

PREPRESS - INFORMATION

Format 46 x 36 x 120 mm
Register Nr. 10.046
NP 2012

17.03.2011 07:30:24

Grundschrift 7,5 Punkt

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12/06/2014

10129378 FE
FILM 1 VON 5
Pantone Black
17.03.11

10129378 FE
FILM 2 VON 5
PMS 300
17.03.11

10129378 FE
FILM 3 VON 5
PMS 485
17.03.11

PREPRESS - ROCHE BASEL

Control Proof

Date:

Visa:

New Proof

Date:

Visa:

OK for Printing

Date:

Visa:

Control File

Date:

Visa:

CUSTOMER

Corrections

Date:

Visa:

OK for Printing

Date:

Visa:

Tarceva®
Erlotinib
150 mg

30 film-coated tablets

Roche

Medicine: keep out of reach of children
Dosage and administration: see package insert
Do not store above 30°C

Mỗi viên nén bao phim chứa 150 mg Erlotinib
(dưới dạng erlotinib hydrochloride)
Hộp chứa 3 vỉ, mỗi vỉ 10 viên
Dùng đường uống

Chỉ định, chống chỉ định, liều và cách dùng: xin xem trong
tờ hướng dẫn sử dụng
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C

NSX, HD, số lô SX: xem phần MFD, EXP, số lô in trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng

Each tablet contains 150 mg erlotinib (as erlotinib hydrochloride).
Also contains lactose.

THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN.
ĐỂ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Số đăng ký
Nhà nhập khẩu:

Sản xuất bởi Roche S.p.A.
Via Morelli 2, 20090 Segrate (Milano), Ý
Đóng gói bởi F. Hoffmann-La Roche Ltd.
CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ

Made for
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Basel, Switzerland, by
Roche S.p.A. Milan
production site Segrate
Italy

10129378
FE 1111
2012

Tarceva®
Erlotinib
150 mg

30 film-coated tablets

Roche

Tarceva®
Erlotinib
150 mg

30 film-coated tablets

Roche

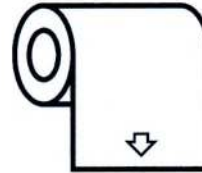
OK for Printing
Date:
Visa:

Control File
Date:
Visa:

OK for Printing
Date:
Visa:

10106090 UN
FILM 1 VON 1
Schwarz
05.02.09

Zeichnung 04.4.3844



Tarceva®
Erlotinib
150 mg

Art-Nr, 2of5-Code
1 x pro
Zylinder-Umfang

Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg
Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg	Tarceva® Erlotinib 150 mg

EXP (Batch no) MFD

EXP (Batch no) MFD



Handwritten signature

Tarceva®

Erlotinib



1. MÔ TẢ

1.1 Nhóm điều trị / dược lý

Thuốc kháng ung thư

1.2 Dạng trình bày

Tarceva viên nén bao phim 150mg

Viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, màu nhuộm chữ in trên viên thuốc tùy theo hàm lượng viên thuốc.

Hoặc viên nén bao phim có màu trắng cho đến vàng nhạt, tròn, hai mặt lồi, với hình khắc 'T150' khắc trên viên thuốc.

1.3 Đường dùng

Uống

1.4 Thông tin về chất vô trùng / có hoạt tính phóng xạ

Không phù hợp

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất chính: erlotinib hydrochloride

Một viên nén bao phim có chứa erlotinib hydrochlorid, tương ứng với 150mg erlotinib.

Thành phần tá dược

Lõi thuốc

Lactose monohydrat phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Cellulose vi tinh thể phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Natri starch glycolat phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Natri laurilsulfat phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Magiê stearat phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Bao thuốc

Hydroxypropyl cellulose phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Titan dioxit phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Marcogol 400 phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật

Hydroxypropyl methylcellulose phù hợp dược điển châu Âu / Mỹ / Nhật



2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Tarceva được chỉ định để điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã không đáp ứng với hóa trị liệu bước một.

Tarceva được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại với ít nhất một chế độ hoá trị liệu trước đó.

Ung thư tụy:

Tarceva phối hợp với gemcitabin được chỉ định để điều trị bước một cho những bệnh nhân ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không cắt bỏ được hoặc di căn.

2.2 Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ:

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 150mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn.

Ung thư tụy:

Liều hàng ngày được khuyến cáo của Tarceva là 100mg dùng ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau khi ăn, phối hợp với gemcitabin (xem hướng dẫn sử dụng của gemcitabin cho chỉ định ung thư tụy).

2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi dùng cùng với các cơ chất và chất điều hòa đối với hệ CYP3A4 (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Khi cần phải điều chỉnh liều, nên giảm 50 mg mỗi lần (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng và 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Suy gan: Erlotinib được đào thải bởi chuyển hoá ở gan và sự bài tiết mật. Mặc dù nồng độ erlotinib giống nhau ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan mức trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường, nên thận trọng khi dùng Tarceva cho những bệnh nhân bị suy gan. Nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng Tarceva nếu phản ứng ngoại ý nặng xảy ra. Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng [viêm gan, suy gan] và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Suy thận: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

Dùng cho trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của Tarceva chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người hút thuốc lá: Hút thuốc lá có thể làm 50-60% giảm phân bố thuốc erlotinib. Liều Tarceva tối đa được dung nạp ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn hút thuốc là 300 mg. Hiệu quả và tính an toàn lâu dài với liều cao hơn liều khởi đầu được khuyến cáo vẫn chưa được xác định

đối với những bệnh nhân tiếp tục hút thuốc (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc và 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

2.3 Chống chỉ định

Tarceva được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn trầm trọng với erlotinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của Tarceva.

2.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

2.4.1 Thận trọng chung

Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp giống bệnh phổi kẽ (ILD), bao gồm những trường hợp tử vong, đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Tarceva để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy hoặc các khối u đặc tiến triển khác. Trong một nghiên cứu then chốt BR 21 ở NSCLC, tỉ lệ biến cố giống ILD nặng là 0,8% trong nhóm dùng giả dược lẫn nhóm dùng Tarceva. Trong nghiên cứu ung thư tụy phối hợp với gemcitabin, tỉ lệ biến cố giống ILD là 2,5% trong nhóm Tarceva phối hợp với gemcitabin so với 0,4% ở nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin. Tỉ lệ chung ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva từ tất cả các nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu không đối chứng và các nghiên cứu dùng hoá trị liệu đồng thời) là khoảng 0,6%. Chẩn đoán được ghi nhận ở những bệnh nhân bị nghi ngờ có bệnh giống ILD bao gồm viêm phổi, viêm phổi do xạ trị, viêm phổi quá mẫn, viêm phổi kẽ, bệnh phổi kẽ, viêm phế quản tắc nghẽn, xơ hoá phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, thâm nhiễm phổi, và viêm phế nang. Các biến cố giống ILD này bắt đầu từ một vài ngày đến một vài tháng sau khi bắt đầu điều trị Tarceva. Phần lớn các trường hợp đi kèm với các yếu tố gây nhiễu hoặc các yếu tố góp phần như là hoá trị liệu đồng thời hoặc trước đó, xạ trị trước đó, bệnh nhu mô phổi có từ trước, bệnh phổi di căn, hoặc nhiễm trùng phổi.

