



VOLUME 1, NUMERO ZERO

Notizie di farmacovigilanza

Si richiamano sinteticamente alcune Note Informative Importanti (NII) diffuse da AIFA tra gennaio 2014 e marzo 2015. Il testo integrale delle Note si può consultare sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione **sicurezza**.

NUOVE RACCOMANDAZIONI PER LA MINIMIZZAZIONE DEI RISCHI CARDIACI DA DOMPERIDONE



EMA ed AIFA hanno diffuso i risultati di una revisione che conferma che esiste un lieve aumento del rischio di eventi avversi cardiaci gravi (prolungamento dell'intervallo QTc, grave aritmia ventricolare), correlati all'uso di **domperidone**. È stato osservato un rischio più alto nei pazienti di età superiore a 60 anni, in quelli che assumono dosi giornaliere superiori a 30 mg e che assumono in concomitanza farmaci che prolungano l'intervallo QT o inibitori del CYP3A4. I prodotti a base di domperidone ora sono **controindicati** nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave, nei pazienti che presentano condizioni mediche in cui gli intervalli di conduzione cardiaca sono alterati o potrebbero esserlo, nei pazienti che presentano patologie cardiache preesistenti (es. insufficienza cardiaca con-

gestizia) e quando sono somministrati con farmaci che prolungano l'intervallo QT o potenti inibitori del CYP3A4

La revisione europea è stata avviata su richiesta dell'Agenzia Belga dei medicinali, alla quale sono pervenute segnalazioni di gravi reazioni avverse cardiache correlate all'uso di domperidone. La rivalutazione ha confermato il rischio di gravi reazioni avverse cardiache correlate all'uso di domperidone (prolungamento dell'intervallo QTc, torsioni di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa), evidenziate anche da studi epidemiologici. Sulla base dei dati disponibili, è stato considerato che l'efficacia di domperidone è stabilita nel sollievo dai sintomi della nausea e del vomito ma non per altre indicazioni. Infine, si è concluso che, per migliorare il rapporto beneficio/rischio, erano necessarie misure di minimizzazione del rischio che includessero la restrizione delle indicazioni, l'uso di dosi più basse, una durata di trattamento più breve e l'aggiunta

di controindicazioni, di avvertenze e di precauzioni. I medicinali a base di domperidone sono soggetti a monitoraggio addizionale e riportano sulle confezioni il simbolo ▼. (AIFA - 6 agosto 2014)



SOMMARIO

Domperidone e rischio cardiaco

Lenograstim e sindrome della perdita capillare

Ofatumumab gravi reazioni dopo infusione

Denosumab e osteonecrosi

Acido zoledronico e osteonecrosi della mascella

Capecitabina: gravi reazioni cutanee

Farmaci anti VEGF e rischi cardiovascolari e renali

Zelboraf e rischi di pancreatite

LENOGRASTIM E RISCHIO DI SINDROME DA PERDITA CAPILLARE

Italfarmaco S.p.A., in accordo con EMA ed AIFA, ha diffuso alcune informazioni sull'associazione fra lenograstim e la "sindrome da perdita capillare" (Capillary Leak Syndrome o CLS). La CLS è stata riportata, nell'ambito della sorveglianza post-marketing. Le segnalazioni erano prevalentemente relative a soggetti con neoplasie maligne in fase avanzata, sepsi, sottoposti a poli-chemioterapie o ad aferesi.

Il meccanismo alla base della CLS resta ignoto.

Nel mondo, sono stati riportati 11 casi di CLS in soggetti trattati con lenograstim tra ottobre 1991 ed ottobre 2013. Di tali segnalazioni, una sola era relativa a un donatore sano sottoposto a mobilizzazione

delle cellule progenitrici del sangue periferico e aferesi. In 7 casi, (incluso il caso del donatore sano), il *dechallenge* è risultato positivo, in presenza di un appropriato trattamento di supporto o della somministrazione di corticosteroidi. Nella maggior parte dei casi, i sintomi di CLS si sono manifestati durante o dopo il primo ciclo di trattamento con lenograstim. In un solo caso i sintomi sono comparsi durante il primo ciclo e sono ricomparsi durante il secondo ciclo (*rechallenge*).

Due casi hanno avuto esito fatale.

La CLS si manifesta con ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione.

