

A cura della Farmacia Vaticana: per l'uso interno della Farmacia.

IRESSA®

INDICAZIONI:

IRESSA è indicata per il trattamento monoterapico dei pazienti con **tumore polmonare a cellule non piccole** (NSCLC: non-small cell lung cancer) avanzato localmente o metastatico, dopo l'insuccesso della terapia combinata a base di preparati di platino e di docetaxel. Dalle ricerche cliniche risulta che non si ottengono benefici se l'IRESSA viene aggiunta alla terapia combinata a base di preparati di platino e di docetaxel.

CONTROINDICAZIONI:

IRESSA è controindicata nei pazienti con una ipersensibilità severa nei confronti di gefitinib o di qualsiasi altro componente di IRESSA.

AVVERTIMENTI:

Tossicità polmonare: In 1% dei pazienti curati con l'IRESSA sono stati osservati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD: interstitial lung disease). In circa 1/3 dei casi l'esito è stato fatale. L'effetto avverso si manifesta come polmonite interstiziale, flogosi polmonare e alveolite. I pazienti spesso si presentano con una dispnea a insorgenza acuta, a volte associata alla tosse o a febbre. Queste condizioni spesso si aggravano in poco tempo e i pazienti necessitano di un ricovero.

Gravidanza: Categoria di gravidanza D.

IRESSA può causare danno fetale ad esito fatale se somministrata alle gravide. Non esistono studi adeguati sull'utilizzo dell'IRESSA durante la gravidanza. Se l'IRESSA viene usata in donne gravide o in donne che hanno concepito durante il periodo in cui erano sotto il trattamento con questo farmaco, tali pazienti devono essere avvisate del potenziale rischio di danno al feto e di perdita di gravidanza.

PRECAUZIONI:

Tossicità epatica:

Nei pazienti in trattamento con l'IRESSA sono stati osservati degli aumenti nei valori delle transaminasi epatiche; perciò si suggerisce di monitorare periodicamente la funzione del fegato (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina). Se le modifiche riscontrate sono gravi, si deve considerare l'interruzione del trattamento con l'IRESSA.

Pazienti affetti da patologie a carico del fegato:

Gli studi in vivo e in vitro hanno evidenziato che il clearing del gefitinib avviene principalmente nel fegato. Perciò, può aumentare l'esposizione al gefitinib nei pazienti con disfunzioni epatiche. Però, nei pazienti con metastasi epatiche e valori biochimici epatici alterati in modo da moderato a severo, la farmacocinetica del gefitinib era del tutto simile a quella dei pazienti con il fegato senza queste alterazioni. Non è stato accertato quanto incida sul metabolismo di gefitinib una insufficienza epatica di origine non tumorale.

Informazione per i Pazienti: I Pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente dal medico qualora compaiano: 1) diarrea severa o persistente, nausea, anoressia o vomito, in quanto questi sintomi si associano alla disidratazione;

2) all'insorgenza o al peggioramento dei sintomi polmonari, ad esempio il respiro accelerato o tosse; 3) al comparire dell'irritazione oculare; 4) al comparire di un qualsiasi nuovo sintomo.

Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare la gravidanza.

Interazioni farmacologiche: Gli induttori del citocromo CYP 3A4 aumentano la velocità di metabolizzazione di gefitinib e diminuiscono la sua concentrazione plasmatica. Nei pazienti che assumono gli induttori del citocromo CYP 3A4, come la rifampicina o la fenitoina, si può considerare di aumentare la dose giornaliera fino a 500mg se non ci sono effetti collaterali severi. Si deve inoltre attentamente monitorare la risposta clinica e gli effetti collaterali.

L'aumento del valore INR (International Normalized Ratio) e/o episodi emorragici sono stati segnalati in alcuni pazienti che assumevano la warfarina in concomitanza con la terapia con l'IRESSA. Perciò questi pazienti devono essere regolarmente monitorizzati per quanto concerne il valore di INR e di tempo di protrombina.

Le sostanze che sono potenti inibitori del citocromo CYP 3A4 (per esempio ketoconazolo e itraconazolo) diminuiscono il metabolismo di gefitinib e aumentano la sua concentrazione plasmatica. Questo aumento può essere clinicamente significativo in quanto gli effetti avversi sono in relazione alla dose e all'esposizione.