Ở những bệnh nhân có xuất hiện các triệu chứng mới cấp tính và/ hoặc những triệu chứng về phổi không giải thích được đang tiến triển, như là khó thở, ho và sốt, nên ngừng điều trị bằng Tarceva trong khi chờ đánh giá về chẩn đoán. Nếu được chẩn đoán là ILD, nên ngừng dùng Tarceva và điều trị thích hợp tùy tình hình (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

Tiêu chảy, mất nước, rối loạn điện giải và suy thận: Tiêu chảy đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng Tarceva và tiêu chảy trung bình và nặng nên được điều trị bằng loperamide. Trong một vài trường hợp, nên giảm liều. Trong trường hợp tiêu chảy nặng hoặc dai dẳng, buồn nôn, chán ăn hoặc nôn gây mất nước, nên ngừng dùng Tarceva và có các biện pháp thích hợp để điều trị mất nước (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn). Đã có một số trường hợp hiếm gặp bị giảm kali máu và suy thận (có cả tử vong). Một vài ca suy thận là do mất nước nặng vì tiêu chảy, nôn và/hoặc chán ăn trong khi những ca khác thông tin bị nhiễu bởi hóa trị đồng thời. Trong những trường hợp tiêu chảy nặng hoặc kéo dài, bệnh nhân bị mất nước, đặc biệt ở những nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ làm nặng bệnh (dùng thuốc khác đồng thời, triệu chứng hoặc bệnh hoặc các tình trạng thúc đẩy bao gồm tuổi cao), nên tạm ngưng Tarceva và áp dụng các biện pháp thích hợp để bù nước tích cực cho bệnh nhân bằng đường tĩnh mạch. Ngoài ra, nên theo dõi chức năng thận và điện giải trong huyết thanh bao gồm kali ở những bệnh nhân có nguy cơ mất nước.

Viêm gan, suy gan: Một số trường hợp hiếm gặp bị suy gan (có thể tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Tarceva. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời. Vì vậy nên xét nghiệm chức năng gan định kỳ cho những bệnh nhân như vậy. Nên

ngưng Tarceva nếu có thay đổi nhiều về chức năng gan (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn).

Thủng đường tiêu hóa: Bệnh nhân sử dụng Tarceva bị tăng nguy cơ thủng đường tiêu hóa, tuy ít khi được quan sát thấy. Bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc chống sinh mạch, corticosteroid, NSAID, và/ hoặc hóa trị nhóm taxane, hoặc những người có tiền sử viêm loét dạ dày hoặc bệnh nhân có túi thừa, là những bệnh nhân có nguy cơ cao. Tarceva nên được ngưng hẳn ở những bệnh nhân bị thủng đường tiêu hóa (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Bóng nước, tróc da và các rối loạn da: Bóng nước, phỏng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, trong đó có rất ít trường hợp nghi tới hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử nhiễm độc biểu bì, mà trong một số trường hợp đã tử vong (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nên tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị với Tarceva nếu bệnh nhân bị nổi bóng nước nghiêm trọng, phỏng rộp hoặc xuất hiện tình trạng tróc da.

Rối loạn mắt: Rất hiếm trường hợp bị loét hoặc thủng giác mạc được báo cáo trong quá trình sử dụng của Tarceva. Rối loạn khác bao gồm tăng trưởng lông mi mắt bất thường, viêm kết mạc sung huyết hoặc viêm giác mạc đã được quan sát với bệnh nhân điều trị bằng Tarceva đó cũng là yếu tố nguy cơ xuất hiện thủng/ loét giác mạc. Nên tạm ngừng hoặc ngừng hẳn điều trị bằng Tarceva nếu bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ở mắt cấp/ nặng hơn như đau mắt (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Tương tác thuốc: Tarceva có tiềm năng tương tác thuốc có ý nghĩa về mặt lâm sàng (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc)

2.4.2 Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành, tuy nhiên, erlotinib không gây giảm khả năng trí tuệ.

2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc

Erlotinib được chuyển hoá ở gan bởi hệ cytochrome gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và ít hơn bởi CYP1A2, và CYP1A1 đồng dạng ở phổi. Khả năng tương tác có thể xảy ra với những thuốc được chuyển hoá bởi, hoặc là những thuốc ức chế hoặc kích thích những enzyme này.

Các chất ức chế mạnh hoạt tính CYP3A4 làm giảm sự chuyển hoá của erlotinib và làm tăng nồng độ huyết tương của erlotinib. Ketoconazole ức chế sự chuyển hoá CYP3A4 (200mg uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng nồng độ erlotinib (nồng độ phân bố trung vị erlotinib [AUC] tăng 86%) và Cmax tăng 69% khi so sánh với việc dùng erlotinib đơn thuần. Khi dùng Tarceva cùng lúc với ciprofloxacin, thuốc ức chế cả hệ CYP3A4 lẫn CYP1A1, mức độ phân bố erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa (Cmax) tăng lần lượt là 39% và 17%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng Tarceva với những thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc ức chế phối hợp CYP3A4/CYP1A1. Trong những trường hợp này, nên giảm liều Tarceva khi ghi nhận có độc tính.

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

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời rifampicin với liều duy nhất 450mg Tarceva làm AUC với erlotinib giảm còn 57.5% so với giá trị khi dùng liều đơn 150mg Tarceva mà không dùng kèm rifampicin. Nếu có thể nên cân nhắc chế độ điều trị thay thế không dùng các thuốc kích thích mạnh CYP3A4. Đối với những bệnh nhân cần điều trị đồng thời Tarceva với một thuốc kích thích mạnh CYP3A4 như rifampicin, nên cân nhắc tăng liều lên 300mg trong khi theo dõi sát tính an toàn (xem phần 2.4.1 Thận trọng chung), và nếu dung nạp tốt trong hơn 2 tuần thì có thể tăng đến 450mg đồng thời theo dõi chặt chẽ về an toàn. Chưa có nghiên cứu dùng liều cao hơn trong trường hợp này.

Điều trị trước đó hoặc dùng đồng thời với Tarceva không làm thay đổi thanh thải của các cơ chất tiêu biểu của CYP3A4 là midazolam và erythromycin. Vì vậy ít có khả năng tương tác thuốc quan trọng xảy ra với các cơ chất khác của CYP3A4. Độ khả dụng sau khi uống midazolam có vẻ bị giảm tới 24%, tuy nhiên không phải là do tác dụng trên hoạt tính CYP3A4.

