

Notizie di farmacovigilanza

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Si riporta la sintesi delle Note Informative Importanti (NII) pubblicate da AIFA tra novembre 2015 e febbraio 2016. Il testo integrale delle stesse si può consultare sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione sicurezza.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU THALIDOMIDE CELGENE (10 novembre 2015)

La Celgene, in accordo EMA ed AIFA, ha diffuso una nuova importante raccomandazione riguardo alla riduzione della dose iniziale di talidomide associato a melfalan e prednisone (MPT) nei pazienti con mieloma multiplo non trattato, di età ≥ 65 anni o non idonei a chemioterapia a dosi elevate. Per i pazienti di età > 75 anni è ora raccomandata una dose iniziale di 100 mg/die di talidomide. Quando si utilizza melfalan associato a talidomide, nei pazienti di età > 75 anni si deve iniziare con una dose ridotta. Il profilo delle reazioni avverse segnalate in pazienti di età > 75 anni trattati con talidomide al dosaggio di 100 mg/die è risultato essere simile al profilo di quelle osservate in pazienti di età ≤ 75 anni trattati con talidomide alla dose di 200 mg/die. Tuttavia, i pazienti di età > 75 anni sono potenzialmente a rischio di una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi.

SOMMARIO

Talidomide nei pazienti anziani

Restrizioni di utilizzo per Tarceva®

Tachosil® e rischio di ostruzione intestinale

Oppioidi: se ne sa troppo poco

Piante e farmaci: amici, nemici o alleati nel cancro?

Caso clinico



TARCEVA® (erlotinib): RESTRIZIONI DI UTILIZZO (14 gennaio 2016)

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ha comunicato un'importante modifica delle informazioni di prescrizione di Tarceva® (erlotinib). Sulla base dei risultati dello studio IUNO, il medicinale Tarceva® **non è più indicato** per il trattamento di mantenimento dopo una prima linea di chemioterapia dei pazienti senza mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Questo studio, infatti, ha evidenziato che il rapporto rischio/beneficio per l'utilizzo di Tarceva® in mantenimento dopo 4 cicli di chemioterapia a base di platino, non è più favorevole per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. L'indicazione per il trattamento in prima linea di mantenimento è stata rivista e sostituita con la seguente: *"Tarceva® è indicato anche come trattamento di mantenimento (switch maintenance) in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia"*.

RACCOMANDAZIONI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI OSTRUZIONE INTESTINALE CON TACHOSIL® (1 febbraio 2016)

Takeda, in accordo con EMA ed AIFA, ha diffuso una nota informativa sul rischio di formazione di aderenze a livello dei tessuti gastrointestinali, tali da portare all'ostruzione intestinale, associato all'uso di TachoSil® (fibrinogeno umano e trombina umana). Durante l'utilizzo di TachoSil® nella chirurgia addominale, eseguita in prossimità dell'intestino, sono stati riportati casi di aderenze dei tessuti gastrointestinali, che hanno causato ostruzione gastrointestinale. Per ridurre questo rischio, sono state introdotte nuove raccomandazioni d'uso. TachoSil® è un medicinale contenente fibrinogeno umano e trombina umana, applicati su una spugna di collagene; è sta-

to autorizzato nell'UE nel 2004 ed è indicato negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi e promuovere la cicatrizzazione dei tessuti, nonché per fornire supporto alle suture in chirurgia vascolare qualora le tecniche standard non siano sufficienti. Su richiesta di EMA, la Takeda ha valutato tutte le segnalazioni di ostruzione intestinale associate all'utilizzo di TachoSil® arrivando alla conclusione che esiste una plausibile relazione causale tra l'applicazione del farmaco e le aderenze gastrointestinali ostruttive. Data la forte affinità del collagene con il sangue, TachoSil® potrebbe aderire ai tessuti adiacenti se ricoperti di sangue, qualora la sede chirurgica non venga adeguatamente preparata e/o ripulita del sangue residuo, o qualora il farmaco venga applicato in maniera impropria.



