét đến giai đoạn thải thuốc ít nhất 2 đến 3 ngày (thời gian trung bình cho các thuốc ức chế trung bình thông dụng nhất) trước khi tăng liều Afinitor. Liều Afinitor có thể trở về mức liều trước đó khi bắt đầu sử dụng chất ức chế trung bình CYP3A4 / PgP (*xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TƯƠNG TÁC THUỐC*).

Chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4: Tránh sử dụng đồng thời với chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4.

Ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính, bệnh u thần kinh nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy, carcinôm tế bào thận tiến xa: Nếu bệnh nhân cần dùng kết hợp với một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4, cần nhắc việc gấp đôi liều Afinitor hàng ngày (dựa trên các dữ liệu dược động học) thêm không quá 5 mg mỗi lần tăng liều. Dự đoán liều Afinitor này sẽ điều chỉnh diện tích dưới đường cong (AUC) đến phạm vi không có chất gây cảm ứng. Tuy nhiên, không có dữ liệu lâm sàng về sự điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang dùng chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4. Nếu ngưng sử dụng chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 thì cần nhắc giai đoạn thải thuốc ít nhất từ 3 đến 5 ngày (thời gian hợp lý cho quá trình loại bỏ cảm ứng enzyme quan trọng) trước khi giảm liều Afinitor trở về liều đã dùng trước khi bắt đầu sử dụng chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (*xem các phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TƯƠNG TÁC THUỐC*).

Liều dùng ở nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Nhóm bệnh nhân trẻ em: Không khuyến cáo dùng Afinitor cho bệnh nhân trẻ em bị ung thư.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan: Ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính, bệnh u thần kinh nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy, carcinôm tế bào thận tiến xa:

- Suy gan nhẹ (Child-Pugh A) – liều khuyến cáo là 7,5 mg/ngày
- Suy gan trung bình (Child-Pugh B) – liều khuyến cáo là 5 mg/ngày, có thể giảm xuống đến liều 2,5 mg nếu không dung nạp tốt.
- Suy gan nặng (Child-Pugh C) – không khuyến cáo sử dụng. Nếu lợi ích mong muốn vượt trội hơn nguy cơ thì liều dùng không được vượt quá 2,5 mg/ngày.

Cần điều chỉnh liều nếu tình trạng gan (Child-Pugh) của bệnh nhân thay đổi trong thời gian điều trị.

Cách dùng: Afinitor được uống mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm, cùng với thức ăn hoặc không.

Nên nuốt cả viên nén Afinitor với một ly nước. Không nên nhai hoặc nghiền nát.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt cả viên thuốc thì có thể hòa tan hoàn toàn viên Afinitor trong một ly nước (chứa khoảng 30 mL) bằng cách khuấy nhẹ đến khi viên thuốc tan hết (khoảng 7 phút), ngay trước khi uống. Nên tráng ly với cùng một lượng nước và nuốt hoàn toàn lượng nước tráng ly này để đảm bảo dùng toàn bộ liều thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Afinitor chống chỉ định cho các bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất, với các dẫn xuất rapamycin khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược (*xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sỹ.

Viêm phổi không nhiễm khuẩn: Viêm phổi không nhiễm khuẩn là một loại tác động của nhóm các dẫn xuất rapamycin. Các trường hợp viêm phổi không nhiễm khuẩn (bao gồm cả bệnh phổi kẽ) cũng đã được mô tả ở bệnh nhân dùng Afinitor (*xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC*). Một số trong những trường hợp này ở mức nặng và trong trường hợp rất hiếm gặp đã ghi nhận kết cuộc tử vong. Cần xem xét chẩn đoán viêm phổi không nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng hô hấp không đặc hiệu như giảm oxy mô, tràn dịch màng phổi, ho hoặc khó thở và ở những người mà các nguyên nhân nhiễm khuẩn, khối u tân sinh và các nguyên nhân khác không do thuốc đã được loại trừ bằng các xét nghiệm thích hợp. Cần chẩn đoán phân biệt để loại trừ các nhiễm trùng cơ hội như viêm phổi do *pneumocystis jirovecii* (PJP: *pneumocystis jirovecii* pneumonia) khi chẩn đoán viêm phổi không nhiễm khuẩn (*xem phần Nhiễm trùng*). Nên khuyến bệnh nhân báo cáo ngay tức thì bất kỳ triệu chứng nào về hô hấp mới xảy ra hoặc xấu đi. Đối với những bệnh nhân có các thay đổi trên X-quang gợi ý viêm phổi không nhiễm khuẩn và có ít triệu chứng hoặc không có triệu chứng, có thể tiếp tục điều trị bằng Afinitor mà không cần thay đổi liều (*xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG*).