Độ hòa tan của erlotinib là phụ thuộc vào độ pH. Hòa tan của erlotinib giảm khi pH tăng. Các loại thuốc làm thay đổi độ pH của đường tiêu hoá trên có thể thay đổi độ hòa tan của erlotinib và do đó ảnh hưởng tới khả dụng sinh học của nó. Sử dụng đồng thời Tarceva với omeprazole, một chất ức chế bơm proton, giảm nồng độ erlotinib (AUC) và nồng độ tối đa lần lượt là 46% và 61%. Không có thay đổi về T_{max} hoặc thời gian bán thải. Dùng đồng thời Tarceva với 300 mg ranitidine, một chất đối kháng thụ thể H₂, giảm nồng độ erlotinib [AUC] và nồng độ tối đa lần lượt là 33% và 54%. Vì vậy, cần tránh dùng kèm các thuốc giảm acid dạ dày với Tarceva nếu có thể. Tăng liều Tarceva khi sử dụng đồng thời với các thuốc như vậy khó có thể bù trừ được cho sự giảm nồng độ. Tuy nhiên, khi Tarceva được dùng một cách so le 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi sử dụng 150mg ranitidine, nồng độ erlotinib [AUC] và C_{max} chỉ giảm đi lần lượt là 15% và 17%. Nếu bệnh nhân cần được điều trị với các thuốc như vậy, thì một chất đối kháng thụ thể H₂ như ranitidine cần được xem xét và sử dụng một cách so le. Bệnh nhân phải uống Tarceva ít nhất 2 giờ trước hoặc 10 giờ sau khi dùng thuốc đối kháng thụ thể H₂.

Tăng Tỉ số chuẩn hoá quốc tế (INR) và các trường hợp chảy máu bao gồm chảy máu dạ dày (xem phần 2.6 Các tác dụng không mong muốn) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin. Bệnh nhân dùng warfarin hoặc các thuốc chống đông dẫn xuất của coumarin nên được theo dõi một cách thường xuyên để phát hiện bất kỳ sự thay đổi nào về thời gian prothrombin hoặc INR.

Những người hút thuốc lá nên được khuyến ngưng hút vì khói thuốc lá, vốn kích thích CYP1A1 và CYP1A2, được nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ phân bố erlotinib khoảng 50-60%. (Xem các phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 3.2.5 Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt).

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

2.5 Sử dụng ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Không có nghiên cứu thích hợp hoặc có đối chứng tốt ở những phụ nữ có thai đang dùng Tarceva. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy một vài độc tính sinh sản (xem phần 3.3.3 Giảm khả năng

sinh sản và 3.3.4 Tính sinh quái thai). Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa được biết. Những phụ nữ có khả năng mang thai phải được khuyên tránh có thai khi dùng Tarceva. Nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị, và ít nhất 2 tuần sau khi kết thúc điều trị. Việc điều trị chỉ nên tiếp tục ở những phụ nữ có thai nếu lợi ích mang lại cho mẹ cao hơn hẳn nguy cơ cho thai.

2.5.2 Phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu erlotinib được tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng gây hại cho nữ nhi, người mẹ không nên cho con bú trong khi dùng Tarceva.

2.5.3 Suy gan

Nồng độ erlotinib trong máu giống nhau ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường trong đó có những bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng). Chưa có nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

2.6 Các tác dụng không mong muốn

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

2.6.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Đánh giá tính an toàn của Tarceva dựa trên các dữ liệu từ hơn 1200 bệnh nhân điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và hơn 300 bệnh nhân được điều trị Tarceva 100 mg hoặc 150mg kết hợp với gemcitabin.

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc (ADRs) với Tarceva đơn trị liệu hoặc kết hợp với hóa trị liệu được tóm tắt trong bảng dưới đây và được dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng. Các ADRs được liệt kê là những ADRs gặp trong ít nhất 10% số bệnh nhân (trong nhóm Tarceva) và xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva so với nhóm điều trị kết hợp.

Tarceva đơn trị liệu

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên (BR.21) được tiến hành ở 17 nước, 731 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn sau khi thất bại ít nhất một phác đồ hoá trị trước đó được chọn ngẫu nhiên 2:1 được điều trị bằng Tarceva 150mg hoặc giả dược. Thuốc nghiên cứu được uống hàng ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không thể chịu nổi độc tính.

Nổi ban (75%) và tiêu chảy (54%) là những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất không kể nguyên nhân. Phần lớn ở mức độ 1 hoặc 2 và có thể kiểm soát được mà không cần can thiệp. Nổi ban và tiêu chảy mức độ 3/4 xảy ra lần lượt trong 9% và 6% những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva và mỗi tác dụng phụ làm ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân. Cần phải giảm liều vì nổi ban và tiêu chảy, lần lượt trong 6% và 1% số bệnh nhân. Ở nghiên cứu B.R.21, trung vị thời gian làm xuất hiện nổi ban là 8 ngày, và trung vị thời gian làm xuất hiện tiêu chảy là 12 ngày.

Các phản ứng ngoại ý xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tarceva hơn ở nhóm dùng giả dược trong nghiên cứu then chốt BR.21, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân ở nhóm dùng Tarceva, được tóm tắt theo mức độ NCI-CTC ở **Bảng 1**.

Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả dược và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva trong nghiên cứu BR.21

	Erlotinib N=485			Già được N=242		
	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Mức độ dựa theo NCI-CTC						
Thuật ngữ dùng theo Tự Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân với bất kỳ tác dụng ngoại ý nào	99	40	22	96	36	22
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Nhiễm trùng*	24	4	0	15	2	0
<i>Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>						
Biếng ăn	52	8	1	38	5	<1
<i>Các rối loạn mắt</i>						
Viêm kết mạc	12	<1	0	2	<1	0
Viêm kết giác mạc khô	12	0	0	3	0	0
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Khó thở	41	17	11	35	15	11
Ho	33	4	0	29	2	0
<i>Các rối loạn tiêu hoá</i>						
Tiêu chảy	54	6	<1	18	<1	0
Buồn nôn	33	3	0	24	2	0
Nôn	23	2	<1	19	2	0
Viêm dạ dày	17	<1	0	3	0	0
Đau bụng	11	2	<1	7	1	<1
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nổi ban	75	8	<1	17	0	0
Ngứa	13	<1	0	5	0	0
Da khô	12	0	0	4	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm</i>						
Mệt mỏi	52	14	4	45	16	4

* Các nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giảm bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, và viêm mô tế bào.

Trong một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên, đối chứng với giả được giai đoạn III BO18192 được tiến hành trên 889 bệnh nhân bị NSCLC tiến triển, tái phát hoặc di căn sau điều trị bước một hóa trị liệu chuẩn có platinum, không phát hiện có dấu hiệu an toàn nào mới.

Các ADRs thường được thấy nhất ở bệnh nhân điều trị bằng Tarceva trong nghiên cứu BO 18192 là phát ban và tiêu chảy (ở mọi mức độ là 49% và 20% tương ứng), chủ yếu là độ 1/2 và không cần can thiệp. Phát ban và tiêu chảy độ 3 xảy ra lần lượt ở 6% và 2% số bệnh nhân. Không có phát ban hoặc tiêu chảy độ 4 được báo cáo. Phát ban và tiêu chảy khiến phải ngưng Tarceva lần lượt trong khoảng 1% và <1% bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân cần được thay đổi liều (tạm ngừng hoặc giảm liều) do phát ban và tiêu chảy lần lượt là ở 8,3% và 3%.

Tarceva kết hợp với hoá trị liệu

Các phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trong nghiên cứu then chốt PA.3 ở những bệnh nhân ung thư tụy dùng Tarceva 100mg cùng với gemcitabin là mệt mỏi, nổi ban và tiêu chảy. Trong nhóm Tarceva phối hợp với gemcitabin, nổi ban và tiêu chảy độ 3/4 đều được ghi nhận ở 5% số bệnh nhân. Thời gian trung vị để xuất hiện nổi ban và tiêu chảy lần lượt là 10 ngày và 15 ngày. Mỗi phản ứng nổi mẩn và tiêu chảy đều khiến phải giảm liều ở 2% số bệnh nhân, và phải ngừng nghiên cứu ở 1% số bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin.

Nhóm bệnh nhân dùng Tarceva 150mg phối hợp với gemcitabin (23 bệnh nhân) có tỉ lệ một số phản ứng ngoại ý đặc trưng cho nhóm thuốc cao hơn trong đó có nổi ban và đòi hỏi phải giảm liều thường xuyên hơn hoặc ngừng điều trị.

Tác dụng ngoại ý xuất hiện thường xuyên hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu then chốt PA.3, và ở ít nhất 10% số bệnh nhân dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin, được tóm tắt bởi Tiêu chuẩn độc tính thường gặp của Viện Ung thư Quốc gia (NCI-CTC) ở bảng 2. Các biến cố được liệt kê được đánh giá bởi công ty tài trợ là phản ứng phụ do điều trị Tarceva.

Bảng 2: Các tác dụng ngoại ý xảy ra nhiều hơn ($\geq 3\%$) ở những bệnh nhân được điều trị Tarceva 100mg phối hợp với gemcitabin so với nhóm dùng giả dược phối hợp với gemcitabin trong nghiên cứu then chốt PA.3, và ở $\geq 10\%$ số bệnh nhân trong nhóm dùng Tarceva phối hợp với gemcitabin.

Mức độ phân theo NCI-CTC	Erlotinib N=261			Giả dược N=260		
	Mức độ bất kỳ	3	4	Mức độ bất kỳ	3	4
Thuật ngữ dùng theo Từ Điển Y học dành cho các hoạt động quản lý	%	%	%	%	%	%
Tổng số bệnh nhân có bất kỳ một tác dụng ngoại ý nào	99	48	22	97	48	16
<i>Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</i>						
Nhiễm trùng*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng</i>						
Giảm cân	39	2	0	29	<1	0
<i>Các rối loạn về tâm thần</i>						
Trầm cảm	19	2	0	14	<1	0
<i>Các rối loạn hệ thần kinh</i>						
Đau đầu	15	<1	0	10	0	0
Bệnh thần kinh	13	1	<1	10	<1	0
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>						
Ho	16	0	0	11	0	0

<i>Các rối loạn đường tiêu hoá</i>						
Tiêu chảy	48	5	<1	36	2	0
Viêm dạ dày	22	<1	0	12	0	0
Khó tiêu	17	<1	0	13	<1	0
Đầy bụng	13	0	0	9	<1	0
<i>Các rối loạn da và mô dưới da</i>						
Nổi ban	69	5	0	30	1	0
Rụng tóc	14	0	0	11	0	0
<i>Các rối loạn toàn thân và tình trạng nơi tiêm</i>						
Sốt	36	3	0	30	4	0
Mệt mỏi	73	14	2	70	13	2
Run	12	0	0	9	0	0

* Các nhiễm trùng nặng, có hoặc không có giám bạch cầu trung tính, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, và viêm mô tế bào.

Các ghi nhận khác (dựa vào số liệu từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng)

Đánh giá độ an toàn của Tarceva dựa vào số liệu từ hơn 800 bệnh nhân được điều trị với ít nhất một liều 150mg Tarceva đơn trị liệu, và trên hơn 300 bệnh nhân dùng Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabin.

Các phản ứng ngoại ý sau được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng Tarceva 150mg đơn trị và Tarceva 100mg hoặc 150mg phối hợp với gemcitabin.

Các thuật ngữ sau được dùng để xếp các tác dụng ngoại ý bởi tần suất xuất hiện: rất thường gặp (> 1/10); thường gặp (> 1/100, < 1/10); ít gặp (> 1/1000, < 1/100); hiếm gặp (> 1/10 000, < 1/1000); rất hiếm (< 1/10 000) bao gồm các báo cáo đơn lẻ.

Các tác dụng phụ rất phổ biến được trình bày trong Bảng 1 và 2, các biến cố ở các tần suất khác được tóm tắt dưới đây.

Các rối loạn đường tiêu hoá:

Các trường hợp chảy máu đường tiêu hoá được ghi nhận thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng, một vài trường hợp dùng cùng với warfarin (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc), và một vài trường hợp dùng cùng với NSAIDs.

Các rối loạn gan mật:

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan (bao gồm tăng ALT, AST, bilirubin) được quan sát thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng của Tarceva. Trong nghiên cứu PA3, những bất thường này xảy ra rất thường xuyên. Những tác dụng ngoại ý này phần lớn ở mức độ nhẹ đến trung bình, thoáng qua hoặc đi kèm với di căn ở gan. Một số ca hiếm gặp bị suy gan (có ca tử vong) đã được báo cáo trong khi dùng Tarceva. Các yếu tố gây nhiễu gồm bệnh gan có từ trước hoặc dùng thuốc độc cho gan đồng thời (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các rối loạn về mắt:

I.ốt hoặc thủng giác mạc đã được báo cáo tuy rất hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị Tarceva (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng). Viêm giác mạc và viêm kết mạc cũng thường được báo cáo với

Tarceva.

Mọc lông mi bất thường bao gồm: lông mi mọc vào trong, lông mi mọc nhiều và rậm đã được báo cáo (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các rối loạn về hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Có những báo cáo không thường xuyên về biến cố nặng giống viêm phổi kẽ, (đã có ca tử vong), ở những bệnh nhân dùng Tarveva để điều trị NSCLC hoặc những khối u đặc tiến triển khác (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng).

Các trường hợp bị chảy máu cam cũng thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng NSCLC lần ung thư tụy.

Các rối loạn da và mô dưới da:

Phát ban được báo cáo rất phổ biến ở bệnh nhân dùng Tarceva và nói chung, biểu hiện dưới dạng hồng ban và sần mủ mức độ nhẹ hoặc vừa, có thể xảy ra hay nặng lên ở những vùng da tiếp xúc ánh sáng mặt trời. Có thể khuyên những bệnh nhân có tiếp xúc ánh nắng nên sử dụng quần áo bảo vệ và / hoặc dùng kem chống nắng (ví dụ loại chứa khoáng chất). Mụn trứng cá, viêm da dạng trứng cá và viêm nang lông xuất hiện khá thường xuyên, hầu hết những sự kiện này là nhẹ hoặc vừa phải và không nghiêm trọng. Các phản ứng nhẹ như da tăng sắc tố cũng đã được báo cáo tuy ít gặp (trong số dưới 1% bệnh nhân).

Bóng nước, phỏng rộp và tình trạng tróc da đã được báo cáo, bao gồm một số rất ít trường hợp gợi ý chẩn đoán hội chứng Stevens-Johnson / hoại tử biểu bì nhiễm độc, trong đó có vài trường hợp đã tử vong (xem phần Tác dụng không mong muốn 2.6).

