



## **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO**

### **Comitato estensore**

Bruno Castagneto, Teresa Fabozzi, Lucia Garetto, Barbara Maero, Emanuele Magro,  
Renata Marinello, Elisabetta Ponte, Carlo Alberto Raucci, Vincenzo Ricci,  
Giuliana Ritorto, Fabrizia Russo, Silvia Zai

### **Approvato dal Gruppo di Studio in Oncogeriatría**

### **Partecipanti:**

Claudio Luigi Bianchi, Beatrice Culla, Bruno Gerardo, Patrizia La Rocca,  
Simona Mondino, Daniela Morabito, Elena Nicola,  
Manuela Rebellato, Maria Marcella Rivolta, Giuseppe Sgrò Anfosso



## INTRODUZIONE

Dott.ssa Lucia Garetto

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che gli anziani hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani.

Il 50% dei pazienti anziani affetti da tumore prende almeno 5 farmaci al giorno.

La polifarmacoterapia è una condizione abbastanza comune nei soggetti anziani, e, se da un lato è necessaria per trattare patologie croniche, dall'altro rappresenta un alto fattore di rischio per gli eventi avversi farmaco-correlati (adverse drug reaction, ADR) e per il rischio di interazioni e per l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati (potentially inappropriate medication PIM).

Come riportato dall'AIFA, il gruppo di età che risulta esposto al più alto carico farmacologico è quello compreso tra i 75 e gli 84, con il 55% dei soggetti trattati con > 5-9 farmaci, mentre il 14% con 10 o più farmaci (excessive polytherapy).

La politerapia si associa a un carico di farmaci spesso inaccettabile per il paziente, al possibile verificarsi di interazioni fra farmaci e a prescrizioni inappropriate, tutti fattori che concorrono al peggioramento dell'aderenza terapeutica e portano dunque al fallimento del trattamento.

Lo scenario è destinato a complicarsi nel prossimo futuro: la ricerca farmacologica tende a produrre un numero sempre crescente di farmaci, che potenzialmente, almeno da un punto di vista teorico, potrebbero interagire con quelli già in commercio; è sempre maggiore la disponibilità di farmaci da automedicazione e fitoterapici che il paziente può procurarsi direttamente senza consultare il medico; e infine si fa sempre più strada il fenomeno della poliprescrizione, spesso immotivata e dipendente dal numero degli specialisti coinvolti nella gestione del malato anziano.

Alcuni farmaci in particolare (analgesici, anticoagulanti, antipertensivi, farmaci antiparkinsoniani, diuretici, farmaci ipoglicemizzanti, farmaci psicoattivi) presentano particolari rischi nei pazienti anziani e sono responsabili di ospedalizzazione.

Il ministero della Salute ha pubblicato nel 2014 la raccomandazione 17: "riconciliazione della terapia farmacologica" allo scopo di prevenire gli errori in terapia nel momento in cui il paziente viene ricoverato o dimesso o trasferito tra reparti dello stesso ospedale o ad altra struttura ospedaliera o extraospedaliera. Essa permette, in modo chiaro e completo, di rilevare e conoscere la terapia farmacologica assunta e di valutare con attenzione se proseguirla, variarla o interromperla in toto o in parte.

L'operatore sanitario ha a disposizione numerose piattaforme internet dedicate all'interazione farmacologica ed alcune di esse sono accessibili anche al pubblico

Nella tabella sottostante se ne riportano alcune.

|  |   |
|--|---|
| <b>Gratuite</b>                        |   |
| Guida all'uso dei farmaci              | <a href="http://www.usodeifarmaci.it">www.usodeifarmaci.it</a>  |
| Torrimedica interazioni farmacologiche | <a href="http://www.torrimedica.it/farmaci/Interazioni/CercaInterazioni.asp">www.torrimedica.it/farmaci/Interazioni/CercaInterazioni.asp</a>                      |
| Nurse 24.it                            | <a href="http://www.nurse24.it/infermiere/farmaci/interazione-compatibilita.html">www.nurse24.it/infermiere/farmaci/interazione-compatibilita.html</a>            |
| smartpharma                            | Google Play   |
| iProntuariofarmaci                     | <a href="http://www.universalaccess.it/3-app-ios-consultare-bugiardini-dei-farmaci">http://www.universalaccess.it/3-app-ios-consultare-bugiardini-dei-farmaci</a> |
| Medscape D-1 checker                   | <a href="http://www.medscape.com/druginfo">www.medscape.com/druginfo</a>  |
| Drug.com d-i checker                   | <a href="http://www.drug.com/drug_interactions.html">www.drug.com/drug_interactions.html</a>  |
| DrugDigest                             | <a href="http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest">www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest</a>  |
| Liverpool HEP interaction              | <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a>  |
| Rx list drug interaction checker       | <a href="http://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm">www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm</a>  |
| Drug interaction checker               | <a href="http://www.webmd.com/interaction-checker">www.webmd.com/interaction-checker</a>  |
| <b>A pagamento/per utenti interni</b>  |   |
| Banca dati sanitaria farmaceutica      | <a href="http://www.vda.net">www.vda.net</a>  |
| Drug-Reax (Micromedex)                 | <a href="http://www.thomsonhc.com">www.thomsonhc.com</a>  |
| British national formulary             | <a href="http://www.bnf.org/bnf/">www.bnf.org/bnf/</a>  |
| Vidal (France)                         | <a href="http://www.vidal.com">www.vidal.com</a>  |
|  |   |

Alcune piattaforme, disponibili anche come app su smartphone, sono di rapida e facile consultazione e forniscono i principali dati relativi alle **interazioni** tra 2 principi attivi (o tra 2 brand): rilevanza clinica, meccanismo d'azione, possibili effetti indesiderati

Il gruppo interaziendale di oncogeriatría della rete oncologica del Piemonte e valle d'Aosta ha svolto nell'ultimo anno una ricerca sulle piú frequenti interazioni fra farmaci oncologici (con particolare riferimento alle terapie per os, ma non solo) e farmaci di piú frequente utilizzo in questo setting di pazienti.

Dalla discussione collegiale è emerso che gli errori terapeutici piú comuni derivano da:

- a) Problemi di comunicazione e non adeguata informazione al paziente
- b) Assenza di caregiver
- c) Interazione fra medicinali: i medicinali che possiedono meccanismo di azione simile possono avere effetti sinergici se utilizzati insieme mentre quelli con azioni contrarie possono ridurre l'efficacia (es. induzione o inibizione del citocromo p450)
- d) Errori di calcolo della dose del farmaco oncologico in relazione all'utilizzo di altri farmaci
- e) Terapie con principi attivi non convenzionali (es. erbe medicinali), spesso assunti 'di nascosto' e non noti ai curanti
- f) Abitudini di vita: cibo, alcool, fumo di sigaretta
- g) Numero di specialisti coinvolti nella gestione del paziente.

