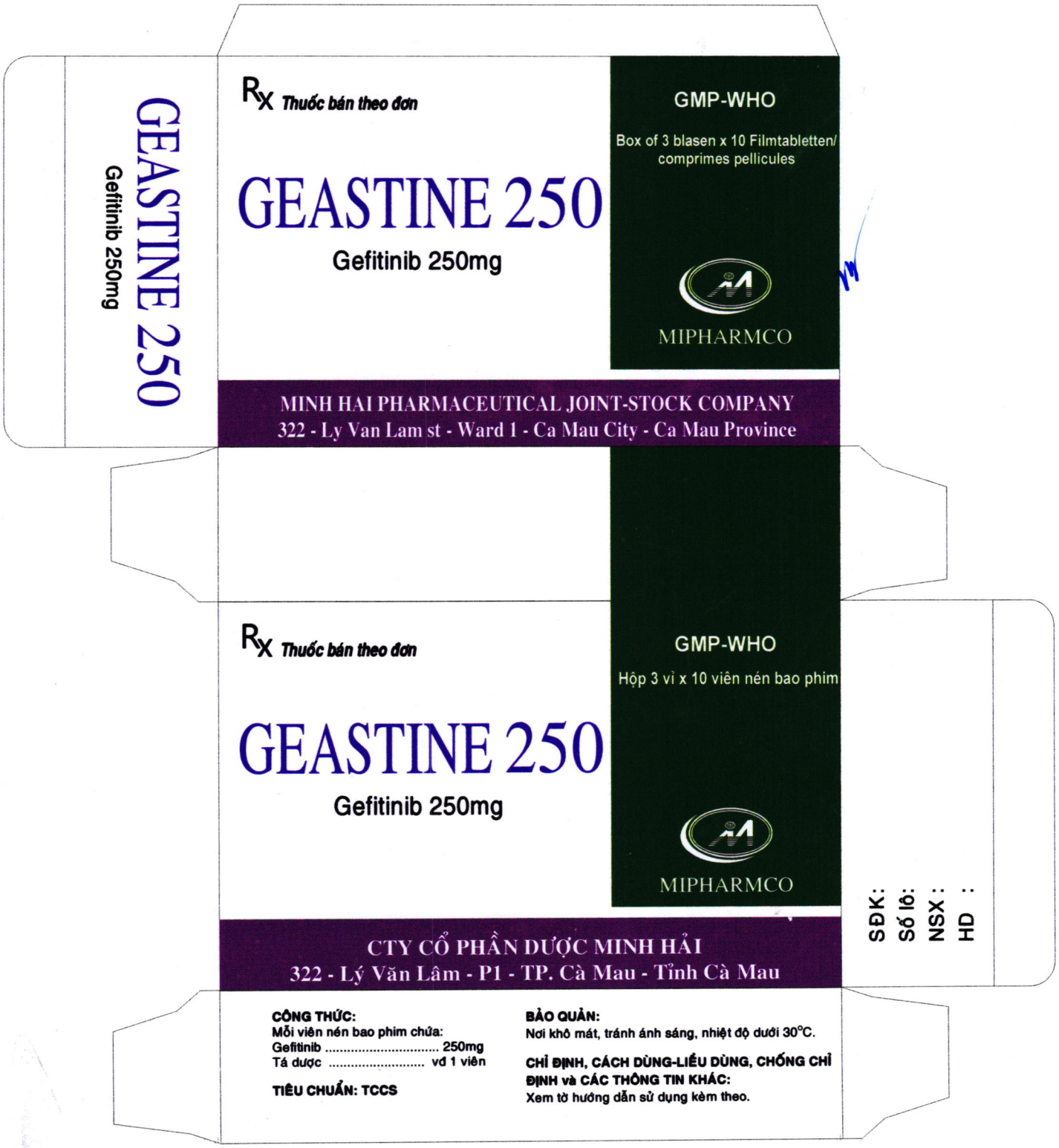
https://nhathuocngocanh.com/

MẪU NHÃN GEASTINE
(Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim)

1/ NHÃN VỈ:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 13/09/2017

2/ NHÃN HỘP:



https://nhathuocngocanh.com/

MẪU TOA HƯỚNG DẪN

Thông tin hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx: Thuốc bán theo đơn **GEASTINE 250 mg**

THÀNH PHẦN: Cho một viên nén bao phim.

Gefitinib	250 mg
Tinh bột mì	46,2 mg
Lactose	33,5 mg
Povidon K30	7,7 mg
Talc	7 mg
Magnesi stearat	2,6 mg
Colloidal anhydrous silica	3 mg
Talc	1,4 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	5 mg
Polyethylen glycol 6000	0,75 mg
Titan dioxyd	0,63 mg
Màu Caramen	0,15 mg
Màu Erythrosin	0,07 mg

DƯỢC LỰC HỌC:

- Gefitinib là chất ức chế chọn lọc tyrosine kinase trên thụ thể EGFR của yếu tố phát triển biểu bì, thường hiện diện trong các bướu đặc có nguồn gốc biểu mô. Việc ức chế hoạt động của EGFR tyrosine kinase sẽ làm ức chế sự phát triển, di căn của bướu, ức chế hình thành mạch máu mới và làm tăng hoạt tính chết theo chu trình của tế bào u bướu.
- Gefitinib ức chế sự phát triển bướu của các dòng tế bào có nguồn gốc từ bướu người, khi ghép trên loài chuột nhắt không lông (nude mice) và làm tăng hoạt động kháng u của các liệu pháp hóa trị, xạ trị và trị liệu bằng nội tiết.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng pha II, gefitinib đã chứng tỏ có đáp ứng kháng u khách quan và cải thiện các triệu chứng có liên quan đến bệnh ở bệnh nhân ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã được điều trị.
- Bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc, ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyến, là phụ nữ hoặc thuộc chủng tộc Châu Á, có khuynh hướng được lợi từ việc điều trị với GEFITINIB. Các đặc tính lâm sàng này cũng có liên quan với tỷ lệ các khối u dương tính đột biến EGFR cao hơn.

