

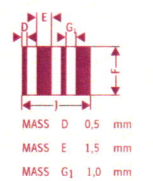
10/11/2017

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08/...6.../2017



File information		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	25.03.2013	Yes	Yes
PPM SKU:	P030147	No	Yes
PPM SKU version:	-001	No	Yes
Issue date of artwork:	26.11.2013	No	Yes
Print colors:	PAN Black PAN 3975 PAN Warm Gray 8 PAN 7466 PAN 130	No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	304544-01	No	Yes
Min. font size:	8pt BISansNEXT		
Legend case version:	V4.0 01/OCT/2012 (please do not change or remove it)		



Example
Technical Information
Control Code Type: Laetus Code

Technical information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
Technical colors	
BI-Diecut-Legendcase	Free area
BI-Braille	BI-Function-varnish
BI-Embossing low	BI-Embossing medium
	BI-Lacquer-free
	BI-Spot-varnish
	BI-Embossing high

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-FB_76x52x155_3Px_4L	Index: d

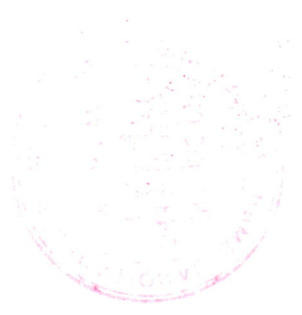




Faint, illegible text or markings in the upper middle section of the page.

Faint markings or text along the top right edge of the page.

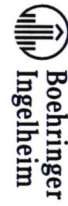




direction of travel



50 mg



Afatinib
Film-coated tablets

Do not open before use.

Handwritten: 21

Batch

EXP

dd.mm.yyyy

304585-01 ▶▶▶

File information	Mandatory in	
	TD	Printfile
Issue date of TD:	01.08.2013	Yes
PPM SKU:	P030149	No
PPM SKU version:	-001	No
Issue date of artwork:	25.10.2013	No
Print colors:	PAN Black	No
	PAN 3975	Yes
	PAN 7466	Yes
	PAN 130	Yes
Mat. No. Pack. Site:	304585-01	
Min. font size:	7pt BIsansNext	
Legend case version:	V4.0 01/OCT/2012 (please do not change or remove it)	

Technical information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
Technical colors	
BI-Diecut-Legendcase	Free area

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-FO_150x169_kompl	Index:
All elements in "Color 1" have to be changed in to black.	
direction of travel (3 arrows)	<input checked="" type="checkbox"/>
register mark	<input checked="" type="checkbox"/>
stop mark	<input type="checkbox"/>
serially number on blister	<input type="checkbox"/>





10/1/2017

GIOTRIF®

Afatinib

THUỐC BÁN THEO ĐƠN



Thành phần

Mỗi viên bao phim chứa 50 mg, 40 mg, 30 mg hoặc 20 mg afatinib (bazo tự do) tương ứng với 73,9 mg, 59,12 mg, 44,34 mg, hoặc 29,56 mg afatinib dimaleat.

Tá dược: Lõi viên: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (E460), colloidal silica khan (E551), crospovidon, magiê stearat (E470b). Màng phim: hypromellose 2910 (E464), macrogol 400, titanium dioxid (E171), talc (E553b), polysorbat 80 (E433), chất tạo màu chứa indigo carmin (E132), hydroxit nhôm (chỉ sử dụng cho viên 50 mg, 40 mg và 30 mg).

Chỉ định

GIOTRIF đơn trị liệu được chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa tại chỗ hoặc di căn có đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) cho bệnh nhân trưởng thành chưa được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế EGFR Tyrosine Kinase.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC):

Liều Giotrif khuyến cáo là 40 mg uống một lần mỗi ngày đối với điều trị bước một hoặc đối với những bệnh nhân chưa được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế EGFR Tyrosine Kinase (bệnh nhân chưa bao giờ dùng EGFR TKI).

Không nên uống Giotrif cùng với thức ăn. Không nên ăn ít nhất 3 giờ trước hoặc ít nhất 1 giờ sau khi uống Giotrif (xem “Tương tác” và “Dược động học”). Nên nuốt trọn viên thuốc với nước.

Nên điều trị bằng Giotrif liên tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không còn dung nạp được thuốc (xem Bảng 1 dưới đây).

Tăng liều

Có thể cân nhắc tăng đến liều tối đa là 50 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân chưa bao giờ dùng EGFR TKI mà dung nạp được liều 40 mg mỗi ngày (tức là không bị tiêu chảy, nổi ban, viêm miệng và các biến cố khác liên quan đến thuốc với Mức độ >1 theo CTCAE) trong 3 tuần đầu tiên. Không nên tăng liều ở những bệnh nhân đã giảm liều trước đó. Trong bất kỳ trường hợp nào, liều tối đa mỗi ngày là 50 mg.

Điều chỉnh liều do phản ứng bất lợi

Phản ứng bất lợi gây triệu chứng liên quan đến thuốc (như tiêu chảy nặng/kéo dài hoặc phản ứng ngoại ý biểu hiện trên da) có thể được xử trí tốt bằng cách tạm ngừng điều trị và giảm liều Giotrif như nêu trong Bảng 1 (xem “Tác dụng phụ”; để biết thêm chi tiết về cách xử trí các biến cố ngoại ý đặc hiệu do thuốc xem “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt”).



Bảng 1: Thông tin về điều chỉnh liều do phản ứng bất lợi:

Biến cố ngoại ý do thuốc theo CTCAE^a	Liều GIOTRIF khuyến cáo	
Mức độ 1 hoặc Mức độ 2	Không ngừng thuốc ^b	Không điều chỉnh liều
Mức độ 2 (kéo dài ^c hoặc không thể dung nạp) hoặc Mức độ ≥ 3	Ngừng thuốc cho đến khi về Mức độ 0/1 ^b	Tiếp tục điều trị nhưng giảm liều bớt 10 mg ^d

^a Thuật ngữ chung cho Tiêu chí về biến cố ngoại ý của NCI (Viện Ung Thư Quốc gia) phiên bản 3.0

^b Trong trường hợp tiêu chảy, nên uống ngay các thuốc chống tiêu chảy (như loperamid) và nếu vẫn còn tiêu chảy thì uống tiếp tục cho đến khi hết phân lỏng

^c Tiêu chảy > 48 giờ và/hoặc phát ban > 7 ngày

^d Nếu bệnh nhân không dung nạp được liều 20 mg mỗi ngày thì nên cân nhắc ngừng GIOTRIF vĩnh viễn.

Nên nghĩ đến bệnh phổi mô kẽ (ILD) nếu một bệnh nhân có các triệu chứng hô hấp cấp tính hoặc xấu đi, trường hợp này nên tạm ngừng GIOTRIF trong khi chờ đánh giá. Nếu được chẩn đoán ILD thì nên ngừng GIOTRIF và tiến hành điều trị thích hợp [xem “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt”].

Quên thuốc

Nếu quên một liều GIOTRIF thì nên uống trong ngày ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, bỏ qua liều bị quên nếu liều kế tiếp theo lịch trình sẽ uống trong vòng 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận

Nồng độ afatinib được quan sát thấy tăng lên ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (xin xem mục Dược động học). Không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR 60-89 mL/phút/1,73m²), trung bình (eGFR 30-59 mL/phút/1,73m²) hoặc nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²). Theo dõi bệnh nhân suy thận nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²) và điều chỉnh liều Giotrif nếu không dung nạp.

Không khuyến cáo điều trị Giotrif ở bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m² hoặc lọc máu.

