

GEFITINIB

El gefitinib es un fármaco de terapia dirigida que está clasificado como un inhibidor de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico que se encuentran en la superficie de muchas células normales y cancerosas. El gefitinib, al unirse a estos receptores, obstruye una vía importante que estimula la división celular.

Este fármaco está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en pacientes con mutaciones activadoras de la proteína quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TK-EGFR). También está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido previamente quimioterapia.

Este medicamento se presenta en forma de comprimidos.



Dosis y Administración:

La dosis recomendada de gefitinib es: 1 comprimido de 250 mg una vez al día.

Si se omite una dosis de gefitinib, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde.

Si son menos de 12 horas para la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis omitida.

Tener en cuenta que los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (B o C de Child-Pugh) deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas, ya que debido a la cirrosis presentan concentraciones plasmáticas elevadas de gefitinib.

Sin embargo se debe tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de este fármaco no aumentan en pacientes con aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina de > 20 ml/min. Cabe señalar que se dispone de datos limitados en pacientes con aclaramiento de creatinina de ≤ 20 ml/min y por lo tanto se aconseja tener precaución en estos pacientes.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de gefitinib en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido determinadas. No se observa un uso relevante de este fármaco en las poblaciones pediátricas en la indicación de NSCLC.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis en función a la edad del paciente.

Metabolizadores lentos del CYP2D6: No se recomienda un ajuste específico de dosis en pacientes que presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6, sin embargo estos pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar eventos adversos.

Ajuste de dosis por toxicidad: Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser tratados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg.

Se debe discontinuar el gefitinib en pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Administración:

- El comprimido se puede tomar con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. El comprimido puede tragarse entero con agua.
- Si la dosis de los comprimidos enteros no es posible, pueden ser administrados como una dispersión en agua (no carbonatada).
- No deben usarse otros líquidos.
- Sin tritularlo, se debe echar el comprimido en medio vaso de agua. Se debe remover el vaso ocasionalmente, hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 minutos).
- Se debe beber inmediatamente después de que se haya completado la dispersión (es decir, en 60 minutos).
- Se debe enjuagar el vaso con medio vaso de agua, que debe tomarse también.
- La dispersión también puede ser administrada a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al gefitinib más frecuentemente notificadas, que ocurren en más del 30% de los pacientes, son diarrea, aftas en la boca, debilidad y reacciones cutáneas, incluyendo erupción, acné y sequedad de la piel. Estas reacciones adversas normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles.

Los efectos adversos, como náuseas, vómitos, prurito, pérdida de apetito e irritación ocular son menos frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento con gefitinib, con una incidencia entre el 10% y 29%.

Se han observado algunos casos, es decir cerca del 1% de los pacientes, en los que el gefitinib ha provocado como efecto secundario grave una enfermedad pulmonar intersticial (neumonía o inflamación de los pulmones sin infección). En estos pacientes, la enfermedad está acompañada frecuentemente por disnea y tos o fiebre baja que requiere hospitalización. Por lo tanto se debe contactar al oncólogo si el paciente experimenta disnea, tos o fiebre de manera repentina mientras recibe tratamiento con gefitinib.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Se advierte que en el 1,3% de pacientes tratados con gefitinib, se observó enfermedad pulmonar intersticial, que puede ser de aparición aguda, y que en algunos casos ha sido mortal. Si los pacientes presentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, se debe discontinuar el tratamiento con gefitinib y debe evaluarse inmediatamente al paciente.

Se recomienda que en aquellos pacientes en que se confirma la enfermedad pulmonar intersticial, se discontinúe el tratamiento con gefitinib y el paciente debe ser adecuadamente tratado.

Se debe tener en cuenta que en los pacientes con hepatotoxicidad e insuficiencia hepática se han observado anomalías en las pruebas de función hepática, incluyendo aumentos de la alanina aminotransferasa, la aspartato aminotransferasa y la bilirrubina; presentadas poco frecuentemente como hepatitis. Por lo tanto, el gefitinib se debe usar con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Además se debe considerar la discontinuación del tratamiento si los cambios producidos son graves.

También se advierte que está demostrado que la insuficiencia en la función hepática por cirrosis lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de gefitinib.

En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6, el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 podría elevar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar reacciones adversas a gefitinib al inicio del tratamiento con un inhibidor del CYP3A4.

Se aconseja que los pacientes con problemas hereditarios raros en cuanto a la intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa no tomen este medicamento.

Precauciones:

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan: diarrea grave o persistente, náuseas, vómitos o anorexia, ya que pueden conducir indirectamente a deshidratación. Estos síntomas deben ser tratados como se indiquen clínicamente.

Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tales como agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, deben acudir inmediatamente a un oftalmólogo.

Ante un diagnóstico de queratitis ulcerosa, se debe interrumpir el tratamiento con gefitinib, y si los síntomas no se resuelven, o si estos recurren tras la reinstauración de gefitinib, se debe considerar la interrupción permanente.

Se debe tener en cuenta que no se ha establecido un aumento del riesgo de hemorragia cerebral en pacientes adultos con NSCLC tratados con gefitinib.

Algunos pacientes tratados con gefitinib pueden presentar perforación gastrointestinal. Pero en la mayoría de los casos, esto está asociado con otros factores de riesgo conocidos, incluyendo medicamentos concomitantes como esteroides o antiinflamatorios no esteroideos, antecedentes subyacentes de ulceración gastrointestinal, edad, tabaquismo, o metástasis intestinal en los sitios de perforación.

Interacciones:

Los fármacos inductores del CYP3A4, como la fenitoína, la carbamazepina, la rifampicina, los barbitúricos o preparados de plantas que contengan la Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) interactúan con el gefitinib, provocando un aumento del metabolismo del gefitinib y una disminución de sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de estos fármacos inductores del CYP3A4 con gefitinib porque puede reducir la eficacia del tratamiento.

Los pacientes que toman concomitantemente warfarina y gefitinib deben ser controlados regularmente para detectar posibles cambios en el tiempo de protrombina (PT) o en el índice internacional normalizado (INR), ya que se han observado elevaciones en el índice internacional normalizado (INR) y/o eventos hemorrágicos en algunos pacientes que toman warfarina junto con gefitinib.

Los medicamentos que causan una elevación sostenida significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H2 pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib, y por lo tanto pueden reducir su eficacia.

Los antiácidos pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib.

Se debe tener en cuenta que el uso concomitante de gefitinib y vinorelbina indican que el gefitinib puede exacerbar el efecto neutropénico de vinorelbina.

Contraindicaciones:

No se debe administrar el gefitinib en aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Está contraindicada la administración de gefitinib durante la lactancia.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACION	LABORATORIO
GEFINTER	<i>Gefitinib</i>	<i>Comprimidos</i>	TUTEUR
IRESSA	<i>Gefitinib</i>	<i>Comprimidos</i>	ASTRA ZENECA