Si raccomanda di monitorare con cautela i sintomi di CLS nei pazienti e nei donatori sani che assumono lenograstim.

Nei pazienti che sviluppano CLS, va istituito un appropriato trattamento sintomatico, che può comprendere la necessità di terapia intensiva.

(AIFA - 24 marzo 2014)



ALLERTA SUL RISCHIO DI REAZIONI GRAVI E AD ESITO FATALE DA INFUSIONE DI OFATUMUMAB (ARZERRA®).

GlaxoSmithKline (GSK), in accordo con EMA ed AIFA, ha diffuso una nota informativa importante in seguito ad una reazione da infusione ad esito fatale verificatasi durante la somministrazione della prima dose di ofatumumab in un uomo di 71 anni con leucemia linfocitica cronica (CLL) e

con anamnesi negativa per patologie cardiache.

Nella nota vengono riportate alcune raccomandazioni sulle modalità di somministrazione di ofatumumab in infusione endovenosa e sulle misure da mettere in atto in caso di insorgenza di reazioni gravi da infusione.

(AIFA - 28 luglio 2014)



RACCOMANDAZIONI PER RIDURRE IL RISCHIO DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA/MASCELLA CON XGEVA® (DENOSUMAB)

AIFA, in accordo con EMA ed in collaborazione con Amgen Europe B.V, ha diffuso nuove informazioni e raccomandazioni per minimizzare il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella e di ipocalcemia durante il trattamento con Xgeva®. L'osteonecrosi della mandibola/mascella è un effetto collaterale comune nei pazienti trattati con questo medicinale. Prima dell'inizio del trattamento è raccomandata una visita odontoiatrica

con un'adeguata profilassi dentale. Si sconsiglia di iniziare un trattamento con Xgeva® nei pazienti con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richieda un intervento chirurgico o nei pazienti con esiti di intervento chirurgico del cavo orale.

L'ipocalcemia di grado ≥ 3 è un effetto collaterale comune di Xgeva® e il rischio aumenta con il grado di compromissione renale. Un'ipocalcemia preesistente deve essere corretta

prima dell'inizio della terapia, inoltre, tutti i pazienti trattati devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia. Inoltre, deve essere effettuato un monitoraggio costante dei livelli di calcio.

(AIFA - 8 settembre 2014)



RACCOMANDAZIONI PER RIDURRE IL RISCHIO DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA/MASCELLA CON ACLASTA® (ACIDO ZOLEDRONICO)

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha completato la revisione di Aclasta®, uno dei medicinali a base di acido zoledronico, che hanno un rischio noto di osteonecrosi della mandibola/mascella, concludendo che il rischio di osteonecrosi rimane molto basso. Tuttavia, ha raccomandato alcune misure per minimizzare tale rischio, tra cui un aggiornamento delle informazioni sul prodotto e l'introduzione di un promemoria per il paziente. Il promemoria ricorderà ai pazienti:

• il beneficio del trattamento far-

macologico;

- il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella durante il trattamento con Aclasta®;
- la necessità di evidenziare eventuali problemi dentali ai medici/infermieri, prima di iniziare il trattamento;
- la necessità di mantenere una buona igiene orale durante il trattamento;
- la necessità di informare il proprio dentista del trattamento con Aclasta® e di contattare il medico/dentista in caso di problemi alla bocca o ai denti durante il trattamento.

Le informazioni sul prodotto (es. foglietto illustrativo, sintesi delle caratteristiche del prodotto) dovranno includere anche ulteriori informazioni su come ridurre al minimo questo rischio.

(AIFA - 13 marzo 2015)





NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA DALLE AGENZIE REGOLATORIE E DALLA LETTERATURA



RARE GRAVI REAZIONI CUTANEE CON CAPECITABINA

Le reazioni cutanee associate all'uso di capecitabina includono l'eritrodistesia palmo-plantare (EPP o sindrome mano-piede) e dermatiti che si verificano molto comunemente (> 10% dei pazienti). Rash, alopecia, eritema e secchezza cutanea sono reazioni avverse comuni. Inoltre, sono stati riportati casi di prurito, esfoliazione localizzata, iperpigmentazione cutanea e reazioni di fotosensibilità. Durante il trattamento

con capecitabina sono state riportate anche gravissime reazioni cutanee, fortunatamente rare (2 casi per milione/anno), quali Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN), in alcuni casi con esito fatale: il tasso di mortalità è elevato (20-25%). Se si verifica una grave reazione avversa cutanea è necessario sospendere immediatamente la somministrazione di capecitabina ed instaurare il trattamento appropriato presso strutture specializzate.