Bệnh nhân suy gan Nồng độ thuốc theo thời gian của afatinib không thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh A) hoặc trung bình (Child Pugh B) (xem “Dược động học”). Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Chưa nghiên cứu GIOTRIF ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C). Không khuyến cáo dùng GIOTRIF cho nhóm bệnh nhân này.

Tuổi, chủng tộc, giới tính

Không cần điều chỉnh liều theo yếu tố tuổi, chủng tộc hoặc giới tính (xem “Dược động học”).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của GIOTRIF chưa được nghiên cứu trên trẻ em. Do đó, không khuyến cáo dùng GIOTRIF cho trẻ em hoặc thanh thiếu niên.

Sử dụng chất ức chế P-glycoprotein (P-gp)

Nếu cần phải sử dụng các thuốc ức chế P-gp, nên dùng so le với Giotrif, ví dụ dùng liều thuốc ức chế P-gp cách ra xa nhất có thể về thời gian so với liều Giotrif. Điều này có nghĩa là nên dùng thuốc ức chế P-gp cách 6 giờ (đối với thuốc ức chế P-gp dùng hai lần một ngày) hoặc 12 giờ (đối với thuốc ức chế P-gp dùng một lần một ngày) so với Giotrif (xin xem mục Tương tác).

Cách sử dụng khác

Nếu không thể uống nguyên viên thuốc thì có thể hòa viên GIOTRIF vào khoảng 100 mL nước uống không chứa carbonat. Không sử dụng dung dịch khác. Bỏ viên thuốc vào trong nước và không được nghiền, thỉnh thoảng khuấy trong 15 phút cho đến khi viên thuốc bị rã thành những hạt rất nhỏ

và uống ngay. Nên tráng cốc bằng 100 mL nước và uống luôn sau đó. Có thể dùng dung dịch này qua ống thông dạ dày.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng GIOTRIF cho những bệnh nhân quá mẫn với afatinib hoặc với bất kỳ tá dược nào.

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt

Đánh giá tình trạng đột biến EGFR

Khi đánh giá tình trạng đột biến EGFR ở một bệnh nhân, điều quan trọng là lựa chọn một phương pháp chính xác và đã được thẩm định kỹ để tránh kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả.

Tiêu chảy

Tiêu chảy, kể cả tiêu chảy nặng, đã được báo cáo trong thời gian điều trị với GIOTRIF (xem "Tác dụng phụ"). Tiêu chảy có thể dẫn đến mất nước kèm hoặc không kèm suy thận, trong những trường hợp hiếm có thể dẫn đến tử vong. Tiêu chảy thường xuất hiện trong 2 tuần điều trị đầu tiên. Tiêu chảy mức độ 3 thường xuất hiện trong 6 tuần điều trị đầu tiên. Điều quan trọng là nên chủ động xử trí tiêu chảy bao gồm bù đủ nước kết hợp với thuốc chống tiêu chảy trong 6 tuần điều trị đầu tiên và nên bắt đầu ngay khi có những dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên. Nên sử dụng thuốc chống tiêu chảy (như loperamid) và nếu cần nên tăng liều đến liều khuyến cáo cao nhất đã được phê duyệt. Nên có sẵn các thuốc chống tiêu chảy để bệnh nhân có thể được điều trị khi có dấu hiệu tiêu chảy đầu tiên và nên điều trị liên tục cho đến khi đã hết phân lỏng được 12 giờ. Bệnh nhân tiêu chảy nặng có thể cần tạm ngừng thuốc và giảm liều hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị với GIOTRIF (xem "Liều lượng và cách dùng"). Bệnh nhân mất nước có thể cần được truyền tĩnh mạch dịch và điện giải.

Biến cố ngoại ý trên da

Đã có báo cáo phát ban/mụn trứng cá ở những bệnh nhân điều trị với GIOTRIF (xem "Tác dụng phụ"). Nói chung, ban biểu hiện dưới dạng ban đỏ nhẹ hoặc trung bình và ban dạng mụn trứng cá mà có thể xuất hiện hoặc nặng lên ở những vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Những bệnh nhân tiếp xúc với ánh nắng mặt trời nên được khuyến sử dụng quần áo che kín, và/hoặc kem chống nắng. Can thiệp sớm các phản ứng trên da (như kem làm mềm da, kháng sinh) có thể tạo điều kiện giúp điều trị liên tục bằng GIOTRIF.

Những bệnh nhân có các phản ứng trên da kéo dài hoặc nghiêm trọng cũng có thể cần ngừng điều trị tạm thời, giảm liều (xem "Liều lượng và cách dùng"), điều trị bổ sung, và khám bác sĩ chuyên khoa da liễu để điều trị các ảnh hưởng trên da. Đã có báo cáo trường hợp da bóng nước, phỏng rộp, tróc vảy, kể cả trường hợp hiếm gọi ý hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. Nên tạm ngừng hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị với GIOTRIF nếu bệnh nhân có biểu hiện da bóng nước, phỏng rộp hoặc tróc vảy nặng.

Bệnh nhân nữ, nhẹ cân và có sẵn suy thận

Đã quan sát thấy nồng độ theo thời gian của afatinib cao ở những bệnh nhân nữ, nhẹ cân và những bệnh nhân có sẵn suy thận (xem "Dược động học"). Điều này có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố ngoại ý qua trung gian EGFR như tiêu chảy, phát ban/mụn trứng cá và viêm miệng. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ này.

Bệnh phổi mô kẽ (ILD)

Đã có báo cáo ILD hoặc biến cố giống ILD (như thâm nhiễm phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm phế nang dị ứng), kể cả tử vong ở những bệnh nhân dùng GIOTRIF để điều trị NSCLC. Các biến cố giống ILD liên quan đến thuốc được báo cáo ở 0,7% trong số hơn 3800 bệnh nhân được điều trị. Các biến cố giống ILD Mức độ ≥ 3 theo CTCAE, bất kể liên quan nhân quả, được báo cáo ở 1% bệnh nhân (xem "Tác dụng phụ"). Chưa nghiên cứu ở những bệnh nhân có tiền



sử ILD. Nên đánh giá cẩn thận tất cả những bệnh nhân có các triệu chứng ở phổi (khó thở, ho, sốt) biểu hiện cấp tính và/hoặc tiến triển xấu không rõ nguyên nhân để loại trừ ILD. Nên tạm ngừng điều trị GIOTRIF trong khi chờ đánh giá các triệu chứng. Nên ngừng điều trị vĩnh viễn bằng GIOTRIF nếu chẩn đoán là ILD và điều trị thích hợp khi cần (xem “Liều lượng và cách dùng”).

Suy gan nặng

Suy gan, kể cả tử vong, đã được báo cáo trong thời gian điều trị bằng GIOTRIF với tỷ lệ dưới 1% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân này, các yếu tố gây nhiễu bao gồm bệnh gan đã có từ trước và/hoặc các bệnh đi kèm cùng với sự tiến triển của khối u ác tính. Nên kiểm tra chức năng gan định kỳ cho những bệnh nhân đã bị bệnh gan từ trước. Có thể cần tạm ngừng GIOTRIF ở những bệnh nhân có chức năng gan xấu đi (xem “Liều lượng và cách dùng”). Nên ngừng vĩnh viễn điều trị bằng GIOTRIF nếu bệnh nhân xuất hiện suy gan nghiêm trọng trong thời gian dùng thuốc.

