



ASL VC



FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 2, Marzo 2020.



Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e COVID-19.

L'Agenzia Europea per i Medicinale (EMA) è venuta a conoscenza di segnalazioni che sollevano dubbi sul fatto che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene, potrebbe peggiorare la malattia da coronavirus (COVID-19).

Attualmente non vi sono prove scientifiche che stabiliscano una correlazione tra l'ibuprofene e il peggioramento del decorso della malattia da COVID-19. L'EMA sta monitorando attentamente la situazione e valuterà tutte le nuove informazioni che saranno disponibili su questo problema nel contesto della pandemia.

Nel maggio 2019, il Comitato per la Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha iniziato una revisione dei farmaci antinfiammatori non steroidei ibuprofene e ketoprofene, a seguito di un'indagine dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari (ANSM) che ha suggerito che l'infezione dovuta alla varicella e alcune infezioni batteriche potrebbero essere aggravate da questi medicinali. Nelle informazioni sul prodotto di molti FANS sono presenti già delle avvertenze che gli effetti degli anti-infiammatori non steroidei possono mascherare i sintomi di un peggioramento dell'infezione. Il PRAC sta rivedendo tutti i dati disponibili per verificare se siano necessarie misure aggiuntive.

All'inizio del trattamento della febbre o del dolore in corso di malattia da COVID-19 i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS. Ogni medicinale ha i suoi benefici e i suoi rischi, come descritto nelle informazioni del prodotto che devono essere prese in considerazione insieme alle linee guida Europee; molte di queste ultime raccomandano il paracetamolo come opzione di primo trattamento nella febbre e nel dolore.

In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli

Sartani, ACE-inibitori e COVID-19.

Sono state riportate, in alcuni editoriali, ipotesi contrastanti in merito ai potenziali benefici/rischi associati ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, alla luce del coinvolgimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come porta di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio a livello polmonare.

AIFA afferma che ad oggi non esistono in merito evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici, ma solo ipotesi molecolari verificate con studi in vitro.

Pertanto, si ritiene opportuno raccomandare di non modificare la terapia in atto con antiipertensivi (qualunque sia la classe terapeutica) nei pazienti ipertesi ben controllati, in quanto esporre pazienti fragili a potenziali nuovi effetti collaterali o a un aumento di

In questo numero

FANS e COVID-19.	1
Sartani, ACE-inibitori e COVID-19.	1
Yondelis®: sicuro nel carcinoma ovarico?	2
Fluorouracile: indagare il deficit DPD.	2
Ulipristal acetato nei fibromi: sospesa AIC.	2
Antibiotici e allergia in pediatria.	3
Psoriasi iatrogena e farmaci sospetti.	3
Antidepressivi e diabete di tipo 2.	3
Nuovi farmaci per COVID-19.	4

operatori sanitari possono continuare a utilizzare FANS (come l'ibuprofene) così come riportato nelle informazioni del prodotto approvate. Le raccomandazioni attuali prevedono che questi medicinali vengano utilizzati alla dose minima efficace per il periodo più breve possibile.

Attualmente non ci sono ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene, in base a quanto riportato sopra. Ciò è particolarmente importante per i pazienti che assumono ibuprofene o altri FANS per malattie croniche.

A seguito della revisione dei dati di sicurezza dell'ibuprofene e del ketoprofene, l'EMA sottolinea la necessità di condurre tempestivamente studi epidemiologici, al fine di fornire adeguate evidenze sugli effetti dei FANS sulla prognosi della malattia da COVID-19. L'Agenzia sta contattando le sue controparti ed è pronta a supportare attivamente tali studi, che potrebbero essere utili per formulare eventuali raccomandazioni terapeutiche future.

Comunicazione EMA

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.03.18_IT_Comunicazione_EM_A_ibuprofen.pdf/1eb7a327-e922-972e-b4b5-01d1ed643a21

rischio di eventi avversi cardiovascolari non appare giustificato.

Per le stesse motivazioni, rispetto all'ipotesi di utilizzare farmaci ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, è opportuno ricordare che tali farmaci vanno utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo.

Posizioni analoghe sono state assunte da diverse Società Scientifiche (SIIA, SIMG, ESC e SIF).

Comunicazione AIFA.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1124329/2020.03.17_Comunicazione-AIFA_Covid-19_inibitori-Sartani.pdf/d9029d60-f2f4-e74a-db84-2598759569df

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Yondelis® (trabectedina): un vero alleato per il carcinoma ovarico?