Carcinogenesi, Mutagenesi, Danno alla Fertilità: una serie di test in vitro e in vivo **non** ha evidenziato che gefitinib causasse danno genetico. Non sono stati eseguiti i test riguardanti la potenzialità carcinogenetica del gefitinib.

Allattamento: Non si sa se il gefitinib sia escreto nel latte umano. Siccome molti farmaci vengono escreti con il latte umano questo potrebbe anche essere il caso di gefitinib. Per evitare la possibilità di gravi effetti avversi nel lattante, le donne devono essere avvertite di non allattare al seno mentre in cura con l'IRESSA.

Uso pediatrico: IRESSA non è indicata per i pazienti pediatrici in quanto la sua sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Si sospetta che l'IRESSA possa essere causa di emorragie cerebrali e di successiva morte in bambini trattati per i tumori cerebrali, anche se non è stata accertata la relazione causa-effetto.

Uso geriatrico: Non sono state osservate differenze di efficacia e di sicurezza tra i pazienti giovani e gli anziani trattati con l'IRESSA.

Pazienti con gravi patologie renali: l'effetto di una nefropatia grave sulla farmacocinetica di gefitinib non è noto. I pazienti con delle nefropatie gravi dovrebbero essere seguiti con grande attenzione durante il trattamento con l'IRESSA.

EFFETTI AVVERSI: risultati in %. Campione di 941 persone in monoterapia con IRESSA. Il primo valore si riferisce al dosaggio 250 mg/die, il valore tra (parentesi) al dosaggio 500mg/die.

diarrea 48 (67) %; rash cutaneo 44 (54) %; acne 25 (33) %; secchezza della pelle 13 (30) %; nausea 13 (18) %; vomito 12 (9) %, prurito 8 (9) %; anoressia 7 (10) %; astenia 6 (4) %; calo ponderale 3 (6) %; edema periferico 2%; ambliopia (forte abbassamento della vista) 2%; dispnea 2%; congiuntivite 1%; rash vescicolo-bollosa; ulcerazione della mucosa della bocca 1%.

Il dosaggio di 500 mg aumenta l'incidenza della maggior parte di effetti collaterali (essi sono dose-dipendenti).

Malattia Polmonare Interstiziale (ILD: interstitial lung disease).

Nei pazienti che erano in trattamento con l'IRESSA l'ILD si presenta con l'incidenza generale di circa 1%, di cui approssimativamente 1/3 portano al decesso. Nei rapporti questi eventi vengono definiti come polmonite interstiziale, flogosi polmonare e alveolite. I pazienti spesso hanno dispnea ad insorgenza improvvisa, a volte accompagnata da febbre, la dispnea spesso tende ad aggravarsi in poco tempo, rendendo necessario l'ospedalizzazione. ILD si era presentata nei pazienti sottoposti in precedenza a radioterapia (31 % di casi riportati), chemioterapia (57 % di casi riportati), o a pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento precedentemente alla IRESSA. Si è osservato un aumento di mortalità dei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica, di cui condizioni peggiorarono in seguito al trattamento con l'IRESSA, a confronto con le persone che non erano affette da fibrosi cistica.

In caso di una acuta insorgenza o di peggioramento improvviso, di sintomi polmonari (dispnea, tosse, febbre) la terapia con l'IRESSA deve essere interrotta e si deve indagare la causa di questi sintomi. Se dovesse essere confermata la Malattia Polmonare Interstiziale, si deve interrompere la terapia e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

Nei pazienti in cura con l'IRESSA si sono verificati casi di **dolori agli occhi** e erosione/ulcera corneale, a volte associati ad un abnorme crescita delle ciglia. Ci sono anche stati dei casi di pancreatite e molto rari episodi di rammollimento della membrana corneale, ischemia/emorragia oculare, necrosi tossica del epiderma, eritema multiforme e infine di reazioni allergiche incluso l'angioedema e l'orticaria. In alcuni pazienti che assumevano warfarin in concomitanza con la terapia con l'IRESSA, ci sono stati aumenti di INR e/o eventi emorragici. In questi pazienti si devono monitorizzare regolarmente il tempo di protrombina e INR.

I dati ottenuti da studi non-clinici (in vivo e in vitro) indicano la possibilità di gefitinib di inibire il processo cardiaco di azionare il potenziale di ripolarizzazione (ad es. l'intervallo QT). Non si sa se vi sia una rilevanza clinica di questa scoperta.

Sovradosaggio: La tossicità acuta di gefitinib a dosaggi fino a 500mg è stata bassa nelle indagini cliniche. Non esiste uno trattamento specifico per una overdose di IRESSA e non sono stati stabiliti possibili sintomi di un sovradosaggio acuto. Durante gli studi clinici nelle persone che ricevevano la dose di 1000 mg di IRESSA al giorno si è osservato un aumento di frequenza e di gravità di alcuni effetti collaterali, principalmente di diarrea e di rash cutaneo. Gli effetti da overdose vanno trattati con le cure sintomatiche, in particolare è necessario un appropriato trattamento di diarrea.

IL DOSAGGIO E LA SOMMINISTRAZIONE

La dose raccomandata di IRESSA è di una compressa di 250 mg al giorno con cibo o a digiuno. Dosaggi maggiori non migliorano l'efficacia e aumentano gli effetti avversi.

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire i solidi: Le compresse di IRESSA possono essere anche disperse in un mezzo bicchiere d'acqua potabile (non gassata). Non si devono usare altri liquidi. Mettere la compressa in mezzo bicchiere d'acqua senza frantumarla, mescolare fino alla dispersione della compressa (ci vogliono circa 10 minuti) e bere il liquido immediatamente. Risciacquare il recipiente con un altro mezzo bicchiere d'acqua e bere. Il liquido può essere somministrato anche attraverso il sondino naso-gastrico.

Adattamento della posologia: I pazienti che non tollerano il prodotto e nei quali insorge la diarrea (delle volte accompagnata da disidratazione) o reazioni avverse cutanee, possono avere beneficio ricorrendo a una breve (fino a 14 giorni) pausa terapeutica, dopo la quale si ripristina la somministrazione con il regime di 250 mg al giorno.

Nel caso di insorgenza o di peggioramento di sintomi polmonari (dispnea, tosse, febbre) si deve interrompere il trattamento con l'IRESSA per indagare le cause. Dovesse trattarsi della sindrome interstiziale ILD, la terapia va abbandonata e il paziente trattato in modo appropriato.

I pazienti in cui appaiono nuovi sintomi a carico dell'occhio, come il dolore, devono essere esaminati dal medico e trattati in modo appropriato, inclusa l'interruzione della terapia con l'IRESSA e la rimozione delle ciglia anomali, se presenti. Dopo la risoluzione dei sintomi e dei cambiamenti oculari si può considerare il ripristino della terapia con l'IRESSA a dosaggio 250 mg/die.

Nei pazienti che assumono un potente induttore di CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina, in assenza di effetti collaterali severi si deve considerare un aumento di posologia fino a 500mg/die e si devono seguire attentamente la risposta clinica e gli effetti avversi.

Non si richiedono adeguamenti di posologia in funzione all'età del paziente, peso corporeo, sesso, appartenenza etnica o funzione renale; o in pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa dovuta alle metastasi epatiche.

dal traduttore:

Meccanismo d'azione: Gefitinib appartiene al gruppo di farmaci inibitori di crescita tumorale. Agisce con un meccanismo diverso da chemioterapici e ormoni antitumorali. Iressa (Gefitinib) blocca delle reazioni che causano la crescita e la divisione della cellula tumorale.

In particolare: Sulla superficie di molti tipi di cellule cancerose vi sono strutture conosciute come recettori epidermici dei fattori di crescita (epidermal growth factor receptors :EGFRs). Questi recettori consentono ai fattori di crescita epidermici (epidermal growth factor :EGF), proteine normalmente presenti nel corpo, a legarsi. Quando un fattore di crescita epidermico si lega al rispettivo recettore, questo legame consente all'enzima tirosin-chinasi (TK) di dare inizio all'interno della cellula a processi chimici che la fanno crescere e dividere.

Il Gefitinib si attacca al recettore EGF all'interno della cellula e non permette la sua attivazione. Questo inibisce la divisione della cellula. Gefitinib perciò ha la capacità di fermare la crescita di cellule tumorali. Esso agisce in maniera differente da chemioterapia e terapia ormonale.