Viêm giác mạc

Cần đi khám chuyên khoa mắt ngay nếu có các triệu chứng viêm mắt cấp tính hoặc tiến triển xấu, chảy nước mắt, nhạy cảm ánh sáng, nhìn mờ, đau mắt và/hoặc đỏ mắt. Nếu được chẩn đoán viêm loét giác mạc thì nên tạm ngừng hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị bằng GIOTRIF. Nếu chẩn đoán viêm giác mạc thì nên cân nhắc thận trọng giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị. Nên thận trọng khi dùng GIOTRIF cho những bệnh nhân có tiền sử viêm giác mạc, viêm loét giác mạc hoặc khô mắt nặng. Sử dụng kính áp tròng cũng là yếu tố nguy cơ của viêm giác mạc và loét (xem “Tác dụng phụ”).

Chức năng thất trái

Rối loạn chức năng thất trái có liên quan đến sự ức chế HER2. Dựa trên dữ liệu lâm sàng đã có, không có gợi ý cho thấy GIOTRIF gây tác dụng bất lợi trên sự co bóp tim. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu của GIOTRIF ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) bất thường hoặc có tiền sử bệnh tim nặng. Ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về tim và những bệnh nhân bị bệnh có thể ảnh hưởng đến LVEF, nên cân nhắc theo dõi tim mạch, bao gồm đánh giá LVEF tại thời điểm bắt đầu và trong thời gian điều trị GIOTRIF. Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu/triệu chứng liên quan đến tim trong thời gian điều trị thì nên theo dõi tim mạch bao gồm đánh giá LVEF. Ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thấp hơn giới hạn dưới của mức bình thường theo quy định thì nên khám chuyên khoa tim mạch cũng như cân nhắc tạm ngừng hoặc ngừng vĩnh viễn điều trị bằng GIOTRIF.

Tương tác với thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp)

Sử dụng thuốc ức chế mạnh P-gp trước khi dùng GIOTRIF có thể gây tăng nồng độ theo thời gian của afatinib và do đó nên sử dụng thuốc thận trọng. Nếu cần dùng thuốc ức chế P-gp thì nên sử dụng cùng lúc hoặc sau GIOTRIF. Điều trị đồng thời với các thuốc cảm ứng mạnh P-gp có thể làm giảm nồng độ theo thời gian của afatinib (xem “Liều lượng và cách dùng”, “Tương tác” và “Được động học”).

Kết hợp với vinorelbin trong ung thư vú di căn với HER2 dương tính

Trong một phân tích giữa kỳ về sống còn toàn bộ trong thời gian đầu của một nghiên cứu Pha III trong ung thư vú di căn với HER2 dương tính đã cho thấy tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân dùng GIOTRIF kết hợp với vinorelbin so với dùng trastuzumab và vinorelbin. Kết hợp GIOTRIF với vinorelbin cũng gây tăng tỷ lệ tác dụng bất lợi (như tiêu chảy, phát ban) và các biến cố gây tử vong liên quan đến nhiễm khuẩn và ung thư tiến triển. Không nên dùng GIOTRIF kết hợp với vinorelbin cho những bệnh nhân ung thư vú di căn với HER2 dương tính.

Lactose

GIOTRIF chứa lactose. Những bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, như thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

Tương tác

Các tương tác với hệ thống vận chuyển thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc ức chế P-gp và các thuốc ức chế protein kháng thuốc trong ung thư vú (BCRP) đối với afatinib

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh afatinib là cơ chất của P-gp và BCRP. Khi dùng một thuốc ức chế mạnh P-gp và BCRP là ritonavir (200 mg hai lần mỗi ngày trong ba ngày) một giờ trước khi dùng liều đơn 20 mg Giotrif, nồng độ afatinib tăng 48% (diện tích dưới đường cong ($AUC_{0-\infty}$)) và 39% (nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max})). Mặt khác, khi dùng ritonavir đồng thời hoặc cách 6 giờ sau khi dùng 40 mg Giotrif, sinh khả dụng tương đối của afatinib lần lượt là 119% ($AUC_{0-\infty}$), 104% (C_{max}) và 111% ($AUC_{0-\infty}$), 105% (C_{max}). Vì vậy, khuyến cáo dùng những thuốc ức chế mạnh P-gp (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các thuốc ritonavir, cyclosporine A, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, verapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir, and amiodarone) so le với Giotrif, tốt nhất là dùng cách 6 giờ hoặc 12 giờ so với Giotrif (xin xem mục Liều lượng và cách dùng).

Ảnh hưởng của các thuốc cảm ứng P-gp đối với afatinib

Điều trị trước đó bằng rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày) là thuốc kích thích mạnh P-gp làm giảm nồng độ afatinib 34% ($AUC_{0-\infty}$) và 22% (C_{max}) sau khi dùng liều duy nhất GIOTRIF 40 mg. Các thuốc cảm ứng mạnh P-gp (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các thuốc rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital hoặc thảo dược St. John's (*Hypericum perforatum*)) có thể làm giảm nồng độ afatinib (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt).

Ảnh hưởng của afatinib đối với cơ chất của P-gp

Dựa vào các dữ liệu *in vitro*, afatinib là chất ức chế P-gp trung bình, Tuy nhiên, dựa trên các dữ liệu lâm sàng, điều trị với Giotrif được xem như không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các cơ chất của P-gp.

Tương tác với BCRP

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng afatinib là một cơ chất và một chất ức chế chất vận chuyển BCRP. Afatinib có thể làm tăng sinh khả dụng của các cơ chất BCRP dùng đường uống (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các chất rosuvastatin và sulfasalazine).

Ảnh hưởng của thức ăn đến afatinib

Uống GIOTRIF cùng với bữa ăn giàu chất béo làm giảm đáng kể nồng độ theo thời gian của afatinib, cụ thể C_{max} giảm khoảng 50% và $AUC_{0-\infty}$ giảm khoảng 39%. Do đó không nên dùng GIOTRIF cùng với thức ăn (xem “Liều lượng và cách dùng” và “Dược động học”).

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Thai kỳ

Những nghiên cứu phi lâm sàng với afatinib cho thấy không có dấu hiệu quái thai khi dùng đến liều gây tử vong con mẹ. Những thay đổi bất lợi chỉ xuất hiện ở liều gây độc rõ ràng (xem “Độc tính”). Chưa có nghiên cứu ở phụ nữ mang thai dùng GIOTRIF. Vì thế nguy cơ tiềm tàng trên người chưa rõ. Phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên được khuyên tránh có thai trong thời gian điều trị bằng GIOTRIF. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian dùng thuốc và ít nhất 2 tuần sau khi dùng liều thuốc cuối cùng. Nếu GIOTRIF được sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân mang thai trong thời gian dùng GIOTRIF thì nên thông báo cho bệnh nhân những nguy hiểm tiềm tàng cho thai.

Cho con bú

Dựa trên dữ liệu phi lâm sàng (xem “Độc tính”), có khả năng afatinib được bài xuất vào sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Nên khuyên người mẹ không cho con bú khi đang dùng GIOTRIF.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu của GIOTRIF về khả năng sinh sản ở người. Dữ liệu độc tính phi lâm sàng thu được đã chứng minh ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản khi dùng liều cao (xem “Độc tính”). Do đó không thể loại trừ tác dụng ngoại ý trên khả năng sinh sản ở người khi điều trị bằng GIOTRIF.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tác dụng phụ

Tóm tắt đặc tính an toàn

Các loại tác dụng không mong muốn (ADR) nói chung liên quan đến phương thức ức chế EGFR trong hoạt động của afatinib. Tất cả các tác dụng không mong muốn được tổng hợp trong bảng 2. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là tiêu chảy và các biến cố ngoại ý trên da (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt) và viêm miệng, viêm quanh móng (xin xem thêm bảng 3).