Thay đổi tóc và móng , hầu hết không nghiêm trọng, đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, ví dụ như viêm quanh móng và rậm lông, thay đổi lông mi / lông mày và móng tay dễ gãy hoặc dễ tróc đã được báo cáo tuy ít gặp.

2.6.2 Sau khi thuốc được lưu hành

Các rối loạn da và mô dưới da:

Các thay đổi khác về tóc và móng, đa phần không nghiêm trọng, đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên từ giám sát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, vd: rậm lông, thay đổi lông mi/lông mày, viêm quanh móng, móng dòn dễ bong.

2.7 Quá liều

Liều đơn Tarveva lên tới 1000mg ở những đối tượng khoẻ mạnh và lên tới 1600mg ở những bệnh nhân ung thư đã được dung nạp. Liều nhắc lại hai lần một ngày 200mg ở những đối tượng khoẻ mạnh bị dung nạp kém chỉ sau một vài ngày dùng. Dựa vào các số liệu từ những nghiên cứu này, các tác dụng ngoại ý nặng như tiêu chảy, nổi ban, và tăng men transaminase gan có thể xảy ra ở liều trên liều khuyến cáo. Trong trường hợp nghi ngờ có quá liều Tarveva, nên ngừng dùng và điều trị triệu chứng.

3 HIỆU QUẢ VÀ CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

3.1 Các đặc tính dược lực học

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Erlotinib ức chế mạnh sự phosphoryl hoá nội tế bào của HER1/EGFR. HER1/EGFR được bộc lộ trên bề mặt của những tế bào bình thường và những tế bào ung thư. Trong những mô hình phi lâm sàng, sự ức chế EGFR phosphotyrosine gây kim hãm và/hoặc gây chết tế bào.

3.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (Tarceva được dùng đơn chất):

Điều trị duy trì bước một

Hiệu quả và an toàn của TARCEVA dùng điều trị duy trì NSCLC đã được chứng minh trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có so sánh với giả dược (BO18192). Nghiên cứu này được tiến hành ở 889 bệnh nhân với NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn, những bệnh nhân này không bị tiến triển trong khi điều trị 4 chu kỳ hóa trị 2 thuốc có platinum. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 uống Tarceva 150 mg hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Mục tiêu chính của nghiên cứu là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trong tất cả các bệnh nhân và những bệnh nhân có bứơng dương tính với xét nghiệm hoá mô miễn dịch EGFR. Các đặc điểm dân số và bệnh lý ban đầu được cân bằng giữa hai nhánh điều trị.

Bảng 3 cho thấy các kết quả phân tích PFS chính trong dân số theo chủ định điều trị (ITT) . Phân tích PFS chính trong tất cả các bệnh nhân cho tỷ số nguy hại đối với PFS trong nhóm Tarceva so với nhóm dùng giả dược là 0,71 và PFS trung bình là 22,4 tuần ở nhóm Tarceva so với 16,0 tuần ở nhóm giả dược.

Bảng 3 Hiệu quả của Nghiên cứu BO18192 (nhóm ITT)

	Tarceva 150mg (N = 438)	Giả dược (N = 451)	Giá trị p
Tỷ số Nguy hại (KTC 95%)	0,71 (0,62 đến 0,82)		P < 0,0001
PFS trung vị	12,3 tuần	11,1 tuần	
PFS trung bình (giới hạn)	22,4 tuần (0,1 đến 84,3 tuần)	16,0 tuần (0,1 đến 88,1 tuần)	
Tỷ lệ PFS 6 tháng	25%	15%	
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (CR, PR, SD>12 tuần)	40,8%	27,4%	P < 0,0001

Một phân tích chính khác về PFS trên bệnh nhân có hóa mô miễn dịch EGFR bứơng dương tính cũng cho kết quả tương tự, với tỷ số nguy hại là 0,69 (KTC 95% 0,58-0,82) (p <0,0001). Thời gian PFS trung bình là 22,8 tuần ở nhóm Tarceva (giới hạn từ 0,1-78,9 tuần) so với 16,2 tuần ở nhóm

già được (từ 0,1-88,1 tuần). Tỷ lệ bệnh nhân không bị tiến triển tại thời điểm 6 tháng lần lượt là 27% và 16%.

Hiệu quả được thể hiện nhất quán trên các phân nhóm dựa trên các yếu tố phân tầng và lâm sàng. Lợi ích cũng đã được quan sát thấy trên các phân nhóm có đặc tính sinh học không bị ảnh hưởng bởi IHC EGFR, FISH EGFR, EGFR đột biến hoặc tình trạng đột biến K-ras. Nếu như tình trạng đột biến EGFR có thể xác định nhóm bệnh nhân được lợi ích nhiều nhất (HR = 0,09), những đột biến này không phải là một điều kiện tiên quyết để điều trị có hiệu quả, do lợi ích cũng được ghi nhận ở bệnh nhân có EGFR loại tự nhiên (HR = 0,81). Phân tích chất lượng cuộc sống không ghi nhận tác dụng bất lợi khi dùng erlotinib so với giả được.

Điều trị bước 2/bước 3:

Tính hiệu quả và an toàn của Tarceva được chứng minh trong các thử nghiệm có đối chứng với giả được, mù đôi, ngẫu nhiên (BR.21). Nghiên cứu này được tiến hành ở 17 nước, ở 731 bệnh nhân bị NSCLC di căn hoặc tiến triển tại chỗ sau khi thất bại ít nhất một chế độ điều trị bằng hoá trị liệu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng Tarceva 150mg hoặc uống giả được ngày một lần. Số liệu nghiên cứu bao gồm sống thêm toàn bộ, thời gian đến khi các triệu chứng có liên quan đến ung thư phổi xấu đi (ho, khó thở và đau), tỉ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, và độ an toàn. Kết cuộc chính là sống thêm.

Do tỉ lệ chọn ngẫu nhiên là 2:1, 488 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng Tarceva và 243 bệnh nhân dùng giả được. Các bệnh nhân không được chọn dựa trên tình trạng HER/EGFR, giới tính, chủng tộc, tiền sử hút thuốc và phân loại mô học.

Các đặc điểm dân số được cân bằng giữa hai nhóm điều trị. Khoảng 2 phần 3 số bệnh nhân là nam và khoảng một phần ba có điểm về tình trạng hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo ECOG là 2 và 9% có ECOG ban đầu là 3 chiếm 93% và 92% số bệnh nhân trong nhóm Tarceva và nhóm giả được, theo thứ tự, đã được điều trị có chứa platinum trước đó và lần lượt 36% và 37% số bệnh nhân được điều trị bằng taxane trước đó. 50% số bệnh nhân chỉ được điều trị bằng một phác đồ hoá trị trước đó.

Tỉ lệ sống thêm được đánh giá ở dân số theo chủ định điều trị. Sống thêm toàn bộ trung vị được cải thiện 42,5% và là 6,7 tháng ở nhóm dùng Tarceva (KTC 95%, 5,5-7,8 tháng) so với 4,7 tháng ở nhóm dùng giả được (KTC 95%, 4,1 đến 6,3 tháng). Phân tích chính về sống thêm được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng như đã được báo cáo tại thời điểm chọn ngẫu nhiên (PS theo ECOG, đáp ứng tốt nhất với chế độ điều trị trước đó, số phác đồ điều trị trước đó, đã dùng platinum trước đó) và tình trạng HER1/EGFR. Trong phân tích chính này, tỉ số nguy hại hiệu chỉnh liên quan tử vong trong nhóm dùng Tarceva so với nhóm dùng giả được là 0,73 (KTC 95%, 0,60 đến 0,87) (p=0,001). Tỉ lệ bệnh nhân còn sống tại thời điểm 12 tháng lần lượt là 31,2% và 21,5%.


Lợi ích về sống thêm khi dùng Tarceva được ghi nhận ở hầu hết các phân nhóm bệnh nhân. Nhiều phân nhóm bệnh nhân xác định bởi các giá trị của các yếu tố phân tầng tại thời điểm chọn ngẫu nhiên và lúc bắt đầu, tình trạng HER1/EGFR, dùng taxane trước đó, tiền sử hút thuốc, giới tính, tuổi tác, mô học, sụt cân trước đó, thời gian giữa lần chẩn đoán đầu tiên và chọn ngẫu nhiên, và vị trí địa lý được đánh giá trong những phân tích đơn biến thăm dò để đánh giá mức độ tin cậy của kết quả sống thêm toàn bộ. Hầu hết giá trị tỉ số nguy hại (HR) ở nhóm điều trị bằng Tarceva so với

nhóm dùng giả dược dưới 1,0, gợi ý cho thấy lợi ích sống thêm từ Tarceva nhất quán ở các phân nhóm. Đáng lưu ý là lợi ích sống thêm của Tarceva giống nhau ở những bệnh nhân có ECOG PS lúc ban đầu là 2-3 (HR = 0,77) hoặc PS là 0-1 (HR = 0,73) và bệnh nhân đã được điều trị một phác đồ hoá trị trước đó (HR = 0,76) hoặc hai hoặc nhiều phác đồ (HR = 0,76).

Lợi ích sống thêm của Tarceva cũng được quan sát ở những bệnh nhân không có đáp ứng khối u một cách khách quan (theo tiêu chí RECIST). Điều này rõ ràng khi tỉ số nguy hại liên quan tử vong là 0,82 trong số những bệnh nhân những người có đáp ứng tốt nhất là bệnh ổn định và là 0,85 ở những người bị bệnh tiến triển.

Bảng 4 tóm tắt kết quả nghiên cứu, bao gồm sống thêm, thời gian đến khi các triệu chứng liên quan đến ung thư phổi xấu đi, và sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

Bảng 4: Hiệu quả của nghiên cứu BR.2.1

	Tarceva (N=488)	Giả dược (N=243)	Giá trị p
Sống thêm trung vị Khoảng tin cậy 95%	6,7 tháng (5,5 đến 7,8)	4,7 tháng (4,1 đến 6,3)	
Sự khác biệt giữa các đường cong sống thêm			0,001
Tỉ số nguy hại*, Tử vong (Erlotinib : Giả dược) Khoảng tin cậy 95% (tỉ số nguy cơ)	0,73 0,60 đến 0,87		
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng ho nặng lên*** Khoảng tin cậy 95%	28,1 tuần (16,1 đến 40,0)	15,7 tuần (9,3 đến 24,3)	0,041
Trung vị thời gian đến khi khó thở nặng lên*** Khoảng tin cậy 95%	20,4 tuần (16,3 đến 28,3)	12,1 tuần (9,3 đến 20,9)	0,031**
Trung vị thời gian đến khi triệu chứng đau nặng lên*** Khoảng tin cậy 95%	12,1 tuần (10,1 đến 14,1)	8,1 tuần (7,7 đến 12,3)	0,040**
Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển Khoảng tin cậy 95%	9,7 tuần (8,4 đến 12,4)	8,0 tuần (7,9 đến 8,0)	<0,001

* Đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, giá trị dưới 1,00 ủng hộ sử dụng Tarceva (phân tích chính)

** giá trị p đã được điều chỉnh cho việc kiểm định nhiều lần.

*** Từ câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13

Sự xấu đi của các triệu chứng được xác định bằng cách sử dụng câu hỏi về chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-C30 và QLQ-LC13. Điểm số ban đầu của các triệu chứng ho, khó thở và đau tương tự trong hai nhóm điều trị. Tarceva đem lại lợi ích giảm triệu chứng bằng cách kéo dài một cách đáng kể thời gian đến khi diễn tiến xấu các triệu chứng như ho (HR = 0,75), khó thở (HR = 0,72) và đau (HR = 0,77), so với giả dược. Các lợi ích trên triệu chứng này không do việc tăng sử dụng xạ trị tạm bợ hoặc thuốc dùng đồng thời trong nhóm dùng Tarceva.

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 9,7 tuần ở nhóm dùng Tarceva (khoảng tin cậy 95%, 8,4 - 12,4 tuần) so với 8 tuần ở nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 7,9 đến 8,1 tuần). Tỉ số nguy hại đối với tiến triển của bệnh, đã được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng và tình trạng HER1/EGFR, là 0,61 (khoảng tin cậy 95%, 0,51 đến 0,73) ($p < 0,001$). Tỉ lệ sống thêm mà bệnh không tiến triển ở thời điểm 6 tháng tuân tự là 24,7% và 9,3% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm chứng.

Tỉ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST trong nhóm dùng Tarceva là 8,9% (khoảng tin cậy 95%, 6,4 đến 12%). Thời gian đáp ứng trung vị là 34,3 tuần, trong khoảng từ 9,7 đến 57,6+ tuần. Hai trường hợp đáp ứng (khoảng tin cậy 95%, 0,9%, 0,1 đến 3,4) được báo cáo trong nhóm dùng giả dược. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 44% và 27,5% cho nhóm dùng Tarceva và nhóm dùng giả dược ($p=0,004$).

Ung thư tụy (Tarceva được dùng đồng thời với gemcitabin)

Hiệu quả và độ an toàn của Tarceva khi phối hợp với gemcitabin như điều trị bước một được đánh giá qua một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên ở 569 bệnh nhân bị ung thư tụy tiến triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc di căn. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 để được dùng Tarceva (100 mg hoặc 150mg) hoặc giả dược ngày một lần dùng liên tục phối hợp với gemcitabin TM ($1000\text{mg}/\text{m}^2$, liệu trình 1 - ngày thứ 1, 8, 15, 22, 29, 36 và 43 của liệu trình 8 tuần; liệu trình 2 và các liệu trình tiếp theo - ngày thứ 1, 8 và 15 của liệu trình 4 tuần (về liều và lịch trình điều trị đã được phê chuẩn cho ung thư tụy, xem Tóm tắt đặc tính thuốc của gemcitabin). Tarceva hoặc giả dược được uống ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chấp nhận được. Các kết cuộc nghiên cứu bao gồm sống thêm toàn bộ, tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển. Thời gian đáp ứng cũng được đánh giá. Kết cuộc chính là sống thêm. Tổng số 285 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng gemcitabin kết hợp với Tarceva (261 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg) và 284 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng gemcitabin kết hợp với giả dược (260 bệnh nhân trong nhóm dùng 100mg và 24 bệnh nhân trong nhóm dùng 150mg). Khó có thể rút ra kết luận gì từ một nhóm quá nhỏ dùng 150mg.