Particolarmente oscura è spesso l'interazione fra cibo e farmaci e le modalità di prescrizione di questi ultimi: a titolo di esempio si citano le indicazioni fornite in base a biodisponibilità e assorbimento di alcuni comuni farmaci oncologici

- Capecitabina: 30 minuti dal termine dei pasti
- Temozolomide: a digiuno
- Sunitinib, dasatinib lenalidomide: con o senza cibo
- Erlotinib sorafenib, lapatinib: un'ora prima o un'ora dopo i pasti
- Nilotinib. Non si deve assumere cibo nelle 2 ore precedenti
- Palbociclib: insieme con il cibo
- lynparza: un'ora dopo l'assunzione di cibo

E' chiaro quindi che non solo il paziente ma anche l'operatore sanitario può trovarsi in difficoltà nella corretta prescrizione dei farmaci.



Il gruppo oncologico interaziendale di oncologia, ritiene che sia essenziale in questo setting di pazienti eseguire un'accurata anamnesi farmacologica seguita da un lungo colloquio con il paziente e il suo caregiver sugli scopi della terapia oncologica.

E' essenziale che venga illustrato:

1. Qual è il nome commerciale e/o generico del farmaco
2. Qual è il motivo della prescrizione del farmaco
3. Qual è il dosaggio
4. Quali sono i possibili effetti collaterali e che cosa fare se si verificano
5. Quali farmaci evitare mentre si usano questi prodotti
6. Per quanto tempo si deve assumere il farmaco oncologico
7. Qual è il momento migliore per assumere il farmaco
8. Come si deve conservare il farmaco
9. Cosa fare se si salta una dose
10. Quali cibi evitare se si assume questo farmaco
11. Il farmaco sostituisce qualche altro farmaco che si sta già assumendo?

Inoltre l'uso di dispenser giornalieri e settimanali possono agevolare la corretta somministrazione dei farmaci.

Il gruppo di studio ha quindi analizzato le più frequenti interazioni fra farmaci oncologici e farmaci abituali nelle più frequenti neoplasie dell'anziano (mammella, prostata, colon, polmone, ematologici), riscontrando oggettive difficoltà nell'inquadrare l'argomento.

Vi sono infatti molte interazioni di media o bassa rilevanza difficilmente inquadrabili ai fini della risposta terapeutica e notevoli diversità nella consultazione dei siti che forniscono questo servizio. Inoltre tale informazioni devono essere continuamente aggiornate dagli studi di fase IV.

Per questi motivi il gruppo interdisciplinare cure di oncogeriatrics ritiene essenziale, in questo setting di **pazienti la figura del farmacista ospedaliero come parte attiva del team multidisciplinare** che segua i pazienti lungo l'intero percorso integrando le conoscenze per riconciliare le polifarmacoterapie emerse dalla ricognizione.

### *Di seguito la parte specialistica :*

Nella pratica clinica soprattutto in ambulatoriale risulta talvolta difficoltoso ricostruire le varie interazioni al momento della prescrizione di una nuova terapia: per questa ragione a il gruppo di oncogeriatría ha pensato ad uno strumento di facile consultazione, seppure non esaustivo, compilando una tabella sintetica con le potenziali interazioni tra i farmaci di maggiore utilizzo, nella cura dei principali tumori ( prostata, colon, mammella, polmone e tumori ematologici), indicando, quando possibile anche gli effetti di tale interazione. L'analisi non ha non ha incluso farmaci antiretrovirali ed immunosoppressori; antibiotici, antivirali e antimicotici, antiparkinson colchicina, alcuni neurolettici (si ricorda che l'utilizzo di clozapina comporta ↑ aumento rischio agranulocitosi e tossicità ematologica), come pure farmaci oncologici concomitanti in caso di 2 neoplasie.

## **1 – TUMORI DELLA MAMMELLA**

Dott.ssa Barbara Maero, Dr Carlo A Raucci, Dott.ssa Fabrizia Russo

Il tumore della mammella presenta una incidenza in Italia di circa 50.000 casi/anno, di questi il 21% in donne con età superiore o uguale a 70 anni, pari a 17000 casi.

I decessi risultano circa 12.000/anno, di cui 7.200 nella fascia d'età superiore a 70 anni.

In tutte le donne operate con neoplasia infiltrante viene valutata una terapia adiuvante medica che prevede terapie citostatiche, biologiche e ormonali, mentre il trattamento della malattia avanzata prevede più linee di trattamento: tale approccio viene riservato anche alle pazienti anziane erogando i trattamenti in relazione alle comorbilità ed all'inquadramento geriatrico.

Le donne che in età avanzata avranno una diagnosi di neoplasia mammaria e saranno candidabili ad una terapia medica per la malattia iniziale o avanzata, sono assai numerose nel nostro Paese.

Per costoro è indispensabile garantire un adeguato margine di sicurezza nella somministrazione delle terapie oncologiche riducendo al minimo il rischio di effetti collaterali e complicanze, come pure di interazioni fra farmaci.

Infatti con l'avanzare dell'età aumentano le comorbilità e la polifarmacoterapia è la norma; pertanto nelle anziane il rischio di interazioni tra farmaci risulta maggiore che nella popolazione generale.

Le fonti per la compilazione della tabella sono le schede tecniche estratte dal sito dell'EMA, il portale AIFA ed il sito [www.drugs.com](http://www.drugs.com) interaction checker.

**NOTA BENE** in grassetto nella seconda colonna sono evidenziati i farmaci con interazione grave.

| Farmaco oncologico    | Farmaco non oncologico                               | Tipo di interazione  |
|-----------------------|--|--|
| <b>ANASTROZOLO</b>    | Non interazioni (tranne estrogeni)                   |  |
| <b>CAPECITABINA</b>   | <b>Anticoagulanti orali cumarino-derivati</b>        | <b>Prob inibizione dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450.</b>                          |
|                       | <b>Ac.folico</b>                                     | <b>Aumento tossicità capecitabina.</b>   |
|                       | Fenitoina  | Possibile incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina                     |
|                       | Diuretici tiazidici                                  | Prolungamento della mielosoppressione.   |
| <b>CARBOPLATINO</b>   | Anticoagulanti                                       | ↑ rischio sanguinamento  |
|                       | Fenitoina, fosfenitoina                              | ↓ assorb. gastrico di fenitoina, ↑ metabolismo epatico carboplatino                    |
|                       | Diuretici dell'ansa                                  | ↑ rischio nefrotossicità   |
|                       | Inibitori pompa protonica                            | ↑ rischio ipomagnesiemia   |
| <b>CICLOFOSFAMIDE</b> | Diltiazem,<br>fluvoxamina, nefazodone                | Inibizione del CYP450 3A4, ↑ della concentrazione chemioterapico                       |
|                       | Fenitoina, carbamazepina,<br>allopurinolo<br>iperico | Induttori enzimatici (es. cit P450): ↑ della concentrazione dei metaboliti citotossici |
|                       | Sulfaniluree   | Possibile incremento dell'effetto ipoglicemizzante                                     |
|                       | Diuretici tiazidi, ACE inibitori                     | Prolungamento mielosoppressione  |