Yondelis® è un farmaco a base del principio attivo trabectedina, appartenente alla categoria degli antineoplastici, indicato nel trattamento dei pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato, dopo il fallimento della terapia con antracicline e ifosfamide o che non sono idonei a ricevere tali agenti. I dati sull'efficacia si basano soprattutto su pazienti con liposarcoma e leiomiomasarcoma. Yondelis®, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), è indicato per il trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile.

Il comitato per i medicinali umani dell'EMA (CHMP) ha avviato una revisione del medicinale antitumorale, dopo che uno studio clinico (OVC-3006), che ha esaminato l'uso di Yondelis® in pazienti con carcinoma ovarico, è stato interrotto in anticipo perché un'analisi intermedia dei risultati ha mostrato che, complessivamente, i pazienti trattati con Yondelis® più doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) non hanno vissuto più a lungo dei pazienti che hanno ricevuto solo PLD.

Sebbene ci fossero alcune differenze nei tipi di pazienti arruolati nello studio OVC-3006 rispetto a quelli arruolati nello studio su cui si basava l'autorizzazione di Yondelis® per il carcinoma ovarico, lo studio OVC-3006 includeva anche pazienti per i quali Yondelis® sarebbe stato indicato.

EMA esaminerà quindi i dati disponibili per valutare se i risultati dello studio OVC-3006 hanno un impatto sull'uso autorizzato di Yondelis® in pazienti con carcinoma ovarico.



Questa revisione non riguarda l'uso di Yondelis® per il trattamento del sarcoma dei tessuti molli.

Mentre la revisione è in corso, Yondelis® può continuare a essere utilizzato per il trattamento sia del carcinoma ovarico sia del sarcoma dei tessuti molli, secondo quanto previsto dalle informazioni presenti sul riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato. I pazienti che hanno qualsiasi domanda sul loro trattamento devono rivolgersi al proprio medico.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.02.28_NII_Yondelis_IT.pdf/cfc3588c-8ab1-odd6-21ad-91120122c3cd



Deficit dell'enzima DPD e fluorouracile.

Il Comitato di Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato di verificare la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nei pazienti da avviare al trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) o con i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

La mancanza di un enzima DPD funzionante, necessario per degradare il fluorouracile, provoca l'accumulo di questa sostanza nel sangue. Ciò può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali come neutropenia, neurotossicità, grave diarrea e stomatite. Il PRAC ha valutato i dati disponibili e ha raccomandato le seguenti misure per garantire l'uso sicuro di fluorouracile e medicinali correlati al fluorouracile:

Prima di iniziare il trattamento con capecitabina, tegafur, fluorouracile iniettabile o infusione si raccomanda di effettuare il test per il deficit di DPD. Pazienti con un deficit completo noto di DPD non devono ricevere fluorouracile, capecitabina, tegafur. Per i pazienti con un deficit parziale di DPD, deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di questi medicinali. Poiché non è stabilita l'efficacia di una dose ridotta, le dosi successive devono essere aumentate se non ci sono effetti collaterali gravi.

Dal momento che il trattamento con flucitosina per le infezioni fungine gravi non deve essere ritardato, non è necessario effettuare il test nei pazienti per deficit di DPD prima di iniziare il trattamento.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/5FU_Su mmmary+of+PRAC+recommendation_EN.pdf/89c58758-1925-90fd-f11e-f3883da089f9



Ulipristal acetato: sospensione e revisione

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato alle pazienti donne di interrompere l'assunzione di ulipristal acetato 5 mg (Esmya® e medicinali equivalenti) per i fibromi uterini.

Nessuna nuova paziente deve iniziare il trattamento con tali medicinali, la cui autorizzazione sarà temporaneamente sospesa.

EMA ha avviato la revisione su richiesta della Commissione Europea in seguito ad un recente caso di danno epatico, che ha portato a trapianto del fegato in una paziente che assumeva il farmaco. Una revisione dell'EMA del 2018 ha concluso che esiste un rischio di raro ma grave danno epatico con medicinali a base di ulipristal acetato usato per il trattamento di fibroma uterino, e delle misure sono state implementate per minimizzare il rischio. Tuttavia, alla luce del nuovo caso registratosi nonostante l'implementazione di dette misure, l'EMA ha avviato una nuova revisione.

Il monitoraggio epatico deve essere effettuato entro 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento e le pazienti devono essere informate di riferire immediatamente segni e sintomi di danno epatico (nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero) che possono insorgere dopo la sospensione della terapia.

