

ชื่อผลิตภัณฑ์

อินเฮอร์โลทีนิบ

ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

อินเฮอร์โลทีนิบ (100 มิลลิกรัม):

1 เม็ด ประกอบด้วยเฮอร์โลทีนิบ 100 มิลลิกรัม ในรูปของเฮอร์โลทีนิบ ไฮโดรคลอไรด์

อินเฮอร์โลทีนิบ (150 มิลลิกรัม):

1 เม็ด ประกอบด้วยเฮอร์โลทีนิบ 150 มิลลิกรัม ในรูปของเฮอร์โลทีนิบ ไฮโดรคลอไรด์

ลักษณะของผลิตภัณฑ์

อินเฮอร์โลทีนิบ (100 มิลลิกรัม):

เม็ดรูปกลมมน เคลือบฟิล์มสีขาว ถึงสีเหลืองอ่อน ด้านหนึ่งมีตัวเลข '100' อีกด้านหนึ่งเรียบ

อินเฮอร์โลทีนิบ (150 มิลลิกรัม):

เม็ดรูปกลมมน เคลือบฟิล์มสีขาว ถึงสีเหลืองอ่อน ด้านหนึ่งมีตัวเลข '150' อีกด้านหนึ่งเรียบ

ส่วนประกอบของตัวยาไม่สำคัญ**เม็ดยา**

Lactose monohydrate, Cellulose, microcrystalline (E460), Sodium starch glycolate type A และ Magnesium stearate (E470b)

ส่วนที่เคลือบเม็ดยา

Poly (vinyl alcohol) (E1203), Titanium dioxide (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talc (E553b), Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) type A และ Sodium hydrogen carbonate

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์**เภสัชพลศาสตร์**

เฮอร์โลทีนิบออกฤทธิ์ยับยั้ง epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR)-tyrosine activity แบบย้อนกลับ โดยยับยั้งปฏิกิริยา phosphorylation ภายในเซลล์ ส่งผลให้การส่งสัญญาณลดลง จนทำให้เซลล์ตาย เฮอร์โลทีนิบมีความจำเพาะต่อ EGFR ที่ exon 19 หายไป หรือ EGFR ที่ exon 21 กลายพันธุ์ไปได้มากกว่าตัวรับชนิดอื่น ๆ

เภสัชจลนศาสตร์**การดูดซึม**

เฮอร์โลทีนิบจะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารโดยมีค่าชีวประสิทธิผลประมาณ 60% และอาจเพิ่มขึ้นเป็น 100% เมื่อมีอาหารในทางเดินอาหาร ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา คือ 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

การกระจายยา

เออร์โลทินิบจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 93%

การเมตาบอลิซึม

เออร์โลทินิบถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 โดย CYP3A4 เป็นหลัก และบางส่วนถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP1A2 โดย

ผ่านกระบวนการ demethylation ได้เป็นเมตาบอลิท์ OSI-420 และ OSI-413 กระบวนการ oxidation และ กระบวนการ aromatic hydroxylation

การขับออก

เออร์โลทินิบมีครึ่งชีวิตการกำจัดยาประมาณ 36 ชั่วโมง มากกว่า 80% ของยาที่ได้รับจะถูกขับออกในรูปเมตาบอลิท์ทางอุจจาระ และประมาณ 9% ถูกขับออกทางปัสสาวะ

ข้อบ่งใช้

มะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC)

อินเออร์โลทินิบมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเป็นอันดับแรก (first-line treatment) และสำหรับการรักษาเพื่อคงระดับของอาการในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน epidermal growth factor receptor (EGFR)

อินเออร์โลทินิบใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC) ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย หลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อนอย่างน้อยหนึ่งสูตร

มะเร็งตับอ่อน

ใช้อินเออร์โลทินิบร่วมกับ gemcitabine เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ในระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่สามารถตัดออกได้ หรือระยะแพร่กระจาย

ขนาดยาที่แนะนำ และวิธีการใช้

มะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC)

ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ควรทำการทดสอบการกลายพันธุ์ของยีน epidermal growth factor receptor (EGFR) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยอินเออร์โลทินิบ

ขนาดยาต่อวันที่แนะนำของอินเออร์โลทินิบ คือ รับประทานครั้งละ 150 มิลลิกรัม ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

มะเร็งตับอ่อน

ขนาดยาต่อวันที่แนะนำของอินเออร์โลทีนิบ คือ รับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ gemcitabine ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง (ดูเอกสารกำกับยาของ gemcitabine สำหรับข้อบ่งใช้ในมะเร็งตับอ่อน)

การปรับขนาดยาสำหรับความเป็นพิษและข้อห้ามสำหรับการบำบัดต่อเนื่อง

หากมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา ควรลดขนาดยาลงครั้งละ 50 มิลลิกรัม

พิษต่อปอด

ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเกี่ยวกับปอด หรือมีความผิดปกติที่เกิดจากปอด เช่น หายใจติดขัด ไอ หรือไข้ ควรได้รับการวินิจฉัยโรคก่อนที่จะใช้ยาเออร์โลทีนิบ ซึ่งหากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกี่ยวกับปอด แนะนำให้หยุดใช้ยาเออร์โลทีนิบ และควรมีการจัดการที่เหมาะสมในการรักษาภาวะดังกล่าว

พิษต่อไต และภาวะขาดน้ำ

หากระหว่างการให้ยาเออร์โลทีนิบ ผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำ หรือมีปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการทำงานของไตล้มเหลว เช่นการมีโรคไตอยู่ก่อนหน้า เงื่อนไขทางการแพทย์หรือยาที่อาจนำไปสู่โรคไต หรือปัจจัยอื่น ๆ เช่น ผู้สูงอายุควรได้รับการประเมินความเหมาะสมของการใช้เออร์โลทีนิบอีกครั้งและควรได้รับการแก้ไขภาวะขาดน้ำด้วย