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
|                                 | Amiodarone  | ↑ tossicità polmonare  |
|                                 | Dicumarolici  | Alterazione dell'effetto del warfarin (sia aumento che diminuzione)                                      |
|                                 | Bupropione  | Inibito il metabolismo del bupropione  |
|                                 | Digossina, Verapamil  | Alterazione assorbimento intestinale di digossina e verapamil  |
|                                 | Glimepiride, glipizide  | Rischio ipoglicemia  |
| <b>DOCETAXEL</b>                | <b>Amiodarone, diltiazem, verapamil, nefazodone</b>   | <b>Inibitori del CYP3A4 e della P-glicoproteina ↑ effetti collaterali del docetaxel per ↓metabolismo</b> |
|                                 | fluvoxamina<br>Carvedilolo, chinidina, nifedipina,<br>spironolattone, ranolazina, ticagrelor,<br>Cimetidina, zarfilukast, | Inibitori del CYP 450 3A4 e della P-glicoproteina ↑ effetti collaterali del docetaxel per ↓metabolismo,  |
|                                 | Barbiturici, carbamazepina, fenitoina,<br>desametasone,<br>iperico,   | Induttori CYP450 3A4 ↓ concentrazione docetaxel  |
|                                 | Statine,<br>lievito di riso rosso   | ↑ rischio neuropatia periferica  |
| <b>DOXORUBICINA LIPOSOMIALE</b> | <b>antiaritmici classe Ia e III, Ivabradina butirrofenoni, fenotiazine, escitalopram, citalopram,</b>                     | <b>Prolungamento QT, rischio aritmie ventricolari e torsione di punta</b>                                |
|                                 | Diltiazem, verapamil,<br>fluvoxamina,   | Inibitori CYP450 3A4/<br>glicoproteina<br><br>-P (P-gP); ↑ concentrazione di doxorubicina                |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Barbiturici,<br>desametasone,<br>iperico  | Induttori del CYP450 3A4↓<br>concentrazione ematica di<br>doxorubicina                                       |
|  | Propafenone, ranolazina,<br>tricyclici, litio, fluoxetina, sertralina, venlafaxina,<br>trazodone,<br>alfuzosina, preparazioni intestinali (Bisacodile<br>sodio fosfato etc), loperamide<br>Agonisti beta2 adrenergici | Prolungamento QT, rischio<br>aritmie ventricolari e torsione di<br>punta<br><br>Prolungamento QT e ↓potassio |
|  | Carbamazepina, fenitoina  | ↓ ridotta azione del farmaco non<br>oncologico   |
|  | Digossina   | Alterazione assorbimento<br>intestinale digossina  |
|  | Warfarin  | Possibile ↑ INR  |
| <b>DOXORUBICINA<br/>LIPOSOMIALE<br/>PEGILATA</b> | Prestare attenzione nell'utilizzo concomitante di<br>farmaci che interagiscono con la doxorubicina<br>cloridrato standard   |  |
| <b>ERIBULINA</b>                                 | <b>Ivabradina</b>   | <b>Potenziale bradicardia ed<br/>↑rischio torsione di punta</b>  |
|  | Agonisti beta2 adrenergici, calcio<br>carbonato/idrossido di magnesio, preparazioni<br>intestinali/lassativi,   | Perdita elettroliti e potenziale<br>↑rischio torsione di punta   |
|  | <b>Antiarritmici di classe IA e III, anagrelide<br/>citalopram, escitalopram, butirrofenoni</b>   | <b>Prolungamento del QT</b>  |
|  | Propafenone, flecainide, ranolazina, trazodone,<br>fluoxetina, litio, fenotiazine<br>tricyclici, sertralina, venlafaxina, mirtazapina,<br>loperamide<br>buprenorfina, tramadolo                                       | Prolungamento del QT   |

|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
|                     | Statine, lievito di riso rosso   | ↑ rischio di neuropatia periferica   |
| <b>EVEROLIMUS</b>   | <b>Salicilati (es.ASA), FANS, COX 2, litio</b>                                   | ↑ rischio nefrotossicità   |
|                     | <b>Verapamil, diltiazem, dronedarone<br/>fluvoxamina</b>                         | <b>inibitori di CYP3A4/PgP: (↑ concentrazioni plasmatiche di everolimus )</b>          |
|                     | <b>Barbiturici, carbamazepina, fenitoina, desametasone, iperico</b>              | <b>Induttori CYP3A4/PgP (↓ concentrazione di everolimus)</b>                           |
|                     | Nicardipina, ranolaxina, ticagrelor<br>cimetidina, zafirlukast                   | Moderati inibitori di CYP3A4/PgP:<br><br>(↑ concentrazioni plasmatiche di everolimus ) |
|                     | ACE inibitori, inibitori diretti della renina, sartanici, amlodipina             | Aumento del rischio di angioedema  |
|                     | Dabigatran   | Può aumentare la concentrazione di dabigatran  |
|                     | Insulina ed antidiabetici orali  | ↓ efficacia x aumento glicemia   |
| <b>EXEMESTANE</b>   | barbiturici, carbamazepina, fenitoina, butalbital (es.optalidon),<br><br>iperico | Induttori CYP450 3A4 (riducono i livelli ematici dell'exemestane)                      |
| <b>FLOROURACILE</b> | <b>Acido folico</b>  | ↑ la tossicità del fluorouracile   |
|                     | <b>Dicumarolici</b>  | ↑ INR e rischio sanguinamento  |
|                     | Tiazidici  | Prolungamento dell'effetto mielosoppressore  |
|                     | Metronidazolo  | Ridotta clearance del fluorouracile  |
|                     | Fenitoina ed analoghi  | ↑ livelli di fenitoina   |
| <b>FULVESTRANT</b>  | Non interazioni documentate  |  |

|                  |   |   |
|------------------|---|---|
| <b>LAPATINIB</b> | <b>Amiodarone, chinidina, dronedarone, ivabradina, procainamide, ranolazina, sotalolo, anagrelide</b><br><br><b>,citalopram, escitalopram, butirrofenoni,</b> | <b>Prolungamento del QT</b>   |
|                  | <b>Fentanil, Loperamide</b>   | <b>↑ concentrazione farmaco non oncologico</b>  |
|                  | <b>Digossina</b>  | <b>↑ concentrazione plasmatica della digossina</b>                                    |
|                  | <b>Edoxaban</b>   | <b>↑ NAO, lapatinib inibisce Pgp</b>  |
|                  | Altri NAO   | ↑ NAO, con aumento del rischio di sanguinamento                                       |
|                  | Carbamazepina, fenitoina<br><br>Iperico   | Induzione CYP3A4 con riduzione dell'esposizione sistemica a lapatinib                 |
|                  | Chinidina, verapamil  | Inibizione proteine di trasporto Pgp e BCRP   |
|                  | Esomeprazolo  | Aumento del pH gastrico con riduzione della solubilità ed assorbimento del lapatinib. |
|                  | Repaglinide   | Lapatinib inibisce il CYP 450 2C8.  |
|                  | Succo di pompelmo   | Inibisce il CYP3A4 con aumento della biodisponibilità del lapatinib.                  |
| <b>LETROZOLO</b> | <b>Citalopram</b>   | <b>↑concentraz. citalopram,rischio prolungamento QT</b>                               |
|                  | Clobazam, escitalopram<br><br>cilostozolo   | ↑ dei livelli ematici del farmaco non oncologico                                      |
|                  | Clopidogrel   | ↓ efficacia del farmaco non oncologico  |
|                  | Dronedarone   | ↑livelli ematici del letrozolo  |