Nói chung, giảm liều dẫn đến giảm tần suất của các phản ứng phụ hay gặp (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Ở bệnh nhân điều trị với Giotrif 40 mg một lần một ngày, giảm liều do các tác dụng không mong muốn xảy ra ở 57% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 3. Dừng thuốc do các tác dụng không mong muốn tiêu chảy và phát ban/nổi mụn là 1,3% và 0% trong thử nghiệm LUX-Lung 3.


Phản ứng giống như bệnh phổi mô kẽ được báo cáo ở 0,7% bệnh nhân điều trị với afatinib. Đã có báo cáo trường hợp da bóng nước, phỏng rộp, tróc vảy, kể cả trường hợp hiếm gặp ý hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc mặc dù những trường hợp này có thể do nguyên nhân khác (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt)

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 tổng hợp tần suất của các tác dụng không mong muốn từ các thử nghiệm NSCLC và từ kinh nghiệm sử dụng sau khi thuốc Giotrif lưu hành với liều 40 mg hoặc 50 mg đơn trị liệu. Những thuật ngữ sau được dùng để phân loại tác dụng không mong muốn bởi tần suất: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

Bảng 2 Tổng hợp các tác dụng không mong muốn phân loại theo tần suất

Hệ cơ quan	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm quanh móng ¹	Viêm bàng quang		
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Giảm ngon miệng	Mất nước Giảm kali máu		
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác		

Rối loạn mắt		Viêm kết mạc Khô mắt	Viêm giác mạc	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam	Chảy nước mũi	Bệnh phổi mô kế	
Rối loạn đường tiêu hoá	Tiêu chảy Viêm miệng ² Buồn nôn Nôn	Khó tiêu viêm môi	Viêm tụy	
Rối loạn gan mật		Tăng alanine aminotransferase Tăng aspartate aminotransferase		
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban ³ Viêm da dạng trứng cá ⁴ Ngứa ⁵ Khô da ⁶	Hội chứng bàn tay- bàn chân		Hội chứng Stevens-Johnson ⁷ Hoại tử thượng bì nhiễm độc ⁷
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Cơ thất cơ		
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy giảm chức năng thận/ suy thận		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc		Sốt		
Đánh giá bệnh nhân		Giảm cân		

¹ Bao gồm viêm quanh móng, viêm móng, viêm giường móng

² Bao gồm viêm miệng, viêm miệng áp tơ, sung niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc miệng, mòn niêm mạc, loét niêm mạc

³ Bao gồm nhóm các thuật ngữ hay dùng về phát ban

⁴ Bao gồm mụn trứng cá, mụn trứng cá mù, viêm da dạng trứng cá

⁵ Bao gồm mẩn ngứa, tình trạng ngứa nói chung

⁶ Bao gồm khô da, da nứt nẻ

⁷ Dựa trên kinh nghiệm sử dụng sau khi lưu hành thuốc

Mô tả những tác dụng không mong muốn chọn lọc

Những tác dụng không mong muốn tần suất rất phổ biến khi điều trị với Giotrif xảy ra ở ít nhất 10% bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng LUX-Lung 3 được tổng hợp theo mức tiêu chí độc tính - viện ung thư quốc gia (NCI-CTC) trong bảng 3

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn rất phổ biến trong thử nghiệm LUX-Lung 3

	GIOTRIF (40 mg/ngày) N=229			Pemetrexed/ Cisplatin N=111		
	Bất kì mức nào	3	4	Bất kì mức nào	3	4
Mức NCI-CTC	%	%	%	%	%	%
Các thuật ngữ theo MedDRA						
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Viêm quanh móng ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
<i>Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>						
Giảm ngon miệng	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Chảy máu cam	13,1	0	0	0,9	0,9	0
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>						
Tiêu chảy	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Viêm miệng ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Viêm môi	12,2	0	0	0,9	0	0
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>						
Phát ban ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Viêm da dạng trứng cá ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Khô da	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Ngứa ⁵	19,2	0,4	0	0,9	0	0
<i>Đánh giá bệnh nhân</i>						
Giảm cân	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Bao gồm viêm quanh móng, viêm móng, viêm giường móng

² Bao gồm viêm miệng viêm miệng áp tơ, sung niêm mạc, loét miệng, mòn bề mặt niêm mạc miệng, mòn niêm mạc, loét niêm mạc

³ Bao gồm các thuật ngữ hay dùng về phát ban

⁴ Bao gồm mụn trứng cá, mụn trứng cá mù, viêm da dạng trứng cá

⁵ Bao gồm mẩn ngứa, tình trạng ngứa nói chung

⁶ Bao gồm khô da, da nứt nẻ

⁷ Dựa trên kinh nghiệm sử dụng sau khi lưu hành thuốc

Những bất thường trong xét nghiệm chức năng gan

Những bất thường trong xét nghiệm chức năng gan (bao gồm tăng ALT và AST) được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng Giotrif 40mg. Sự tăng lên này phần lớn là thoáng qua và không dẫn tới việc phải dừng thuốc. Tăng ALT mức 2 (>2,5 đến 5,0 lần giới hạn trên bình thường) xảy ra ở dưới 8% bệnh nhân điều trị với thuốc này. Tăng ALT mức 3 (>5,0 đến 20,0 lần giới hạn trên bình thường) xảy ra ở dưới 4% bệnh nhân điều trị với Giotrif (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt)

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc Quá liều

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu lâm sàng Pha I, liều GIOTRIF cao nhất được nghiên cứu trên số lượng giới hạn bệnh nhân là 160 mg một lần mỗi ngày trong 3 ngày và 100 mg một lần mỗi ngày trong 2 tuần. Các phản ứng bất lợi quan sát thấy khi dùng những liều này chủ yếu là biến cố trên da (phát ban/mụn trứng cá) và trên đường tiêu hóa (đặc biệt là tiêu chảy). Quá liều ở 2 thanh niên khỏe mạnh khi mỗi người uống 360 mg GIOTRIF (là một phần của hỗn hợp thuốc uống vào) gây ra các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc: buồn nôn, nôn, suy nhược, chóng mặt, đau đầu, đau bụng và tăng

amylase (<1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường). Hai người đều hồi phục khỏi các biến cố ngoại ý.

Điều trị

Không có thuốc giải đặc hiệu khi quá liều GIOTRIF. Trong trường hợp nghi quá liều thì nên ngừng dùng GIOTRIF và điều trị nâng đỡ.

Nếu có chỉ định thì có thể loại bỏ afatinib chưa hấp thu bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Dược lực học

Nhóm điều trị dược lý: các thuốc chống ung thư khác - ức chế protein kinase, mã ATC: L01XE13.

Cơ chế tác dụng

Afatinib là một chất ức chế nhóm ErbB có tác dụng mạnh, chọn lọc và không hồi phục. Afatinib liên kết cộng hóa trị và ức chế không hồi phục các tín hiệu từ homo- và heterodimer hình thành bởi các thành viên thuộc nhóm ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 và ErbB4.

Tác dụng dược lý

Tín hiệu ErbB sai lệch có thể được kích hoạt bởi đột biến và/hoặc khuếch đại của EGFR, khuếch đại hoặc đột biến HER2 và/hoặc tăng biểu hiện ligand ErbB góp phần tạo đặc tính bất thường trong các phân nhóm bệnh nhân bị nhiều loại ung thư khác nhau.