Đặc tính dân số ban đầu và đặc điểm bệnh của bệnh nhân là tương đương giữa hai nhóm điều trị, 100mg Tarceva phối hợp với gemcitabin hoặc giả dược phối hợp với gemcitabin, trừ tỉ lệ bệnh nhân nữ hơi nhiều hơn trong nhóm Tarceva (51%) so với nhóm giả dược (44%). Trung vị thời gian từ lúc chẩn đoán ban đầu tới khi chọn ngẫu nhiên là khoảng 1 tháng. Khoảng một nửa số bệnh nhân có điểm hoạt động cơ thể (PS) ban đầu theo tiêu chí ECOG là 1, và 17% có điểm ECOG ban đầu là 2. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện ung thư tụy di căn ngay từ đầu khi vào nghiên cứu (77% trong nhóm dùng Tarceva, 76% trong nhóm dùng giả dược).

Sống thêm được đánh giá trong nhóm bệnh nhân theo chủ định điều trị ban đầu dựa trên số liệu theo dõi sống còn bao gồm 551 ca tử vong. Kết quả được trình bày cho nhóm dùng 100mg (504 ca tử vong). Tỉ số nguy hại về tử vong được điều chỉnh trong nhóm Tarceva so với nhóm giả dược là 0,82% (KTC 95%, 0,69 đến 0,98) ($p=0,028$). Tỉ lệ bệnh nhân sống 12 tháng là 23,8% trong nhóm dùng Tarceva so với 19,4% trong nhóm dùng giả dược. Trung vị thời gian sống thêm là 6,4 tháng trong nhóm Tarceva so với 6 tháng trong nhóm dùng giả dược.

Bảng 5 tóm tắt kết quả của nghiên cứu

Bảng 5 Kết quả nghiên cứu PA3

	Tarceva 100mg phối hợp gemcitabin (N = 261)	Giã dược phối hợp gemcitabin (N=260)	Giá trị p
Trung vị sống thêm	6,4 tháng	6 tháng	
Tỉ số nguy hại, tử vong (erlotinib:giã dược) (khoảng tin cậy 95%)	0,82 (0,69 đến 0,98)		p = 0.028
% bệnh nhân sống được 12 tháng	23.8	19.4	

Trung vị thời gian sống mà bệnh không tiến triển là 3,81 tháng (16,5 tuần) trong nhóm dùng Tarceva (khoảng tin cậy 95%, 3,58 đến 4,93 tháng) so với 3,55 tháng (15,2 tuần) trong nhóm dùng giả dược (khoảng tin cậy 95%, 3,29 đến 3,75 tháng) (p=0,006).

Trung vị thời gian đáp ứng là 23,9 tuần, trong khoảng 3,71 đến 56+ tuần. Tỉ lệ đáp ứng khách quan (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) là 8,6% ở nhóm Tarceva và 7,9% ở nhóm chứng. Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định lần lượt là 59% và 49,4% cho nhóm Tarceva và nhóm chứng (p=0,036).

3.2 Các đặc tính dược động học

Nồng độ trong máu:

Sau liều uống 150 mg Tarceva, ở trạng thái ổn định, trung vị thời gian đến khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ với trung vị nồng độ đỉnh huyết tương đạt được là 1995 ng/mL. Ở thời điểm 24 giờ trước khi dùng liều kế tiếp, trung vị nồng độ tối thiểu huyết tương là 1238 ng/mL. Trung vị AUC đạt được trong suốt quãng thời gian giữa các liều ở trạng thái ổn định là 41300 mcg*giờ/mL.

3.2.1 Hấp thu

Erlotinib uống được hấp thu tốt và có giai đoạn hấp thu kéo dài, với nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt được sau khi uống 4 giờ. Một nghiên cứu ở những người tình nguyện khoẻ mạnh bình thường cho thấy độ sinh khả dụng ước tính khoảng 59%. Nồng độ sau khi uống có thể tăng bởi thức ăn.

Sau khi hấp thu, erlotinib gắn kết cao trong máu, khoảng 95% gắn với các thành phần máu, chủ yếu với protein huyết tương (ví dụ albumin và acid alpha-1 glycoprotein [AAG]), với khoảng 5% ở dạng tự do.

3.2.2 Phân bố

Erlotinib có thể tích phân bố trung bình là 232 L và phân bố vào trong mô khối u người. Trong một nghiên cứu 4 bệnh nhân (3 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), và một bệnh nhân bị ung thư thanh quản) uống Tarceva liều hàng ngày là 150 mg, mẫu bệnh phẩm u có từ phẫu thuật cắt bỏ vào ngày điều trị thứ 9 cho thấy nồng độ erlotinib ở khối u đạt trung bình 1,185 ng/g mô. Giá trị này tương ứng với giá trị trung bình nói chung của 63% các nồng độ đỉnh huyết tương ghi nhận ở trạng thái ổn định. Các chất chuyển hoá có hoạt tính chính hiện diện trong khối u tại nồng độ trung bình là 160 ng/g mô, tương ứng với giá trị trung bình chung của 113% các nồng

độ dinh huyết tương ở trạng thái ổn định. Các nghiên cứu phân bố ở mô sử dụng cách chụp đồng vị phóng xạ toàn thân sau khi uống erlotinib đánh dấu bằng ^{14}C ở chuột trụi không có tuyến ức có sự cấy u khác loài HN5 cho thấy sự phân bố ở mô rộng và nhanh với nồng độ tối đa của thuốc đã được đánh dấu phóng xạ (khoảng 73% nồng độ trong huyết tương) quan sát được sau 1 giờ.

3.2.3 Chuyển hoá

Erlotinib được chuyển hoá tại gan bởi các men cytochrome P450 tại gan ở người, chủ yếu bởi CYP3A4 và chuyển hoá ít hơn bởi CYP1A2. Chuyển hóa ngoài gan bởi CYP3A4 ở ruột, CYP1A1 ở phổi, và CYP1B1 ở mô khối u có khả năng đóng góp vào thanh thải chuyển hóa erlotinib. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra khoảng 80-95% erlotinib chuyển hoá bởi men CYP3A4. Có ba con đường chuyển hoá chính được xác định: 1) sự khử O-methyl của từng chuỗi bên hoặc cả hai, sau đó được oxy hoá thành acid carboxylic; 2) oxy hoá một nửa acetylene sau đó thuỷ phân thành acid aryl carboxylic; và 3) sự hydroxyl hoá vòng thơm của gốc phenyl-acetylene. Những chất chuyển hoá chính của erlotinib tạo bởi sự khử O-methyl của từng chuỗi bên có hiệu lực tương đương với erlotinib trong các nghiệm pháp *in vitro* tiền lâm sàng và các mẫu mô *in vivo*. Chúng có mặt trong huyết tương với nồng độ < 10% erlotinib và có dược động học tương tự như erlotinib.

3.2.4 Thải trừ

Các chất chuyển hoá và lượng rất nhỏ của erlotinib được bài tiết chủ yếu qua phân (>90%), với sự bài tiết tại thận chỉ chiếm một lượng nhỏ liều uống vào.