NOTIZIE DALLE AGENZIE REGOLATORIE E DALLA LETTERATURA

Library
News



FOCUS



SI SA TROPPO POCO SUGLI OPPIOIDI (22 novembre 2015)

Oosten AW, Oldenmenger WH, et al. A systematic review of prospective studies reporting adverse events of commonly used opioids for cancer-related pain: a call for the use of standardized outcome measures. J Pain 2015;16:935-46.

e-mail ricercatore: a.oosten@erasmusmc.nl

Una revisione sistematica condotta dagli oncologi medici dell'Università di Utrecht riconosce l'utilità degli oppioidi nel controllo del dolore oncologico, ma segnala che attualmente mancano dati sulla tollerabilità dei singoli farmaci. I criteri usati nella revisione, per la selezione della letteratura pertinente, includevano tutti gli studi prospettici che riportassero il profilo di sicurezza sull'impiego di morfina (13), oxycodone (9), fentanil (6), metadone (3) e idromorfone (nessuno studio disponibile) in pazienti con cancro trattati per la prima volta con un oppioide

e che specificassero la frequenza dei singoli eventi avversi. Sono stati individuati 25 studi riferiti a 31 coorti differenti e molto disomogenei, soprattutto per quanto riguardava modalità di analisi e rappresentazione dei dati, ma anche posologia e durata del trattamento; tutte caratteristiche metodologiche che possono aver influenzato in misura significativa le stime.

La variabilità degli eventi avversi segnalata è, infatti, amplissima (nausea da 3 a 85%, vomito da 4 a 50%, stipsi da 5 a 97%, son-

nolenza da 3 a 88%, secchezza delle fauci da 1 a 94%).

Poiché le informazioni fornite dalla revisione sono troppo imprecise, è necessario condurre studi mirati sugli eventi avversi dei singoli farmaci per poter effettuare una scelta appropriata dell'oppioide più indicato per il singolo paziente.



PIANTE E FARMACI: AMICI, NEMICI O ALLEATI NEL CANCRO?

Focus Farmacovigilanza novembre – dicembre 2015

a cura di Anita Conforti¹, Alfredo Vannacci²

¹ Centro FV Veneto, ² Università degli Studi di Firenze



Il tema delle interazioni tra farmaci oncologici e prodotti naturali è stato recentemente al centro di due incontri con i pazienti oncologici ambulatoriali nell'ambito del Progetto Convivio presso l'Unità di Oncologia dell'Azienda Ospedaliera di Verona e di un evento su alimentazione e cancro tenutosi all'EXPO nel mese di settembre 2015.

Nel caso del Progetto Convivio, erano stati i pazienti a chiedere un approfondimento sull'argomento "erbe e farmaci". L'analisi della letteratura ha evidenziato che si tratta di una questione rilevante. Da uno studio pubblicato nel 2011, basato su una raccolta di quasi 300 questionari in Piemonte, emerge che 1 paziente oncologico su 3 usa erbe (in particolare aloe), e 1 su 5 usa supplementi a base di vitamine¹. Un'altra ricerca italiana condotta su pazienti con leucemia linfocitica cronica rive-

la che il 65% dei pazienti ricorre a medicine complementari e tè verde e aloe sono i rimedi più usati². A parte la dimensione del problema, colpisce il fatto, comune alle due indagini, che solo pochi pazienti parlino di

questo con l'oncologo, in parte perché l'oncologo non chiede, ma anche perché temono di essere scoraggiati nell'uso di erbe. Una distinzione fondamentale va fatta tra l'uso delle erbe come antitumorali oppure come integrazione alle cure, anche se non è sempre facile tracciare una linea di confine, dato che prevale il pensiero *"tanto male non fa"* e c'è sempre la speranza di un effetto *"miracoloso"*. Speranza alimentata da articoli su giornali dai titoli ad effetto e fuorvianti, che presentano le piante come possibili rimedi contro i tumori, alla luce di dati derivanti da ricerche sperimentali sulla potenziale attività su linee cellulari tumorali. Grazie all'enorme amplificatore dei *social network* e attraverso il passaparola nascono, quindi, le domande dei pazienti.

Ma lo zenzero o la curcuma o i più tradizionali aglio e cipolla

sono efficaci contro i tumori?

No, non sono efficaci.

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dello zenzero nella prevenzione di nausea e vomito (post operatorio, da chemioterapia, da farmaci anti HIV, in gravidanza) ed è in corso in Italia uno studio randomizzato, in doppio cieco, su 250 pazienti in terapia con cisplatino coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano³ in cui viene utilizzato un estratto di zenzero vs placebo. Altri studi hanno mostrato che la curcuma, nota per le sue proprietà antinfiammatorie ed analgesiche, utilizzata nella medicina tradizionale cinese e ayurvedica, può ridurre gli effetti collaterali dei chemioterapici, (in particolare quelli gastrointestinali) e migliorare la qualità di vita⁴. Altre prove preliminari da studi caso-controllo indicano che l'assunzione di elevate quantità di aglio e cipolla potrebbero ridurre il rischio di tumore allo stomaco, secondo una metanalisi pubblicata nel 2015 da epidemiologi dell'Istituto Mario Negri di Milano⁵. Si può, quindi, ad oggi affermare che piante e farmaci possono essere amici o alleati, ma attenzione: **non tutto ciò che è naturale è innocuo!**