Trong những mô hình bệnh lý tiền lâm sàng có mất kiểm soát lộ trình ErbB, afatinib dùng đơn chất có tác dụng ức chế hiệu quả dẫn truyền tín hiệu của thụ thể ErbB gây ức chế tăng trưởng khối u hoặc thoái triển khối u. Mô hình NSCLC với sự đột biến L858R hoặc Del 19 EGFR đặc biệt nhạy cảm khi điều trị với afatinib. Afatinib duy trì tác dụng kháng khối u đáng kể trong các dòng tế bào NSCLC *in vitro* và các mô hình khối u *in vivo* (ghép khác loài hoặc mô hình chuyển gen) được quyết định bởi đồng dạng EGFR đột biến như T790M vốn được xác định là đề kháng với thuốc ức chế EGFR có hồi phục là erlotinib và gefitinib.

Thử nghiệm lâm sàng

GIOTRIF trong ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)

Tính an toàn và hiệu quả của đơn trị liệu GIOTRIF trong điều trị bệnh nhân NSCLC có đột biến EGFR đã được chứng minh trong 2 thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng (LUX-Lung 3; 1200.32 và LUX-Lung 1; 1200.23), 1 thử nghiệm Pha III quy mô lớn (LUX-Lung 5; 1200.42) và 1 thử nghiệm Pha II quy mô lớn đơn nhánh (LUX-Lung 2; 1200.22). Tất cả 4 thử nghiệm này đều thu nhận bệnh nhân da trắng và châu Á. Trong các thử nghiệm, tỉ lệ tham gia của bệnh nhân da trắng và châu Á dao động tương ứng từ 12% đến 39% và 43% đến 87%. Thử nghiệm LUX-Lung 3 và LUX-Lung 2 thu nhận bệnh nhân có đột biến EGFR và chưa được điều trị với EGFR TKI. Thử nghiệm LUX-Lung 1 và LUX-Lung 5 thu nhận những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng phù hợp đột biến EGFR đã được điều trị trước đó với EGFR TKI (gefitinib hoặc erlotinib) và bị bệnh tiến triển sau đó. Các quần thể tham gia thử nghiệm LUX-Lung 1 và 5 được dự kiến bao gồm tỷ lệ lớn bệnh nhân có đột biến kháng thuốc T790M, được xác định trong khoảng 50% bệnh nhân NSCLC trước đó đáp ứng nhưng sau đó kháng erlotinib và/hoặc gefitinib.

GIOTRIF ở những bệnh nhân chưa điều trị EGFR TKI

LUX-Lung 3 (1200.32)

Trong điều trị bước một, tính an toàn và hiệu quả của GIOTRIF ở những bệnh nhân NSCLC di căn hoặc tiến xa tại chỗ (giai đoạn IIIB hoặc IV) có đột biến EGFR được đánh giá trong một nghiên cứu nhân mở ngẫu nhiên, đa trung tâm, đa quốc gia (LUX-Lung 3). Những bệnh nhân trước đó chưa được điều trị bệnh lý tiến xa hoặc di căn đã được sàng lọc để phát hiện 29 loại đột biến EGFR khác nhau nhờ phương pháp phản ứng chuỗi polymerase (PCR) (TheraScreen: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd). Bệnh nhân (N=345) được chia ngẫu nhiên (tỷ lệ 2:1) điều trị GIOTRIF

liều uống 40 mg mỗi ngày (N=230) hoặc lên đến 6 chu kỳ pemetrexed/cisplatin (N=115). Sự chia ngẫu nhiên được phân tầng theo tình trạng đột biến EGFR (L858R; Del 19; khác) và chủng tộc (châu Á; không châu Á). Tăng liều GIOTRIF đến 50 mg được cho phép sau 21 ngày điều trị trong trường hợp không có hoặc chỉ có biến cố ngoại ý nhẹ liên quan thuốc (như không có tiêu chảy, phát ban trên da, viêm miệng và/hoặc các biến cố ngoại ý liên quan đến thuốc trên Mức độ 1 theo CTCAE), tuân thủ liều dùng GIOTRIF và không giảm liều trước đó.

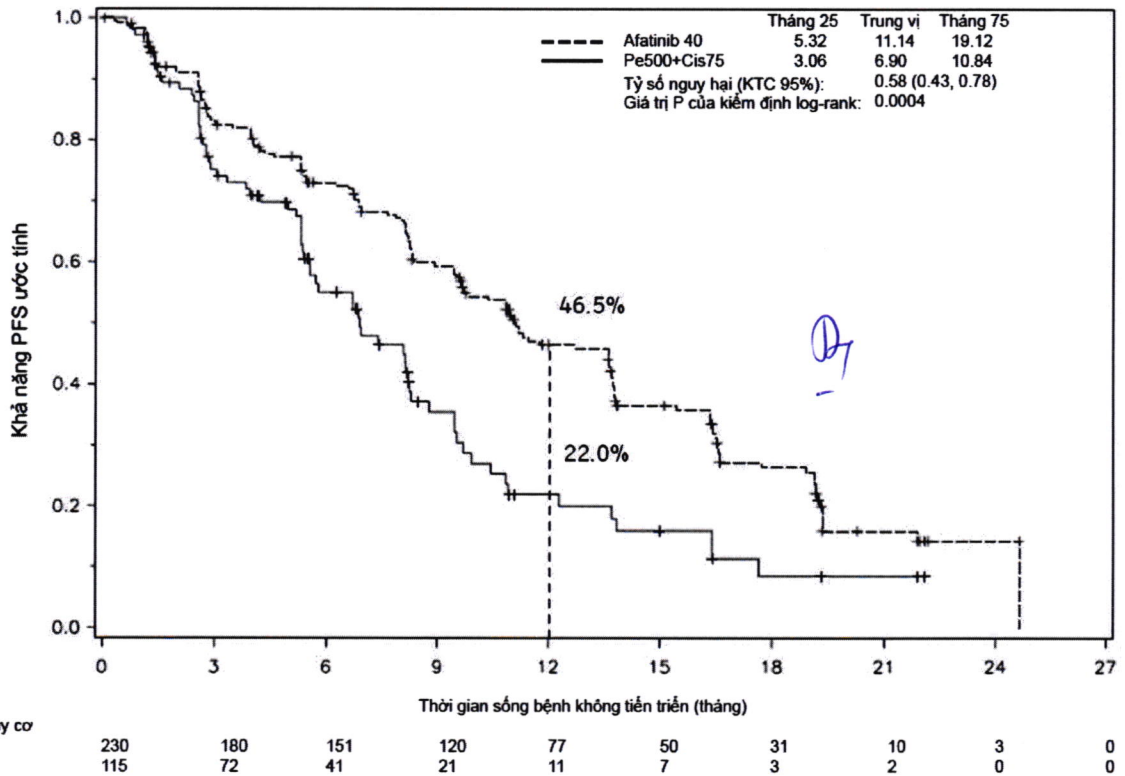
Tiêu chí chính về sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) (thảm định độc lập, 221 biến cố) cho thấy sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về giá trị PFS trung vị giữa bệnh nhân điều trị với GIOTRIF và bệnh nhân điều trị hóa chất (11,1 so với 6,9 tháng). Sự khác biệt về PFS rõ hơn (13,6 so với 6,9 tháng) khi so sánh phân nhóm xác định trước có đột biến EGFR thường gặp (L858R hoặc Del 19). Tỷ lệ bệnh nhân còn sống và bệnh không tiến triển (tỷ lệ PFS) tại tháng thứ 12 là 46,5% trong số bệnh nhân điều trị với GIOTRIF và 22% trong số những bệnh nhân hóa trị đối với toàn bộ dân số thử nghiệm, và là 51,1% so với 21,4% trong phân nhóm có đột biến thường gặp.

Phân nhóm đột biến “khác” (không phổ biến) có số lượng nhỏ (N=37; 11%) và không đồng nhất về mặt di truyền (10 phân nhóm khác biệt về phân tử với sự phân bố không đồng đều giữa các nhóm điều trị) do đó giới hạn giá trị và sự diễn giải của phân tích thống kê gộp trong phân nhóm này. Đáp ứng điều trị và thời gian bệnh ổn định kéo dài được ghi nhận trong một số bệnh nhân với đột biến dạng ít gặp.

