

FLASH di farmacoterapia

Flash di farmacoterapia è una rubrica gestita sotto la responsabilità del Centro regionale di farmacovigilanza della Clinica di farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), EOC. L'informazione è indipendente dall'industria e mirata a migliorare le conoscenze sull'utilizzo di farmaci nella pratica quotidiana.

Aggiornamenti sulla sicurezza dei farmaci

R. Bertoli, L. Müller, A. Ceschi

Controindicazione per l'utilizzo concomitante di inibitori forti del CYP2C8 (come gemfibrozil) e selexipag (Upravi®)

Selexipag è un agonista selettivo del recettore della prostaciclina, indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti con classe funzionale NYHA III/IV.

A luglio 2017 l'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici Swissmedic ha informato in merito a nuove controindicazioni per pazienti in trattamento con selexipag.

Selexipag e il suo metabolita attivo, principale responsabile dell'effetto farmacodinamico, sono soggetti a metabolismo da parte del citocromo epatico CYP2C8. È stato osservato che un trattamento concomitante con gemfibrozil, un inibitore forte del CYP2C8, ha determinato un aumento del doppio della concentrazione plasmatica di selexipag e di 11 volte del metabolita attivo, con conseguente incremento del numero e dell'intensità delle reazioni avverse. L'uso concomitante di selexipag con inibitori forti del CYP2C8 quale gemfibrozil (Gevilon®) è pertanto formalmente controindicato. L'effetto degli inibitori moderati del CYP2C8 quali clopidogrel (Plavix®) e co-trimoxazolo (Bactrim®) su selexipag non è stato per contro studiato; in assenza di dati specifici si dovrebbe considerare un adattamento del dosaggio di selexipag e prestare inoltre attenzione ad eventuali sintomi da sovradosaggio quali mal di testa, nausea e vomito.

Qualora si dovesse iniziare un nuovo trattamento in un paziente in terapia con selexipag, si raccomanda di valutare le possibili interazioni. In caso di dubbio, l'Istituto di scienze farmacologiche della Svizzera italiana è volentieri a disposizione per consulenze specifiche.

Rischio di reazioni di ipersensibilità severe, inclusa la sindrome di DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), con minociclina (Minocin® Acne, Minac®)

La minociclina è una tetraciclina usata per il trattamento sistemico dell'acne vulgaris.

Recentemente Swissmedic ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari in merito ad importanti informazioni di sicurezza relative a minociclina, a seguito del riscontro in Svizzera di un caso fatale di sindrome di DRESS in una giovane paziente in correlazione al trattamento con questo farmaco.

La minociclina può infatti causare diverse reazioni di ipersensibilità, alcune delle quali potenzialmente fatali, come la sindrome di DRESS. Tale sindrome è caratterizzata da esantema cutaneo, eosinofilia e sintomi sistemici (per es. renali e epatici) e si manifesta generalmente da 2-3 settimane a 3 mesi dall'inizio del trattamento. È pertanto opportuno identificare precocemente segnali precursori di una sindrome di DRESS (quali febbre o eruzioni cutanee) e procedere con controlli regolari della formula sanguigna, della funzione renale ed epatica. A livello internazionale, dall'introduzione in commercio del farmaco nel 1970 sono stati registrati 127 casi di sindrome di DRESS, 19 dei quali con esito letale. In Svizzera su circa 235'000 pazienti trattati nell'arco di 10 anni, è stato registrato un unico caso fatale.

Valutazione sierologie epatite B prima dell'inizio di un trattamento con Imnovid® (pomalidomide)

Pomalidomide è un derivato della talidomide e possiede proprietà immunomodulanti e antiangiogeniche. In associazione con dexametasone, è indicato nel trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie comprendenti sia lenalidomide che bortezomib e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

A seguito di un trattamento con pomalidomide associato a dexametasone, sono stati segnalati casi di riattivazione di epatite B, alcuni dei quali con progressione fino a insufficienza epatica acuta. Si tratta di casi rari (meno di 1/1000 pazienti) che tipicamente insorgono in una fase precoce della terapia, nella maggior parte dei casi durante il primo ciclo di trattamento.

I pazienti trattati con pomalidomide tipicamente presentano altri fattori di rischio che possono concorrere alla riattivazione virale, tra cui età avanzata, il concomitante e progressivo mieloma multiplo e le precedenti terapie con vari immunosoppressori. Tuttavia, l'effetto immunosoppressivo di pomalidomide in associazione a dexametasone può aumentare ulteriormente il rischio di riattivazione virale in questi pazienti.

Prima di iniziare un trattamento con pomalidomide è dunque necessario determinare lo stato sierologico per l'epatite B e in pazienti risultati positivi si raccomanda prudenza e un attento monitoraggio, in particolare nella fase iniziale della terapia.