Vi sono specie di piante tossiche, nell'ambito della stessa specie possono esistere alcuni generi tossici e nella stessa pianta possono essere tossiche alcune parti e altre no. Della borragine, per esempio, si possono usare i semi ed estrarne l'olio, mentre nelle foglie e nei fiori sono contenuti alcaloidi epatotossici, così come nelle foglie dei pomodori.

Le erbe possono interferire con l'azione dei farmaci che il paziente sta assumendo?

Questo è un capitolo in gran parte sconosciuto, anche se oggi sappiamo che alcune erbe possono aumentare o diminuire l'assorbimento e il processo di trasformazione di farmaci nel nostro organismo.

Per esempio, prodotti di uso assai comune come iperico e ginkgo sono degli induttori di alcuni isoenzimi della famiglia

dei citocromi e possono aumentare il metabolismo di farmaci antitumorali, diminuendone l'efficacia; mentre pompelmo e aglio sono inibitori dei citocromi e potrebbero avere conseguenze opposte.

Tutte ricerche in vitro, ma quali di queste si traducono in interazioni clinicamente rilevanti una volta assunte?

Finora ci sono poche informazioni, ma ciò non significa che il problema sia poco rilevante, quanto che è sicuramente poco studiato. Riguardo ai farmaci oncologici, alcuni dati *in vitro* e osservazioni cliniche vanno nella stessa direzione, come l'induzione del CYP3A4 da parte dell'iperico e la corrispondente diminuzione dei livelli ematici di irinotecan ed etoposide; in altri casi il dato *in vitro* non si traduce in un'evidenza clinica⁶. Dal momento che siamo solo

all'inizio della comprensione delle interazioni tra farmaci oncologici e preparati a base di piante, una chiara e "coraggiosa" comunicazione tra il paziente e il medico è indispensabile, sia per ottenere nuove informazioni, ma soprattutto per evitare rischi o danni.

Bibliografia

1. Qual Life Res 2011;20:683-90. CDI
2. Leukemia Lymphoma 2014;55:841-7
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01887314?term=ginger+Italy&rank=1>
4. Phytother Res 2014;28:1461-7. CDI
5. Mol Nutr Food Res 2015;59:171-9. CDI
6. Cancer Treat Rev 2013;39:773-83. CDI

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 Note Informative Importanti 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>

SORAFENIB: UNA COPPIA DI REAZIONI AVVERSE

Caso clinico tratto da Focus Farmacovigilanza 2015;89(8):7

Edoardo Mampreso¹, Domenico Marchese², Verena Niederwanger³, Umberto Gallo⁴, Anna Maria Grion⁴

¹ UO Neurologia Ospedale di Piove di Sacco - ULSS 16

² UO Cardiologia Ospedale S. Antonio - ULSS 16

³ Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

⁴ SC Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS 16

Uomo di 58 anni, sottoposto nel 2006 a nefrectomia sx seguita da chemio e radioterapia per carcinoma metastatico del rene con temporanea regressione delle lesioni. Non precedenti cardiovascolari. Nel 2013, a seguito di una progressione della patologia neoplastica, viene avviata terapia con sorafenib (200 mg bid). Fino a quel momento il paziente non aveva mai sofferto di disturbi cardiovascolari. Nell'aprile 2014 accesso in DEA per insorgenza di dolore epigastrico a riposo irradiato al torace e al braccio sinistro concomitante a valori pressori elevati; all'ECG riscontro di un'onda T negativa in D1-aVL e V6 ed incremento della troponina (valore max: 26,6 µg/l). Una successiva coronarografia rileva una coronaropatia monovasale della discendente anteriore, trattata con angioplastica e impianto di uno stent medicato. Su consiglio dell'oncologo viene sospesa la terapia con sorafenib. A qualche ora dall'intervento, il paziente lamenta



cefalea ingravescente con disturbo del visus; una prima valutazione neurologica suggerisce la comparsa di una possibile cecità corticale per cui viene eseguita una TC cerebrale diretta che risulta negativa, ma per un peggioramento del quadro neurologico con afasia, deficit dell'attenzione e della comprensione di ordini semplici, il paziente viene sottoposto a RM cerebrale che evidenzia la presenza di minute lesioni iperintense in regione cerebellare bilateralmente ed in regione corticale frontale sinistra. Nelle successive 48 ore si assiste ad un progressivo e rapido miglioramento con scomparsa della cefalea e recupero del linguaggio. L'obiettività ritorna normale dopo circa 5

giorni e, a distanza di 15 giorni, una risonanza cerebrale di controllo rileva la completa scomparsa delle lesioni precedentemente segnalate. La diagnosi alla dimissione è di sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST in coronaropatia critica monovasale e leucoencefalopatia reversibile delle regioni posteriori, possibilmente correlata a un effetto avverso del sorafenib.