พิษต่อตับ

หากผู้ป่วยมีการทำงานของตับที่ผิดปกติควรหยุดการรักษาด้วยยาเออร์โลทีนิบ หรือควรได้รับการปรับลดขนาดยาเออร์โลทีนิบ และควรติดตามค่าการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด ถ้าผลตรวจสอบการทำงานของตับเปลี่ยนแปลงอย่างรุนแรง เช่น มีค่าบิลิรูบินในเลือดสูงมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ และหรือมีค่า อะมิโนทรานสเฟอเรส/สูงกว่า 5 เท่าของขอบบนของค่าปกติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของตับที่ปกติก่อนเริ่มใช้ยา แนะนำให้หยุดใช้ยาเออร์โลทีนิบ และหากเกิดการดำเนินงานของตับล้มเหลว แนะนำให้หยุดใช้ยาเช่นกัน

พิษต่อทางเดินอาหาร

หากมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร แนะนำให้มีการหยุดใช้ยาเออร์โลทีนิบอย่างถาวร

ในผู้ป่วยที่มีอาการท้องร่วงรุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาโลเพอราไมด์ หรือมีภาวะขาดน้ำ อาจจะต้องลดปริมาณยาหรือระงับชั่วคราวของการรักษาด้วยเออร์โลทีนิบ

พิษต่อผิวหนัง

ในผู้ป่วยที่มีอาการที่ผิวหนังอย่างรุนแรง เช่น มีตุ่มน้ำพอง ตุ่ม หรือมีผื่นคล้ายผื่นแพ้ยาให้หยุดใช้ยาเออร์โลทินิบ

พิษต่อการมองเห็น

ในผู้ป่วยที่มีการมองเห็นที่ลดลง หรือมีอาการปวดตา แนะนำให้หยุดใช้ยาเออร์โลทินิบ

ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

เนื่องจากการสูบบุหรี่ทำให้ลดระดับยาในเลือด เพราะฉะนั้นจึงแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ระหว่างที่ใช้ยา แต่ในกรณีที่มีการสูบบุหรี่ระหว่างใช้ยาเออร์โลทินิบ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่ควรเกิน 300 มิลลิกรัมต่อวัน และในกรณีที่มีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ควรมีการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากไม่มีคำแนะนำขนาดการใช้ยาในกรณีที่ผู้ป่วยสูบบุหรี่ร่วมด้วย และในกรณีที่ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ ควรมีการปรับลดขนาดยาลงเป็นขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำทันที

ผู้สูงอายุ

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่เป็นผู้สูงอายุ

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้อินเออร์โลทินิบในผู้ป่วยที่แพ้ต่อเออร์โลทินิบ หรือสารประกอบอื่นใดในยานี้

คำเตือนและข้อควรระวัง

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

พิษต่อปอด

เกิดได้ค่อนข้างน้อย แต่อาจทำให้เสียชีวิตได้ พบการเกิดเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมปอดอักเสบ [(interstitial lung disease) (ILD)] อาการที่พบ เช่น มีภาวะกดการหายใจ ปอดติดเชื้อ การอักเสบของทางเดินหายใจจนทำให้หลอดลมบวมและตีบ หลอดลมฝอยอักเสบ ปอดอักเสบ (รวมถึงรังสีและภาวะภูมิไวเกิน) มีพังผืดที่ปอด และมีฝ้าที่ปอด โดยระยะเวลาที่จะทำให้เกิดอาการ คือ 5 วัน จนถึง 9 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา (เฉลี่ย 39 วัน) ให้ทำการรักษาอาการที่เกิดขึ้นที่กับปอดที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ (หายใจลำบาก ไอ และมีไข้) ควรหยุดการใช้ยาเออร์โลทินิบหากมีการประเมินแล้วพบว่าเกิดถุงลมปอดอักเสบ

พิษต่อไต

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (พบการเสียชีวิต) มีรายงานการเกิดภาวะไตวาย รองลงมาคือความผิดปกติของไตที่เกิดจากตับ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของตับ หรือภาวะขาดน้ำ จึงแนะนำให้มีการใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการดำเนินงานของไตผิดปกติ และติดตามการเกิดภาวะขาดน้ำ การทำงานของไต และปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดน้ำอย่างใกล้ชิด ซึ่งหากมีความผิดปกติของไตอย่างรุนแรงเกิดขึ้น ให้หยุดใช้ยาจนกว่าจะรักษาความผิดปกติของไตได้

พิษต่อตับ

มีรายงานพบการเกิดภาวะตับวาย และ ความผิดปกติของไตที่เกิดจากตับ (พบการเสียชีวิต) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับตั้งแต่อ่อนเริ่มใช้ยา (แต่ก็สามารถพบได้ในคนที่การทำงานของตับปกติ) แนะนำให้มีการติดตามค่าการทำงานของตับ เช่น ทรานซามิเนส, บิลิรูบิน และอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติที่มีค่าบิลิรูบินรวมสูงกว่าค่าขอบบนของค่าปกติ หรือมี child Pugh class A, B หรือ C รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับด้วย นอกจากนี้ควรติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับมาก่อน หรือมีภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ซึ่งในกรณีที่มีการทำงานของตับผิดปกติ แนะนำให้มีการปรับลดขนาดยา หรือหยุดใช้ยาเออร์โลทินิบ และแนะนำให้ใช้ยาอย่างระมัดระวังมากในผู้ป่วยที่มีค่าบิลิรูบินรวมมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของตับมาก่อน ให้หยุดใช้ยาเมื่อมีค่าบิลิรูบินรวมมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ หรือมีค่าทรานซามิเนสมากกว่า 5 เท่าของขอบบนของค่าปกติ และในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของตับมาก่อน หรือมีภาวะท่อน้ำดีอุดตัน แนะนำให้หยุดใช้ยาเมื่อมีค่าบิลิรูบิน และทรานซามิเนสมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

พิษต่อทางเดินอาหาร

มีรายงาน (พบการเสียชีวิต) ของการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการใช้ยาเออร์โลทินิบ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ การใช้ยาที่ต้านการสังเคราะห์หลอดเลือด ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน และในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติมีแผลในทางเดินอาหาร หรือเป็นโรคเกี่ยวกับทางเดินอาหารมาก่อน แนะนำให้หยุดใช้ยาเออร์โลทินิบหากมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