In Gran Bretagna, tra il 2002 e dicembre 2013, sono stati segnalati 20 casi di SJS o TEN possibilmente associati a capecitabina; in 7 casi oltre alla capecitabina erano stati assunti altri farmaci potenzialmente correlabili a queste gravi reazioni.

[www.mhra.gov.uk/
Safetyinformation](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation)



REAZIONI AVVERSE CARDIOVASCOLARI E RENALI FREQUENTI

DA FARMACI ANTI-VEGF

In Francia diversi servizi di oncologia di ospedali di Parigi e dell'Istituto Gustave Roussy hanno condotto uno studio di coorte su 439 pazienti, trattati per un cancro metastatico, per studiare le reazioni avverse cardiache e renali di *bevacizumab* (Avastin®), *aflibercept* (Zaltrap®), *sunitinib* (Sutent®), *sorafenib* (Nexavar®), *pazopanib* (Votrient®) ed altri farmaci anti-VEGF o angiogenici. Nello studio 178 pazienti (41%) hanno manifestato ipertensione, 87 (18%) proteinuria, 22

(5%) insufficienza renale, 10 (2,3%) insufficienza cardiaca. 16 pazienti (3,7%) hanno avuto un evento tromboembolico venoso e 9 (2%) un evento tromboembolico arterioso. I pazienti ipertesi sembrerebbero quelli più a rischio di aggravamento dell'ipertensione e di sviluppare insufficienza renale. Questo studio conferma che le reazioni avverse cardiovascolari e renali degli anti-VEGF sono frequenti, per cui pre-

gresse patologie cardiovascolari e renali sono da tenere in conto nella scelta e nella valutazione del rapporto rischio/beneficio di un farmaco angiogenico, anche per quanto riguarda le modalità di monitoraggio clinico della terapia.

[\(Rousseau B et coll. "Clinical characteristics associated with cardiovascular toxicity of antiangiogenic agents in oncology" 35^{es} journées de pharmacovigilance, Poitiers: 22-24 avril 2014\)](#)

RISCHIO DI PANCREATITE CON ZELBORAF® (VEMURAFENIB)

L'Autorità sanitaria canadese ha aggiornato la scheda tecnica del medicinale Zelboraf® (vemurafenib) inserendo un'avvertenza relativa al rischio di insorgenza di pancreatite. Zelboraf® è utilizzato negli adulti per il trattamento di uno specifico cancro della pelle (melanoma con una mutazione in uno specifico gene). L'Autorità canadese ha completato una revisione della sicurezza del medicinale, nella quale sono stati valutati segnalazioni di pancreatiti correlate al farmaco registrate in Canada, case reports internazionali

e altri dati. Queste reazioni avverse generalmente si verificano nelle prime due settimane di trattamento con Zelboraf®. Nei pazienti in terapia con Zelboraf® che manifestino un dolore addominale inspiegabile dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di pancreatite, condizione potenzialmente grave che richiede una particolare attenzione medica. Dopo un episodio di pancreatite, i pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati se riprendono la terapia con Zelboraf® e dovrebbe essere considerata

una modifica del dosaggio del farmaco.

[*Skin-cancer drug Zelboraf (vemurafenib): new warning on the risk of pancreatitis*
23/02/2015

[http://healthy Canad ians.gc.ca](http://healthy Canadians.gc.ca)]



Si ricorda l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni d'impiego.

Tutte le informazioni segnalate sono consultabili nella versione integrale sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it).

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaco devono essere inviate, utilizzando l'apposito modulo, al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL/AO/AOU di competenza del segnalatore.