|                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
|                                    | oxcarbazepina,<br>Iperico, pompelmo e succo di pompelmo  | ↓ i livelli ematici del letrozolo  |
| <b>METOTREXATE</b>                 | <b>Probenecid, FANS, PPI</b>   | <b>Interferenza con l'eliminazione renale, aumento dell'effetto e della tossicità del metotrexate</b>  |
|                                    | ACE inibitori, metildopa,<br>acarbose, pioglitazone,<br>paracetamolo,<br>carbamazepina, fenitoina, duloxetina,<br>fenofibrato, statine | epatotossicità   |
|                                    | Amiodarone   | Aumentato rischio tossicità metotrexate  |
|                                    | Digossina  | Riduzione dell'assorbimento intestinale digossina  |
|                                    | Idroclorotiazide, clortalidone   | Prolungata soppressione del midollo osseo  |
|                                    | Teofillina   | ↓ la clearance della teofillina.   |
|                                    | Cortisonici  | Possono ↑ la tossicità da m  |
|                                    | Acido folico<br>zalendronato   | Ridotto effetto terapeutico del metotrexate  |
|                                    | <b>PACLITAXEL</b>  | Amiodarone, dronedarone,<br>diltiazem, verapamil, nifedipina carvedilolo,<br>,chinidina,<br>cimetidina |
| Nefazodone<br>statine, gemfibrozil |  | Rischio di neuropatie periferiche  |
| Spironolattone                     |  | Inibitglicoproteina P (P-gp) ↑ la concentrazione plasmatica del p                                      |
| Desametasone,                      |  | Induttori del CYP450 2C8 e/o   |

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
|                    | carbamazepina, fenitoina, barbiturici,<br>butalbital  | 3A4 ↓la concentrazione del<br>paclitaxel  |
| <b>PALBOCICLIB</b> | <b>Nefazodone</b>   | <b>Potente inibitore del CYP450<br/>3A4 può aumentare la<br/>concentrazione plasmatica del<br/>p.</b> |
|                    | <b>Carbamazepina, barbiturici, fenitoina,<br/>iperico</b>   | <b>induttore del CYP450 3A4 può<br/>ridurre la concentrazione<br/>plasmatica del palbociclib.</b>     |
|                    | Amiodarone, ,diltiazem, nifedipina, verapamil,<br>ranolazina,<br>Ticagrelor,<br>triazolam, fluvoxamina,<br>cimetidina | inibitore del CYP450 3A4 può<br>aumentare la concentrazione<br>plasmatica del palbociclib             |
|                    | Desametasone<br>oxcarbazepina,  | induttore del CYP450 3A4 può<br>ridurre la concentrazione<br>plasmatica del p.                        |
|                    | Chinidina<br>Fentanil<br>venlafaxina,<br>dutasteride  | ↑ concentrazione ematica del<br>farmaco non oncologico  |
|                    | Atorvastatina, simvastatina, lovastatina  | inibitori del CYP450 3A4,<br>↑rischio di tossicità<br>muscoloscheletrica                              |
| <b>PERTUZUMAB</b>  | Non interazioni documentate   |   |
| <b>RIBOCICLIB</b>  | <b>nefazodone,<br/>verapamil,</b>   | <b>Inibitori potenti del CYP3A4<br/>↑concentrazione di ribociclib</b>                                 |
|                    | <b>Alfuzosina<br/>Amiodarone, chinidina</b>   | <b>Prolungamento QT</b>   |
|                    | <b>Fentanil</b>   | <b>↑ concentrazione fentanil</b>  |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
|                   | <b>Fenitoina, carbamazepina,<br/>iperico</b>  | <b>Induttori del CYP3A ↓<br/>concentrazione di ribociclib</b>                      |
|                   | Pompelmo e succo di pompelmo, melograno e succo di melograno  | Inibitori del CYP3A4 ↑<br>concentrazione di ribociclib                             |
|                   | Lassativi   | Perdita di elettroliti,<br>ipopotassiemia ↑ rischio torsione di punta              |
|                   | Digossina,<br>pravastatina, rosuvastatina,<br>metformina  | Inibizione dell'attività di trasportatori  |
|                   | lovastatina, simvastatina<br>midazolam, triazolam   | Substrati CYP3A4: ↑<br>concentrazione farmaco non oncologico                       |
| <b>TAMOXIFENE</b> | <b>Propafenone, chinidina, ranolazina ,<br/>cimetidina, cinecalcet<br/><br/>celecoxib, paroxetina, sertralina, fluoxetina,<br/>duloxetina, bupropione</b> | <b>Inibitori del CYP450<br/>2D6 possono ridurre l'efficacia<br/>del tamoxifene</b> |
|                   | <b>Amiodarone, dronedarone,<br/>sotalolo, procainamide, ibutilide, ivabradina,<br/><br/>citalopram, escitalopram</b>                                      | <b>Allungamento del tratto QT</b>  |
|                   | <b>Warfarin, dicumarolo</b>   | <b>Prolungamento PT.</b>   |
|                   | <b>Acido tranexamico</b>  | <b>Possibile rischio di eventi<br/>trombotici</b>                                  |
|                   | <b>Vigabatrin</b>   | <b>oculotossicità</b>  |
|                   | <b>Edoxaban,</b>  | <b>Può aumentare la<br/>concentrazione dell'edoxaban</b>                           |
|                   | Apixapan, aliskiren,  | Può aumentare la<br>concentrazione del farmaco non oncologico                      |
|                   | Inibitori dell'aggregazione piastrinica   | Aumento del rischio emorragico   |