Questa revisione non riguarda la contraccettione di emergenza (ellaOne® e altre denominazioni) in cui ulipristal acetato è autorizzato come unica somministrazione; non vi è alcuna preoccupazione sul danno epatico in questa indicazione d'uso.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.23_NII_Esmya_ulipristal.pdf/98cd2b78-obb4-caf5-557a-9c7a54672c8a

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Antibiotici e allergia nella prima infanzia



Secondo i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Italia si pone tra i Paesi europei con maggior consumo di antibiotici, addirittura doppio rispetto a Germania e Regno Unito. Come diretta conseguenza dell'abuso e della scorretta assunzione di antibiotici, l'Italia risulta inoltre tra i Paesi europei con il più alto tasso di antibiotico-resistenza.

Un'altra importante problematica legata all'utilizzo di antibiotici è quella di sviluppare nella prima infanzia più facilmente forme allergiche. Gli antibiotici più comunemente prescritti nei primi sei mesi di vita sono associati a un aumento del rischio di sviluppare un'allergia in futuro, rischio che aumenta quando vengono prescritte più classi di antibiotici.

Il dato viene da uno studio di coorte retrospettivo statunitense che ha analizzato 798.426 bambini (follow-up mediano 4,6 anni), considerando come esposti quelli cui era stato prescritto un antibiotico (penicilline, penicilline associate a inibitori delle β -lattamasi, cefalosporine, sulfonamidi o macrolidi) nei primi 6 mesi di vita. L'obiettivo dello studio era quello di determinare se l'esposizione a più classi di

antibiotici nell'infanzia fosse associata a un rischio più elevato di sviluppare malattie allergiche nella prima infanzia.

Dallo studio si evince che l'uso di antibiotici si associa a un aumento statisticamente significativo del rischio di tutte le forme di allergia durante il follow-up. Il rischio risulta significativo per tutte le classi di antibiotici analizzate, più alto con le penicilline (rischio relativo aggiustato [HR_{agg}] = 1,30) e più basso per le sulfonamidi (HR_{agg} = 1,06) e appare maggiore nei bambini ai quali vengono prescritte più classi di antibiotici.

Le forme di allergia più frequenti sono risultate l'asma (HR_{agg} = 1,47) e le riniti allergiche (HR_{agg} = 1,33).

I risultati dello studio sembrano confermare l'esistenza di un possibile collegamento tra le alterazioni del microbioma provocate dall'esposizione agli antibiotici e lo sviluppo di patologie allergiche.

È evidente la necessità di prescrivere antibiotici solo quando appropriato, ancor più nei neonati.

Approfondimento:

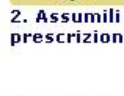
Zven SE, Susi A et al. JAMA Pediatr 2019. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.4794.



3 cose da sapere



1. Non usarli in caso di raffreddore e influenza



2. Assumili solo dietro prescrizione medica



3. Prendili per il tempo e nelle dosi indicate dal medico

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e il patrocinio del Ministero della Salute ha realizzato una Campagna di comunicazione denominata "Antibiotici, difendi la tua difesa. Usali con cautela", con l'obiettivo di informare i cittadini dell'importanza di ricorrere agli antibiotici solo quando necessario.

Psoriasi iatrogena: Prescrivere elenca i farmaci sospetti.



La psoriasi è una malattia infiammatoria, cronica e non contagiosa, della pelle, che in Italia colpisce circa due milioni di persone. Generalmente, si presenta sotto forma di chiazze e placche rosse, ricoperte da squame biancastre. Si distinguono diverse varianti di psoriasi: a placche o volgare, flessurale o inversa, guttata, eritrodermica o eritematosa, pustolosa, seborroica.

La psoriasi è una patologia multifattoriale, non è quindi possibile determinare un'unica causa; diversi sono i fattori di rischio: ambientali, psicologici, immunologici, infettivi, genetici e anche farmacologici.

La Revue Prescrivere ha identificato un elenco di farmaci coinvolti nell'insorgenza o nel peggioramento della psoriasi: antipertensivi, litio, anti-infettivi, alcuni antitumorali e alcuni immunomodulatori.

I dati si basano principalmente su casi clinici, per i quali la causalità è stata stimata sulla base di un "dechallenge" (psoriasi scomparsa dopo interruzione del farmaco) e di un possibile "rechallenge" positivo (ricomparsa con la ripresa del farmaco sospetto). La relazione causale tra farmaco e la psoriasi è talvolta difficile da stabilire perché il quadro clinico della psoriasi indotta da farmaci è vicino a quello della psoriasi non farmacologica ed il tempo di insorgenza è lungo rispetto all'inizio della terapia.