พิษต่อผิวหนัง

รายงานการเกิดตุ่มน้ำพอง ตุ่ม หรือมีผื่นคล้ายผื่นแพ้ยา เช่น กลุ่มอาการสตีเวน-จอห์นสัน หรือภาวะแพ้ยาที่ก่ออาการต่อผิวหนังและต่อเยื่อเมือกภายในต่าง ๆ อย่างรุนแรง จากการใช้ยาเออร์โลทินิบ นอกจากนี้ยังพบการเกิดสิ่วที่หน้า หลัง และหน้าอก โดยลักษณะผื่นที่เกิดขึ้นอาจเป็นแบบผื่นแบนกระจายตัวตามร่างกาย สิ่วรุนแรง ผื่นแดง หรือผื่นนูนแบนก็ได้ ผื่นที่ผิวหนังมักเกิดขึ้นสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา และการมีระยะเวลาการอยู่รอดที่นานขึ้น ซึ่งการจัดการความผิดปกติที่ผิวหนังสามารถทำได้โดยการทาโลชั่นสุตริที่ไม่มีแอลกอฮอล์ ยาปฏิชีวนะชนิดทา หรือยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากกรณีที่มีความรุนแรงอาจเลือกให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพิ่มเติมได้ หรือแนะนำให้มีการหลีกเลี่ยงแสง และแนะนำให้มีการลดขนาดยากรณีที่มีความผิดปกติที่ผิวหนังรุนแรง รวมไปถึงอาจต้องหยุดใช้ยากรณีที่มีตุ่ม

น้ำพอง ตุ่ม หรือมีผื่นคล้ายผื่นแพ้ยา เช่น กลุ่มอาการสตีเวน-จอห์นสัน หรือภาวะแพ้ยาที่ก่ออาการต่อผิวหนังและต่อเยื่ออวัยวะภายในต่าง ๆ อย่างรุนแรง

พิษต่อหัวใจ

มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการใช้ยาเออร์โลทินิบ

พิษต่อระบบเลือด

มีรายงานการเกิดภาวะโลหิตจางที่เกิดจากเม็ดเลือดแดงแตกและมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ในกรณีที่มีการใช้ยาเออร์โลทินิบร่วมกับเจมิไซตาปีน แต่พบได้ค่อนข้างน้อย

พิษต่อดวงตา

พบรายงานการเกิดภาวะกระจกตาทะลุ และการเกิดแผลบนกระจกตา จากการใช้ยา และยังพบรายงานการเกิดภาวะการสร้างน้ำตาลลดลง การเจริญของขนตามผิดปกติ ภาวะเยื่อตาอักเสบ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดแผลบนกระจกตา/ภาวะกระจกตาทะลุ ควรทำการหยุดการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของการปวดตา หรืออาการแสดงเฉียบพลัน หรือมีอาการของดวงตาที่แย่ง ควรพิจารณาตรวจดวงตาเพื่อเป็นบรรทัดฐาน และควรมีการประเมินพิษต่อดวงตาซ้ำในสัปดาห์ที่ 4 ถึง 8 ภายหลังการเริ่มใช้ยา

ภาวะเลือดออก

พบรายงานการเพิ่มขึ้นของค่าไอเอ็นอาร์ (International normalized ratio; INR) และ การเกิดเลือดออก (รวมถึงภาวะเลือดออกที่ถึงแก่ชีวิต) เมื่อมีการบริหารยาเออร์โลทินิบร่วมกับยาแวนิลาฟาริน ควรมีการติดตามค่าโปรทอมบินไทม์ และค่าไอเอ็นอาร์ อย่างใกล้ชิด

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

การกลายพันธุ์ของ EGFR ที่จำเพาะต่อการหายไปของเอกซ์ซอนตำแหน่งที่ 19 และ การกลายพันธุ์ของเอกซ์ซอน ตำแหน่งที่ 21 (L858R) มีความเกี่ยวข้องต่อการตอบสนองต่อยาเออร์โลทินิบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก จึงไม่แนะนำการรักษาด้วยยาเออร์โลทินิบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ที่มีการกลายพันธุ์ของ KRAS เนื่องจากอาจไม่พบประโยชน์จากการรักษาด้วยยาเออร์โลทินิบในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว การทดสอบด้วยการกลายพันธุ์ของ EGFR ด้วยวิธี cobas (The cobas EGFR mutation) ได้ถูกรับรองสำหรับการตรวจการกลายพันธุ์ของ EGFR เพื่อเป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

ยาที่มีผลต่อค่าความเป็นกรดในกระเพาะ

หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊ม หากใช้ยาร่วมกับยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับ H₂ (H₂-receptor antagonist) เช่น รานีตีดิน ให้บริหารยาเออร์โลทินิบ 10 ชั่วโมงภายหลังได้รับยากลุ่ม H₂-receptor antagonist และ 2 ชั่วโมง

ก่อนได้รับยากลุ่ม H₂-receptor antagonist หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาลดกรด ควรมีการแบ่งบริหารยาโดยห่างกันหลาย ชั่วโมง

วัตถุประสงค์ราย

ควรมีข้อควรระวังที่เหมาะสมในการจัดการ และกำจัดวัตถุประสงค์ราย

การใช้ยาอย่างเหมาะสม

ไม่แนะนำให้รับประทานยาเออร์โลทินิบร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มที่มีแพลตตินัมเป็นองค์ประกอบในการรักษา มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กในระยะลุกลามเฉพาะหรือระยะแพร่กระจาย

ภาวะแพ้แลคโตส

ผลิตภัณฑ์มีส่วนประกอบของแลคโตส ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่พร่องต่อเอนไซม์ Lapp lactase มีการดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตส ผิดปกติ หรือมีภาวะแพ้กลูโคส

ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

ปริมาณระดับยา อาจลดลงในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ที่ได้รับการรักษาในปริมาณ ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีระดับยาในสภาวะระดับยาคงตัวเท่ากับผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่ หรือไม่สูบบุหรี่ที่ได้รับการรักษา ขนาดใน 150 มิลลิกรัมต่อวัน