|                                  |  |   |
|----------------------------------|--|---|
|                                  | Flecainide,<br><br>Triciclici, trazodone, venlafaxina, litio,<br>mirtazapina, fenotiazine<br><br>apomorfina, buprenorfina,<br><br>alfuzosina, loperamide, famotidina | Allungamento del tratto QT  |
|                                  | Diltiazem, fluvoxamina   | Inibitori del CYP450 3A4<br>aumenta la concentrazione del<br>tamoxifene                                       |
|                                  | Barbiturici, fenitoina, carbamazepina,<br><br>desametasone<br><br>iperico  | Induttore del CYP450 3A4: può<br>↓ la concentrazione del<br>tamoxifene  |
| <b>TRASTUZUMAB</b>               | Dicumarolo, warfarin,  | ↑ l'effetto ipoprotrombinemico<br>del warfarin, con ↑ dell'INR e<br>rischio di sanguinamento                  |
| <b>TRASTUZUMAB<br/>EMTANSINE</b> | <b>Dicumarolici, antiaggreganti, NAOs, EBPM<br/>(enoxaparina, fondaparinux)</b>  | <b>Possano aumentare il rischio<br/>di eventi emorragici</b>  |
|                                  | Inibitori del reuptake della serotonina  | Possano aumentare il rischio di<br>eventi emorragici  |
|                                  | Amiodarone, statine  | Neuropatie periferiche  |
|                                  | nefazodone   | forti inibitori del CYP3A4<br>possono ↑ l'esposizione a DM1<br>(un componente del t.e.) e la sua<br>tossicità |
| <b>VINORELBINA</b>               | Diltiazem,   | inibizione del CYP450 3A4 con<br>↑ vinorelbina  |
|                                  | carbamazepina  | Induttori di CYP450 3A4 e/o P-<br>glycoprotein ↓ concentrazione di<br>vinorelbina                             |
|                                  | Amiodarone,<br><br>statine   | neuropatie periferiche  |

## 2 – TUMORI DELLA PROSTATA

Dott. Bruno Castagneto, Vincenzo Ricci, Teresa Fabozzi

Dal punto di vista epidemiologico si deve rilevare che di tutti i pazienti con diagnosi di cancro della prostata circa il 25% è di età superiore od uguale a 75 anni. Inoltre, circa la metà di questi casi si presenta con malattia metastatica e più della metà delle morti per tale patologia si verifica in uomini di almeno 75 anni.

Di particolare rilevanza sono i nuovi farmaci: **abiraterone acetato**, **enzalutamide** che interferiscono con numerosi fitofarmaci, con l'attività del CYP3A4 e/o della Glicoproteina-P determinando una diminuzione dell'effetto farmacologico o un potenziamento dei farmaci non oncologici.

Particolarmente frequente nella popolazione anziana è l'utilizzo dei antagonisti della vitamina K (VKAs) e dei NOACs (New Oral Anticoagulants), ma sia enzalutamide, abiraterone acetato o bicalutamide, qualora associati a NOACs o a VKAs, possono interferire con l'attività del CYP3A4 e/o della Glicoproteina-P con potenziali ripercussioni sulla loro attività,

In particolare, l'enzalutamide, noto antagonista dei recettori per gli androgeni, risulterebbe un forte inibitore del CYP3A4, mentre l'abiraterone eserciterebbe un'azione inibitoria moderata.

Pertanto, l'associazione di questi farmaci con i NOACs potrebbe determinare un incremento dei livelli ematici di questi ultimi con un potenziamento dell'effetto anticoagulante, fenomeno che deve essere tenuto nella dovuta considerazione, soprattutto se si tratta di pazienti anziani e particolarmente se è previsto un trattamento chemioterapico in associazione ad antiandrogeno.

| FARMACI ONCOLOGICI  | FARMACO NON ONCOLOGICO  | EFFETTO   |
|---------------------|---|---|
| Abiraterone acetato | carbamazepina<br>Carvedilolo<br>Donezepil Fentanyl,<br>flecainide, Fluoxetina,<br>Haloperidolo, Risperidone,<br>Ossicodone, desipramina<br><br>Erba di san Giovanni | Induzione di CYP3A4 con ridotta esposizione ad abiraterone acetato<br><br>Inibizione di CYP2D6 con aumento esposizione ai farmaci substrato. Aumentata esposizione a fluoxetina può causare allungamento intervallo QT<br><br>Induzione di CYP3A4 con ridotta esposizione |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
|              | <p>Hydrocodone,<br/>Metoprololo, Paroxetina,<br/>Propranololo,<br/><br/>Tamsulosina, Tramadolo,<br/><br/>Venlafaxine</p>  | <p>ad abiraterone acetato</p>   |
| bicalutamide | <p>Analoghi LH-RH<br/><br/>Calcio-antagonisti<br/><br/><br/><br/>Tadalafil (cialis)<br/><br/><br/><br/>Cisapride<br/><br/>fentanyl<br/><br/><br/><br/><br/><br/><br/><br/><br/><br/>Warfarin sodico</p> | <p>Ridotta tolleranza al glucosio</p> <p>Inibizione CYP3A4 con aumento concentrazione calcio antagonisti</p> <p>bicalutamide orale aumenta il livello o l'effetto del tadalafil orale alterando il metabolismo del farmaco</p> <p>Inibizione CYP3A4 con aumento concentrazione di cisapride</p> <p>bicalutamide orale aumenta il livello o l'effetto del citrato di fentanil sublinguale alterando il metabolismo del farmaco. I livelli ematici e gli effetti collaterali del fentanil possono aumentare.</p> <p>Aumento del rischio di sanguinamento in pazienti già in terapia con anticoagulanti cumarinici che iniziano con bicalutamide</p> |
| docetaxel    | <p>carvedilolo<br/><br/><br/><br/>Chinidina</p>   | <p>Riduzione del metabolismo di docetaxel per inibizione di P-glicoproteina/ABCB1 da parte di Carvedidolo</p> <p>docetaxel iv aumenta il livello o l'effetto del gluconato di chinidina per via orale</p>   |
| Enzalutamide | <p>Diclofenac, itraconazolo<br/><br/>Fentanyl, Hydrocodone<br/><br/>Nifedipia, Warfarin sodico<br/><br/><br/><br/>gemfibrozil</p>   | <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di enzalutamide</p> <p>inibitore di CYP2C8, aumento dell'effetto di enzalutamide</p>   |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| Flutamide | Amiodarone, sotalolo, chinidina, metadone, antipsicotici<br><br>anticoagulanti orali | Torsione di punta. Prolungamento intervallo QT<br><br>Prolungamento del tempo di protrombina |
|-----------|--|--|

### 3 – TUMORI DEL COLON

Dott.ssa Renata Marinello, Dott.ssa Giuliana Ritorto

Ad oggi i pazienti anziani con tumore del Colon-Retto sono numericamente maggiori di quelli più giovani. Secondo le linee guida dell'International Society of Geriatric Oncology (SIOG) circa il 60 % dei pazienti con CRC hanno più di 70 anni e il 43% hanno più di 75 a.

Trattasi spesso di pazienti unfit e frail e affetti da più comorbidità. Se operati assumono spesso farmaci per i disturbi dell'alvo.

Il farmaco più utilizzato, in monoterapia o in associazione è ancora oggi il fluoro nelle sue diverse formulazioni.