Il sorafenib è un agente antitumorale registrato in Italia per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali avanzato. L'azione antiproliferativa sulle cellule neoplastiche si esplica attraverso l'inibizione di numerose protein-chinasi intracellulari (per esempio Raf-chinasi). Il farmaco, inoltre, ha un'attività antiangiogenica che si manifesta attraverso l'inibizione di protein-chinasi associate a recettori di membrana, come per esempio il VEGF-R (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*). Gli effetti avversi riportati più spesso con sorafenib sono le reazioni cutanee (rash e secchezza della cute) e quelle gastrointestinali (nausea e diarrea)¹. Meno note sono altre importanti reazioni avverse correlate all'inibizione dell'angiogenesi, quali la tossicità cardiovascolare (es. infarto e scompenso cardiaco) e cerebrale (es. leucoencefalopatia posteriore reversibile).

Tali reazioni sono riportate nel RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto, ex scheda tecnica) e classificate come “non comuni” (frequenza $<1/1.000$). L’eziologia del danno cardiaco indotto da sorafenib è di natura multifattoriale. L’inibizione del VEGF-R, infatti, può determinare la comparsa di ipertensione e un aumento dell’aggregazione piastrinica. Inoltre, altre indagini suggeriscono una possibile tossicità diretta di sorafenib sui cardiomiociti, con conseguente alterazione dei processi di rimodellamento cardiaco. Una revisione indipendente di due studi, condotta dall’FDA, indica che l’incidenza di ischemia o di infarto miocardico si manifesta in circa il 2,9% dei pazienti trattati con sorafenib². La leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*) è una sindrome clinica e neuroradiologica descritta per la prima volta nel 1996 da J. Hinchey, che si manifesta con cefalea, alterazione dello stato mentale, cecità corticale ed altri disturbi visivi. Tale sindrome è stata associata all’impiego di farmaci ad azione citotossica sull’endotelio vascolare tra i quali: immunosoppressori, chemioterapici e, più recentemente, farmaci della “terapia target” che inibiscono il VEGF-R (**sorafenib, sunitinib, bevacizumab**). La presenza di ipertensione è, inoltre, un fattore di rischio predisponente alla comparsa di leucoencefalopatia posteriore reversibile³. Nella letteratura internazionale la leucoencefalopatia posteriore reversibile associata all’uso di sorafenib è limitata a pochi case report^{4,5}.

La peculiarità del caso clinico descritto è la rapida successione temporale di due gravi reazioni avverse avvenute nel medesimo paziente, evenienza mai descritta ad oggi per sorafenib. Infatti, il calcolo del nesso di causalità effettuato attraverso l’algoritmo di Naranjo indica un’elevata probabilità nell’attribuire al farmaco la comparsa dei due eventi. È, inoltre, interessante sottolineare che, nonostante la dichiarata selettività del sorafenib (classificato nelle cosiddette “terapie-target”), le reazioni manifestate dal paziente sono da imputare alla diffusa inibizione di protein-chinasi, comprese quelle non direttamente coinvolte nell’attività antitumorale.

I medici dovrebbero essere adeguatamente informati della correlazione tra il sorafenib e la comparsa di eventi cardiocerebrovascolari, in modo da riconsiderare, in una prospettiva di rischio-beneficio, l’opportunità o meno di proseguire la terapia.

Bibliografia

1. N Engl J Med 2008;359:378-90. CDI
2. Clin Cancer Res 2006;12:7271-8
3. Curr Oncol Rep 2008;10:86-91
4. J Clin Onc 2006;24:48. CDI
5. Med Oncol 2010;27:1436-7. CDI NS





Notizie di Farmacovigilanza - Speciale Oncologia

a cura di

Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO 2

(Dott.ssa Eleonora Marrazzo - Dott.ssa Elisabetta Geninatti)

Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Gruppo Colon Retto

(Dott.ssa Patrizia Racca - Dott. Alex Luca Gerbino)