การติดตาม

ควรมีการติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ (ทรานซามิเนส บิลิรูบิน และอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส) และ มีการติดตามบ่อยครั้งมากขึ้นในรายที่มีการทำงานของตับลดลง ควรมีการติดตามการทำงานของไต และระดับแร่ธาตุในเลือดเป็นระยะ (ในรายผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดน้ำ) ระดับน้ำในร่างกาย อาการ/อาการแสดงของภาวะพิษต่อปอด โปรทอมบินไทม์ และไอเอ็นอาร์ (ในรายผู้ป่วยที่มีการใช้วาร์ฟาริน ร่วมด้วย) พิจารณาตรวจดวงตาเป็นบรรทัดฐาน และ ควรมีการประเมินพิษต่อ ดวงตาซ้ำ ในสัปดาห์ที่ 4 ถึง 8 ภายหลังการเริ่มใช้ยา การตรวจสถานะการกลายพันธุ์ของ EGFR เป็นทางเลือกแรกในการรักษา มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาและอาหารที่มีผลต่อเอนไซม์ตับ

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 (CYP) 3A4: อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ พบในการใช้ร่วมกับยาคีโตโคนาโซล (เพิ่มความเข้มข้นของยาเออร์โลทินิบในพลาสมา) ควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาคีโตโคนาโซล หรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ CYP3A4 อย่างมาก (เช่นอะทาซาทาเวียร์ คลาริโธรมัยซิน อินดินาเวียร์ ไอทราโคนาโซล เนฟาโซโดน เนลฟินาเวียร์ ริโดนาเวียร์ ซาคควินาเวียร์ เทลิโธรมัยซิน โทลีแอนโธรมัยซิน ไวริโคนาโซล เกรปฟรุต หรือน้ำเกรปฟรุต) ระวังการใช้

ร่วมกับยา ซิโปรฟลอกซาซิน และยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP1A2 ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาเออร์โลทินิบลง หากพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 : อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ พบในช่วงก่อนการรักษา หรือในระหว่างการใช้ร่วมกับยาไรแฟมพิซิน (เพิ่มการจัดยาเออร์โลทินิบ เป็นผลให้ความเข้มข้นของยาเออร์โลทินิบในพลาสมาลดลง) หลีกเลี่ยงการใช้ยาเออร์โลทินิบร่วมกับยาไรแฟมพิซิน หรือยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 อย่างมาก (เช่น คาร์บามาซีปีน ฟิโนบาร์บิทอล ฟิโนโทอิน ไรฟาบิวติน ไรฟาเพนทีน เซนต์จอร์นเวิร์ต สมุนไพรแก้โรคซึมเศร้า[Hypericum perforatum]) หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาาร่วมกันกับยาดังกล่าวได้ ควรพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาเออร์โลทินิบ หากมีการหยุดใช้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาเออร์โลทินิบทันที

การสูบบุหรี่

เนื่องจากการสูบบุหรี่ลดระดับยาเออร์โลทินิบในกระแสเลือด ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการหยุดสูบบุหรี่ หากผู้ป่วยยังคงมีการสูบบุหรี่ อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเออร์โลทินิบ หากมีการหยุดสูบบุหรี่ ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาเออร์โลทินิบเท่ากับขนาดเริ่มต้น

ยาที่มีผลต่อค่าความเป็นกรดในกระเพาะ

ยาที่เพิ่มความเป็นด่างในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น อาจลดค่าการละลายของยาเออร์โลทินิบ และลดค่าชีวประสิทธิผลของยา การใช้ยาร่วมกับยาโอมีปราโซลหรือยาลดกรดในกระเพาะ หรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊ม อาจลดระดับ หรือพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา ของยาเออร์โลทินิบประมาณร้อยละ 46 และลดระดับยาสูงสุดของยาเออร์โลทินิบประมาณร้อยละ 61 การเพิ่มขนาดยาเออร์โลทินิบอาจไม่สามารถชดเชยระดับยาที่สูญเสียไปได้ และการแยกการบริหารไม่สามารถกำจัดการันตรกิริยาระหว่างยาเช่นกัน เนื่องจากยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊มสามารถออกฤทธิ์ในการลดค่าความเป็นกรดของระบบทางเดินอาหารส่วนต้นได้ยาวนาน หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเออร์โลทินิบร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊ม

การใช้ยาลดกรดอาจเป็นทางเลือกของยาที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับ H_2 และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตอนปั๊มในผู้ป่วยที่ได้รับยา เออร์โลทินิบ อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาผลระหว่างยาลดกรดต่อยาเออร์โลทินิบ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกับยาลดกรด ควรมีการแบ่งบริหารยาโดยห่างกันหลายชั่วโมง

วาร์ฟาริน

เกิดอันตรกิริยาทางเภสัชวิทยารุนแรง (เพิ่มค่า International normalized ratio; INR และพบรายงานไม่บ่อยครั้งของการเกิดเลือดออก รวมถึงภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารและที่ไม่ใช่ทางเดินอาหาร) ควรติดตามค่าโปรทอมบินไทม์ และ ไอเอ็นอาร์ อย่างสม่ำเสมอในรายผู้ป่วยที่ใช้ยาเออร์โลทินิบร่วมกับยาวาร์ฟาริน หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ ที่เป็นอนุพันธ์ของคูมาริน

ผลของอาหารที่มีต่อยา

ค่าชีวประสิทธิผลของยาเออร์โลทินิบจะเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร เกรปฟรุ้ต หรือน้ำเกรปฟรุ้ตอาจลดการเมตาบอลิซึมและเพิ่มความเข้มข้นของยาเออร์โลทินิบในพลาสมา

การจัดการ: ให้รับประทานยาก่อนรับประทานอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังรับประทานอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลีกเลี่ยงการรับประทานเกรปฟรุ้ต หรือน้ำเกรปฟรุ้ต ดูแลด้านโภชนาการและการดื่มน้ำนอกจากมีข้อจำกัดด้านการควบคุมของเหลว

สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ยาเออร์โลทินิบจัดอยู่ใน Category D พบความเสี่ยงต่อตัวอ่อนของสัตว์ทดลอง อ้างอิงจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ได้ หากมีการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำและควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ แนะนำให้มีการคุมกำเนิดด้วยวิธีการที่มีประสิทธิภาพสูงในระหว่างการรักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา การรักษาด้วยยาในสตรีมีครรภ์ทำได้หากได้พิจารณาว่ามีประโยชน์ต่อมารดามากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยาเออร์โลทินิบถูกขับออกทางน้ำนม และผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนมนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นการตัดสินใจระหว่างการหยุดให้นมบุตร หรือหยุดยารักษาด้วยยาเออร์โลทินิบ ควรพิจารณาจากประโยชน์ในการรักษาต่อตัวมารดา

ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ และการควบคุมเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะ และการควบคุมเครื่องจักร อย่างไรก็ตามยาเออร์โลทินิบไม่มีผลต่อความผิดปกติทางด้านความคิด

อาการไม่พึงประสงค์

รายงานอาการไม่พึงประสงค์เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: เจ็บแน่นหน้าอก ภาวะบวมที่หลอดเลือดส่วนปลาย

ระบบประสาทส่วนกลาง: วิดกกังวล มึนงง อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ พิษต่อระบบประสาท ปวด ชา เสียงเปลี่ยน

ระบบผิวหนัง: ลิว ลิวหัวหนอง ผื่นร่วง ผื่นหนังมีตุ่มพอง ผื่นหนังอักเสบ ผื่นแดง รุขุมขนอักเสบ ขนดก เล็บผิดปกติ ฝ่ามือ

เท้าแดง เล็บผิดปกติ คัน ผื่นแตก ผื่นคล้ายผื่นแพ้

ระบบต่อมไร้ท่อ: น้ำหนักลด

ระบบทางเดินอาหาร : ปวดท้อง เบื่ออาหาร ท้องผูก ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ทางเดินอาหารอักเสบ คลื่นไส้ การรับรส

ผิดปกติ อาเจียน เจ็บปาก

ระบบทางเดินปัสสาวะ : ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

ระบบโลหิต: โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ ลิมโฟไซต์ต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ

ตับ: ตับวาย บิลิรูบินในเลือดสูง เอนไซม์แกมมา-กลูตาไมล ทรานสเฟอเลสสูง เอนไซม์ ALT สูง

การติดเชื้อ: เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ

อื่น ๆ: ใช้

ระบบกล้ามเนื้อและประสาท: ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ปวดข้อ เจ็บหน้าอก อ่อนเพลีย ปวดกระดูก

ระบบการมองเห็น: เยื่อตาอักเสบ ตาแห้ง

ระบบการได้ยิน: มีเสียงหึ่ง ๆ ในหู

ระบบไต: ครีเอตินีนในเลือดสูง ไตวาย

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ หายใจติดขัด เลือดกำเดาไหล คอหอยอักเสบ ปอดอักเสบ หลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน หลอดเลือดดำที่ปอดแข็งตัว ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ

อาการที่เกิดขึ้นน้อยแต่อาจทำให้เสียชีวิตได้: การติดเชื้อบริเวณเยื่อระหว่างปอด

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้เมื่อใช้ร่วมกับเจมิไซตาบีน

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: หัวใจเต้นผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หลอดเลือดสมองตีบ หลอดเลือดดำอุดตัน บวม เป็นลม เกิดลิ่มเลือด

ระบบประสาทส่วนกลาง: วิดกกังวล ซึมเศร้า สับสน อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ

ระบบผิวหนัง: ผดผื่น ผื่นผิวหนัง

ระบบทางเดินอาหาร: ปวดท้อง เบื่ออาหาร ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ท้องอืด ลำไส้อุดตัน คลื่นไส้ ตับอ่อนอักเสบ ผลร่อนใน อาเจียน น้ำหนักลด

ระบบเลือด: โลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงแตกก่อนอายุขัย โลหิตจางที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมด้วย

ตับ: มีระดับบิลิรูบินในเลือดสูง ระดับเอนไซม์ ALT และ AST เพิ่มขึ้น

การติดเชื้อ: เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ

อื่น ๆ: ใช้

ระบบกล้ามเนื้อและประสาท: ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามเส้นประสาท ปวดข้อ ปวดกระดูก ร่างกายแข็ง เคลื่อนไหวลำบาก

ระบบไต: ไตวาย

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ หายใจติดขัด ติดเชื้อที่เยื่อภายในปอด

อาการที่เกิดขึ้นน้อยแต่อาจทำให้เสียชีวิตได้: ตุ่มพุ่มพองที่ผิวหนัง และ ตับวาย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการให้ยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น

เกิดอาการข้างเคียงได้ค่อนข้างน้อย แต่อาจทำให้เสียชีวิตได้ เช่น ผลในทางเดินอาหาร และเลือดออกในทางเดินอาหาร หลอดลมอักเสบ เลือดออกที่กระจกตา ผลที่กระจกตา ตาแดง หรือเยื่อตาขาวอักเสบ กระเพาะอักเสบ สูญเสียการได้ยิน บัสสาวะหรืออุจจาระเป็นเลือด ความผิดปกติของตับและไต ขนขึ้นผิดปกติ ผิวสีเข้มมากขึ้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เป็น ผื่น ปวดกล้ามเนื้อ (กรณีใช้ร่วมกับยากกลุ่มสเตนติน) ปวดท้อง กล้ามเนื้อสลาย (กรณีใช้ร่วมกับยากกลุ่มสเตนติน) ผื่นแพ้

แสง มีผื่นที่ผิวหนัง ผื่นแพ้แบบกลุ่มอาการสตีเวนจอห์นสัน (Steven Johnson Syndrome) หรือภาวะแพ้ยาที่ก่ออาการต่อผิวหนังและเยื่อเมือกบวมวียวะ แก้วหูทะลุ

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

จากการศึกษาในการให้ยาเออร์โลทินิบ 1000 มิลลิกรัมครั้งเดียวในคนสุขภาพดี และ 1600 มิลลิกรัมครั้งเดียวในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถทนต่อยาได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาให้ยาเออร์โลทินิบ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในคนสุขภาพดีพบว่าผู้ป่วยทนไม่ได้หลังจากได้รับยา และจากการศึกษาพบว่า อาการข้างเคียงที่สามารถพบได้หลังจากได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำ คือ ท้องเสีย ผื่น ค่าเอนไซม์ transaminase เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการหยุดยา และรักษาอาการที่เกิดขึ้นตามอาการ

สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

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

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต

REMEDICA LTD.