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Capecitabina<br><br>5- Fluorouracile | Warfarin , Clopidogrel,<br>Dipiridamolo, Eparine. Indobufene       | Aumentato rischio emorragico   |
|                                      | Allopurinolo   | Possibile riduzione dell'efficacia della capecitabina  |
|                                      | Clortalidone, Idroclorotiazide<br><br>Indapamide<br><br>Metolazone | Aumento della tossicità ematologica  |
|                                      | Fenitoina  | Aumento di concentrazione di livelli plasmatici di fenitoina rischio di effetti collaterali maggiori |

|              |   |  |
|--------------|---|--|
| Irinotecan   | Acetazolamide,<br>Idroclorotiazide,<br>Indapamide,<br>Metolazone    | Aumento tossicità midollare  |
|              | ACE- Inibitori  | Aumentato rischio di leucopenia  |
|              | Fenitoina, Fenobarbital,<br>Carbamazepina                           | Diminuito effetto del citostatico  |
| Oxaliplatino | Warfarin,<br>Acenocumarolo,<br>Apixaban, Rivaroxaban,<br>Dabigatran | Monitorare INR più<br>frequentemente   |
|              | ACE- Inibitori  | Aumentato rischio di leucopenia  |
|              | Aminoglicosidi  | Valutare con cautela<br>l'associazione per il rischio di<br>neurotossicità ed ototossicità<br>cumulativa |
|              | Diuretici dell'ansa, (furosemide,<br>torasemide)                    | Valutare con cautela<br>l'associazione per il rischio di<br>neurotossicità ed ototossicità<br>cumulativa |
|              | Acetazolamide,<br>Idroclorotiazide,<br>Indapamide,<br>Metolazone    | Aumento tossicità midollare  |
| Bevacizumab  | Warfarin,   | Monitorare INR più   |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
|                        | Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran  | frequentemente  |
| Cetuximab              | In associazione con chemioterapia a base di platino, può aumentare la frequenza di leucopenia grave o di neutropenia grave;<br><br>In associazione con fluoropirimidine, la frequenza di ischemia cardiaca, e la frequenza della sindrome mano-piede (eritrodisestesia palmoplantare) sono risultate aumentate | Aumento infezioni<br><br>Aumento infarto, insuff cardiaca congestizia |
| Panitumumab            | non deve essere somministrato in associazione con il regime chemioterapico IFL o con regimi chemioterapici contenenti bevacizumab  | Diarrea grave   |
| Trifluridina tipiracil | cautela quando si utilizzano medicinali che sono substrati per la timidina chinasi umana, quali ad esempio la zidovudina. Tali medicinali, se usati in concomitanza con Lonsurf, possono competere con l'effettore, la trifluridina, per l'attivazione tramite timidina chinasi                                | Riduzione effetto antivirali  |

#### 4 – TUMORE DEL POLMONE

Dott.ssa Silvia Zai, Dott.ssa Elisabetta Ponte

Più del 50% dei casi di carcinoma polmonare è diagnosticato in pazienti di età maggiore di 65 anni e circa un terzo del totale in pazienti ultrasessantenni e di questi circa il 70% vengono diagnosticati

già in fase avanzata/metastatica di malattia. Trattasi spesso di pazienti affetti da BPCO o altre malattie fumo di sigaretta correlati.

Di grande interesse sono i nuovi farmaci non chemioterapici perché privi degli effetti collaterali tipici dei platinoidi che interferiscono con il CYP3A4 o con i substrati della glicoproteina P. La nuova immunoterapia ha come limitazione 'astensione dall'uso della concomitante terapia steroidea, particolarmente importante nei pazienti con BPCO.

| <b>Farmaco oncologico</b> | <b>Farmaco non oncologico</b>                     | <b>Tipo di interazione</b>   | <b>Note</b>  |
|---------------------------|---|--|--|
| <b>bevacizumab</b>        | Warfarin,<br>Apixaban, Rivaroxaban,<br>Dabigatran | Interferenza con le proteine della coagulazione  | Monitorare INR più frequentemente  |
| <b>carboplatino</b>       | diuretici dell'ansa                               | Nefrotossicità<br><br>Ototossicità   | Monitorare clearance creatinina  |
|                           | Warfarin  | Spiazzamento dalle proteine di legame del warfarin e inibizione del suo metabolismo indotti da chemioterapici con aumento del rischio di emorragia | Monitorare INR   |
|                           | Fenitoina   | Diminuzione della concentrazione plasmatica della fenitoina a causa dell'aumento del suo metabolismo   | Interazione moderata , monitorare i livelli plasmatici della fenitoina per adeguamenti posologici. |
| <b>docetaxel</b>          | Ketoconazolo                                      | Ketoconalzo inibisce il CYP3A4 e riduce la clearance del docetaxel del 49%   | Evitare associazione (se non possibile, ridurre la dose  |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  |   |  | del docetaxel del 50%)                  |
| <b>etoposide</b>                             | Warfarin  | Spiazzamento dalle proteine di legame del warfarin e inibizione del suo metabolismo indotti da chemioterapici con aumento del rischio di emorragia | Monitorare INR                          |
| <b>gemcitabina</b>                           | <i>Warfarin</i>   | Spiazzamento dalle proteine di legame del warfarin e inibizione del suo metabolismo indotti da chemioterapici con aumento del rischio di emorragia | <i>monitorare INR</i>                   |
| <b>inibitori TKI<br/>gefitinib/erlotinib</b> | Inibitori di CYP 3A4, ketoconazolo, succo di pompelmo                                   | Aumento delle concentrazioni erlotinib o gefitinib nei pz con genotipo CYP2D6 (lento metabolizzatore)  | Cautela nell'associazione               |
|  | Induttori di CYP 3A4, Desametasone, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, ivermectina | Aumento metabolismo gefitinib, erlotinib e riduzione delle concentrazioni  | Cautela nell'associazione               |
| <b>gefitinib/erlotinib/<br/>afatinib</b>     | Diidropiridina e calcio antagonisti, metoprololo  | Aumento concentrazioni plasmatiche dei calcio antagonisti e del metoprololo  | ridurre dosi farmaci                    |
|  | Alprazolam  | Aumento dei livelli plasmatici dell'alprazolam   | Ridurre dose del farmaco                |
|  | Warfarin  | Aumento della biodisponibilità   | Monitorare INR                          |
|  | Inibitori pompa protonica H2 antagonisti  | Riducono biodisponibilità e concentrazioni plasmatiche degli inibitori TKI   | assumere antiacidi a distanza temporale |
| <b>osimertinib</b>                           | Induttori potenti di CYP3A4   | possono diminuire  |   |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|   |   | l'esposizione di osimertinib.   |  |
|   | Inibitori pompa protonica<br>H2 antagonisti   | Nessuna influenza su inibitori di pompa   |  |
| <b>inibitori di ALK</b><br><b>crizotinib,</b><br><b>alectinib,ceritinib</b> | Inibitori del CYP3A4<br>steroidi, succo pompelmo  | Aumenti dell'esposizione sistemica di crizotinib  | Evitare associazione                               |
|   | Induttori del CYP3A<br>Carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni (iperico perforatum). | Riduzione delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib  | Evitare associazione                               |
|   | Inibitori della pompa protonica, H2 antagonisti o antiacidi.  | Riduzione delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib di entità non significativa                      | aggiustamento di dose non richiesto                |
|   | Substrati della glicoproteina P intestinale<br>(digossina-dabigatran-colchicina- sirolimus )  | Aumento dell'effetto terapeutico e delle reazioni avverse dei substrati della glicoproteina P intestinale | Attenta sorveglianza clinica                       |
|   | Substrati dell'OCT1 (organic cation transporter 1) o dell'OCT2 : Metformina   | Aumento della concentrazione plasmatica dei farmaci.  |  |
|   | bifosfonati   | Aumento rischio osteonecrosi mandibola/mascella   |  |
|   | <b>alectinib</b>  | Substrati di BCRP (breast cancer resistance protein) es. metotrexato                                      | Aumento della concentrazione dei substrati di BCRP |
| <b>nintedanib</b>   | Glicoproteina P:<br>ketoconazolo, rifampicina   | Glicoproteina P (P-gp)<br><br>La co-somministrazione con ketoconazolo, ha aumentato                       |  |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  |   | l'esposizione a nintedanib<br><br>Rifampicina: diminuita esposizione.  |   |
| <b>immunoterapici</b><br><br><b>atezolizumab</b><br><b>nivolumab</b><br><b>pembrolizumab</b> | corticosteroidi   | L'utilizzo di corticosteroidi sistemici e di altri immunosoppressori al basale, prima di iniziare nivolumab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica. Tuttavia, corticosteroidi sistemici ed altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato nivolumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate. | Consentito solo fino a 10 mg di metilprednisone al dì |
| <b>pemetrexed</b>  | FANS e ASA (alti dosaggi es. ibuprofene >1600 mg/die, ASA >1,3 g/die) | Riduce eliminazione del Pemetrexed (aumento eventi avversi)  | Evitare associazione se BCC tra 79 e 45 ml/min        |
|  | FANS emivita lunga ( es. rofecoxib, ripoxicati)                       | Riduce eliminazione del Pemetrexed (aumento eventi avversi)  | Cautela anche se BCC <80 ml/min (nella norma)         |
|  | Warfarin  | aumento del rischio di emorragia   | Monitorare INR  |