*** Nghiên cứu IPASS:**

Trong một thử nghiệm lâm sàng pha III thực hiện tại Châu Á, trên 1217 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ dạng tuyến tiến triển (giai đoạn IIIB hay IV), hút thuốc ít trước đây (ngưng hút thuốc > 15 năm trước và hút < 10 gói – năm) hoặc không bao giờ hút thuốc và chưa hóa trị trước đó, GEFITINIB đã được chứng minh là vượt trội so với carboplatin (AUC 5,0 hoặc 6,0)/paclitaxel (200 mg/m^2) về mặt thời gian sống còn không tiến triển bệnh (Progression Free Survival (PFS) (Tỷ số nguy cơ [HR] 0,741, 95% CI 0,651 đến 0,845, p<0,0001), đây là tiêu chí kết cục chính của nghiên cứu. Tác dụng không hằng định theo thời gian, khởi đầu thiên về carboplatin/paclitaxel và sau đó thiên về GEFITINIB, dựa trên sự khác biệt PFS theo tình trạng đột biến EGFR. Tình trạng đột biến EGFR là một chỉ thị sinh học tiên lượng tin cậy về tác dụng của GEFITINIB khi so sánh với carboplatin/paclitaxel.

Tỷ lệ đáp ứng khách quan (Objective Response Rates (ORR) của GEFITINIB (43,0%) vượt trội so với carboplatin/paclitaxel (32,2%) (Odds Ratio [OR] 1,59, 95% CI 1,25 đến 2,01, p=0,0001). Số lượng bệnh nhân điều trị bằng GEFITINIB cải thiện lợi ích trên lâm sàng về chất lượng cuộc sống nhiều hơn đáng kể so với bệnh nhân dùng carboplatin/paclitaxel (Tổng điểm theo bảng đánh giá chức năng của trị liệu ung thư đối với ung thư phổi FACT-L; 48% so với 41%, OR 1,34, 95% CI 1,06 đến

https://nhathuocngocanh.com/

1,69, p=0,0148; Chỉ số kết quả thử nghiệm [TOI]) của GEFITINIB là 46% so với 33%, OR 1,78, 95% CI 1,40 đến 2,26, p<0,0001). Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng ung thư phổi ở cả hai nhóm điều trị tương đương với nhau (Thang đánh giá ung thư phổi [LCS] theo FACT-L) cho GEFITINIB là 52% so với 49% cho carboplatin/ paclitaxel (OR 1,13, 95% CI 0,90 to 1,42, p=0,3037).

Phân tích thăm dò có lập kế hoạch trước thực hiện dựa vào dữ liệu chỉ thị sinh học ở thời điểm phân tích chính. Tổng số 437 bệnh nhân có dữ liệu giá trị cho phân tích đột biến EGFR. PFS kéo dài đáng kể trong nhóm GEFITINIB so với nhóm carboplatin/paclitaxel ở bệnh nhân có đột biến EGFR (n=261, HR 0,48, 95% CI 0,36 đến 0,64, p<0,0001), và kéo dài đáng kể cho nhóm carboplatin/paclitaxel so với GEFITINIB trong nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR âm tính (n=176, HR 2,85, 95% CI 2,05 đến 3,98, p<0,0001). Bệnh nhân được xem là có đột biến EGFR dương tính nếu một trong 29 đột biến EGFR được phát hiện bởi hệ thống đột biến chịu nhiệt khuếch đại (ARMS) sử dụng bộ kit DxS phát hiện 29 loại đột biến EGFR. Bệnh nhân được kết luận có đột biến EGFR âm tính nếu phân tích mẫu thử thành công và không phát hiện 1 trong 29 loại đột biến EGFR. Kết quả PFS trong các phân nhóm mà chưa biết tình trạng đột biến gen EGFR (tỷ số nguy cơ với gefitinib là 0,68; 95% CI, 0,58 đến 0,81; P<0,0001) tương tự với tổng thể dân số.

Trong nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR dương tính, ORR trong nhóm GEFITINIB (71,2%) vượt trội so với carboplatin/paclitaxel (47,3%) (OR 2,751, 95% CI 1,646 đến 4,596, p=0,0001). Trong nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR âm tính, ORR trong nhóm carboplatin/paclitaxel (23,5%) vượt trội so với GEFITINIB (1,1%) (OR 0,036, 95% CI 0,005 đến 0,273, p=0,0013).

Trong nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR, nhiều bệnh nhân điều trị với GEFITINIB có sự cải thiện đáng kể về chất lượng cuộc sống và triệu chứng ung thư phổi so với carboplatin/paclitaxel (tổng điểm FACT-L; 70,2% so với 44,5%, p < 0,0001) (TOI 70,2% so với 38,3%, p < 0,0001) (LCS 75,6% so với 53,9%, p=0,0003). Trong nhóm bệnh nhân không có đột biến EGFR, nhiều bệnh nhân điều trị với carboplatin/paclitaxel có sự cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống và triệu chứng ung thư phổi so với nhóm dùng GEFITINIB (tổng điểm FACT-L; 36,3% so với 14,6%, p=0,0021) (TOI 28,8% so với 12,4%, p=0,0111), (LCS 47,5% so với 20,2%, p=0,0002).