Aharon Street, Limassol Industrial Estate, Building 10-Anti-Neoplastic & Immunomodulating Products, Limassol, 3056, Cyprus

ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

กันยายน 2565

Product Name
INERLOTINIB**Name and Strength of Active Ingredient**

Inerlotinb (100 mg):

One film-coated tablets of each strength contains Erlotinib hydrochloride corresponding to 100 mg of erlotinib.

Inerlotinb (150 mg):

One film-coated tablets of each strength contains Erlotinib hydrochloride corresponding to 150 mg of erlotinib.

Product Description

Inerlotinb (100 mg):

White to yellowish, round biconvex, film-coated tablets with '100' engraved on one side of the tablet.

Inerlotinb (150 mg):

White to yellowish, round biconvex, film-coated tablets with '150' engraved on one side of the tablet.

List of excipientsTablet core

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline (E460)

Sodium starch glycolate type A

Magnesium stearate (E470b)

Tablet coat

Poly (vinyl alcohol) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) type A

Sodium hydrogen carbonate

Pharmacodynamic/ PharmacokineticsPharmacodynamic properties

Erlotinib reversibly inhibits overall epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR)-tyrosine kinase activity. Intracellular phosphorylation is inhibited which prevents further downstream signaling, resulting in cell death. Erlotinib has higher binding affinity for EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations than for the wild type receptor.

Pharmacokinetic propertiesAbsorption

Erlotinib is absorbed from the gastrointestinal tract, with a bioavailability of about 60%; this may increase up to almost 100% in the presence of food. Peak plasma concentrations occur about 4 hours after a dose.

Distribution

It is about 93% bound to plasma proteins.

Metabolism

Erlotinib is metabolized mainly by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, and to a lesser extent by CYP1A2. Metabolic pathways include demethylation, to metabolites OSI-420 and OSI-413, oxidation, and aromatic hydroxylation.

Excretion

Erlotinib has an elimination half-life of about 36 hours. More than 80% of a dose is excreted as metabolites in the faeces; about 9% is excreted in the urine.

Indications

Non-small cell lung cancer

Inerlotinib is indicated for the first-line and maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations. Inerlotinib is also indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen.

Pancreatic cancer

Inerlotinib in combination with gemcitabine is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer.

Dosage and Administration

Non-small cell lung cancer

The recommended daily dose of Inerlotinib is 150 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food.

Pancreatic cancer

The recommended daily dose of Inerlotinib is 100 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine (see the label of gemcitabine for the pancreatic cancer indication).

Dosage Modification for Toxicity and Contraindications for Continued Therapy

When dose of adjustment is necessary, it is recommended to reduce in 50 mg steps.

Pulmonary toxicity

In patients who experience acute onset of new or progressive pulmonary manifestations (e.g., dyspnea, cough, fever), treatment with erlotinib should be interrupted pending diagnostic evaluation. If interstitial lung disease is diagnosed, erlotinib should be discontinued, and appropriate instituted as necessary.

Dehydration and/ or renal toxicity

If dehydration occurs, particularly in patients with contributing risk factors for renal failure (for example, preexisting renal disease, medical conditions or medications that may lead to renal disease, or other predisposing conditions such as advanced age), erlotinib therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to intensively rehydrate the patient.

Hepatotoxicity

If worsening of liver function test results occurs, interruption of erlotinib therapy or reduction of erlotinib dosage accompanied by frequent monitoring of liver function tests should be considered before changes in liver function become severe. If severe changes in liver function test results, such as total bilirubin greater than 3 times the upper limit of normal and/ or serum aminotransferase concentrations greater than 5 times the upper limit of normal, occur in patients with normal hepatic function prior to treatment, erlotinib therapy should be interrupted or discontinued. If hepatic failure occurs, the drug should be discontinued.

GI toxicity

If GI perforation occurs, erlotinib therapy should be permanently discontinued.

In patients with severe diarrhea that is unresponsive to loperamide or that results in dehydration, dosage reduction or temporary interruption of therapy with erlotinib may be required.

Dematologic toxicity

In patients with severe skin reactions, such as severe bullous, blistering, or exfoliative conditions, erlotinib therapy should be interrupted or discontinued.

Ocular toxicity

In patients who experience acute or worsening ocular toxicity, such as eye pain, erlotinib therapy should be interrupted or discontinued.

Cigarette Smoking

Because cigarette smoking reduces systemic exposure to erlotinib, patients should be advised to stop smoking. In patients who continue to smoke, cautious increase in the dose level of erlotinib (not to exceed 300 mg) may be considered. Careful monitoring is required, and efficacy and long-term safety (more than 14 days) for use of an erlotinib dose level higher than the recommended starting dose level have not been established in patients who continue to smoke cigarettes. Upon cessation of smoking, the erlotinib dose level should be reduced immediately to the recommended starting dose level.

Geriatric patients

No dosage adjustment is required in geriatric patients.

Pediatric use

Safety and efficacy of erlotinib have not been established in children younger than 18 years of age.

Contraindication

Erlotinib is contraindicated in patients with severe hypersensitivity to erlotinib or to any component of Erlotinib.

Warnings and Precautions

Pulmonary toxicity

Rare, sometimes fatal, interstitial lung disease (ILD) has occurred; symptoms include acute respiratory distress syndrome, interstitial pneumonia, obliterative bronchiolitis, pneumonitis

(including radiation and hypersensitivity), pulmonary fibrosis, and pulmonary infiltrates. The onset of symptoms has been within 5 days to more than 9 months after treatment initiation (median: 39 days). Interrupt treatment for unexplained new or worsening pulmonary symptoms (dyspnea, cough, and fever); permanently discontinue for confirmed ILD.