Di fronte all'inefficacia di un trattamento per la psoriasi, è necessario prendere in considerazione una causa farmacologica; la necessità di interrompere i farmaci sospetti deve essere valutata in base al disagio causato, all'equilibrio rischio-beneficio dei farmaci e alle alternative disponibili.

Approfondimento: Folia Pharmacotherapeutica février 2020. <https://www.cbip.be/fr/articles/3265.pdf?folia=3257&version=long>

Antidepressivi e insorgenza di diabete di tipo 2.



L'assunzione a lungo termine di antidepressivi aumenta il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2, aumento direttamente correlato alla durata dell'esposizione e alla dose somministrata.

Uno studio di coorte retrospettivo realizzato in Giappone ha confrontato pazienti al loro primo utilizzo di un antidepressivo (45.265) con pazienti che non ne avevano fatto uso (45.265). I pazienti in trattamento sono stati suddivisi rispetto alla durata della terapia (breve <12 mesi, intermedia 12-24 mesi, lunga ≥ 25 mesi) e alla media della dose somministrata mensilmente.

Gli antidepressivi utilizzati erano triciclici, tetraciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina, mirtazapina, sulpiride e trazodone.

L'aumento del rischio di diabete tipo 2 si manifestava già a breve termine e a basse dosi (hazard ratio [HR] 1,27; limiti di confidenza al 95% [IC₉₅] 1,16-1,39) e aumentava all'aumentare del tempo e della dose (HR per l'uso a lungo termine e ad alte dosi 3,95; IC₉₅ = 3,31-4,72). I livelli di emoglobina glicosilata sono risultati inferiori nei pazienti che avevano interrotto il farmaco o ridotto la dose, a indicare un miglioramento della tolleranza al glucosio.

Una metanalisi di un gruppo di ricercatori italiani su 20 studi, pubblicata nel 2017, aveva già confermato l'associazione tra uso di antidepressivi e diabete di tipo 2, suggerendo cautela nel prescrivere questi farmaci a pazienti a rischio di diabete mellito.

Approfondimento:

Miidera H et al. Diabetes Care 2020 Apr; 43(4): 885-93.
Salvi V et al. PLoS ONE 12(7): e0182088.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del CoVid-19.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha intrapreso alcune tempestive azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19.

La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha espresso parere favorevole in merito ai seguenti provvedimenti:

- inserimento a carico del SSN (in deroga alla legge 648/96) dell'uso *off label* dei seguenti medicinali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2:**
 - cloroquina, idrossicloroquina: due antimalarici con dati preliminari di potenziale attività antivirale;
 - lopinavir/ritonavir e, in subordine a quest'ultimo, darunavir in combinazione con cobicistat o ritonavir: farmaci utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV.
- inserimento nella lista dei farmaci erogabili ai sensi della legge 648/96 (per tre mesi):**
 - interferon beta 1-a con l'indicazione "Trattamento di supporto dei pazienti affetti da Covid-19" nei soggetti non trattati con steroidi.

Sono in fase di valutazione altri protocolli sperimentali, sia indipendenti sia proposti da Aziende farmaceutiche, con ulteriori alternative terapeutiche che potrebbero rappresentare nuove opzioni

– **Tocilizumab.** Un anticorpo monoclonale attualmente autorizzato per il trattamento di differenti forme di artrite reumatoride e per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine. L'accesso a questo farmaco potrà avvenire, per tutti i centri che ne fanno richiesta, tramite l'inserimento dei pazienti in un unico



programma nazionale che comprende uno studio di fase 2 non randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con criteri ben definiti e una raccolta dati prospettica/retrospettiva di tutti i casi trattati nell'attuale emergenza COVID-19.

- **Remdesivir** non è ancora approvato dalle autorità regolatorie per uso terapeutico e viene fornito per uso compassionevole - al di fuori degli studi clinici - per il trattamento in emergenza di singoli pazienti affetti da COVID-19 in gravi condizioni e senza valide alternative terapeutiche. Inoltre, l'Italia parteciperà ai 2 studi di fase 3 promossi da Gilead Sciences per valutare l'efficacia e la sicurezza della molecola sperimentale remdesivir negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19.

Comunicazione AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/RICERCA_ACCESSO_NUOVI_FARMACI_PER_COVID-19_17.03.2020.pdf/119e1c6e-e62e-2b3e-af22-cc5c1ec6cc59

#IoRestoA Casa - *Il presente numero di ^{new}Farmacovigilanza Flash è stato redatto a cura della dott.ssa MAZZEI Damiana, borsista di farmacovigilanza della ASL VC, con il metodo dello smart working.*

ASL VC
S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120

Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!