Một phân tích khả năng sống còn toàn bộ được thực hiện sau 954 ca tử vong (78% trưởng thành), chứng minh rằng không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng sống còn toàn bộ trong nhóm dùng GEFITINIB so với carboplatin/ paclitaxel trong tổng dân số nghiên cứu (HR 0,901, 95% CI 0,793 đến 1,023; p=0,1087). OS trung vị: GEFITINIB là 18,8 tháng; carboplatin/ paclitaxel là 17,4 tháng. Phân tích OS trên các phân nhóm theo tình trạng đột biến EGFR cho thấy không có khác biệt đáng kể về OS ở nhóm dùng GEFITINIB so với nhóm dùng carboplatin/ paclitaxel trong phân nhóm bệnh nhân đã biết có đột biến EGFR dương tính (HR 1,002, 95% CI 0,756 đến 1,328; OS trung vị là 21,6 tháng so với 21,9 tháng) hoặc âm tính (HR 1,181, 95% CI 0,857 đến 1,628; OS bình quân là 11,2 tháng so với 12,7 tháng). Tác động OS trong phân nhóm bệnh nhân mà chưa biết tình trạng đột biến gen (HR 0,818, 95% CI 0,696 đến 0,962; OS trung vị 18,9 tháng so với 17,2 tháng) cũng thống nhất với dân số tổng thể.

Trong thử nghiệm IPASS, GEFITINIB chứng minh hiệu quả vượt trội trên PFS, ORR, QOL và giảm triệu chứng mà không có sự khác biệt đáng kể về khả năng sống còn toàn bộ so với carboplatin/paclitaxel ở nhóm bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, bị bệnh ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hay di căn, các khối u này có đột biến hoạt hóa EGFR tyrosine kinase.

*** Nghiên cứu INTEREST**:

Trong 1 nghiên cứu lâm sàng pha III trên 1466 bệnh nhân NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà trước đây đã dùng hóa trị dựa trên platinum và thích hợp để tiếp tục hóa trị, GEFITINIB đã được chứng minh là không thua kém (non-inferior) so với docetaxel (75 mg/m^2) về tiêu chí thời gian sống còn toàn bộ (tỷ số nguy cơ [HR] 1,020; khoảng tin cậy [CI] 96% từ 0,905 đến 1,150 [CI toàn bộ dưới mức giới hạn không thua kém là 1,154], trung vị thời gian sống còn là 7,6 so với 8,0 tháng ở nhóm docetaxel). GEFITINIB cũng tương tự docetaxel về tiêu chí Thời gian Sống

https://nhathuocngocanh.com/

Không Tiến Triển Bệnh (Progression-Free Survival) (HR 1,04, 95% CI 0,93 đến 1,18, p=0,466, trung vị thời gian sống còn là 2,2 so với 2,7 tháng ở nhóm docetaxel) và tiêu chí Tỷ lệ Đáp ứng Khách quan (Objective Response Rates) (9,1% so với 7,6%, tỷ số chênh [OR] 1,22; 95% CI 0,82-1,84, p=0,3257) so với docetaxel. Số lượng bệnh nhân điều trị bằng GEFITINIB cải thiện lợi ích trên lâm sàng về Chất Lượng Cuộc Sống nhiều hơn đáng kể so với bệnh nhân dùng docetaxel (Chỉ số kết quả thử nghiệm (TOI - Trial Outcome Index) dựa trên bảng đánh giá chức năng của trị liệu ung thư đối với ung thư phổi ([FACT-L] - Functional Assessment of Cancer Therapy for Lung Cancer) là 17% so với 10%, p=0,0026; Điểm số toàn bộ theo FACT-L là 25% so với 15%, p<0,0001). Tỷ lệ bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị cải thiện triệu chứng ung thư phổi là tương tự nhau. Thang đánh giá ung thư phổi (Lung Cancer Subscale [LCS]) theo bảng đánh giá chức năng điều trị ung thư đối với ung thư phổi [FACT-L]) ở 2 nhóm tương ứng là 20% và 17%, p=0,1329. Phép phân tích chủ yếu đồng thời (co-primary analysis) đánh giá khả năng sống còn toàn bộ (overall survival) trên 174 bệnh nhân có số lượng sao chép gen EGFR cao (high EGFR gene copy number) đã không chứng tỏ tính vượt trội của GEFITINIB so với docetaxel. Kết quả về khả năng sống còn (survival outcomes) ở bệnh nhân có số lượng sao chép gen EGFR cao (high EGFR gene copy number) tương tự ở cả hai nhóm điều trị (HR 1,087, 95% CI 0,782 đến 1510, p=0,6199, trung vị thời gian sống còn là 8,4 so với 7,5 tháng).

*** Nghiên cứu ISEL:**

Một nghiên cứu lâm sàng mù đôi pha III trên 1692 bệnh nhân so sánh GEFITINIB phối hợp BSC với giả dược phối hợp BSC ở bệnh nhân NSCLC tiến triển mà đã dùng 1 hoặc 2 phác đồ hóa trị trước đó và đã kháng trị hoặc không dung nạp với phác đồ điều trị gần nhất, GEFITINIB không làm kéo dài đáng kể thời gian sống còn trên toàn bộ bệnh nhân tham gia nghiên cứu (HR 0,89, CI 0,77 đến 1,02, p=0,09, trung vị thời gian sống còn 5,6 so với 5,1 tháng tương ứng với nhóm dùng GEFITINIB và nhóm dùng giả dược), và không làm kéo dài đáng kể khả năng sống còn trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào tuyến (adenocarcinoma) (HR 0,84, CI 0,68 đến 1,03, p=0,09, trung vị thời gian sống còn 6,3 so với 5,4 tháng tương ứng với nhóm dùng GEFITINIB và nhóm dùng giả dược). Phân tích phân nhóm có lập kế hoạch trước (pre-planned subgroup analyses) chứng tỏ thuốc làm tăng khả năng sống còn có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân thuộc chủng tộc Phương Đông dùng GEFITINIB so với nhóm dùng giả dược (HR=0,66, CI 0,48 đến 0,91, p=0,01, trung vị thời gian sống còn 9,5 so với 5,5 tháng), và làm tăng khả năng sống còn có ý nghĩa thống kê trên bệnh nhân chưa bao giờ hút thuốc điều trị bằng GEFITINIB so với nhóm giả dược (HR=0,67, CI 0,49 đến 0,92 , p=0,01, trung vị thời gian sống còn 8,9 so với 6,1 tháng).

Phân tích thăm dò dữ liệu theo số lượng sao chép gen EGFR cho thấy so với giả dược, tác dụng điều trị của GEFITINIB trên khả năng sống còn ở nhóm bệnh nhân số lượng sao chép gen EGFR cao lớn hơn so với nhóm bệnh nhân số lượng sao chép gen EGFR thấp (giá trị p tương tác = 0,0448). Tỉ số nguy cơ (hazard ratio) giữa GEFITINIB so với giả dược trên bệnh nhân có số lượng sao chép gen EGFR cao là 0,61 (N=114; 95% CI 0,36 đến 1,04, p=0,067) và tỉ số nguy cơ trên bệnh nhân có số lượng sao chép gen EGFR thấp là 1,16 (N=256; 95% CI 0,81 đến 1,64, p=0,42). Ở bệnh nhân chưa kiểm tra số lượng sao chép gen EGFR (N=1322, HR=0,85, CI 0,73 đến 0,99, p=0,032), tỉ số HR tương tự như trên toàn bộ dân số nghiên cứu như đã dự kiến.

*** Nghiên cứu IFUM (GEFITINIB Follow-Up Measure):**

Nghiên cứu IFUM là nghiên cứu đa trung tâm, đơn nhánh, tiến hành trên các bệnh nhân da trắng (n=106) bị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR nhạy cảm hoạt hóa để khẳng định rằng hoạt tính của gefitinib ở bệnh nhân da trắng và bệnh nhân Châu Á là tương tự nhau. Theo đánh giá của nghiên cứu viên, trị số ORR là 70% và trung vị PFS là 9,7 tháng. Các dữ liệu này cũng tương tự như các dữ liệu báo cáo trong nghiên cứu IPASS.

https://nhathuocngocanh.com/

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- Ở bệnh nhân ung thư sau khi uống thuốc, sự hấp thu xảy ra tương đối chậm và thời gian bán thải pha cuối trung bình là 41 giờ.
- Khi dùng gefitinib ngày 1 lần từ 7 đến 10 liều, nồng độ thuốc sẽ tích lũy gấp 2 đến 8 lần và đạt trạng thái hằng định trong cơ thể. Ở trạng thái hằng định, nồng độ thuốc lưu thông trong cơ thể sẽ duy trì điển hình ở mức khoảng gấp 2-3 lần khi dùng thuốc với khoảng cách giữa các liều là 24 giờ.

** Hấp thu:*

- Nồng độ đỉnh gefitinib điển hình trong huyết tương đạt từ 3 đến 7 giờ sau khi uống gefitinib. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 59% ở bệnh nhân ung thư.
- Thức ăn không làm thay đổi đáng kể nồng độ gefitinib trong cơ thể. Trong một thử nghiệm trên người tình nguyện khoẻ mạnh có độ pH dịch vị duy trì trên 5, nồng độ gefitinib trong cơ thể giảm 47% (xem phần 'Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng' và 'Tương tác thuốc').

** Phân bố:*

- Thể tích phân bố trung bình của gefitinib ở trạng thái hằng định là 1400 lít, chứng tỏ là thuốc phân bố rộng rãi vào các mô. Khoảng 90% thuốc gắn kết với protein huyết tương. Gefitinib gắn kết với albumin và acid glycoprotein trong huyết thanh.

** Chuyển hóa:*

- Dữ liệu in vitro cho thấy rằng CYP3A4 là isozyme P450 chính có liên quan đến quá trình chuyển hóa oxy hóa của gefitinib.
- Gefitinib chứng tỏ không có tác động cảm ứng men trong các nghiên cứu trên súc vật và không ức chế đáng kể (in vitro) bất kỳ một men cytochrome P450 nào khác.
- Ba vị trí chuyển hóa sinh học của quá trình chuyển hóa gefitinib đã được nhận biết là: chuyển hóa của nhóm N-propylmorpholino, demethyl hóa nhóm methoxy trên nhân quinazoline và khử fluor oxy hóa nhóm phenyl halogen. 5 chất chuyển hóa đã được nhận biết đầy đủ trong phân, trong đó chất chuyển hóa chính là O-desmethyl gefitinib, mặc dù chất này chỉ chiếm 14% liều dùng ban đầu. 8 chất chuyển hóa trong huyết tương người đã nhận biết hoàn toàn.
- Chất chuyển hóa chính được nhận dạng là O-desmethyl gefitinib, hoạt tính kém 14 lần so với gefitinib về khả năng ức chế sự phát triển tế bào được kích hoạt bởi EGFR và không có tác động ức chế sự phát triển tế bào khối u ở chuột. Vì vậy, chất chuyển hóa này được xem như không đóng góp vào tác động lâm sàng của gefitinib.
- In vitro, O-desmethyl gefitinib đã được chứng minh là sản sinh qua men CYP2D6. Vai trò của men CYP2D6 trong quá trình thanh thải chuyển hóa gefitinib đã được đánh giá trong 1 nghiên cứu lâm sàng trên người tình nguyện khỏe mạnh đã khảo sát kiểu gen về tình trạng CYP2D6 (genotyped for CYP2D6 status).
- Ở người chuyển hóa kém, không phát hiện O-desmethyl gefitinib được sản sinh ở mức độ có thể đo lường được. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với gefitinib trong máu ở cả nhóm chuyển hóa mạnh và nhóm chuyển hóa kém đều biến thiên rộng và trùng lắp nhau nhưng nồng độ và thời gian tiếp xúc trung bình với gefitinib trong máu ở nhóm chuyển hóa kém thì cao gấp đôi.
- Hiện tượng người không có CYP2D6 có nồng độ thuốc và thời gian tiếp xúc với thuốc trong máu cao hơn có thể có ý nghĩa lâm sàng vì đã gặp các phản ứng ngoại ý liên quan đến liều và nồng độ thuốc trong cơ thể.

**Thải trừ:*

- Tổng thanh thải gefitinib trong huyết tương là khoảng 500 ml/phút. Thuốc và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua phân.
- Độ thải trừ thuốc và các chất chuyển hóa qua thận ít hơn 4% liều dùng.
- Các nhóm dân số đặc biệt: Khi phân tích dữ liệu dựa trên nhóm dân số ở bệnh nhân ung thư, không xác định có mối liên hệ giữa nồng độ đáy ở trạng thái ổn định đã tiên đoán trước (predicted steady state trough concentration) và độ tuổi bệnh nhân, thể trọng, giới tính, chủng tộc hoặc độ thanh thải creatinine.

https://nhathuocngocanh.com/

** Độc tính gan và suy gan:*

Thử nghiệm bất thường trên gan đã được theo dõi (bao gồm tăng ALT, AST, bilirubin) không thấy có dấu hiệu bất thường.

- Trong một nghiên cứu pha I dùng liều đơn gefitinib 250 mg trên bệnh nhân suy gan nặng, trung bình hoặc nhẹ do xơ gan (theo phân loại Child-Pugh), đã có sự gia tăng về nồng độ thuốc trong máu trong tất cả nhóm so với nhóm chứng khỏe mạnh. Đã ghi nhận có mức độ phơi nhiễm với gefitinib tăng trung bình gấp 3,1 lần ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Không có bệnh nhân nào bị ung thư, tất cả đều bị xơ gan và vài người bị viêm gan. Sự tăng mức phơi nhiễm này có ý nghĩa lâm sàng vì đã gặp các phản ứng ngoại ý liên quan đến liều và mức phơi nhiễm với thuốc trong cơ thể.
- Gefitinib đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên 41 bệnh nhân có bướu đặc và chức năng gan bình thường, suy chức năng gan trung bình hoặc nặng do di căn gan. Kết quả cho thấy sau khi dùng liều hàng ngày GEFITINIB, các trị số như thời gian đạt nồng độ ổn định trong máu, tổng độ thanh thải huyết tương và mức tiếp xúc ở trạng thái ổn định (Cmaxss, AUC24ss) tương tự ở các nhóm có chức năng gan bình thường và chức năng gan suy giảm mức độ trung bình. Dữ liệu của 4 bệnh nhân có chức năng gan rối loạn trầm trọng do di căn gan cho thấy mức phơi nhiễm ở trạng thái ổn định của các bệnh nhân này cũng tương tự như ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường.
- Tuy nhiên trong vài báo cáo riêng lẽ cho thấy có trường hợp bị tác dụng trên gan dẫn đến kết quả Gefitinib được lưu ý cẩn trọng cho người có suy gan trung bình đến suy gan nặng, dừng thuốc nếu tình trạng suy gan nặng hơn.
- Trong trường hợp suy gan do khối u bướu sẽ dẫn đến sự tăng nồng độ Gefitinib trong huyết tương.

**An toàn tiền lâm sàng:*

- Gefitinib chứng tỏ không độc trên gen.
- Gefitinib với liều 20 mg/kg/ngày làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cái. Khi dùng trong quá trình phát triển cơ quan, ở liều cao nhất (30 mg/kg/ngày) thuốc không có tác động trên sự phát triển phôi thai chuột, tuy nhiên, trên thỏ dùng liều ≥ 20 mg/kg/ngày thuốc làm giảm cân nặng phôi thai.
- Không có dị dạng thai do thuốc ở bất kỳ loài nào. Khi sử dụng trên chuột trong thời kỳ có thai và sinh sản, sự giảm khả năng sống còn của chuột con khi dùng thuốc với liều 20 mg/kg/ngày đã ghi nhận. Sau khi cho chuột mẹ uống gefitinib được đánh dấu đồng vị C-14 sau khi sinh 14 ngày, nồng độ chất phóng xạ trong sữa cao hơn so với trong máu.
- Dữ liệu các nghiên cứu tiền lâm sàng (in vitro) cho thấy gefitinib có khả năng ức chế tiến trình tái cực điện thế động cơ tim (tức là khoảng QT). Vẫn chưa rõ tầm quan trọng trên lâm sàng của phát hiện này.
- Nghiên cứu 2 năm về tính gây ung thư ở chuột cống (rat) cho thấy tần suất u tuyến tế bào gan tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê ở cả chuột đực và chuột cái và bướu sarcôm mạch máu bạch huyết mạc treo ruột (mesenteric lymph node haemangiosarcomas) trên chuột cái với liều cao nhất 10 mg/kg/ngày. U tuyến tế bào gan cũng được thấy trong 1 nghiên cứu 2 năm về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt (mouse), cho thấy sự tăng nhẹ tần suất phát hiện ở chuột đực với liều 50 mg/kg/ngày, và ở cả chuột đực và chuột cái với liều cao nhất 90 mg/kg/ngày (giảm từ 125 mg/kg/ngày từ tuần 22). Tác dụng này có ý nghĩa thống kê ở chuột cái, nhưng không có ở chuột đực. Vẫn chưa rõ tầm quan trọng lâm sàng của phát hiện này.

CHỈ ĐỊNH:

- Geastine được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi. Thuốc hoạt động bằng cách làm chậm hay ngăn chặn sự phát triển của các tế bào ung thư. Geastine làm mất hiệu lực của một protein nhất định (một enzym của tyrosin kinase).
- Geastine được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ (Non Small Cell Lung Cancer-NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà trước đây đã dùng hóa trị liệu hoặc không thích hợp để hóa trị liệu.

https://nhathuocngocanh.com/

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với dược chất hoặc với bất cứ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh phổi mô kẽ, có thể khởi phát cấp tính, đã được quan sát thấy ở bệnh nhân đang dùng Geastine, và một vài trường hợp có thể bị tử vong (xem phần "Tác dụng ngoại ý"). Nếu bệnh nhân có biểu hiện xấu đi với các triệu chứng hô hấp như khó thở, ho và sốt, nên ngừng Geastine, và cho kiểm tra ngay. Nếu xác nhận chẩn đoán là bệnh phổi mô kẽ, nên ngưng dùng Geastine, và điều trị bệnh nhân bằng các biện pháp thích hợp.
- Tăng transaminase gan đã được ghi nhận nhưng ít khi có biểu hiện viêm gan. Vì vậy, bệnh nhân được khuyến cáo nên kiểm tra chức năng gan định kỳ. Geastine nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có transaminase gan tăng nhẹ hoặc vừa. Nên xem xét ngưng dùng thuốc nếu các thay đổi này là nghiêm trọng
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải được khuyến cáo tránh mang thai và phụ nữ đang cho con bú phải ngưng cho con bú trong khi điều trị bằng Geastine.

CÁCH DÙNG – LIỀU DÙNG:

- Liều khuyến cáo Geastine là 1 viên 250 mg, ngày 1 lần, uống trong hoặc ngoài bữa ăn.
- Nếu quên dùng một liều thuốc Geastine, nên uống ngay khi nhớ ra. Nếu việc quên uống thuốc dưới 12 giờ tính đến thời điểm dùng liều kế tiếp, bệnh nhân không nên dùng liều thuốc đã lỡ quên. Bệnh nhân không nên dùng liều gấp đôi (uống 2 viên thuốc cùng lúc) để bù cho liều đã quên uống.
- Trường hợp không thể uống nguyên viên thuốc (ví dụ như bệnh nhân chỉ có thể nuốt chất lỏng) thì có thể phân tán viên thuốc trong nước. Phân tán viên thuốc trong nửa ly nước uống (không chứa carbonate). Không sử dụng các loại chất lỏng khác. Thả viên thuốc vào nước, không được nghiền, khuấy đều cho đến khi viên thuốc phân tán hoàn toàn (khoảng 10 phút) và uống dịch ngay lập tức. Tráng ly với nửa ly nước và uống.
- Cũng có thể dùng dịch qua ống thông mũi - dạ dày.
- Các thuốc làm giảm hoặc hoặc ngăn tiết hoàn toàn axit dạ dày (ví dụ, các thuốc ức chế bơm proton/PPI, thuốc chẹn H2, thuốc kháng axit) có thể làm giảm sự hấp thụ gefitinib. Điều này có thể làm giảm hiệu quả của gefitinib. Tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang dùng bất kỳ một trong các thuốc này.
- Geastine không khuyến cáo dùng ở trẻ em hoặc trẻ vị thành niên vì chưa nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên nhóm bệnh nhân này. Hãy hỏi ý kiến bác sĩ nếu bạn định dùng thuốc này cho trẻ em.
- Không cần điều chỉnh liều theo tuổi tác, thể trọng, giới tính, chủng tộc hoặc chức năng thận hoặc bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng do di căn gan (xem phần Dược động học).
- Sự điều chỉnh liều: Bệnh nhân bị tiêu chảy do kém dung nạp hoặc có phản ứng ngoại ý trên da có thể được kiểm soát thành công khi ngưng dùng thuốc trong một thời gian ngắn (# 14 ngày) và sau đó dùng trở lại liều 250 mg.

THẬN TRỌNG:

- Khi xem xét sử dụng thuốc để điều trị bước đầu, khuyến cáo xét nghiệm đánh giá đột biến EGFR tại mô khối u. Nếu có biểu hiện xấu đi với các triệu chứng khó thở, ho và sốt: ngừng Geastine và cho kiểm tra ngay.
- Nếu xác nhận chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ: ngưng dùng Geastine và điều trị bằng biện pháp thích hợp.
- Thận trọng ở bệnh nhân có thay đổi chức năng gan ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, xem xét ngưng dùng thuốc nếu thay đổi này là nghiêm trọng.
- Geastine chứa lactose và do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase nặng hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

https://nhathuocngocanh.com/

- Gefitinib không tương tác với lactose, Mangnesi stearat, tinh bột mì, Microcrystall cellulose và tá dược màu erythrosin (Theo EMA list of excipients)

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

- Chưa có dữ liệu về việc dùng gefitinib cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Những nghiên cứu trên súc vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên hệ sinh sản. Các nghiên cứu trên súc vật cũng cho thấy gefitinib và các chất chuyển hóa đi vào sữa của chuột thí nghiệm.

* Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải được khuyến cáo tránh mang thai và phụ nữ đang cho con bú phải ngưng cho con bú trong khi điều trị bằng GEFITINIB. Vẫn chưa có đầy đủ các nghiên cứu để xác định rủi ro khi dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú. Gefitinib có thể gây hại đến thai nhi và làm tăng nguy cơ sẩy thai. Trước khi dùng thuốc, hãy luôn hỏi ý kiến bác sĩ để cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

- Gefitinib chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Dùng đồng thời gefitinib với rifampicin (chất được biết là cảm ứng mạnh CYP3A4) trên người tình nguyện khỏe mạnh đã làm giảm 83% diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của gefitinib so với nhóm không dùng rifampicin.
- Khi dùng đồng thời gefitinib với itraconazole (chất ức chế CYP3A4) đã làm tăng 80% trị số AUC trung bình của gefitinib ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sự gia tăng này có thể có ý nghĩa về mặt lâm sàng vì đã ghi nhận các phản ứng ngoại ý liên quan đến liều và nồng độ thuốc trong cơ thể.
- Phối hợp với ranitidine ở liều làm tăng kéo dài độ pH dịch vị ≥ 5 dẫn đến kết quả làm giảm trị số AUC bình quân của gefitinib là 47% ở người tình nguyện khỏe mạnh.
- Tăng INR và/ hoặc các biến cố xuất huyết đã được báo cáo ở một vài bệnh nhân dùng warfarin.
- Các nghiên cứu in vitro đã chứng tỏ gefitinib ít có khả năng ức chế CYP2D6 do đó khi sử dụng chất ức chế CYP2D6 làm chất nền kết hợp với Gefitinib thì cần lưu ý điều chỉnh đặc biệt nồng độ chất ức chế để thu hẹp khoảng điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên bệnh nhân, khi dùng đồng thời gefitinib với metoprolol (chất nền CYP2D6) đã làm tăng nhẹ (35%) nồng độ metoprolol trong cơ thể, nhưng điều này không được xem là có ý nghĩa trên lâm sàng.

TÁC DỤNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

- Đã có báo cáo về triệu chứng mệt mỏi suy nhược trong khi điều trị bằng gefitinib do đó các bệnh nhân có triệu chứng này nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- Các phản ứng ngoại ý do thuốc (ADR) thông thường nhất được ghi nhận xảy ra trên 20% bệnh nhân là tiêu chảy và phản ứng trên da (bao gồm nổi mẩn, mụn, da khô và ngứa). Các phản ứng ngoại ý do thuốc thường xuất hiện trong tháng đầu điều trị và nói chung có thể tự hết. Khoảng 8% bệnh nhân bị một phản ứng ngoại ý trầm trọng (độ 3 và 4 theo Tiêu chuẩn Đánh giá Độc tính Thường gặp-CTC: Common Toxicity Criteria). Tuy nhiên, chỉ có 3% bệnh nhân là phải ngưng điều trị do phản ứng ngoại ý.

Bảng phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan

Rất thường gặp (≥ 10%)	Rối loạn hệ tiêu hóa:	Tiêu chảy (31,1%), chủ yếu có bản chất nhẹ hoặc trung bình (CTC độ 1 hoặc 2) và tiêu chảy nghiêm trọng (CTC độ 3 hoặc 4) ít gặp hơn.
		Buồn nôn (18,2%), chủ yếu có mức độ nhẹ (CTC độ 1).
		Nôn mửa (14,1%), chủ yếu có bản chất nhẹ hoặc trung bình (CTC độ 1 hoặc 2).
	Rối loạn chuyển hóa	Biếng ăn (18,9%), có bản chất nhẹ hoặc trung bình (CTC độ 1

https://nhathuocngocanh.com/

	và dinh dưỡng:	hoặc 2).
	Rối loạn da và cấu trúc da:	Phản ứng trên da (51,9%), chủ yếu nổi mẩn dạng mụn mủ nhẹ hoặc vừa (CTC độ 1 hoặc 2), đôi khi ngứa với da khô trên nền ban đỏ.
	Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng:	Suy nhược (17,8%), chủ yếu có bản chất nhẹ (CTC độ 1).
Thường gặp (≥ 1% < 10%)	Rối loạn hệ tiêu hóa:	Viêm miệng (8,4%), chủ yếu có bản chất nhẹ (CTC độ 1).
		Mất nước (2,3%) thứ phát do tiêu chảy, buồn nôn, nôn hoặc biếng ăn.
		Khô miệng* (1,6%), chủ yếu có bản chất nhẹ (CTC độ 1).
	Rối loạn mạch máu:	Xuất huyết (3,9%) như: chảy máu cam và huyết niệu.
	Rối loạn gan mật:	Bất thường chức năng gan (Alanine aminotransferase 8,4%, Aspartate aminotransferase 5,5%), bao gồm chủ yếu là tăng nhẹ hoặc trung bình men transaminase (CTC độ 1 hoặc 2).
	Rối loạn thận và đường niệu:	Tăng creatinine máu không triệu chứng (1,6%).
		Protein niệu (7,7%).
	Rối loạn da và cấu trúc da:	Rối loạn móng (4,7%).
		Hói đầu (2,6%).
	Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng:	Sốt (8,5%)
	Rối loạn mắt:	Viêm kết mạc, mống mắt và khô mắt* (6,0%), chủ yếu có bản chất nhẹ (CTC độ 1).
	Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất:	Bệnh phổi mô kẽ (1,1%) thường nghiêm trọng (CTC độ 3-4). Đã có báo cáo về các hậu quả nguy hiểm đến tính mạng.
Ít gặp (≥ 0,1% < 1%)	Rối loạn hệ tiêu hóa:	Viêm tụy (0,2%).
	Rối loạn gan mật	Viêm gan (0,1%)
	Rối loạn mắt:	Viêm xước giác mạc (0,3%), có thể hồi phục và đôi khi kèm với lông mi mọc lạc chỗ.
	Rối loạn da và mô dưới da:	Phản ứng dị ứng** (0,9%), gồm phù mạch và nổi mề đay.
Hiếm gặp (≥ 0,01% < 0,1%)	Rối loạn da và mô dưới da:	Hoại tử biểu bì gây độc, hội chứng Stevens Johnson và hồng ban đa dạng (0,05%).