Renal impairment

Acute renal failure (some fatal), renal insufficiency, and hepatorenal syndrome have been reported, either secondary to hepatic impairment at baseline or due to severe dehydration; use with caution in patients with or at risk for renal impairment. Monitor closely for dehydration; monitor renal function and electrolytes in patients at risk for dehydration. If severe renal impairment develops, interrupt therapy until toxicity resolves.

Hepatotoxicity

Hepatic failure and hepatorenal syndrome have been reported (some fatal), particularly in patients with baseline hepatic impairment (although have also been observed in patients with normal hepatic function). Monitor liver function (transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase); patients with any hepatic impairment (total bilirubin greater than ULN; Child-Pugh class A, B, or C) should be closely monitored, including those with hepatic disease due to tumor burden. Increased monitoring of liver function is required in patients with pre-existing hepatic impairment or biliary obstruction. Dosage reduction, interruption, or discontinuation may be recommended for changes in hepatic function. Use with extreme caution in patients with total bilirubin greater than 3 X ULN. Interrupt therapy if total total bilirubin greater than 3 X ULN or transaminases are greater than 5 X ULN in patients without preexisting hepatic impairment. In patients with baseline hepatic dysfunction or biliary obstruction, interrupt therapy if bilirubin doubles or transaminases triple from baseline values.

GI perforation

GI perforation (including fatalities) has been reported with use; risk for perforation is increased with concurrent antiangiogenic agents, corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and/or taxane based-therapy, and patients with history of peptic ulcers or diverticular disease. Permanently discontinue in patients who develop perforation.

Dermatologic toxicity

Bullous, blistering, or exfoliating skin conditions, some suggestive of Stevens-Johnson or toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported (some fatal). An acne-like rash commonly appears on the face, back, and upper chest. Generalized or severe acneiform, erythematous, or maculopapular rash may occur. Skin rash may correlate with treatment response and prolonged survival; management of skin rashes that are not serious should include alcohol-free lotions, topical antibiotics, or topical corticosteroids, or if necessary, oral antibiotics and systemic corticosteroids; avoid sunlight. Reduce dose or temporarily interrupt treatment for severe reactions; discontinue treatment for bullous, blistering, or exfoliative skin toxicity.

Cardiovascular events

Cerebrovascular accidents, myocardial infarction, and myocardial ischemia have been reported.

Hematologic effects

Microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia has been reported (rarely) with erlotinib in combination with gemcitabine.

Ocular toxicity

Corneal perforation and ulceration have been reported with use; decreased tear production, abnormal eyelash growth, keratoconjunctivitis sicca, or keratitis have also been reported and are known risk factors for corneal ulceration/ perforation. Interrupt or discontinue treatment in patients presenting with eye pain or other acute or worsening ocular symptoms. Consider a baseline ophthalmologic exam and reassess for ocular toxicities at 4 to 8 weeks after treatment initiation.

Hemorrhage

Elevated international normalized ration (INR) and bleeding events (including fatal hemorrhage) have been reported when erlotinib was administered concomitantly with warfarin; monitor prothrombin time and INR closely.

Non-small cell lung cancer genomics

EGFR mutations, specifically exon 19 deletions and exon 21 mutation (L858R) are associated with better response to erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. Erlotinib treatment is not recommended in patients with non-small cell lung cancer with KRAS mutations; they are not likely to benefit from erlotinib treatment. The cobas EGFR mutation test has been approved to detect EGFR mutation for first-line non-small cell lung cancer treatment.

Drugs affecting gastric pH

Avoid concomitant use with proton pump inhibitors. If taken with an H₂-receptor antagonist (eg. Ranitidine), administer erlotinib 10 hours after the H₂-receptor antagonist dose and at least 2 hours prior to the next H₂-receptor dose. If an antacid is necessary, separate dosing by several hours.

Hazardous agent

Use appropriate precautions for handling and disposal.

Appropriate use

Concurrent erlotinib plus platinum-based chemotherapy is not recommended for treatment of locally-advanced or metastatic non-small cell lung cancer due to a lack of clinical benefit.

Lactose intolerance

Product contains lactose; avoid use in patients with Lapp lactase deficiency, glucose-galactose malabsorption, or glucose intolerance.

Smokers

Erlotinib levels may be lower in patients who smoke; advise patients to stop smoking. Smokers treated with 300 mg/day exhibited steady-state erlotinib levels comparable to former- and never-smokers receiving 150 mg/day.

Monitoring

Periodic liver function tests (transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase); monitor more frequently with worsening liver function; periodic renal function tests and serum electrolytes (in patients at risk for dehydration); hydration status; signs/symptoms of pulmonary toxicity; prothrombin time and INR (in patients on concomitant warfarin therapy); consider a baseline ophthalmologic exam and reassess for ocular toxicities at 4 to 8 weeks after treatment initiation; EGFR mutation status in patients test has been approved to detect EGFR mutation for first-line

non-small cell lung cancer treatment.

Interactions with Other Medicaments

Drugs and foods affecting hepatic microsomal enzymes

Inhibitors of cytochrome P-450 (CYP) 3A4 isoenzyme: Pharmacokinetic interaction observed during concomitant use with ketoconazole (increased plasma erlotinib concentrations). Caution when used concomitantly with ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole, grapefruit or grapefruit juice). Caution when used concomitantly with ciprofloxacin, and inhibitor of CYP3A4 and CYP1A2. Reduction of erlotinib dosage should be considered if severe adverse effects occur.

Inducers of CYP3A4: Pharmacokinetic interaction observed during pretreatment or concomitant use with rifampin (increased erlotinib clearance, resulting in decreased plasma erlotinib concentrations). Avoid concomitant use with rifampin or other potent CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentine, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]). If concomitant use with these agents cannot be avoided, an increase in erlotinib dosage should be considered; if the CYP3A4 inducer is discontinued, dosage of erlotinib should be reduced immediately.

Cigarette Smoking

Because cigarette smoking reduces systemic exposure to erlotinib, patients should be advised to stop smoking. If patients continue to smoke, an increase in erlotinib dosage may be considered. Upon smoking cessation, dosage of erlotinib should be reduced immediately to the starting dose level.