Độ thanh thải:

Phân tích dược động học ở 591 bệnh nhân dùng Tarceva đơn thuần cho thấy độ thanh thải trung bình là 4,47 l/giờ với thời gian bán hủy trung bình là 36,2 giờ. Vì vậy, thời gian dự kiến để đạt được nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định xảy ra trong khoảng 7-8 ngày. Không có mối quan hệ có ý nghĩa giữa độ thanh thải được dự đoán và tuổi của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính, và chủng tộc.

Các yếu tố của bệnh nhân có liên quan đến dược động học của erlotinib là bilirubin huyết thanh toàn phần, nồng độ AAG và tình trạng hút thuốc. Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tăng và nồng độ AAG tăng đi kèm với tốc độ thanh thải của erlotinib chậm hơn. Những người hút thuốc có tốc độ thanh thải erlotinib nhanh hơn. (xem phần 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

Một phân tích thứ hai về dược động học được tiến hành trong đó số liệu của erlotinib được tổng hợp từ 204 bệnh nhân ung thư tụy được dùng erlotinib phối hợp gemcitabin. Phân tích này cho thấy các đồng biến số có ảnh hưởng đến độ thanh thải erlotinib ở những bệnh nhân từ nghiên cứu tụy cũng giống như những gì ghi nhận được trong phân tích dược động học thuốc dùng đơn chất trước đây. Không xác định thêm có hiệu quả của các biến số mới. Gemcitabin dùng đồng thời không tác động lên độ thanh thải huyết tương của erlotinib.

3.2.1 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

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

Suy gan: Erlotinib được đào thải chủ yếu bởi gan. Nồng độ erlotinib trong máu giống nhau ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) so với những bệnh nhân có

chức năng gan bình thường trong đó có những bệnh nhân bị ung thư gan nguyên phát hoặc di căn gan.

Suy thận: Erlotinib và các chất chuyển hoá của nó không được bài tiết qua thận một cách đáng kể, dưới 9% liều đơn được tiết ở nước tiểu. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được tiến hành ở những bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm.

Những người hút thuốc: Nghiên cứu dược động học ở những người khoẻ mạnh không hút thuốc và còn đang hút thuốc cho thấy khói thuốc lá làm tăng độ thanh thải và giảm nồng độ của erlotinib. $AUC_{0-vô cực}$ ở người hút thuốc vào khoảng 1/3 so với người chưa bao giờ / đã từng hút thuốc (n=16 trong mỗi nhóm hút thuốc và chưa bao giờ / đã từng hút thuốc). Sự giảm nồng độ này ở người còn hút thuốc có thể do kích thích men CYP1A1 ở phổi và CYP1A2 ở gan.

Trong nghiên cứu then chốt pha III trong NSCLC, những bệnh nhân còn đang hút thuốc đạt nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định là 0,65 mcg/mL (n=16) thấp hơn khoảng 2 lần so với những người chưa từng hoặc đã từng hút thuốc (1,28 mcg/mL, n=108). Tác động này đi kèm với sự gia tăng 24% về thanh thải huyết tương của erlotinib.

Trong một nghiên cứu tăng liều pha I ở bệnh nhân bị NSCLC còn đang hút thuốc, phân tích dược động học ở trạng thái ổn định cho thấy có sự tăng nồng độ erlotinib tỷ lệ thuận với liều khi liều Tarceva được tăng từ 150 mg lên đến liều tối đa được dung nạp là 300mg. Nồng độ đáy huyết tương ở trạng thái ổn định khi dùng 300 mg ở những người còn hút thuốc trong nghiên cứu này là 1,22 mcg/mL (n=17) (xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt, 2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc).

3.3 An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Khả năng sinh ung thư

Bằng chứng về khả năng sinh ung thư chưa được ghi nhận ở các nghiên cứu tiền lâm sàng. Erlotinib không gây độc gene cũng như làm hư hại nhiễm sắc thể trong các nghiên cứu gây độc gene. Các nghiên cứu về khả năng sinh ung lâu dài ở chuột lớn và chuột nhắt đã được tiến hành, tuy nhiên các sang thương tăng sinh tiền ung thư chưa được ghi nhận trong những nghiên cứu độc tính mãn tính kéo dài đến 6 tháng.

3.3.2 Khả năng gây đột biến

Erlotinib cho kết quả âm tính trong bộ mẫu thử chuẩn của nghiệm pháp gây độc gene.

3.3.3 Giảm khả năng sinh sản

Giảm khả năng sinh sản chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu ở chuột đực và chuột cái ở các mức liều gần liều tối đa được dung nạp (MTD).

3.3.4 Khả năng gây dị dạng thai

Số liệu từ các thử nghiệm độc tính lên khả năng sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy sau khi dùng erlotinib với liều gần MTD và/hoặc liều có độc tính cho mẹ, có sự nhiễm độc phôi, nhưng không có bằng chứng của sự suy giảm khả năng sinh sản, tính gây quái thai, hoặc sự phát triển bất thường về hành vi hoặc thể chất trước hoặc sau đẻ. Độc tính cho mẹ ở cả chuột và thỏ trong những nghiên cứu này xảy ra với nồng độ trong huyết tương tương tự như nồng độ ở người sau khi dùng erlotinib liều 150mg.

3.3.5 Khác

Hiệu quả khi dùng lâu dài đã được ghi nhận ở ít nhất một loài động vật hoặc nghiên cứu bao gồm tác động lên giác mạc (teo, loét), da (thoái hoá và viêm nang lông, đỏ da, và rụng tóc), buồng trứng (teo), gan (hoại tử gan), thận (hoại tử nhú thận và dẫn ống thận), và đường tiêu hoá (chậm tiêu ở dạ dày và tiêu chảy). Số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin giảm và reticulocytes tăng. Bạch cầu, chủ yếu là bạch cầu trung tính, lại tăng. Có sự tăng liên quan đến điều trị về alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), và bilirubin.

Các nghiên cứu *in vitro* về erlotinib đã chỉ ra sự ức chế kênh hERG tại nồng độ cao hơn ít nhất 20 lần nồng độ thuốc ở trạng thái tự do ở người ở liều điều trị. Các nghiên cứu ở chó không cho thấy có kéo dài khoảng QT. Sự xem xét lại một cách hệ thống các số liệu ECG từ 152 đối tượng từ 7 nghiên cứu với những người tình nguyện khoẻ mạnh đã không tìm thấy bằng chứng có kéo dài khoảng QT, và các nghiên cứu lâm sàng không tìm thấy bằng chứng loạn nhịp, đi kèm với kéo dài khoảng QT.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1 Bảo quản

Tính ổn định

Không nên dùng Tarceva sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên hộp.

Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Chú ý đặc biệt khi bảo quản

Không có yêu cầu đặc biệt nào cho bảo quản

4.2 Hướng dẫn đặc biệt khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt nào

4.3 Đóng gói

Viên nén 150mg. Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Thuốc: Để xa tầm tay của trẻ

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

Chỉ sử dụng thuốc theo sự kê đơn của bác sỹ

Lưu hành tháng 3 năm 2009

Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy Sĩ

bởi **Roche S.p.A.**

Via Morelli 2, 20090 Segrate (Milano), Ý

Đóng gói bởi **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**, CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