I riferimenti dei responsabili di farmacovigilanza delle ASR della Regione Piemonte sono reperibili al seguente link <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/farmacovigilanza>

Notizie di Farmacovigilanza/Speciale Oncologia a cura di
Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza ASL TO 2
(Dott.sse Eleonora Marrazzo, Elisabetta Geninatti)

Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Gruppo Colon Retto
(Dott.ssa Patrizia Racca, Dott. Alex Luca Gerbino)

CASO CLINICO: Uomo di 64 anni affetto da carcinoma del colon in stadio IV per secondarietà polmonari. Precedenti trattamenti con fluorofolati ed oxaliplatino (in adiuvante dopo l'intervento emicolectomia) e fluorofolati ed irinotecan (I linea alla recidiva polmonare, seguito da intervento di metastasectomia). A seguito di un'ulteriore progressione epatica avviata chemioterapia di II linea nuovamente con fluorofolati ed oxaliplatino secondo schema FOLFOX6: eseguiti 4 cicli, seguiti da intervento di resezione epatica. Alla ripresa della terapia, in occasione del secondo ciclo post-chirurgia epatica, appena dopo aver iniziato l'infusione e.v. di oxaliplatino, comparsa di reazione avversa, verosimilmente su base allergica, caratterizzata da ipotensione marcata, dispnea con desaturazione, obnubilamento; ripristino dei parametri vitali e miglioramento soggettivo dopo terapia steroidea ad alte dosi ed antistaminico e.v. L'anestesista chiamato in consulenza non ha ritenuto opportuno prendere ulteriori provvedimenti, visto il progressivo miglioramento della sintomatologia; il paziente è stato trattenuto in ospedale per 24 ore a scopo cautelativo.

Il caso clinico in oggetto è stato segnalato come evento avverso al servizio di Farmacovigilanza dell'ASLTO2 e quindi inserito nella casistica della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) AIFA.

La specialità medicinale Eloxatin® ha perso la copertura brevettuale nel 2009, data dalla quale sono in commercio medicinali equivalenti a base di oxaliplatino. Purtroppo, il data base della RNF non permette di separare con sicurezza le reazioni correlate al medicinale *brand* da quelle correlate agli equivalenti: infatti, se il segnalatore non riporta il nome commerciale comprensivo dell'azienda produttrice, il sistema attribuisce l'evento avverso al solo principio attivo. Nel periodo 01.01.2010 – 31.12.2014 sono state riportate nella RNF 2.465 segnalazioni di sospette reazioni avverse da oxaliplatino, delle quali 559 sicuramente attribuibili ad Eloxatin® (23 %).



L'ipersensibilità su base allergica all'oxaliplatino, così come per il carboplatino, è frequente e può risultare anche particolarmente grave. Secondo uno studio, condotto su 247 soggetti trattati con oxaliplatino in cinque anni, nell'11,7% dei casi è comparsa un'ipersensibilità al farmaco, particolarmente grave (grado 3/4 CTC) nell'1,6%; in questa casistica, l'età giovane (54.9 +/- 12,5 anni), il sesso femminile e la precedente esposizione all'oxaliplatino, risultano significativamente associati ad un maggior rischio d'ipersensibilità. Visto il sempre maggior utilizzo e riutilizzo di questo farmaco, anche in schemi di salvataggio, gli autori concludono per la necessità di un'attenta vigilanza in corso di trattamento, specie in queste categorie di pazienti (Kim et al., *Oncology* 2009; 76(4):231-8). Al momento non sono ancora chiari i meccanismi responsabili e non esistono indicazioni precise circa la prevenzione ed il trattamento delle reazioni da ipersensibilità all'oxaliplatino. Dall'analisi della propria casistica, alcuni autori hanno evidenziato due tipi di reazione: quelle più gravi che compaiono immediatamente, in corso di terapia, mentre quelle più lievi insorgono nelle ore o giorni successivi, facendo ipotizzare meccanismi fisio-patologici diversi (Seki, *Int J Med Sci* 2011; 8(3):210-5). Sulla base di precedenti esperienze con gli altri analoghi platinoidi, la riduzione della velocità d'infusione, l'utilizzo di steroidi ed antistaminici o l'impiego di schemi di desensibilizzazione sono stati proposti da alcuni autori (ovviamente solo per la profilassi in caso di precedenti reazioni lievi/ritardate), ma con dati ottenuti da singoli casi o piccole coorti (Saif, *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(5): 687-94). In caso di reazioni gravi/precoci è consigliata la sospensione definitiva del trattamento.

Per approfondire:

Joerger M: Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:x313-9.

Makrilia N et al: Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010.

Alex Luca Gerbino—Oncologia Osp. Cottolengo Torino
alex.gerbino@ospedalecottolengo.it