Handwritten signature and date: 25/10/16



Bảng 1). Nếu các triệu chứng ở mức độ trung bình (độ 2), nên xem xét tạm ngưng điều trị cho đến khi các triệu chứng cải thiện. Có thể chỉ định dùng corticosteroid. Có thể sử dụng lại Afinitor với liều hàng ngày giảm còn khoảng 50% so với liều đã dùng trước đây. Đối với các trường hợp viêm phổi độ 3 không nhiễm khuẩn, phải ngưng điều trị bằng Afinitor đến khi triệu chứng giảm xuống còn độ 1 trở xuống. Có thể sử dụng lại Afinitor với liều giảm còn khoảng 50% so với liều đã dùng trước đây tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân. Nếu độc tính tái phát ở độ 3 thì cân nhắc ngưng hẳn Afinitor. Đối với các trường hợp viêm phổi độ 4 không nhiễm khuẩn thì nên ngưng hẳn Afinitor. Có thể chỉ định dùng corticosteroid cho đến khi các triệu chứng lâm sàng lui hẳn. Cần xem xét phòng bệnh viêm phổi do pneumocystis jirovecii (PJP) cho các bệnh nhân phải điều trị viêm phổi không nhiễm khuẩn bằng corticosteroid.

Sự xuất hiện viêm phổi cũng đã được báo cáo ở mức liều đã giảm (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**, Bảng 1).

Nhiễm trùng: Afinitor có đặc tính ức chế miễn dịch và có thể làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus hoặc nhiễm sinh vật đơn bào kể cả nhiễm trùng do các tác nhân gây bệnh cơ hội (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Nhiễm trùng tại chỗ và toàn thân bao gồm cả viêm phổi, các nhiễm khuẩn khác, nhiễm nấm xâm lấn như bệnh nấm Aspergillus, nhiễm nấm Candida, hoặc viêm phổi do pneumocystis jirovecii (PJP) và nhiễm virus kể cả tái kích hoạt virus viêm gan B đã được mô tả ở những bệnh nhân dùng Afinitor. Một số trong những trường hợp nhiễm trùng này có mức độ nặng (ví dụ: dẫn đến nhiễm trùng huyết, suy hô hấp hoặc suy gan) và đôi khi đã có kết cục tử vong. Bác sĩ và bệnh nhân cần phải nhận thức về sự tăng nguy cơ nhiễm trùng khi dùng Afinitor. Trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor, cần xử trí nhiễm trùng có từ trước. Trong khi điều trị bằng Afinitor, phải cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng; nếu đã chẩn đoán nhiễm trùng, phải tiến hành điều trị thích hợp ngay lập tức và xem xét tạm ngưng điều trị hoặc ngưng hẳn điều trị bằng Afinitor. Nếu đã chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn toàn thân, phải ngưng dùng Afinitor và xử trí bằng liệu pháp kháng nấm thích hợp. Các trường hợp bệnh nhân điều trị bằng everolimus bị tử vong vì viêm phổi do pneumocystis jirovecii đã được báo cáo. Viêm phổi do pneumocystis jirovecii có thể liên quan đến việc dùng đồng thời everolimus với corticosteroid hay các thuốc làm suy giảm miễn dịch. Xem xét phòng bệnh viêm phổi do pneumocystis jirovecii khi phải dùng đồng thời everolimus với corticosteroid hay các thuốc làm suy giảm miễn dịch khác.

Phản ứng quá mẫn: Các phản ứng quá mẫn được biểu hiện bằng các triệu chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phát vệ, khó thở, đỏ bừng mặt, đau ngực hoặc phù mạch (ví dụ: phù khí đạo hoặc lưỡi, cổ hoặc không có suy hô hấp) đã được quan sát thấy với everolimus (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Phù mạch do dùng đồng thời everolimus và các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE: Angiotensin-converting enzyme): Bệnh nhân điều trị đồng thời bằng everolimus với các thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ phù mạch (ví dụ: phù nề đường hô hấp hay lưỡi có thể đi kèm hoặc không đi kèm suy hô hấp).

Loét miệng: Loét miệng, viêm miệng và viêm niêm mạc miệng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng Afinitor (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng các phương pháp điều trị tại chỗ nhưng cần tránh những loại nước súc miệng có chứa cồn, hydrogen peroxide, iodine, hoặc húng tấy vì những loại này có thể làm tình trạng nặng thêm. Không nên dùng các thuốc kháng nấm trừ khi đã chẩn đoán nhiễm nấm (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Các trường hợp suy thận: Các trường hợp suy thận (bao gồm cả suy thận cấp), một số có kết cục tử vong đã được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng Afinitor. Cần theo dõi chức năng thận đặc biệt ở những bệnh nhân có thêm nhiều yếu tố nguy cơ có thể đưa đến suy chức năng thận. (xem phần **Xét nghiệm và theo dõi** và **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**).

Xét nghiệm và theo dõi:

Chức năng thận: Tăng creatinine huyết thanh, thường nhẹ và protein niệu đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng Afinitor (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Khuyến cáo theo dõi chức năng thận, bao gồm cả đo lường nitơ urê huyết (BUN), protein niệu hoặc creatinine huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor và theo dõi định kỳ sau đó.

Đường huyết: Tăng đường huyết đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng Afinitor (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Khuyến cáo theo dõi đường huyết thanh lúc đói trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor và theo dõi định kỳ sau đó. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên hơn khi Afinitor được dùng đồng thời với các thuốc khác có thể làm tăng đường huyết. Cần đạt được sự kiểm soát đường huyết tối ưu trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor cho bệnh nhân.

Lipid máu: Lipid máu bất thường (bao gồm tăng cholesterol máu và tăng triglyceride máu) đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng Afinitor. Khuyến cáo theo dõi cholesterol máu và triglyceride máu trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor và định kỳ sau đó cũng như kiểm soát bằng liệu pháp nội khoa thích hợp.

Các thông số về huyết học: Đã có báo cáo giảm hemoglobin, lympho bào, tiểu cầu và bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân dùng Afinitor (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Khuyến cáo theo dõi công thức máu toàn phần trước khi bắt đầu điều trị bằng Afinitor và theo dõi định kỳ sau đó.

Tương tác thuốc-thuốc: Tránh sử dụng kết hợp với các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc P-gP (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**). Thận trọng khi dùng phối hợp với chất ức chế CYP3A4 hoặc chất ức chế P-gP trung bình. Nếu phải dùng kết hợp Afinitor với chất ức chế CYP3A4 hoặc chất ức chế P-gP trung bình, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận về các tác dụng không mong muốn và giảm liều Afinitor nếu cần thiết (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Tránh dùng kết hợp với chất gây cảm ứng CYP3A4 hoặc P-gP mạnh (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**). Nếu phải dùng kết

25/12/16

Tại Bộ thông tin cho cán bộ y tế

hợp Afinitor với chất gây cảm ứng CYP3A4 hoặc PgP mạnh, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận về đáp ứng lâm sàng. Xem xét tăng liều Afinitor khi dùng kết hợp với chất gây cảm ứng CYP3A4 hoặc PgP mạnh nếu không thể điều trị thay thế (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**). Do khả năng tương tác thuốc, cần thận trọng khi dùng Afinitor phối hợp với cơ chất của CYP3A4 dùng đường uống có chỉ số điều trị hẹp. Nếu Afinitor được dùng cùng với cơ chất của CYP3A4 dùng đường uống có chỉ số điều trị hẹp, cần theo dõi bệnh nhân để phát hiện các tác dụng không mong muốn được mô tả trong phần thông tin sản phẩm của cơ chất của CYP3A4 dùng đường uống (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Suy gan: Nồng độ everolimus tăng lên ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), trung bình (Child-Pugh B) và nặng (Child-Pugh C). Không khuyến cáo dùng Afinitor ở bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh C) để điều trị bệnh ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính ở phụ nữ sau mãn kinh, khối u thần kinh nội tiết tiến xa có nguồn gốc ở tụy, carcinôm tế bào thần kinh xa trừ khi lợi ích dự tính vượt trội hơn nguy cơ (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Tiêm chủng: Cần tránh sử dụng vaccin sống và tiếp xúc gần với những người đã tiêm chủng vaccin sống trong thời gian điều trị bằng Afinitor (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Lactose: Những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose hoặc thiếu hụt men lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này.

Biến chứng liên sẹo vết thương: Tiến trình liên sẹo vết thương bị ảnh hưởng bởi các dẫn xuất rapamycin, bao gồm cả Afinitor. Cần thận trọng khi sử dụng Afinitor trong giai đoạn chu phẫu.

Khối u carcinoid: tính hiệu quả và an toàn của Afinitor chưa được xác lập trên bệnh nhân có khối u carcinoid.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC:

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

Sử dụng trong Ung thư - Tóm tắt dữ liệu an toàn: Các thông tin phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) dựa trên các dữ liệu an toàn tổng hợp ở các bệnh nhân sử dụng Afinitor (N=2470) trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm pha III ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược hoặc chất so sánh có hoạt tính và nghiên cứu pha II liên quan đến các chỉ định trong ung thư được duyệt. Các phản ứng phụ của thuốc thường gặp nhất (tỷ lệ $\geq 10\%$ và nghi ngờ có liên quan với điều trị theo nghiên cứu viên) từ các dữ liệu gộp về an toàn (theo thủ tự giảm dần) là viêm miệng, nổi ban, tiêu chảy, nhiễm trùng, buồn nôn, giảm sự ngon miệng, thiếu máu, loạn vị giác, viêm phổi, tăng đường huyết, giảm cân, ngứa, suy nhược, phù ngoại biên, tăng cholesterol máu, chảy máu cam, nhức đầu. Các phản ứng phụ của thuốc độ 3-4 thường gặp nhất (tỷ lệ $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ và nghi ngờ có liên quan với điều trị theo nghiên cứu viên) là viêm miệng, thiếu máu, tăng đường huyết, mệt mỏi, nhiễm trùng, viêm mô phổi, tiêu chảy, suy nhược, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, khô thở, giảm lympho bào, protein niệu, xuất huyết hạ phosphat máu, nổi ban, tăng huyết áp, tăng AST, tăng ALT, và viêm phổi thùy.

Bảng tóm tắt các phản ứng phụ của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng trong ung thư: Bảng 2 trình bày loại tần suất về các phản ứng phụ của thuốc đã được báo cáo trong phân tích gộp về độ an toàn. Các phản ứng phụ của thuốc được liệt kê theo phân loại nhóm cơ quan hệ thống của MedDRA. Trong mỗi nhóm cơ quan hệ thống, các phản ứng phụ được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng phụ thường gặp nhất. Ngoài ra, còn có loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng phụ, sử dụng quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Bảng 2: Các phản ứng phụ của thuốc đã được báo cáo trong các thử nghiệm ung thư học

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Bối loạn hệ thống miễn dịch	
Rất thường gặp	Nhiễm trùng*	Ít gặp	Quá mẫn
Bối loạn máu và hệ bạch huyết		Bối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Thiếu máu	Rất thường gặp	Giảm sự ngon miệng, tăng đường huyết, tăng cholesterol máu
Thường gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm lympho bào	Thường gặp	Tăng triglyceride máu, hạ phosphat máu, bệnh đái tháo đường, tăng lipid máu, hạ kali máu, mất nước
Ít gặp	Giảm toàn bộ huyết cầu	Bối loạn tâm thần	
Hiếm gặp	Bất sản hồng cầu đơn thuốc	Thường gặp	Mất ngủ



Handwritten signature and number: 25/12/16

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp	Loạn vị giác, nhức đầu
Ít gặp	Mất vị giác

Rối loạn tim

Ít gặp	Suy tim sung huyết
---------------	--------------------

Rối loạn mạch

Thường gặp	Kuất huyết ¹ , tăng huyết áp
Ít gặp	Huyết khối tĩnh mạch sâu

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Rất thường gặp	Viêm mô phổi ¹ , chảy máu cam
Thường gặp	Ho, khó thở
Ít gặp	Ho ra máu, thuyên tắc mạch phổi
Hiếm gặp	Hội chứng suy hô hấp cấp

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất thường gặp	Viêm miệng ² , tiêu chảy, buồn nôn
Thường gặp	Nôn, khô miệng, đau bụng, đau miệng, khó tiêu, khó nuốt

Rối loạn da và mô dưới da

Rất thường gặp	Nổi ban, ngứa
Thường gặp	Khô da, rối loạn móng, mụn trứng cá, ban đỏ, hội chứng bàn tay-bàn chân ³
Hiếm gặp	Phù mạch

Rối loạn mô liên kết và mô cơ xương

Thường gặp	Đau khớp
-------------------	----------

Rối loạn thận và tiết niệu

Thường gặp	Protein niệu, suy thận
Ít gặp	Tiểu nhiều ban ngày, suy thận cấp

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Thường gặp	Kinh nguyệt không đều
Ít gặp	Mất kinh ¹

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Rất thường gặp	Mệt mỏi, suy nhược, phù ngoại biên
Thường gặp	Sốt, viêm niêm mạc
Ít gặp	Đau ngực không do tim
Hiếm gặp	Chậm lành vết thương

Xét nghiệm

Rất thường gặp	Giảm cân
Thường gặp	Tăng aspartat aminotransferase, tăng alanin aminotransferase, tăng creatinine máu

¹ Bao gồm tất cả các phản ứng trong nhóm hệ cơ quan "Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng" gồm các phản ứng phụ (thường gặp, viêm phổi và ít gặp: zona (Varicella zoster), nhiễm khuẩn huyết và các trường hợp nặng liên quan đến nhiễm trùng cơ hội (ví dụ: bệnh nấm Aspergillus, bệnh nấm Candida và viêm gan B))
² Bao gồm các trường hợp chảy máu khác nhau không được liệt kê riêng
³ Bao gồm các phản ứng phụ thường gặp: viêm mô phổi; bệnh phổi kẽ; thâm nhiễm phổi; và hiếm gặp: viêm phế nang sắc huyết phế nang phổi và nhiễm độc phổi
⁴ Bao gồm các phản ứng phụ của thuốc gây viêm miệng, thường gặp: viêm miệng áp-tô, loét miệng và hội chứng Sjogren; ít gặp: viêm lưỡi, đau lưỡi
⁵ Được báo cáo dưới dạng hội chứng bàn tay-bàn chân
⁶ Tần suất được đánh giá dựa vào số lượng phụ nữ ở khoảng 10-55 tuổi trong phân tích tổng hợp về độ an toàn

Handwritten signature and date: 25/12/16

Các bất thường về xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng:

Trong cơ sở dữ liệu gộp về an toàn của nghiên cứu pha III, mù đôi, các bất thường về xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng mới hoặc nặng thêm sau đây đã được báo cáo với tỷ lệ $\geq 1/10$ (rất thường gặp, được liệt kê theo tần suất giảm dần):

- Huyết học: giảm hemoglobin, giảm lympho bào, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính (hoặc gọi chung là giảm toàn bộ huyết cầu).
- Sinh hóa lâm sàng: tăng glucose (lúc đói), tăng cholesterol, tăng triglycerid, tăng AST, giảm phosphat, tăng ALT, tăng creatinine và giảm kali.

Hầu hết các bất thường được quan sát thấy ($>1/100$) ở mức độ nhẹ (độ 1) hoặc trung bình (độ 2). Các bất thường về xét nghiệm huyết học và sinh hóa độ 3-4 bao gồm:

- Huyết học: giảm lympho bào, giảm hemoglobin (rất thường gặp), giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu (tất cả đều thường gặp).
- Sinh hóa lâm sàng: tăng glucose (lúc đói) (rất thường gặp), giảm phosphat, giảm kali, tăng AST, tăng ALT, tăng creatinine, tăng cholesterol (toàn phần), tăng triglyceride (tất cả đều thường gặp).

Mô tả các phản ứng phụ của thuốc chọn lọc:

- Trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi tự phát, everolimus có liên quan đến các trường hợp viêm gan B tái hoạt nghiêm trọng, bao gồm cả kết cục tử vong. Sự tái hoạt nhiễm trùng là một phản ứng phụ được dự kiến trong các giai đoạn ức chế miễn dịch (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi tự phát, everolimus có liên quan đến các trường hợp suy thận (bao gồm cả trường hợp tử vong) và protein niệu. Khuyến cáo theo dõi chức năng thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo hậu mãi tự phát, everolimus có liên quan đến các trường hợp vô kinh (bao gồm cả vô kinh thứ phát).

- Trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi tự phát, everolimus có liên quan đến bệnh viêm phổi do *pneumocystis jirovecii* (PJP), một vài ca trong số đó bị tử vong (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).
- Trong các thử nghiệm lâm sàng và các báo cáo hậu mãi tự phát, đã có báo cáo về phù mạch khi dùng đồng thời hoặc không đồng thời everolimus với các thuốc ức chế men chuyển (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Everolimus là một cơ chất của CYP3A4 và cũng là một cơ chất và chất ức chế trung bình của P-glycoprotein (PgP) là bơm xuất bào nhiều loại thuốc. Vì vậy, sự hấp thu và thải trừ sau đó của everolimus có thể bị ảnh hưởng bởi các sản phẩm ảnh hưởng đến CYP3A4 và/hoặc PgP. *In vitro*, everolimus là một chất ức chế cạnh tranh của CYP3A4 và là chất ức chế hỗn hợp của CYP2D6.

Các chất có thể làm tăng nồng độ everolimus trong máu: Nồng độ everolimus trong máu có thể tăng lên do các chất ức chế hoạt tính của CYP3A4 và do đó làm giảm chuyển hóa everolimus. Nồng độ everolimus trong máu có thể tăng lên do các chất ức chế PgP có thể làm giảm sự xuất bào everolimus ra khỏi tế bào ruột. Nên tránh điều trị đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc PgP (bao gồm nhưng không giới hạn ở các thuốc ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin và telithromycin). Có sự tăng đáng kể về nồng độ everolimus (nồng độ cao nhất trong huyết tương (C_{max}) tăng 3,9 lần và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng 15 lần) ở những người khỏe mạnh khi everolimus được dùng kết hợp với ketoconazole (chất ức chế mạnh CYP3A4 và PgP). Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với chất ức chế trung bình CYP3A4 (bao gồm nhưng không giới hạn ở các thuốc erythromycin, verapamil, ciclosporin, fluconazole, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir hoặc aprepitant) và chất ức chế PgP. Giảm liều Afinitor nếu dùng kết hợp với chất ức chế trung bình CYP3A4/PgP (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Có sự tăng mức tiếp xúc với everolimus ở những người khỏe mạnh khi everolimus được dùng kết hợp với:

- Erythromycin (chất ức chế trung bình CYP3A4 và chất ức chế PgP; C_{max} tăng 2 lần và AUC tăng 4,4 lần).
- Verapamil (chất ức chế trung bình CYP3A4 và chất ức chế PgP; C_{max} tăng 2,3 lần và AUC tăng 3,5 lần).
- Ciclosporin (cơ chất của CYP3A4 và chất ức chế PgP; C_{max} tăng 1,8 lần và AUC tăng 2,7 lần).

Nên tránh dùng bưởi, nước bưởi, khế, cam Seville và các thức ăn khác đã biết ảnh hưởng đến hoạt tính của cytochrome P450 và PgP trong thời gian điều trị. Không có sự khác biệt rõ về nồng độ thấp nhất trong huyết tương (C_{min}) của everolimus khi được dùng cùng với hoặc không cùng với cơ chất của CYP3A4 và/hoặc PgP sau khi điều trị với liều 10 mg hoặc 5 mg mỗi ngày. Sử dụng đồng thời chất ức chế yếu CYP3A4 cùng hoặc không cùng với chất ức chế PgP không có ảnh hưởng rõ đến C_{min} của everolimus sau khi dùng chế độ điều trị với liều 10 mg hoặc 5 mg mỗi ngày.

Các chất có thể làm giảm nồng độ everolimus trong máu: Những chất là chất gây cảm ứng CYP3A4 hoặc PgP có thể làm giảm nồng độ everolimus trong máu do làm tăng sự chuyển hóa hoặc xuất bào everolimus ra khỏi tế bào ruột. Nên tránh điều trị đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 hoặc PgP. Nếu phải dùng kết hợp Afinitor với một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 hoặc PgP (ví dụ: rifampicin và rifabutin), có thể cần phải điều chỉnh liều Afinitor (xem các phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**). Điều trị trước cho những người khỏe mạnh với nhiều liều rifampicin (1 chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và PgP) 600 mg/ngày trong 8 ngày, tiếp theo là một liều đơn everolimus, độ thanh thải của liều uống everolimus tăng gần 3 lần, C_{max} giảm 58% và AUC giảm 63%. Các chất gây cảm ứng mạnh khác của CYP3A4 và/hoặc PgP có thể làm tăng sự chuyển hóa của everolimus và làm giảm nồng độ everolimus trong máu bao gồm cỏ St. John's wort (*Hypericum perforatum*), thuốc chống co giật (ví dụ: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) và các thuốc kháng HIV (ví dụ: efavirenz, nevirapine).

Các chất mà nồng độ huyết tương có thể bị thay đổi bởi everolimus: Các nghiên cứu ở người khỏe mạnh cho thấy không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa Afinitor và atorvastatin là chất ức chế HMG-CoA reductase (cơ chất của CYP3A4) và pravastatin (không phải cơ chất của CYP3A4) và các phân tích dược động học theo nhóm bệnh nhân cũng phát hiện simvastatin (cơ chất của CYP3A4) không ảnh hưởng đến độ thanh thải của Afinitor. *In vitro*, everolimus ức chế cạnh tranh sự chuyển hóa của ciclosporin là cơ chất của CYP3A4 và là một chất ức chế hỗn hợp của dextromethorphan là cơ chất của CYP2D6. C_{max} trung bình của everolimus ở trạng thái ổn định với liều uống 10 mg/ngày hoặc 70 mg/tuần thấp hơn 12-36 lần dưới trị số K_i của sự ức chế *in vitro*. Vì vậy, everolimus được cho là khó có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các cơ chất CYP3A4 và CYP2D6. Một nghiên cứu trên những người khỏe mạnh cho thấy dùng kết hợp một liều uống midazolam (cơ chất của CYP3A4) với everolimus dẫn đến C_{max} của midazolam tăng 25% và $AUC_{(0-inf)}$ của midazolam tăng 30%, trong khi tỷ số chuyển hóa $AUC_{(0-inf)}$ (1-hydroxy-midazolam/midazolam) và $t_{1/2}$ cuối của midazolam không bị ảnh hưởng. Điều này cho thấy sự tăng nồng độ midazolam là do tác dụng của everolimus ở hệ tiêu hóa khi cả hai thuốc được dùng đồng thời. Vì vậy, everolimus có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc là cơ chất của CYP3A4 được dùng kết hợp đường uống. Everolimus khó có thể ảnh hưởng đến nồng độ



Handwritten signature and date: 25/12/16

của các thuốc khác là cơ chất của CYP3A4 được dùng không qua đường uống như đường tĩnh mạch, tiêm dưới da và qua da (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**). Sử dụng kết hợp everolimus và octreotide depot làm tăng C_{min} của octreotide với tỷ số trung bình nhân (everolimus/giả dược) là 1,47 (khoảng tin cậy (CI) 90%: 1,32 – 1,64) khó có thể ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên đáp ứng hiệu quả với everolimus ở bệnh nhân bị khối u thần kinh nội tiết tiến xa.

Bảng 3: Ảnh hưởng của các hoạt chất khác lên everolimus

Hoạt chất tương tác	Sự tương tác – thay đổi tỉ số trung bình nhân AUC/ C_{max} của everolimus (giới hạn ghi nhận được)	Khuyến cáo khi phối hợp các thuốc
Chất ức chế CYP 3A4/PgP mạnh		
Ketoconazole	AUC tăng gấp 15,3 lần (11,2 – 22,5) C_{max} tăng gấp 4,1 lần (2,6 – 7,0)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Afinitor với các chất ức chế mạnh.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole		
Tellithromycin, clarithromycin	Chưa nghiên cứu. Nồng độ everolimus có thể tăng cao.	
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Chất ức chế CYP 3A4/PgP trung bình		
Erythromycin	AUC tăng gấp 4,4 lần (2,0 – 12,6) C_{max} tăng gấp 2 lần (0,9 – 3,5)	Sử dụng cẩn trọng khi cần phải dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 trung bình hoặc chất ức chế PgP. Nếu bệnh nhân phải dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 hoặc PgP trung bình, có thể cần nhắc giảm liều còn 5 mg mỗi ngày hoặc 5 mg cách ngày. Tuy nhiên không có dữ liệu lâm sàng cho sự điều chỉnh liều này. Do sự khác nhau giữa các đối tượng dùng thuốc, sự điều chỉnh liều khuyến cáo không thể tối ưu cho tất cả các cá nhân, vì vậy nên theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ.
Verapamil	AUC tăng gấp 3,5 lần (2,2 – 6,3) C_{max} tăng gấp 2,3 lần (1,3 – 3,8)	
Ciclosporin uống	AUC tăng gấp 2,7 lần (1,5 – 4,7) C_{max} tăng gấp 1,8 lần (1,3 – 2,6)	
Fluconazole	Chưa nghiên cứu. Có thể tăng nồng độ	
Diltiazem	Chưa nghiên cứu. Có thể tăng nồng độ	
Amprenavir, fosamprenavir	Chưa nghiên cứu. Có thể tăng nồng độ	
Nước ép bưởi hoặc các thức ăn ảnh hưởng lên CYP 3A4 / PgP.	Chưa nghiên cứu. Có thể tăng nồng độ (tác dụng thay đổi rất khác nhau)	
Rifampicin	AUC giảm 63% (0 – 80%) C_{max} giảm 58% (10 – 70%)	
Corticosteroids (ví dụ: dexamethasone, prednisone, prednisolone)	Chưa nghiên cứu. Có thể nồng độ bị giảm	
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	Chưa nghiên cứu. Có thể nồng độ bị giảm	
Efavirenz, nevirapine	Chưa nghiên cứu. Có thể nồng độ bị giảm	
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Chưa nghiên cứu. Có thể nồng độ bị giảm mạnh	Không nên dùng chế phẩm chứa St. John's wort trong quá trình điều trị bằng everolimus.

Handwritten signature and date: 25/12/16



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

AFINITOR[®]

(everolimus) viên

Sử dụng kết hợp everolimus và exemestane làm tăng C_{min} của exemestane là 45% và tăng C_{2h} của exemestane là 71%. Tuy nhiên, nồng độ estradiol tương ứng ở trạng thái ổn định (4 tuần) không khác nhau giữa 2 nhóm điều trị. Không quan sát thấy tăng biến cố bất lợi liên quan với exemestane ở bệnh nhân bị ung thư vú tiến xa có thụ thể hormone dương tính sử dụng điều trị phối hợp này. Nồng độ exemestane tăng khó có thể ảnh hưởng đến hiệu quả hoặc tính an toàn.

Tiêm chủng: Các chất ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với sự tiêm chủng, vì vậy việc tiêm chủng trong thời gian điều trị bằng Afinitor có thể kém hiệu quả hơn. Cần tránh sử dụng vaccine sống trong khi điều trị bằng Afinitor (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**). Các ví dụ về vaccine sống là: vaccine cúm dùng trong mũi, vaccine sởi, vaccine quai bị, vaccine rubella, vaccine bại liệt dạng uống, vaccine BCG, vaccine sốt vàng, vaccine thủy đậu và vaccine thương hàn TY21a.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN:

Phụ nữ có khả năng mang thai: Nên khuyến khích những phụ nữ có khả năng mang thai sử dụng phương pháp tránh thai có hiệu quả cao trong khi dùng Afinitor và đến 8 tuần sau khi kết thúc điều trị.

Khả năng sinh sản: Chưa biết rõ khả năng everolimus gây ra vô sinh ở bệnh nhân nam và nữ. Tuy nhiên, đã quan sát thấy kinh nguyệt không đều, vô kinh thứ phát và mất cân bằng hormone hoàng thể (LH) / hormone kích thích nang trứng (FSH).

Dựa trên những kết quả trong các nghiên cứu phi lâm sàng, việc điều trị bằng Afinitor có thể làm suy giảm khả năng sinh sản của nam giới và nữ giới.

Phụ nữ có thai: Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng Afinitor ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sinh sản bao gồm độc tính đối với phôi và độc tính với thai.

Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người. Không nên dùng Afinitor cho phụ nữ mang thai trừ khi lợi ích tiềm năng vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai. Không khuyến cáo nghiêm cấm bệnh nhân nam sử dụng Afinitor cố gắng có con.

Phụ nữ cho con bú: Chưa rõ everolimus có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên trong các nghiên cứu trên động vật, everolimus và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc dễ dàng đi vào sữa của chuột cống cho con bú. Vì vậy phụ nữ dùng Afinitor không nên cho con bú.

QUÁ LIỀU:

Trong các nghiên cứu trên động vật, everolimus cho thấy tiềm năng độc tính cấp thấp. Không quan sát thấy độc tính gây tử vong hoặc độc tính nặng ở chuột nhắt hoặc chuột cống được cho dùng liều đơn 2.000 mg/kg (thử giới hạn).

Kinh nghiệm được báo cáo về quá liều ở người còn rất hạn chế. Các liều đơn đến 70 mg đã được dùng với khả năng dung nạp cấp có thể chấp nhận được.

Cần tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung trong tất cả các trường hợp quá liều.

TƯƠNG Kỵ: Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng. Tránh ẩm.

Không được dùng Afinitor sau ngày ghi ở chỗ "EXP" trên hộp thuốc.

Phải để Afinitor xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC:

Mức độ hấp thu của everolimus qua tiếp xúc tại chỗ chưa được biết. Do đó người chăm sóc nên tránh tiếp xúc với hỗn dịch của viên nén Afinitor. Rửa tay kỹ lưỡng trước và sau khi chuẩn bị các hỗn dịch.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

NHÀ SẢN XUẤT:

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ.

VN-20042-16 / VN-20043-16

Mọi thông tin chi tiết xin liên hệ:

TP.HCM: P1001, Lầu 10, Tòa nhà Centec,

72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Quận 3, TP.HCM.

ĐT: (84-8) 3823 9090 – Fax: (84-8) 3823 9595

Hà Nội: Tòa nhà Geleximco

Tầng 12A, 36 Hoàng Cầu, Quận Đống Đa, Hà Nội.

ĐT: (84-4) 3217 1256

Nhà phân phối: Công ty cổ phần dược liệu trung ương 2

24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, TP HCM.