Drugs affecting gastric acidity

Drugs that increase the pH of the upper GI tract decrease the solubility of erlotinib and reduce its bioavailability. Concomitant administration of omeprazole, a proton pump inhibitor, decreased the area under the concentration-time curve for erlotinib by 46% and decreased the maximum concentration of erlotinib by 61%. Increasing the dose level of erlotinib is not likely to compensate for the loss of exposure, and separation of dosed may not eliminate the interaction because proton pump inhibitors have an extended effect on the pH of the upper GI tract. If possible, the concomitant use of erlotinib and proton pump inhibitors should be avoided.

The use of antacids may be considered as an alternative H₂-receptor antagonist or proton pump inhibitors in patients receiving erlotinib. However, the effect of antacids on the disposition of erlotinib has not been studied. If use of an antacid is necessary, the antacid dose and the erlotinib dose should be separated by several hours.

Warfarin

Potential pharmacologic interaction (increased international normalized ratio (INR) and infrequent reports of bleeding, including GI and non-GI bleeding). Monitor prothrombin time (PT) or INR regularly in patients receiving erlotinib concomitantly with warfarin or other coumarin-derivative anticoagulants.

Food Interactions

Erlotinib bioavailability is increased with food. Grapefruit or grapefruit juice may decrease

metabolism and increase erlotinib plasma concentrations.

Management: Take on an empty stomach at least 1 hour before or 2 hours after the ingestion of food. Avoid grapefruit and grapefruit juice. Maintain adequate nutrition and hydration, unless instructed to restrict fluid intake.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy

Category D. Adverse events were observed in animal reproduction studies. Based on the mechanism of action, may cause fetal harm if administered in pregnancy. Women of reproductive potential should be advised to avoid pregnancy; highly effective contraception is recommended during treatment and for at least 2 weeks after treatment has been completed. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the fetus.

Lactation

It is not known if erlotinib is excreted in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in the breast-feeding infant, the decision to discontinue breast-feeding or discontinue the drug should take into account the benefits of treatment to the mother.

Effects on Ability to Drive and Use Machine

No studies on the effects on the ability to drive and use machinery have been performed. However, erlotinib is not associated with impairment of mental ability.

Undesirable Effects

Adverse reactions reported with monotherapy

Cardiovascular: Chest pain, peripheral edema

Central nervous system: Anxiety, dizziness, fatigue, headache, insomnia, neurotoxicity, pain, paresthesia, voice disorder

Dermatologic: Acne vulgaris, acneiform eruption, alopecia, bullous dermatitis, dermatitis, erythema, erythematous rash, exfoliative dermatitis, folliculitis, hypertrichosis, nail disease, palmar-plantar erythrodysesthesia, paronychia, pruritus, skin fissure, skin rash, xeroderma

Endocrine & metabolic: Weight loss

Gastrointestinal: Abdominal pain, anorexia, constipation, decreased appetite, diarrhea, dyspepsia, mucositis, nausea, stomatitis, taste disorder, vomiting, xerostomia

Genitourinary: Urinary tract infection

Hematologic & oncologic: Anemia, leukopenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia

Hepatic: Hepatic failure, hyperbilirubinemia, increased gamma-glutamyl transferase, increased serum ALT

Infection: Increased susceptibility to infection

Miscellaneous: Fever

Neuromuscular and skeletal: Arthralgia, back pain, muscle spasm, musculoskeletal pain (including chest), ostealgia, weakness

Ophthalmic: Conjunctivitis, keratoconjunctivitis sicca, ophthalmic signs and symptoms

Otic: Tinnitus

Renal: Increased serum creatinine, renal failure

Respiratory: Cough, dyspnea, epistaxis, nasopharyngitis, pneumonitis, pulmonary embolism, pulmonary fibrosis, respiratory tract infection

Rare but important or life-threatening: Interstitial pulmonary disease

Adverse reactions reported with combination (erlotinib plus gemcitabine) therapy

Cardiovascular: Cardiac arrhythmia, cerebrovascular accident (including cerebral hemorrhage), deep vein thrombosis, edema, myocardial infarction, syncope, thrombosis

Central nervous system: Anxiety, depressing, dizziness, fatigue, headache

Dermatologic: Alopecia, skin rash

Gastrointestinal: Abdominal pain, anorexia, diarrhea, dyspepsia, flatulence, intestinal obstruction, nausea, pancreatitis, stomatitis, vomiting, weight loss

Hematologic & oncologic: Hemolytic anemia, microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia

Hepatic: Hyperbilirubinemia, increased serum ALT, increased serum AST

Infection: Increased susceptibility to infection

Miscellaneous: Fever

Neuromuscular and skeletal: Myalgia, neuropathy, ostealgia, rigors

Renal: Renal failure, renal insufficiency

Respiratory: Cough, dyspnea, interstitial pulmonary disease

Rare but important or life-threatening: Bullous dermatitis, exfoliative dermatitis, hepatic failure

Mono- or combination therapy

Rare but important or life-threatening: Acute peptic ulcer with hemorrhage, bronchiolitis, corneal perforation, corneal ulcer, episcleritis, gastritis, gastrointestinal hemorrhage, gastrointestinal perforation, hearing loss, hematemesis, hematochezia, hepatorenal syndrome, hepatotoxicity, hirsutism, hyperpigmentation, hypokalemia, keratitis, melena, myopathy (in combination with statin therapy), peptic ulcer, rhabdomyolysis (in combination with statin therapy), skin photosensitivity, skin rash (acneiform, sparing prior radiation field), Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, tympanic membrane perforation

Overdose and Treatment

Single oral doses of erlotinib up to 1000 mg in healthy subjects, and up to 1600 mg given as a single dose once weekly in cancer patients, have been tolerated. Repeated twice daily doses of 200 mg in healthy subjects were poorly tolerated after only a few days of dosing. Based on the data from these studies, severe adverse events such as diarrhea, rash, and possibly liver transaminase elevation may occur above the recommended dose. In case of suspected overdose erlotinib should be withheld and symptomatic treatment administered.

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.

Aharon Street, Limassol Industrial Estate, Building 10-Anti-Neoplastic & Immunomodulating Products, Limassol, 3056, Cyprus

Name and Address of Importer

Intega (Thailand) Co., Ltd.
Bangkok, Thailand

Date of Revision of Package Insert
Sep 2022