## 5 – FARMACI ONCOEMATOLOGICI

Dott. Emanuele Magro

Pur rivestendo epidemiologicamente una componente minoritaria rispetto ad altri tumori, le neoplasie ematologiche rappresentano un segmento non trascurabile dell'oncologia geriatrica, nella quale oltre il 55-60% di tutti i casi di tumori ematologici registrati si colloca.

Leucosi mieloidi e linfoidi (acute e croniche), linfomi (non Hodgkin e di Hodgkin), mielomi e mielodisplasie costituiscono una problematica via via crescente con il crescere dell'età, ponendo nuove sfide terapeutiche fino a poco tempo fa impensabili nella popolazione geriatrica, soprattutto per l'acquisizione di nuovi farmaci e di nuovi schemi di trattamento non più confinati alle fasce più giovani.

Sfide che hanno nella fragilità tipica dell'anziano e nella sua diversa e decrescente capacità metabolica e catabolica una prima sottolineatura, ma che proseguono soprattutto nel potenziale "scontro" con la frequente poli-farmacoterapia in atto nel momento dell'arruolamento terapeutico onco-ematologico.

| FARMACI ONCO-EMATOLOGICI | FARMACI NON ONCOLOGICI  | EFFETTO  | RILEVANZA |
|--------------------------|---|--|-----------|
| <b>Adriamicina</b>       | Cimetidina e Ranitidina (P-450-inibitori) riducono il metabolismo del farmaco.  | Aumentano gli effetti tossici  | Bassa     |
|                          | Rifampicina e barbiturici (induttori di P-450)  | Possono diminuire l'efficacia dell'antraciclinico  | Bassa     |
| <b>Azacitidina</b>       | Nessuna interazione rilevata per assenza di studi in vitro ed in vivo   |  |           |
| <b>Bendamustina</b>      | Nessuna documentazione su studi di interazione in vivo. Inibitori di CYP 1A2 (fluxamina, ciprofloxacina, aciclovir, cimetidina) | Potenziale incremento degli effetti tossici del farmaco  | Bassa     |
| <b>Bortezomib</b>        | (induttori di CYP3A4<br>Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoina, fenobarbital ed Erba di S.Giovanni)                              | Netta riduzione dell'attività di bortezomib. Estrema cautela nell'utilizzo terapeutico congiunto | Alta      |
|                          | Ipoglicemizzanti orali (tutti)  | Iperglicemia e, meno comunemente, ipoglicemia. Richiesto attento monitoraggio                    | Alta      |

|                       |  | dei valori glicemici  |       |
|-----------------------|--|---|-------|
| <b>Bosutinib</b>      | Inibitori del CYP3A (ketoconazolo, voriconazolo, fluconazolo, claritromicina, anti-retrovirali, eritromicina, diltiazem, ciprofloxacina, verapamil, dronedarone) | Aumento delle concentrazioni sieriche di bosutinib di rilevante impatto clinico e tossicologico   | Alta  |
|                       | PPI  | Netto decremento delle concentrazioni di bosutinib. Utilizzare anti-acidi a breve durata d'azione assunti in antifase rispetto a bosutinib                                  | Alta  |
|                       | Substrati di P-gp (digossina, colchicina, tacrolimus e chinidina)  | Bosutinib incrementa le concentrazioni di questi farmaci per effetto competitivo. Consigliato monitoraggio clinico e sierologico nei soggetti a rischio                     | Bassa |
|                       | Amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina, sotalolo, cloroquina, claritromicina, domperidone, aloperidolo, metadone e moxifloxacina                      | Incremento dell'intervallo QT con rischio di innesco aritmico ventricolare. L'utilizzo di bosutinib deve essere attentamente ponderato                                      | Alta  |
| <b>Chlorambucil</b>   | Nessuna interazione nota con farmaci di uso comune   |   |       |
| <b>Ciclofosfamide</b> | Sulfaniluree, allopurinolo, idroclorotiazide   | Potenziato l'effetto ipoglicemizzante e mielosoppressivo se somministrati simultaneamente   | Bassa |
| <b>Dasatinib</b>      | Inibitori di CYP3A4 (ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, anti-retrovirali, succo di pompelmo)  | Aumento delle concentrazioni di dasatinib. Associazione non raccomandata  | Alta  |
|                       | Induttori di CYP3A4 (rifampicina, desametazone, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, erba di S.Giovanni, NOAC)  | Decremento significativo della concentrazione di dasatinib, potenzialmente rilevante. Associazione non consigliata  | Alta  |
|                       | PPI ed anti-H2   | Pesante interferenza sull'assorbimento del dasatinib, con potenziale decremento dell'effetto terapeutico. Consigliati citoprotettori di barriera somministrati almeno 2 ore | Alta  |