Đường cong Kaplan-Meier của phân tích tiêu chí chính PFS được trình bày trong Hình 1 và kết quả về hiệu quả được tóm tắt trong Bảng 4. Tại thời điểm phân tích tiêu chí chính tổng số 45 (20%) bệnh nhân được điều trị với GIOTRIF và 3 (3%) bệnh nhân điều trị hóa chất đã được biết là còn sống và bệnh không tiến triển và số liệu được cắt duyệt như trong Hình 1.

07

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier đối với PFS qua thẩm định độc lập theo nhóm điều trị trong thử nghiệm LUX-Lung 3 (nhóm dân số chung):



Bảng 4: Kết quả về hiệu quả của GIOTRIF so với pemetrexed/cisplatin (Thử nghiệm LUX-Lung 3) dựa trên phân tích tiêu chí chính ngày 9 tháng 2 năm 2013 (thẩm định độc lập)

	GIOTRIF (N=230)	Pemetrexed/ Cisplatin (N=115)	Tỷ số nguy hại (HR)/ tỷ số chênh (OR) (KTC 95%) giá trị p
PFS, Toàn bộ dân số thử nghiệm			
Tháng (trung vị)	11,1	6,9	HR 0,58 (0,43-0,78)
Tỷ lệ PFS 1 năm	46,5%	22%	0,0004
Tỷ lệ PFS 18 tháng	26,4%	8,6%	
PFS, bệnh nhân bị đột biến L858R hoặc Del 19¹			
Tháng (trung vị)	13,6	6,9	HR 0,47 (0,34-0,65)
Tỷ lệ PFS 1 năm	51,1%	21,4%	< 0,0001
Tỷ lệ PFS 18 tháng	28,6%	7,4%	
Tỷ lệ đáp ứng khách quan (CR+PR) ²	56,1%	22,6%	OR 4,66 (2,77-7,83)
			< 0,0001
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (CR+PR+SD) ²	90,0%	80,9%	OR 2,14 (1,13-4,04)
			0,0189

Thời gian đáp ứng Tháng (trung vị)	11,1	5,5	-
Sống thêm toàn bộ (OS), Toàn bộ dân số thử nghiệm			
Tháng (trung vị) ³	28,2	28,2	HR 0,88 (0,66, 1,17) 0,39

¹ N=308 (GIOTRIF: 204, pemetrexed/cisplatin: 104)

² CR= đáp ứng hoàn toàn; PR= đáp ứng một phần; SD= bệnh ổn định

³ Phân tích OS vào tháng 12 năm 2013

DT

Phân tích PFS dựa trên thẩm định của nghiên cứu viên cho kết quả tương tự (PFS trung vị 11,1 so với 6,7 tháng, HR=0,49, $p<0,0001$). Tác động trên PFS nhất quán trong các phân nhóm chính, bao gồm giới tính, tuổi, chủng tộc, tình trạng ECOG và loại đột biến (L858R, Del 19) trong cả thẩm định độc lập và của nghiên cứu viên. Dựa trên thẩm định của nghiên cứu viên, ORR là 69,1% so với 44,3% và DCR là 90,0% so với 82,6% trong số bệnh nhân điều trị với GIOTRIF so với những bệnh nhân điều trị hóa chất. Trong phân nhóm phụ của đột biến thường gặp được xác định trước (Del 19, L858R) đối với GIOTRIF (N=203) và hóa trị liệu (N=104) sống còn toàn bộ (OS) trung vị là 31,6 tháng so với 28,2 tháng (HR=0,78, KTC 95% (0,58, 1,06), $p=0,1090$).

Lợi ích PFS đi kèm với cải thiện các triệu chứng bệnh, được xác định bởi Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống của Tổ chức Châu Âu về Nghiên cứu và Điều trị bệnh ung thư (EORTC) (QLQ-C30 và QLQ-LC13). GIOTRIF làm chậm đáng kể quá trình tiến triển xấu của các triệu chứng được xác định trước đó như ho (HR 0,6; $p=0,0072$) và khó thở (HR 0,68; $p=0,0145$) kéo dài hơn 7 tháng so với hóa trị. Thời gian đến khi triệu chứng đau nặng lên cũng kéo dài hơn khi dùng GIOTRIF nhưng không có ý nghĩa thống kê (HR 0,83; $p=0,1913$). Một số lượng đáng kể bệnh nhân dùng GIOTRIF đã cải thiện khó thở khi so với hóa trị (64% so với 50%; $p=0,0103$). Có xu hướng giảm đau ưu thế với GIOTRIF (59% so với 48%; $p=0,0513$), với các yếu tố đánh giá đau đạt ngưỡng ý nghĩa (“có đau”: 56,0% so với 40,0%; $p=0,0095$; “đau ngực”: 51,0% so với 37,0%; $p=0,0184$; “đau tay hoặc vai”: 41,0% so với 26%; $p=0,0103$). Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng ho với GIOTRIF cao hơn về mặt số học (67% so với 60%; $p=0,244$).

Điểm trung bình theo thời gian về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) được xác định bằng cách sử dụng EORTC QLQ-C30. Điểm trung bình theo thời gian về chất lượng cuộc sống nói chung và tình trạng sức khỏe toàn cục tốt hơn rõ rệt với GIOTRIF so với hóa trị. Điểm trung bình tốt hơn đáng kể ở 3 trong số 5 lĩnh vực chức năng chính (thể chất, vai trò, nhận thức) và không cho thấy sự khác biệt trong chức năng cảm xúc và xã hội.

LUX-Lung 2 (1200.22)

LUX-Lung 2 là một nghiên cứu nhãn mở đơn nhánh Pha II để đánh giá hiệu quả và an toàn của GIOTRIF ở 129 bệnh nhân chưa dùng EGFR TKI bị carcinôm tuyến ở phổi tiến xa tại chỗ hoặc di căn (giai đoạn IIIB hoặc IV) với đột biến EGFR. Bệnh nhân được thu nhận điều trị bước một (N=61) hoặc bước hai (N=68) (có nghĩa là sau khi thất bại với 1 liệu trình hóa trị liệu trước đó). Bệnh nhân được tập trung sàng lọc để phát hiện đột biến EGFR. Bệnh nhân được điều trị GIOTRIF 40 mg (N=30) hoặc 50 mg (N=99) dùng một lần mỗi ngày.

Tiêu chí chính là ORR. Tiêu chí phụ bao gồm PFS, DCR và OS. Thẩm định độc lập trong 61 bệnh nhân được điều trị bước một khẳng định ORR là 65,6% và DCR là 86,9%. PFS trung vị là 12 tháng qua thẩm định độc lập và 15,6 tháng qua đánh giá của nghiên cứu viên. OS trung vị chưa đạt đến trong nhóm bệnh nhân điều trị bước một. Hiệu quả cũng cao tương tự trong nhóm bệnh nhân đã dùng hóa chất trước đó (N=68; ORR 57,4%; PFS qua thẩm định độc lập là 8 tháng và qua đánh giá của nghiên cứu viên là 10,5%; DCR 77,9%). OS trung vị trong nhóm điều trị bước hai là 23,3 tháng (KTC 95%= 18,5-38).

Điện sinh lý tim

GIOTRIF với liều 50 mg mỗi ngày không gây kéo dài đáng kể khoảng QTcF sau khi dùng đơn liều hay đa liều ở những bệnh nhân với khối u đặc tái phát hoặc kháng trị. Không thấy bất lợi về mặt lâm sàng ảnh hưởng đến an toàn trên tim gợi ý GIOTRIF không có tác dụng liên quan đến khoảng QTcF.

Dược động học

Hấp thu và phân phối

Sau khi uống GIOTRIF, nồng độ tối đa (C_{max}) của afatinib được quan sát thấy khoảng 2 đến 5 giờ sau khi dùng thuốc. Giá trị C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ trung bình tăng nhẹ hơn mức tỷ lệ trong khoảng liều GIOTRIF từ 20 mg đến 50 mg. Nồng độ theo thời gian toàn thân của afatinib giảm 50% (C_{max}) và 39% ($AUC_{0-\infty}$), khi uống cùng với thức ăn giàu chất béo so với khi uống lúc đói. Dựa trên dữ liệu dược động học quần thể thu được từ các thử nghiệm lâm sàng với các loại khối u khác nhau, đã thấy $AUC_{\tau,s}$ giảm trung bình 26% khi ăn trong vòng 3 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi dùng GIOTRIF. Do đó, không nên ăn trong vòng ít nhất 3 giờ trước và trong vòng ít nhất 1 giờ sau khi uống GIOTRIF (xem “Liều lượng và cách dùng” và “Tương tác”). Sau khi dùng GIOTRIF, sinh khả dụng tương đối trung bình là 92% (tỷ số trung bình nhân hiệu chỉnh của $AUC_{0-\infty}$) khi so sánh với dạng dung dịch uống.

In vitro afatinib gắn kết với protein trong huyết tương người khoảng 95%.

Chuyển hóa và thải trừ

Các phản ứng chuyển hóa bởi enzym xúc tác đóng vai trò không đáng kể đối với afatinib *in vivo*. Sản phẩm gắn kết cộng hóa trị với protein là các chất chuyển hóa chính của afatinib.

Sau khi uống 15 mg afatinib dạng dung dịch, 85,4% liều dùng được tìm thấy trong phân và 4,3% trong nước tiểu. Hợp chất afatinib ban đầu chiếm 88% liều dùng được phát hiện. Thời gian bán thải cuối biểu kiến là 37 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của afatinib đạt được trong vòng 8 ngày sau khi dùng nhiều liều afatinib gây tích lũy AUC gấp 2,77 lần và C_{max} gấp 2,11 lần.

Phân tích dược động học quần thể ở nhóm dân số đặc biệt

Phân tích dược động học quần thể được tiến hành trên 927 bệnh nhân ung thư (764 với NSCLC) dùng GIOTRIF đơn trị liệu. Không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu cho bất kỳ biến số nào được nghiên cứu dưới đây.

Tuổi

Không quan sát thấy ảnh hưởng đáng kể của tuổi tác (phạm vi 28-87 tuổi) đến dược động học của afatinib.

Thể trọng

Nồng độ trong huyết tương ($AUC_{\tau,ss}$) tăng 26% ở bệnh nhân 42 kg (2,5 %) và giảm 2 % ở bệnh nhân 95 kg (97,5 %) so với bệnh nhân 62 kg (thể trọng trung bình của những bệnh nhân trong quần thể thử nghiệm nói chung).

Giới tính

Nồng độ trong huyết tương theo thời gian của bệnh nhân nữ cao hơn 15 % ($AUC_{\tau,ss}$, đã hiệu chỉnh thể trọng) so với bệnh nhân nam.

Chủng tộc

Không có sự khác biệt đáng kể mang ý nghĩa thống kê về dược động học giữa bệnh nhân châu Á và da trắng. Cũng không thấy sự khác biệt rõ ràng về dược động học đối với người Mỹ gốc thổ

dân/Alaska bản xứ hoặc bệnh nhân da đen dựa trên dữ liệu hạn chế sẵn có ở những quần thể này (tương ứng 6 và 9 bệnh nhân trong số 927 bệnh nhân được đưa vào phân tích).

Suy thận

Dưới 5% liều đơn của afatinib được thải trừ qua thận. Nồng độ của afatinib ở những bệnh nhân suy thận được so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng liều đơn 40 mg Giotrif. Đối tượng suy thận trung bình (n=8, eGFR 30-59 mL/min/1,73m², theo công thức điều chỉnh chế độ ăn trong bệnh thận [MDRD]) có nồng độ là 101% (C_{max}) và 122% (AUC_{0-tz}) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Đối tượng suy thận nặng (n=8, eGFR 15-29 mL/min/1,73m², theo công thức MDRD) có nồng độ là 122% (C_{max}) và 150% (AUC_{0-tz}) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh. Dựa trên thử nghiệm lâm sàng này và dữ liệu dược động học quần thể thu được từ các thử nghiệm lâm sàng trên nhiều loại khối u khác nhau, không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR 60-89 mL/phút/1,73m²), trung bình (eGFR 30-59 mL/phút/1,73m²) hoặc nặng (eGFR 15-29 mL/phút/1,73m²), nhưng cần theo dõi bệnh nhân suy thận nặng (xin xem mục Liều lượng và cách dùng). Chưa có nghiên cứu sử dụng Giotrif cho bệnh nhân có eGFR < 15 mL/phút/1,73m² hoặc lọc máu.

Nồng độ theo thời gian của GIOTRIF tăng tương đối khi độ thanh thải creatinin (CrCL) thấp, ví dụ đối với bệnh nhân có CrCL 60 hoặc 30 mL/phút thì nồng độ theo thời gian (AUC_{τ,ss}) của afatinib tăng tương ứng là 13% và 42%, và giảm 6% và 20% tương ứng với bệnh nhân CrCL 90 hoặc 120 mL/phút khi so với CrCL 79 mL/phút (CrCL trung vị trong nhóm quần thể bệnh nhân được phân tích).

Suy gan

Afatinib được thải trừ chủ yếu qua mật/phân. Những người suy gan nhẹ (Child Pugh A) hoặc trung bình (Child Pugh B) đạt được nồng độ thuốc tương tự như những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống liều duy nhất GIOTRIF 50 mg. Điều này phù hợp với dữ liệu dược động học quần thể thu được từ các thử nghiệm lâm sàng trên nhiều loại khối u khác nhau (xem “Phân tích dược động học quần thể trong dân số đặc biệt” dưới đây). Không cần điều chỉnh liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (xem “Liều lượng và cách dùng”). Chưa nghiên cứu dược động học của afatinib ở những người suy gan nặng (Child Pugh C) (xem “Thận trọng và cảnh báo đặc biệt”).

Bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình được xác định bởi xét nghiệm chức năng gan bất thường không tương quan đến bất kỳ thay đổi đáng kể nào đến nồng độ afatinib.

Đặc tính khác của bệnh nhân /yếu tố nội tại

Các đặc tính khác của bệnh nhân/yếu tố nội tại được thấy ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ afatinib: điểm ECOG, nồng độ lactat dehydrogenase, nồng độ alkanin phosphatase và protein toàn phần. Mức ảnh hưởng riêng biệt của các biến số này được cho là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Tiền sử hút thuốc, uống rượu, hoặc có di căn gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của afatinib.