*Biến cố này có thể xảy ra kết hợp với các tình trạng khô khác (chủ yếu là phản ứng trên da) đã ghi nhận với gefitinib.

**Tần suất toàn bộ biến cố ngoại ý về phản ứng dị ứng ghi nhận trong phân tích gộp các thử nghiệm ISEL và INTEREST là 1,3% (25 bệnh nhân). 8 trong số 25 bệnh nhân bị loại trừ khỏi tần suất được báo cáo do không có căn nguyên dị ứng hoặc do phản ứng dị ứng là kết quả khi dùng 1 dược phẩm khác.

Từ 1 thử nghiệm lâm sàng mù đôi pha III (1692 bệnh nhân) so sánh GEFITINIB + chăm sóc nâng đỡ (best supportive care -BSC) với giả dược + BSC trên bệnh nhân NSCLC tiến triển đã dùng 1 hoặc 2 phác đồ hóa trị trước đây và đã kháng trị hoặc không dung nạp với phác đồ điều trị gần nhất,

https://nhathuocngocanh.com/

tần suất biến cố loại ILD ở toàn bộ bệnh nhân là tương tự nhau và khoảng 1% ở cả 2 nhánh điều trị. Đa số biến cố loại ILD ghi nhận là ở bệnh nhân thuộc chủng tộc Phương Đông và tần suất xảy ra ILD giữa nhóm bệnh nhân Phương Đông điều trị bằng GEFITINIB và nhóm dùng giả dược là tương tự nhau, khoảng 3% và 4 % theo thứ tự tương ứng. Có 1 bệnh nhân thuộc nhóm dùng giả dược có biến cố ILD tử vong.

Trong một nghiên cứu theo dõi sau khi đưa thuốc ra thị trường tại Nhật (3350 bệnh nhân), tỷ lệ biến cố loại ILD được ghi nhận ở bệnh nhân dùng GEFITINIB là 5,8%.

Trong một nghiên cứu dược lý dịch tễ bệnh-chứng (xem phần Cảnh báo) trên bệnh nhân NSCLC, tần suất ILD tích lũy thô (chưa điều chỉnh đối với sự mất cân bằng trong các đặc điểm bệnh nhân) trong 12 tuần theo dõi là 4,0% ở bệnh nhân dùng GEFITINIB và 2,1% ở bệnh nhân hóa trị và tỷ số chênh hiệu chỉnh (adjusted odd ratio) về ILD là 3,2 (khoảng tin cậy [confidence interval CI] 95% 1,9 đến 5,4) đối với GEFITINIB so với hóa trị. Tăng nguy cơ ILD khi dùng GEFITINIB so với hóa trị đã được ghi nhận chủ yếu trong 4 tuần điều trị đầu (tỷ số chênh OR hiệu chỉnh là 3,8; 95% CI 1,9-7,7); sau đó nguy cơ tương đối đã giảm (tỷ số chênh OR hiệu chỉnh là 2,5; 95% CI 1,1-5,8).

Trong thử nghiệm lâm sàng nhãn mở pha III (1217 bệnh nhân) so sánh GEFITINIB với hóa trị liệu 2 thuốc carboplatin/paclitaxel như là điều trị bước đầu ở những bệnh nhân NSCLC giai đoạn tiến triển tại châu Á, tỷ lệ biến cố loại ILD là 2,6% ở nhóm điều trị với GEFITINIB so với 1,4% ở nhóm điều trị với carboplatin/paclitaxe

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Không có trị liệu đặc biệt trong trường hợp dùng quá liều GEFITINIB và chưa xác định được các triệu chứng quá liều.
- Tuy nhiên, trong nghiên cứu lâm sàng pha I, một số ít bệnh nhân đã được điều trị bằng liều lên đến 1000 mg/ngày. Đã ghi nhận sự tăng tần suất và mức độ trầm trọng của một số phản ứng ngoại ý, chủ yếu là tiêu chảy và ban đỏ da. Các phản ứng ngoại ý do dùng quá liều nên được điều trị triệu chứng; đặc biệt tình trạng tiêu chảy nặng nên được kiểm soát thích hợp.

BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30^0C. Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất
Không dùng thuốc quá hạn.

HÌNH THỨC – CÁCH TRÌNH BÀY:

Ép trong vỉ, hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên bao phim. Có toa hướng dẫn kèm theo. Đóng trong thùng carton.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần them thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.
Thuốc SX theo: TCCS.

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MINH HẢI
322 – Lý Văm Lâm - P1 – TP. Cà Mau – Tỉnh Cà Mau
ĐT: 0780 3831133 * FAX: 0780 3832676