Rivaroxaban (Xarelto®): agranulocitosi e sindrome di Stevens-Johnson (SJS)

Rivaroxaban è un anticoagulante orale diretto, usato nella prevenzione di trombosi venosa profonda (TVP)/embolia polmonare (EP) a seguito di interventi ortopedici maggiori degli arti inferiori, trattamento di TVP/EP, prevenzione di recidive di TVP/EP e nella prevenzione di ictus e di embolie sistemiche in presenza di una fibrillazione atriale non valvolare.

Durante gli studi clinici, in cui sono stati arruolati più di 40'000 pazienti che hanno ricevuto rivaroxaban, non sono stati segnalati casi di SJS o di agranulocitosi. Per contro, durante la fase post-marketing, sono stati segnalati casi di SJS e di agranulocitosi in pazienti in trattamento con rivaroxaban. L'incidenza effettiva è sconosciuta ma si tratta verosimilmente di reazioni avverse molto rare (stima di 0.04 per 10'000 anni-paziente per SJS e 0.03 per 10'000 anni-paziente per agranulocitosi). Trattandosi di patologie gravi è opportuno considerarle in pazienti che presentano un quadro clinico compatibile.

Informazione concernente casi di reazioni avverse cutanee severe, anche letali, con pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che potenzia le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, legandosi al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e bloccando la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2.

Pembrolizumab è indicato in monoterapia per il trattamento negli adulti, in condizioni specifiche, del melanoma avanzato, del carcinoma polmonare non a piccole cellule, del linfoma di Hodgkin classico e del carcinoma uroteliale.

A livello internazionale sono stati riportati 8 casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) (6 osservati durante gli studi clinici e 2 nella fase post-marketing) e 2 casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) (entrambi osservati durante la fase post-marketing). Un caso di SJS e uno di TEN hanno avuto esito letale.

Si stima che circa 11'000 pazienti siano stati trattati con pembrolizumab durante gli studi clinici e circa 27'000 dopo l'immissione del farmaco sul mercato. In caso di segni o sintomi di SJS o TEN, pembrolizumab deve essere sospeso e il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se la SJS o la TEN è confermata, pembrolizumab deve essere interrotto in maniera definitiva.

Voriconazolo (Vfend®, Voriconazol Pfizer®, Voriconazol Mepha®, Voriconazol Sandoz®) e rischio di carcinoma squamocellulare

Voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro.

L'utilizzo di questo antimicotico è stato associato a un rischio elevato di carcinoma squamocellulare. Da uno studio osservazionale è stato constatato in particolare un forte aumento del rischio nei pazienti trapiantati (ad es. trapianto polmonare e di cellule staminali) in terapia immunosoppressiva. Il rischio aumenta inoltre in relazione al dosaggio e alla durata della terapia. In questo contesto, la fototossicità del voriconazolo gioca un ruolo cruciale. Per questo le misure di prevenzione in materia di protezione dagli UV e prevenzione delle reazioni fototossiche menzionate nell'informazione del prodotto devono imperativamente essere rispettate, tra cui ricordare ai pazienti di proteggersi completamente dalla luce solare ed evitare di esporsi ai raggi UV artificiali. È inoltre importante proteggere le aree cutanee esposte al sole con un abbigliamento adeguato e utilizzare una crema solare con un fattore di protezione (SPF) elevato, poiché la sensibilità della pelle ai raggi UV potrebbe essere aumentata. La pelle deve essere regolarmente controllata, soprattutto in pazienti trapiantati e immunosoppressi così come ai primi segni di fototossicità. In caso di fototossicità, ma anche in caso di manifestazioni di cheratosi actinica o sospetto di un carcinoma squamocellulare, bisogna considerare un'eventuale interruzione del trattamento con voriconazolo a favore di un altro antimicotico ed indirizzare il paziente ad un dermatologo. Queste misure precauzionali sono particolarmente importanti nei bambini e negli adolescenti.

Ricordiamo infine l'importanza di segnalare casi di sospette reazioni avverse al Centro regionale di farmacovigilanza della Clinica di farmacologia e tossicologia clinica dell'Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI) (farmacovigilanza.eoc@eoc.ch, 091/811.67.50 oppure 091/811.65.58).

Autori:

Raffaella Bertoli, Msc pharm
Laura Müller, MSc pharm
PD Dr. med. Alessandro Ceschi, FEAPCCT *

Centro regionale di farmacovigilanza, Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Ospedale Regionale di Lugano, Via Tesserete 46, 6900 Lugano

* e Dipartimento di farmacologia e tossicologia clinica, Ospedale Universitario di Zurigo Rämistrasse 100, 8091 Zürich