Tương tác dược động học

Chất vận chuyển thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc ức chế P-gp và các thuốc ức chế protein kháng thuốc trong ung thư vú (BCRP) đối với afatinib

Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh afatinib là cơ chất của P-gp và BCRP. Khi dùng một thuốc ức chế mạnh P-gp và BCRP là ritonavir (200 mg hai lần mỗi ngày trong ba ngày) một giờ trước khi dùng liều đơn 20 mg Giotrif, nồng độ afatinib tăng 48% (diện tích dưới đường cong (AUC_{0-∞})) và 39% (nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max})). Mặt khác, khi dùng ritonavir đồng thời hoặc cách 6 giờ sau khi dùng 40 mg Giotrif, sinh khả dụng tương đối của afatinib lần lượt là 119% (AUC_{0-∞}),

104% (C_{max}) và 111% ($AUC_{0-\infty}$), 105% (C_{max}). Vì vậy, khuyến cáo dùng những thuốc ức chế mạnh P-gp (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các thuốc ritonavir, cyclosporine A, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, verapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir, and amiodarone) so le với Giotrif, tốt nhất là dùng cách 6 giờ hoặc 12 giờ so với Giotrif.

Ảnh hưởng của các thuốc cảm ứng P-gp đối với afatinib

Điều trị trước đó bằng rifampicin (600 mg một lần mỗi ngày trong 7 ngày) là thuốc kích thích mạnh P-gp làm giảm nồng độ afatinib 34% ($AUC_{0-\infty}$) và 22% (C_{max}) sau khi dùng liều duy nhất GIOTRIF 40 mg. Các thuốc cảm ứng mạnh P-gp (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các thuốc rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital hoặc thảo dược St. John's (*Hypericum perforatum*)) có thể làm giảm nồng độ afatinib (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt).

Ảnh hưởng của afatinib đối với cơ chất của P-gp

Dựa vào các dữ liệu *in vitro*, afatinib là chất ức chế P-gp trung bình. Tuy nhiên, dựa trên các dữ liệu lâm sàng, điều trị với Giotrif được xem như không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các cơ chất của P-gp.

Tương tác với BCRP

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng afatinib là một cơ chất và một chất ức chế chất vận chuyển BCRP. Afatinib có thể làm tăng sinh khả dụng của các cơ chất BCRP dùng đường uống (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn trong các chất rosuvastatin và sulfasalazine).

Hệ thống vận chuyển hấp thu thuốc

Dữ liệu *in vitro* cho thấy tương tác thuốc-thuốc với afatinib do ức chế chất vận chuyển OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 và OCT3 ít có khả năng xảy ra.

Các enzym chuyển hóa thuốc:

Dy

Enzym cytochrome P450 (CYP)

Ảnh hưởng của các thuốc kích thích và ức chế enzym CYP đến afatinib

Dữ liệu *in vitro* cho thấy tương tác thuốc-thuốc với afatinib do các thuốc kích thích hoặc ức chế enzym CYP do sử dụng kết hợp thuốc khó có khả năng xảy ra. Ở người, đã thấy các phản ứng chuyển hóa qua enzym xúc tác đóng vai trò không đáng kể đối với sự chuyển hóa afatinib. Khoảng 2% liều dùng afatinib được chuyển hóa bởi FMO3 và quá trình N-demethyl hóa phụ thuộc CYP3A4 thấp đến mức khó có thể định lượng được.

Ảnh hưởng của afatinib đến enzym CYP

Afatinib không phải là chất ức chế hoặc kích thích enzym CYP. Do đó, GIOTRIF thường không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các thuốc phụ thuộc enzym CYP.

UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)

Dữ liệu *in vitro* cho thấy tương tác thuốc-thuốc với afatinib do ức chế UGT1A1 khó có khả năng xảy ra.

Độc tính

Uống liều duy nhất ở chuột cống và chuột nhắt cho thấy khả năng gây độc cấp tính của afatinib thấp. Những nghiên cứu khi uống liều lặp lại trong 26 tuần ở chuột cống hoặc 52 tuần ở lợn con, những tác dụng chủ yếu được xác định biểu hiện trên da (thay đổi da, teo biểu mô và viêm nang lông ở chuột cống), trên đường tiêu hóa (tiêu chảy, ăn mòn bên trong dạ dày và teo biểu mô ở chuột cống và lợn con), trên thận (hoại tử nhú thận ở chuột). Tùy thuộc vào phát hiện, những thay đổi này xuất hiện tại nồng độ thấp hơn, trong phạm vi, hoặc cao hơn nồng độ điều trị lâm sàng. Ngoài ra, teo biểu mô do tác động được lực học trong nhiều cơ quan đã quan sát thấy ở cả hai loài.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Dựa trên cơ chế tác dụng, GIOTRIF có khả năng gây hại cho thai. Những nghiên cứu về sự phát triển phôi-thai được tiến hành với afatinib không cho thấy độc tính gây quái thai khi dùng liều cao đến nồng độ gây tử vong cho con mẹ. Những thay đổi được xác định liên quan đến thay đổi ở xương bao gồm cốt hóa không hoàn toàn/các phần không cốt hóa (chuột) và sảy thai tại liều gây độc cho con mẹ, giảm khối lượng thai cũng như các thay đổi chủ yếu ở nội tạng và da (thỏ). Tổng nồng độ toàn thân theo thời gian tương ứng (AUC) hoặc hơi cao hơn (2,2 lần ở chuột) hoặc thấp hơn (0,3 lần ở thỏ) khi so với nồng độ ở người.

Afatinib đánh dấu phóng xạ được dùng đường uống cho chuột vào ngày thứ 11 cho con bú đã được bài tiết vào sữa con mẹ. Nồng độ trung bình trong sữa tại thời điểm 1 và 6 giờ sau khi uống thuốc cao hơn khoảng 80 và 150 lần so với nồng độ trong huyết tương.

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái sử dụng thuốc uống dùng đến liều tối đa dung nạp được không cho thấy tác động đáng kể trên khả năng sinh sản. Nồng độ toàn thân theo thời gian (AUC₀₋₂₄) đạt được ở chuột đực và chuột cái nằm trong phạm vi hoặc thấp hơn nồng độ ghi nhận ở bệnh nhân (tương ứng 1,3 lần và 0,51 lần).

Một nghiên cứu ở chuột với thuốc uống dùng đến liều tối đa dung nạp được không cho thấy tác động đáng kể trên phát triển trước và sau khi sinh. Tác động chỉ giới hạn ở tình trạng nhẹ cân khi sinh và chậm tăng cân ở chuột con mà không ảnh hưởng đáng kể đến việc đạt các mốc phát triển, trưởng thành về sinh dục, hoặc thể hiện khi đánh giá về hành vi. Nồng độ toàn thân theo thời gian cao nhất (AUC₀₋₂₄) có thể đạt được ở chuột cái thấp hơn ở bệnh nhân (0,23 lần).

Hiện tượng nhạy cảm với ánh sáng

Một khảo sát tính gây nhạy cảm với ánh sáng *in vitro* 3T3 với afatinib đã được tiến hành với kết luận là GIOTRIF có khả năng gây nhạy cảm với ánh sáng.

Khả năng gây ung thư

Chưa có nghiên cứu đánh giá khả năng gây ung thư với GIOTRIF.

Đáp ứng kém với afatinib được ghi nhận ở duy nhất một dòng vi khuẩn thử nghiệm với nghiệm pháp gây đột biến ở vi khuẩn (Ames). Tuy nhiên, không phát hiện được khả năng gây đột biến hoặc độc gen trong một xét nghiệm *in vitro* đánh giá rối loạn nhiễm sắc thể ở các nồng độ không gây độc tế bào cũng như nghiệm pháp *in vivo* trên vi nhân ở tủy xương, nghiệm pháp *in vivo* Comet và khảo sát đột biến *in vivo* với thuốc uống trong 4 tuần ở Chuột Muta™.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản không quá 30°C.

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ẩm và ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Quy cách đóng gói

Hộp 4 vỉ x 7 viên bao phim.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất bởi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG,
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Đức.



**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

GIOTAB01+HArequest/21032017

07
-



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