|                    |   |  |   |
|--------------------|---|--|---|
|                    | <p>Statine, cisapride, terfenadina, pimozide</p> <p>Substrati di CYP2C8 (es. glitazoni)</p>   | <p>prima o 2 ore dopo l'assunzione di dasatinib</p> <p>Dasatinib incrementa le concentrazioni sieriche di tali molecole, con potenziali effetti tossici (es. rabdomiolisi con le statine). Associazione non consigliata</p> <p>Aumento dell'effetto ipoglicemizzante per effetto competitivo. Cautela nell'utilizzo in corso di dasatinib</p>  | <p>Alta</p> <p>Alta</p>   |
| <b>Fludarabina</b> | Nessuna interazione verificata  |  |   |
| <b>Idrossiurea</b> | Nessuna interazione verificata  |  |   |
| <b>Imatinib</b>    | <p>Inibitori del CYP3A4 (anti retro-virali, antifungini azolici, macrolidi)</p> <p>Induttori di CYP3A4 (desametazone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, erba di S.Giovanni)</p> <p>Benzodiazepina triazoliche, calcio-antagonisti, statine</p> <p>Warfarin</p> <p>NOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban)</p> <p>Metoprololo</p> | <p>Aumento delle concentrazioni di imatinib. Cautela nell'uso in concomitanza</p> <p>Diminuzione significativa delle concentrazioni con ripercussioni terapeutiche importanti. Utilizzo di questi farmaci da evitare</p> <p>Imatinib aumenta le concentrazioni di queste molecole. Cautela nel loro utilizzo.</p> <p>Evitare l'utilizzo di warfarin per l'aumento significativo del rischio emorragico indotto da imatinib. Utilizzare LMWH</p> <p>Possibile potenziamento dell'effetto anti-coagulante dei NOAC, per azione su CYP3A4 e P-gp. Estrema cautela nella loro associazione ed attenta valutazione del profilo rischio-beneficio. Preferire LMWH ove possibile</p> <p>Incremento della concentrazione del beta-bloccante. Cautela nell'utilizzo</p> | <p>Bassa</p> <p>Alta</p> <p>Bassa</p> <p>Alta</p> <p>Alta</p> <p>Alta</p> |

|                     |  |   |       |
|---------------------|--|---|-------|
|                     | Paracetamolo   | con stretto monitoraggio clinico  | Alta  |
|                     | Levo-tiroxina  | Potenziale incremento dell'effetto epato-tossico del paracetamolo quando usato ad alte dosi in concomitanza con imatinib  | Alta  |
|                     |  | Possibile riduzione dell'effetto di levo-tiroxina con meccanismo non determinato. Raccomandata cautela nell'utilizzo del farmaco ed attenta monitorizzazione clinica                                      | Alta  |
| <b>Lenalidomide</b> | Digossina  | Potenziale incremento della concentrazione di digossina, senza apparente impatto clinico in vivo.   | Bassa |
|                     | Statine  | Monitorare digossinemia Aumentato rischio di rabdomiolisi. Monitorare clinica e sierologia nelle prime settimane di trattamento   | Alta  |
| <b>Melphalan</b>    | Nessuna interazione segnalata                          |   |       |
| <b>Methotrexate</b> | PPI, beta-lattamici, ciprofloxacina, sulfonamidi, FANS | Aumentata tossicità del farmaco per ridotta eliminazione renale   | Alta  |
|                     | Teofillina, caffeina                                   | Aumentati livelli di xantine per ridotta clearance. Monitorare livelli sierici di teofillina ed evitare l'assunzione di bevande ad alto contenuto xantinico (caffè, the nero, bibite contenenti caffeina) | Bassa |
|                     | Leflunomide  | Aumento dell'epatotossicità ed aumentato rischio di tossicità ematologica   | Alta  |

|                  |  |  |       |
|------------------|--|--|-------|
|                  | TMP-sulfametossazolo   | Aumenta la tossicità ematologica con rischio di aplasia midollare  | Bassa |
| <b>Nilotinib</b> | Inibitori del CYP3A4 (anti-fungini azolici, claritromicina, eritromicina, anti-retrovirali)                              | Potenziano l'effetto del nilotinib con effetto tossico potenziale, prevalente come prolungamento del QT  | Bassa |
|                  | Induttori di CYP3A4 (fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, ed erba di S.Giovanni)                         | Riduzione significativa della concentrazione sierica di nilotinib. Evitare l'utilizzo di questi farmaci  | Alta  |
|                  | Amiodarone, disopiramide, procainamide, chinidina, sotalolo, cloroquina, macrolidi, metadone e moxifloxacina<br><br>NOAC | Effetto pro-aritmico per prolungamento del QT. Utilizzare questi farmaci con estrema cautela<br><br>Come per tutti gli altri TK-inhibitors   | Alta  |
| <b>Ponatinib</b> | Inibitori di CYP3A (macrolidi, anti-fungini azolici, anti-retrovirali, succo di pompelmo)                                | Incremento significativo delle concentrazioni di ponatinib con potenziali ripercussioni tossiche. Estrema cautela con riduzione dei dosaggi di ponatinib in caso di trattamento concomitante con questi farmaci  | Alta  |
|                  | Induttori di CYP3A (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, erba di S.Giovanni)<br>NOAC                     | Riduzione netta delle concentrazioni plasmatiche di ponatinib, con rischio di mancato o parziale effetto terapeutico. Uso di queste sostanze da evitare<br>Stessa cautela applicata per imatinib, per le stesse interferenze sui sistemi enzimatici citate (CYP3A4 e P-gp) | Alta  |
|                  | digossina, colchicina, pravastatina  | Potenziamento dell'effetto di questi farmaci per inibizione da parte di ponatinib di P-gp e BCRP   | Bassa |

|                                     |   |  |       |
|-------------------------------------|---|--|-------|
| <b>Rituximab</b>                    | Nessuna interazione clinicamente rilevata                             |  |       |
| <b>Talidomide</b>                   | BZD, anti-staminici H1, anti-psicotici, oppioidi, barbiturici, alcool | Potenziamento significativo dell'attività sedativa per effetto sinergico                                       | Alta  |
| <b>Vincristina,<br/>Vinblastina</b> | Ca-antagonisti, Digossina   | Possibile aumento delle concentrazioni di VCR per ridotta clearance, con incremento degli effetti neurotossici | Bassa |
|                                     | Fenitoina   | Riduzione delle concentrazioni della fenitoina con riduzione della soglia convulsiva                           | Alta  |
|                                     | NOAC  | Interferenza su CYP3A4 e P-gp con rischio di potenziamento dell'effetto anti-coagulante dei NOAC               | Bassa |

## BIBLIOGRAFIA

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf)