

ชื่อผลิตภัณฑ์

อินเจเฟทินิบ เม็ดยาเคลือบฟิล์ม ขนาด 250 มิลลิกรัม

ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย เจเฟทินิบ (Gefitinib) 250 มิลลิกรัม

ลักษณะของผลิตภัณฑ์

เม็ดรูปกลมมน เคลือบฟิล์มสีน้ำตาล ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ '250' อีกด้านหนึ่งเรียบ

รายการตัวยาไม่สำคัญ

เม็ดยา

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline

Croscarmellose sodium

Povidone (K30)

Magnesium stearate

Sodium laurilsulfate

ส่วนที่เคลือบเม็ดยา

Opadry II brown ซึ่งประกอบด้วย

Poly (vinyl alcohol)

Macrogol 3350

Talc

Titanium dioxide

Iron oxide red

Iron oxide yellow

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์**เภสัชพลศาสตร์**

เจเฟทินิบเป็นตัวยับยั้งจำเพาะของ Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) tyrosine kinase ซึ่งพบได้บ่อยในมะเร็งของมนุษย์ชนิด Solid tumor ที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์เยื่อบุผิว การยับยั้งการทำงานของ EGFR tyrosine kinase จะไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก การแพร่กระจาย และ angiogenesis และไปเพิ่ม apoptosis ของเซลล์เนื้องอก

ผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ที่มี adenocarcinoma histology ที่เป็นเพศหญิง หรือเป็นชาวเอเชียมีแนวโน้มว่าจะได้รับประโยชน์จากการ

รักษาด้วยยาเจเฟทินิบ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้อัตราการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สูงขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

เจเฟทินิบจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างช้า ๆ ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา คือ 3 – 7 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยมีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 59 และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา

การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ยที่สภาวะคงที่ (steady state) ของเจเฟทินิบเท่ากับ 1,400 ลิตร แสดงให้เห็นว่ายามีการกระจายตัวสู่เนื้อเยื่อของร่างกายอย่างกว้างขวาง การจับตัวของยากับโปรตีนในพลาสมามีประมาณร้อยละ 90 เจเฟทินิบมีการจับตัวกับอัลบูมินในเซรัมและ α 1-acid glycoprotein

การเปลี่ยนแปลงยา

เจเฟทินิบจะถูกเมตาบอลิไทน์โดย cytochrome P450 โดย CYP3A4 และ CYP2D6 เป็นหลัก ได้เป็นเมตาบอลิไทท์หลัก คือ O-desmethyl gefitinib ที่มีฤทธิ์น้อยกว่าเจเฟทินิบ และคาดว่าไม่มีฤทธิ์ทางคลินิก

การขับออก

เจเฟทินิบจะถูกขับออกในรูปแบบเมตาบอลิไทท์ทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ และถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิมและเมตาบอลิไทท์น้อยกว่า 4% ของขนาดยาที่ได้รับ และมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดของยาประมาณ 41 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้

อินเจเฟทินิบมีข้อบ่งใช้เป็นยาขนานแรก (1st line) ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) หรือแพร่กระจาย (metastasis) ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR TK

อินเจเฟทินิบมีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) หรือแพร่กระจาย (metastasis) ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาที่แนะนำ คือ อินเจเฟทินิบ 250 มก. วันละ 1 เม็ด โดยสามารถรับประทานพร้อมอาหาร หรือขณะท้องว่าง ในกรณีที่ลืมรับประทานยา ควรรับประทานยาในทันทีที่นึกขึ้นได้ หากขณะที่ยังนึกขึ้นได้มีระยะเวลาห่างจากการรับประทานยาในครั้งต่อไปน้อยกว่า 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาค้างที่ลืม และห้ามรับประทานยา 2 เม็ดในครั้งเดียวกันเพื่อทดแทน

ในกรณีที่ไม่สามารถกลืนยาได้ทั้งเม็ด เช่น กรณีที่ผู้ป่วยสามารถกลืนได้เฉพาะของเหลว เม็ดยาสามารถที่จะกระจายตัวได้ในน้ำ

โดยใส่เม็ดยาในน้ำดื่มที่ไม่อัดแก๊ส (non-carbonated water) ประมาณครึ่งแก้ว โดยไม่ต้องบดเม็ดยา และคนจนกระทั่งเม็ดยากระจายตัว (ประมาณ 15 นาที) แล้วดื่มทันที หลังจากนั้นกลั้วแก้วนํ้านั้นอีกด้วยน้ำประมาณครึ่งแก้วแล้วดื่มนํ้านั้นให้หมด ยาที่กระจายในน้ำนี้สามารถให้ผ่านทางสายให้อาหาร (nasogastric tube) ได้

ไม่แนะนำให้ใช้ยาอินเจเฟทินิบในเด็กหรือวัยรุ่น เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การปรับขนาดยา

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยตามอายุ น้ำหนัก เพศ เชื้อชาติ หรือการทำงานของไต หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงเนื่องจากมีการแพร่กระจายของโรคไปสู่ตับ

ผู้ป่วยที่เกิดอาการท้องเดินมากหรือเกิดอาการข้างเคียงทางผิวหนังอาจให้การดูแลโดยการหยุดยาช่วงสั้น ๆ ซึ่งสามารถหยุดยาได้ถึง 14 วัน และเริ่มต้นให้ยาขนาด 250 มก. ใหม่หลังจากอาการข้างเคียงทุเลาลง

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อเจเฟทินิบ หรือส่วนประกอบอื่นใดในยานี้

คำเตือนและข้อควรระวัง

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

เมื่อพิจารณาให้ใช้เจเฟทินิบ เป็นยาขนานแรก (1st line) ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลาม (advanced) หรือแพร่กระจาย (metastasis) แนะนำให้ทำการประเมินหากการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในเนื้อเยื่อของก้อนมะเร็งในผู้ป่วยทุกราย มีความจำเป็นอย่างยั้งที่ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องและมีระเบียบวิธีการที่ดีในการประเมินหาสถานะการกลายพันธุ์ของผู้ป่วย เพื่อลดความเป็นไปได้ในการเกิดผลบวกลวง หรือผลลบลวง ตัวอย่างชิ้นเนื้อ (tumor sample) ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเป็นตัวอย่างที่ควรพิจารณาใช้สำหรับตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จึงควรเก็บและทดสอบตัวอย่างชิ้นเนื้อหากสามารถทำได้ ทั้งนี้อาจใช้ตัวอย่างดีเอ็นเอของก้อนเนื้อออกในกระแสเลือด (circulating tumor DNA, ctDNA) ที่ได้จากเลือด (พลาสมา) หากไม่มีตัวอย่างหรือไม่สามารถประเมินตัวอย่างชิ้นเนื้อได้ การพิจารณาสถานะการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ของ ctDNA ควรใช้วิธีการทดสอบ ctDNA ที่มีความไว ความเชื่อมั่น และมีระเบียบวิธีการที่ดีในการประเมิน การพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ใน ctDNA เป็นการทำนายถึงก้อนเนื้ออกที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ได้สูง อย่างไรก็ตามการใช้ตัวอย่างชนิดดังกล่าวไม่สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ได้เสมอไป (ผลบวกลวง 0.2% ผลลบลวง 34.3%)

Interstitial Lung Disease (ILD)

มีการสังเกตพบว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเจเฟทินิบ อาจเกิด Interstitial Lung Disease (ILD) แบบเฉียบพลันได้บ้าง และบางรายอาจถึงกับเสียชีวิตได้ ถ้าผู้ป่วยมีอาการหายใจลำบาก ไอ หรือมีไข้มากขึ้น ควรหยุดยาเจเฟทินิบและตรวจหาสาเหตุ ถ้าพบว่าเกิดจาก ILD ควรหยุดยา และให้การรักษานผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

ปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้จะทำให้เกิดการพัฒนาเป็น ILD (โดยไม่จำเป็นว่าผู้ป่วยจะได้รับยาเจเฟทินิบ หรือยาเคมีบำบัด) ได้แก่ การสูบบุหรี่ ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่ดี (PS \geq 2) สภาพปอดปกติที่ปรากฏบน CT scan ลดลง (\leq 50%) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ตัวเล็ก (<6 เดือน) ผู้ป่วยเคยเป็น ILD มาก่อน อายุที่เพิ่มขึ้น (\geq 55 ปี) และมีโรคหัวใจร่วมด้วย ความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากการเกิด ILD จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ การสูบบุหรี่ สภาพปอดปกติที่ปรากฏบน CT scan ลดลง (\leq 50%) ผู้ป่วยเคยเป็น ILD มาก่อน อายุที่เพิ่มขึ้น (\geq 65 ปี) พื้นที่ของเยื่อหุ้มปอดที่ติดกันมีบริเวณกว้าง (\geq 50%)

พิษต่อตับ

ผู้ป่วยที่รับประทานยาเจเฟทินิบ พบความผิดปกติของค่าที่ทดสอบการทำงานของตับ (รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, บิลิรูบิน) แต่พบไม่บ่อยที่ผู้ป่วยจะมีอาการตับอักเสบ โดยมีการรายงานว่าเกิดการทำงานของตับล้มเหลว หรือตับวาย (hepatic failure) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการเสียชีวิต ดังนั้นจึงควรตรวจการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ และควรระมัดระวังในการใช้ยาเจเฟทินิบในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้นในระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง และควรหยุดยาทันทีหากระดับเอนไซม์เพิ่มขึ้นถึงขั้นรุนแรง

ผลต่อทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการดังต่อไปนี้ อาการท้องเดินรุนแรงหรือเรื้อรัง คลื่นไส้ อาเจียนหรือเบื่ออาหาร อาการเหล่านี้อาจทำให้เกิดอาการขาดน้ำ ควรรักษาตามอาการแสดงทางคลินิก

มีรายงานการเกิดกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ทะลุในผู้ป่วยที่รับประทานยาเจเฟทินิบ โดยผู้ป่วยส่วนมากที่มีอาการดังกล่าวสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ รวมถึง ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้น การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น สเตียรอยด์ หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ผู้ป่วยมีประวัติเคยเป็นแผลในกระเพาะอาหาร มีประวัติสูบบุหรี่ หรือเกิดมะเร็งแพร่กระจายบริเวณที่เกิดลำไส้ทะลุ

พิษต่อดวงตา

ผู้ป่วยที่ปรากฏสัญญาณและอาการนำของกระจกตาอักเสบ เช่น มีภาวะอาการเฉียบพลัน หรืออาการเฉื่อยของตาอักเสบ น้ำตาไหล ภาวะไวต่อแสง มองภาพไม่ชัด (blurred vision) ปวดตาและ/หรือตาแดง ควรไปพบจักษุแพทย์ทันที

ถ้าได้รับการวินิจฉัยว่ามีแผลที่กระจกตา ควรหยุดการรักษาด้วยเจเฟทินิบ และถ้าอาการดังกล่าวไม่ได้รับการรักษา หรือมี

อาการเกิดขึ้นอีกภายหลังจากรับประทานยาเจเฟทีนิบ ควรพิจารณาในการหยุดใช้ยา อาการเหล่านี้ควรได้รับการรักษาตามอาการ

โรคหลอดเลือดสมองและการเกิดเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง

มีรายงานการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular events) จากการศึกษาด้านคลินิกของยาเจเฟทีนิบ แต่ยังไม่ได้พิสูจน์ถึงความสัมพันธ์กับยาเจเฟทีนิบ

ผู้ที่เมตาบอลิซึมโดย CYP2D6 ได้น้อย

ในผู้ป่วยที่เมตาบอลิซึมโดย CYP2D6 ได้น้อย การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง อาจทำให้ระดับยาเจเฟทีนิบสูงขึ้นได้ ก่อนการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเจเฟทีนิบก่อน

แอลกอฮอล์

ผลิตภัณฑ์มีส่วนประกอบของแอลกอฮอล์ ให้พิจารณาความเสี่ยงในผู้ป่วยที่แพ้กาแอลกอฮอล์ ชาดเอนไซม์แลคเตส หรือไม่สามารรถดูดซึมกลูโคส-กาแอลกอฮอล์ได้

ยาที่มีผลต่อค่าความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร

การเพิ่มขึ้นของค่าความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร อาจลดความเข้มข้นของเจเฟทีนิบในพลาสมา ควรหลีกเลี่ยงการใช้เจเฟทีนิบร่วมกับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊ม ในกรณีที่ต้องใช้ร่วมกับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊ม ควรรับประทานเจเฟทีนิบก่อนหรือหลังจากยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และควรรับประทานเจเฟทีนิบก่อนหรือหลังจากยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับ H_2 (H_2 -receptor antagonist) หรือยาลดกรด (antacid) เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP3A4

สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP3A4 อาจเพิ่มอัตราการเมตาบอลิซึมของเจเฟทีนิบ และทำให้ระดับความเข้มข้นของเจเฟทีนิบในพลาสมาลดลง ดังนั้นการใช้ยาร่วมกับกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น CYP3A4 เช่น phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturate หรือ St John's Wort อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาเจเฟทีนิบลดลง

ยาวาร์ฟาริน (warfarin)

ในผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่า International Normalised Ratio (INR) เพิ่มขึ้นและมีอาการเลือดออกได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟารินร่วมกับยาเจเฟทีนิบ ควรได้รับการตรวจวัดค่า Prothrombin Time (PT) หรือค่า INR เป็นระยะและสม่ำเสมอเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของค่าดังกล่าว

ยา Vinorelbine

ในการศึกษาทางคลินิก Phase II ของยาเจเฟทีนิบร่วมกับยา vinorelbine พบว่ายาเจเฟทีนิบ อาจทำให้ภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำที่เกิดจากยา vinorelbine รุนแรงขึ้น

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าเมตาบอลิซึมของเจเฟทีนิบส่วนใหญ่ผ่านทาง CYP3A4 เป็นหลัก และผ่านทาง CPY2D6

การรับประทานยาเจเฟทีนิบร่วมกับยาไรแฟมพิซิน (rifampicin) (ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP3A4 อย่างแรง) ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี มีผลทำให้ค่า AUC เฉลี่ยของเจเฟทีนิบลดลงประมาณร้อยละ 83 เมื่อเทียบกับการรับประทานยาเจเฟทีนิบเพียงตัวเดียว

การรับประทานยาเจเฟทีนิบร่วมกับอิทราโคนาโซล (itraconazole) (ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4) ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี มีผลทำให้ค่า AUC เฉลี่ยของเจเฟทีนิบเพิ่มขึ้นร้อยละ 80 ซึ่งอาจมีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากอาการข้างเคียงของมีความสัมพันธ์กับขนาดยาและปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกาย

การรับประทานยาเจเฟทีนิบร่วมกับยาแรนิทีดีน (ranitidine) ที่ขนาดยาที่ทำให้ระดับ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น (≥ 5) มีผลทำให้ค่า AUC เฉลี่ยของเจเฟทีนิบลดลงร้อยละ 47 ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

ในผู้ป่วยที่รับประทานยาวาร์ฟาริน (warfarin) ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่า INR เพิ่มสูงขึ้น และ/หรือ มีอาการเลือดออกได้

เมื่อมีการใช้ยาเจเฟทีนิบร่วมกับสารที่ยับยั้ง CYP2D6 อย่างแรง ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเจเฟทีนิบอย่างใกล้ชิด

เมื่อมีการใช้ยาเจเฟทีนิบร่วมกับสารตั้งต้น CYP2D6 ให้ปรับขนาดของสารตั้งต้น CYP2D6 โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลิตภัณฑ์ที่มีช่วงการรักษาแคบ

ผลของอาหารที่มีต่อยา

น้ำเกรปฟรุตอาจเพิ่มความเข้มข้นของเจเฟทีนิบในเลือด จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกัน

สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาเจเฟทีนิบ ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีระหว่างให้นมบุตร การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา มีพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และพบว่าเจเฟทีนิบและสารเมตาบอลิท์ของมันถูกขับออกทางน้ำนมของหนู rat

ในระหว่างที่รับประทานยาเจเฟทินิบ ควรแนะนำให้สตรีในวัยเจริญพันธุ์หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ และหยุดการให้นมบุตร

อาการไม่พึงประสงค์

ระบบประสาทส่วนกลาง: อ่อนล้า ไม่มีแรง รู้สึกตัวลดลง นอนไม่หลับ ภาวะชาจากเส้นประสาทส่วนปลาย

ระบบผิวหนัง: สิวหัวหนอง ผื่นผื่น ภูมิแพ้ทางผิวหนัง ความผิดปกติของเล็บ ภาวะเล็บติดเชื้อ คัน ผื่นผิวหนัง ผิดคล้ำผิดปกติ

ระบบต่อมไร้ท่อ: ขาดน้ำ (อันเนื่องมาจากอาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน หรือเบื่ออาหาร)

ระบบทางเดินอาหาร: เบื่ออาหาร ท้องผูก ความอยากอาหารลดลง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะอาหารอึกเสบ ปากแห้ง

ระบบทางเดินปัสสาวะ: ภาวะปัสสาวะอึกเสบ พบโปรตีนในปัสสาวะ

ระบบโลหิต: โลหิตจาง มีเลือดออก (เช่น เลือดกำเดาไหล ปัสสาวะเป็นเลือด) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด

นิวโทรฟิลด์ต่ำ เลือดออกในปอด ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ตับ: เอนไซม์ ALT สูง เอนไซม์ AST สูง บิลิรูบินในเลือดสูง

ระบบกล้ามเนื้อและประสาท: ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนแรง

ระบบการมองเห็น: โรคและความผิดปกติทางดวงตา (เช่น เยื่อเมือกตาขาวอึกเสบ เปลือกตาอึกเสบ และตาแห้ง)

ระบบไต: ครีเอตินินในเลือดสูง

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ การติดเชื้อบริเวณเยื่อระหว่างปอด

อื่นๆ : ไข้

อาการที่เกิดขึ้นน้อยแต่อาจทำให้เสียชีวิตได้: การสลายของกระดูกตา (ซึ่งอาจสามารถหายเป็นปกติได้ และสัมพันธ์กับภาวะขน

ตาเจริญผิดปกติ) ผื่นแดงเกิดขึ้นตามผิวหนังลักษณะนูนแดงขอบไม่เรียบ ทางเดินอาหารทะเล ภาวะภาวะปัสสาวะ

อึกเสบชนิดมีเลือดออก การทำงานของตับล้มเหลว ตับอึกเสบ หลอดเลือดแดงอึกเสบจากปฏิกิริยาไวเกิน ปฏิกิริยาภูมิ

ไวเกิน เยื่อเมือกตาอึกเสบ ตาแห้ง ตับอ่อนอึกเสบ ไตวาย ผื่นแพ้แบบกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน (Stevens-Johnson

syndrome)

ผลต่อความสามารถในการขับขี้นยาพาหนะ และการควบคุมเครื่องจักร

ระหว่างการรักษาด้วยยาเจเฟทินิบ พบว่าผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลียได้ ผู้ป่วยที่มีอาการนี้ควรขับรถและใช้เครื่องจักรด้วย

ความระมัดระวัง

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ยังไม่มีวิธีการรักษาเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด อาการข้างเคียงจากการได้รับยาเกินขนาดนั้นผู้ป่วยควรได้รับการ

รักษาตามอาการ โดยเฉพาะอาการท้องเสียอย่างรุนแรงควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม จากการศึกษาทางคลินิก Phase I

มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับยาเจเฟทินิบในขนาดสูงถึง 1,000 มก.ต่อวัน พบว่าเกิดอาการข้างเคียงบางอย่างบ่อยและรุนแรงขึ้น

ส่วนใหญ่เป็นอาการท้องเสียและผื่นที่ผิวหนัง ในการศึกษาวิจัยหนึ่งที่กำลังดำเนินการให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาด

1,500-3,500 มก. สัปดาห์ละครั้ง โดยในงานวิจัยนี้พบว่าการเพิ่มขนาดยาไม่ได้มีผลให้ผู้ป่วยได้รับยาโดยรวมเพิ่มขึ้น ความ

รุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และล้นแล้วแต่เป็นอาการที่ทราบมาก่อนแล้วว่าอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการใช้ยา

สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

ใน 1 กล่องจะบรรจุยา 3 แผง แผงละ 10 เม็ด บรรจุภัณฑ์เป็นชนิด aluminium-OPA/Alu/PVC blister

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต

REMEDICA LTD.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, Building 10-Anti-Neoplastic, Limassol, 3056, Cyprus

ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

เมษายน 2563

Product Name

INGEFITINIB (FILM-COATED TABLET 250 MG)

Name and Strength of Active Ingredient

One film-coated tablets of INGEFITINIB contains 250 mg of gefitinib.

Product Description

Brown, round, biconvex, film-coated tablets impressed with '250' on one side and plain on the other side.

List of excipientsTablet core

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Povidone (K30)
Magnesium stearate
Sodium laurilsulfate

Tablet coat

Opadry II brown *consists of*
Poly (vinyl alcohol)
Macrogol 3350
Talc
Titanium dioxide
Iron oxide red
Iron oxide yellow

Pharmacodynamic/ PharmacokineticsPharmacodynamic properties

Gefitinib is a selective inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase, commonly expressed in solid human tumors of epithelial origin. Inhibition of EGFR tyrosine kinase activity inhibits tumor growth, metastasis and angiogenesis and increases tumor cell apoptosis.

Patients that have never smoked, have adenocarcinoma histology, are female gender or are of Asian ethnicity, are more like to benefit from treatment with Gefitinib. These clinical characteristics are also associated with a higher rate of EGFR mutation positive tumors.

Pharmacokinetic propertiesAbsorption

Gefitinib is slowly absorbed, and peak plasma concentrations occur 3 to 7 hours after an oral dose. Bioavailability is about 59% and is not significantly altered by food.

Distribution

Mean volume of distribution at steady state of gefitinib is 1400 L indicating extensive distribution into tissue. Plasma protein binding is approximately 90%. Gefitinib binds to serum albumin and α 1-acid glycoprotein.

Metabolism

Gefitinib is extensively metabolized in the liver, mainly by the cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4 and CYP2D6. The major metabolite is O-desmethyl gefitinib, which is much less potent than gefitinib, and unlikely to contribute to its clinical activity.

Excretion

Gefitinib is excreted mainly as metabolites via the feces. Renal elimination of gefitinib and its metabolites accounts for less than 4% of the dose given. The elimination half-life is reported to be about 41 hours.

Indications

Ingefinitib is indicated for the first line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have activating mutations of the EGFR-TK.

Ingefinitib is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received chemotherapy.

Recommended Dose and Mode of Administration

The recommended dose of Ingefinitib is one 250 mg tablet once a day, taken with or without food. If a dose of Ingefinitib is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If it is less than 12 hours to the next dose, the patient should not take the missed dose. Patients should not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.

Where dosing of whole tablets is not possible, such as patients who are only able to swallow liquids, tablets may be administered as dispersion in water. The tablet should be dropped into half a glass of drinking water (non-carbonated), without crushing and the glass stirred until the tablet has dispersed (approximately 15 minutes) and the contents subsequently drunk immediately. The glass should be rinsed with a further half glass of water and the contents drunk. The liquid can also be administered via a nasogastric tube.

Ingefinitib is not recommended for use in children or adolescents as safety and effectiveness in these patient populations has not been studied.

Dosage Adjustment

No dosage adjustment is required on the basis of patient age, body weight, gender, ethnicity or renal function or in patients with moderate to severe hepatic impairment due to liver metastases.

Patients with poorly tolerated diarrhea or skin adverse drug reactions may be successfully managed by providing a brief (up to 14 days) therapy interruption followed by reinstatement of the 250 mg dose.

Contraindication

Known severe hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of this product.

Warnings and Precautions

When considering the use of Gefitinib as first-line treatment for advanced or metastatic NSCLC, it is recommended that EGFR mutation assessment of the tumor tissue is attempted for all patients.

When assessing the mutation status of a patient it is important that a well-validated and robust methodology is chosen to minimize the possibility of false negative or false positive determinations. Tumor samples, which are used for the diagnosis of, advanced NSCLC are the preferred sample type for EGFR mutation testing. A tumor sample should be collected and tested where possible. If a tumor sample is not available or evaluable, then circulating tumor DNA (ctDNA) obtained from a blood (plasma) sample may be used. Only robust, reliable, sensitive test(s) with demonstrated utility on ctDNA should be used for the determination of EGFR mutation status of ctDNA. EGFR mutations identified in ctDNA are highly predictive of EGFR mutation positive tumors. However, it is not always possible to detect EGFR mutations using this sample type (0.2% false positives, 34.3% false negatives).

Interstitial Lung Disease (ILD)

Interstitial Lung Disease (ILD), which may be acute in onset, has been observed in patients receiving Gefitinib, and some cases have been fatal. If patients present with worsening of respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, Gefitinib should be interrupted and prompt investigation initiated. If ILD is confirmed, Gefitinib should be discontinued and the patient treated appropriately.

The following risk factors for developing ILD (irrespective of whether the patient received Gefitinib or chemotherapy) were identified: smoking, poor performance status ($PS \geq 2$), CT scan evidence of reduced normal lung ($\leq 50\%$), recent diagnosis of NSCLC (< 6 months), pre-existing ILD, increasing age (≥ 55 years old) and concurrent cardiac disease. Risk of mortality among patients who developed ILD on both treatments was higher in patients with the following risk factors: smoking, CT scan evidence of reduced normal lung ($\leq 50\%$), pre-existing ILD, increasing age (≥ 65 years old), and extensive areas adherent to pleura ($\geq 50\%$).

Hepatotoxicity and liver impairment

Liver function test abnormalities (including increases in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin) have been observed, uncommonly presenting as hepatitis. There have been isolated reports of hepatic failure which in some cases led to fatal outcomes. Therefore, periodic liver function testing is recommended. Gefitinib should be used cautiously in the presence of mild to moderate increases of liver transaminases. Discontinuation should be considered if changes are severe.

Gastrointestinal effects

Patients should be advised to seek medical advice immediately if they experience severe or persistent diarrhoea, nausea, vomiting or anorexia as these may indirectly lead to dehydration. These symptoms should be managed as clinically indicated.

Gastrointestinal perforation has been reported in patients taking gefitinib. In most cases this is associated with other known risk factors, including concomitant medications such as steroids or NSAIDs, underlying history of GI ulceration, age, smoking or bowel metastases at sites of perforation.

Ocular toxicity

Patients presenting with signs and symptoms suggestive of keratitis such as acute or worsening; eye inflammation, lacrimation, light sensitivity, blurred vision, eye pain and/or red eye should be referred promptly to an ophthalmology specialist.

If a diagnosis of ulcerative keratitis is confirmed, treatment with gefitinib should be interrupted, and if symptoms do not resolve, or recur on reintroduction of gefitinib, permanent discontinuation should be considered. These symptoms should be managed as clinically indicated.

Cerebrovascular events and Central Nervous System (CNS) haemorrhages

Cerebrovascular events have been reported in clinical studies of gefitinib. A relationship with gefitinib has not been established.

CYP2D6 poor metabolizers

In individual patients with CYP2D6 poor metaboliser genotype, treatment with a potent CYP3A4 inhibitor might lead to increased plasma levels of gefitinib. At initiation of treatment with a CYP3A4 inhibitor, patients should be closely monitored for gefitinib adverse reaction.

Lactose

May contain lactose; consider intolerance risk in patients with galactose intolerance, Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption.

Drugs that affect gastric pH

Elevated gastric pH may reduce gefitinib plasma concentrations; if possible, avoid concomitant use with proton pump inhibitors. If proton pump inhibitor therapy is necessary, administer gefitinib 12 hours before or 12 hours after the proton pump inhibitor dose. May administer gefitinib 6 hours before or 6 hours after H₂-receptor antagonists or antacids.

CYP3A4 inducers

Substances that are inducers of CYP3A4 activity may increase metabolism and decrease gefitinib plasma concentrations. Therefore, co-medication with CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturates or St John's Wort) may reduce efficacy.

Warfarin

International Normalised Ratio (INR) elevations and/or bleeding events have been reported in some patients taking warfarin. Patients taking warfarin should be monitored regularly for changes in Prothrombin Time (PT) or INR.

Vinorelbine

Phase II clinical trial data, where gefitinib and vinorelbine have been used concomitantly, indicate that gefitinib may exacerbate the neutropenic effect of vinorelbine.

Interactions with Other Medicaments

In vitro studies have shown that the metabolism of gefitinib is predominantly via CYP3A4 (predominantly) and via CYP2D6.

Co-administration with rifampicin (a known potent CYP3A4 inducer) in healthy volunteers reduced mean gefitinib AUC by 83% of that without rifampicin.

Co-administration with itraconazole (a CYP3A4 inhibitor) resulted in an 80% increase in the mean AUC of gefitinib in healthy volunteers. This increase may be clinically relevant since adverse experiences are related to dose and exposure.

Co-administration of ranitidine at a dose that caused sustained elevations in gastric pH (≥ 5), resulted in a reduced mean gefitinib AUC by 47% in healthy volunteers.

INR elevations and/or bleeding events have been reported in some patients taking warfarin.

If concomitant treatment with a potent CYP2D6 inhibitor is initiated, the patient should be closely monitored for adverse reactions.

When the use of CYP2D6 substrates are considered in combination with gefitinib, a dose modification of the CYP2D6 substrate should be considered especially for products with a narrow therapeutic window.

Food Interactions

Grapefruit juice may increase serum gefitinib concentrations. Management by avoid concurrent use.

Pregnancy and Lactation

There are no data from the use of gefitinib in pregnant or breast-feeding women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Animal studies also indicate that gefitinib and certain metabolites pass into rat's breast-milk.

Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnant, and breast-feeding mothers must be recommended to discontinue nursing while receiving gefitinib therapy.

Undesirable Effects

Central nervous system: Fatigue, hypoesthesia, insomnia, peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy

Dermatologic: Acneiform eruption, alopecia, dermatological reaction, nail disease, paronychia, pruritus, skin rash, xeroderma

Endocrine & metabolic: Dehydration (secondary to diarrhea, nausea, vomiting or anorexia)

Gastrointestinal: Anorexia, constipation, decreased appetite, diarrhea, nausea, stomatitis, vomiting, xerostomia

Genitourinary: Cystitis, proteinuria

Hematologic & oncologic: Anemia, hemorrhage (including epistaxis, hematuria), leukopenia, neutropenia, pulmonary hemorrhage, thrombocytopenia

Hepatic: Increased serum ALT, increased serum AST, increased serum bilirubin

Neuromuscular and skeletal: Arthralgia, myalgia, weakness

Ophthalmic: Eye disease (including conjunctivitis, blepharitis, and dry eye)

Renal: Increased serum creatinine

Respiratory: Cough, interstitial pulmonary disease

Miscellaneous: Fever

Rare but important or life-threatening: Corneal erosion (reversible; may be associated with aberrant eyelash growth), erythema multiforme, gastrointestinal perforation, hemorrhagic cystitis, hepatic failure, hepatitis, hypersensitivity angiitis, hypersensitivity reaction, keratitis, keratoconjunctivitis sicca, pancreatitis, renal failure, Stevens-Johnson syndrome

Effects on Ability to Drive and Use Machine

During treatment with gefitinib, asthenia has been reported and those patients who experience this symptom should observe caution when driving or using machines.

Overdose and Treatment

There is no specific treatment in the event of overdose of gefitinib. Adverse reactions associated with overdose should be treated symptomatically, in particular severe diarrhea should be managed as clinically indicated in phase I clinical trials, a limited number of patients were treated with daily doses of up to 1000 mg. An increase of frequency and severity of some adverse reactions was observed, mainly diarrhea and skin rash. In one study a limited number of patients were treated weekly with doses from 1500 mg to 3500 mg. In this study gefitinib exposure did not increase with increasing dose, adverse events were mostly mild to moderate in severity and were consistent with the known safety profile of gefitinib

Storage Condition

Store below 30°C.

Dosage Forms and Packaging Available

10 film-coated tablets packed in Aluminium-OPA/Alu/PVC blister and 3 blisters packed in one box.

Name and Address of Manufacturer

REMEDICA LTD.

Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, Building 10-Anti-Neoplastic, Limassol, 3056, Cyprus

Name and Address of Importer

Intega (Thailand) Co., Ltd.

Bangkok, Thailand

Date of Revision of Package Insert

April 2020