



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 4, No. 5, Maggio 2020.

RISK
Management

È allarme per le terapie cellulari non validate.

La possibilità di avere trattamenti innovativi sempre più specifici per i pazienti rappresenta un importante sviluppo nella ricerca e, soprattutto, nella clinica, aprendo, potenzialmente, nuovi scenari terapeutici. Questo avanzamento è approvato e supportato dalle Autorità Regolatorie dei Medicinali che non solo hanno il compito di garantire un'appropriate valutazione degli approcci, mediante il controllo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei metodi, delle procedure e dei trattamenti, ma invitano anche a diffidare dai trattamenti non autorizzati.

Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) consiglia ai pazienti e ai cittadini di non ricorrere a terapie cellulari non regolamentate, che potrebbero non essere sicure o efficaci. Ad allarmare EMA, i numerosi casi segnalati da persone, aziende e ospedali che promuovevano terapie cellulari non validate scientificamente quali cure per diverse patologie. Cancro, malattie cardiovascolari, autismo, paralisi cerebrale, distrofia muscolare e perdita della vista sono le patologie trattate; le terapie cellulari approvate sono però pochissime. I pazienti che ricorrono a terapie cellulari non validate scientificamente o non regolamentate hanno riportato effetti collaterali gravi, a volte fatali, tra cui: infezioni, reazioni immunitarie indesiderate, formazione di tumori, perdita della vista ed emorragie cerebrali.

Le terapie cellulari rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, in grado di offrire nuove e innovative opportunità di trattamento. Nello specifico, utilizzano una preparazione di cellule o tessuti, del paziente stesso o di un donatore, che vengono manipolati in laboratorio, in modo che le caratteristiche siano modificate.

Oggi, rappresentano una speranza su cui si sta indagando anche per il trattamento della Covid-19. L'uso di sangue e di cellule per il trapianto è una pratica medica consolidata. Tuttavia, se le cellule non sono utilizzate per la stessa funzione essenziale nel paziente ricevente come nel donatore o se queste sono manipolate in modo

In questo numero

Allarme per le terapie cellulari non validate.	1
STOP alla cloroquina nella COVID-19!	1
Ciproterone acetato e rischio di meningioma.	2
Picato® e cancro della pelle: dati definitivi.	2
Sospesa definitivamente la ranitidina.	2
Lamotrigina-paracetamolo: associazione sicura?	3
Brivudina e fluoropirimidine: interazione fatale.	3
Ace-inibitori, sartani e COVID-19.	3
Leuprorelina ed errori terapeutici.	4

sostanziale, non si può parlare di trapianti e non è possibile supporre la sicurezza e i benefici. Per questo motivo, tali terapie sono regolamentate nell'UE come prodotti medicinali.

Il CAT sottolinea che, affinché i pazienti possano beneficiare della promessa delle terapie cellulari, sono essenziali studi clinici ben progettati per la sicurezza e i benefici di queste terapie. Tali studi sono necessari anche per tutelare l'incolumità, la dignità e i diritti dei pazienti. Studi clinici ben progettati permettono anche di informare i pazienti circa i benefici e i rischi potenziali dei trattamenti e possono essere utilizzati per sostenere l'autorizzazione nell'Unione Europea, generando così un beneficio per un numero maggiore di pazienti.

I pazienti o le loro famiglie, qualora stiano prendendo in considerazione il ricorso a terapie cellulari, devono rivolgersi ai professionisti sanitari per ottenere informazioni sui benefici e i rischi del trattamento e per conoscere l'autorità che le ha approvate.

EMA continuerà ad adoperarsi per contribuire allo sviluppo di nuove terapie avanzate, con l'obiettivo di aumentare l'accesso tempestivo a trattamenti potenzialmente in grado di cambiare la vita.

Comunicazione EMA

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-mette-in-guardia-contro-l-uso-di-terapie-cellulari-non-validate-scientificamente>

STOP all'uso di idrossiclorochina nella COVID-19!

Nuove evidenze cliniche relative all'utilizzo di idrossiclorochina nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 indicano un aumento di rischio per reazioni avverse a fronte di benefici scarsi o assenti⁽¹⁾.

Per tale ragione, in attesa di ottenere prove più solide dagli studi clinici in corso in Italia e in altri paesi, AIFA sospende l'autorizzazione all'utilizzo di idrossiclorochina per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori degli studi clinici, sia in ambito ospedaliero sia in ambito domiciliare. Tale utilizzo viene conseguentemente escluso dalla rimborsabilità. L'Agenzia non ha mai autorizzato l'utilizzo di idrossiclorochina a scopo preventivo.

Lo stop è arrivato dopo la decisione di OMS di sospendere i trial in corso sull'uso del medicinale, manifestando preoccupazione per la sicurezza, dopo lo studio che ha evidenziato aumento di mortalità.

Non sussistono elementi concreti che possano modificare la valutazione del rapporto rischio/beneficio per le indicazioni già autorizzate. I pazienti con patologie reumatiche in trattamento con idrossiclorochina possono pertanto proseguire la terapia secondo le indicazioni del medico curante.

⁽¹⁾ Mehra M R et al. Lancet 2020; May, 22.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

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.



Ciproterone acetato e rischio di meningioma ad alte dosi.

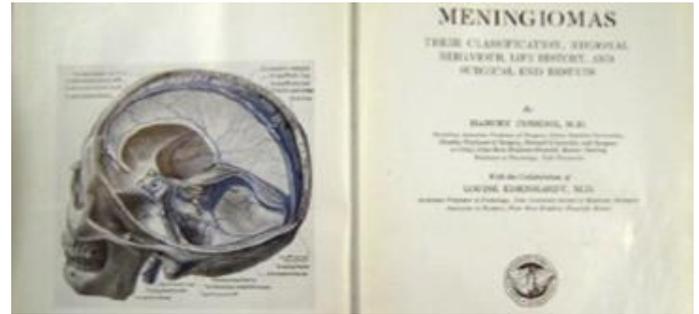
Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg).

È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di CPA, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die. Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento della dose cumulativa.

Il meningioma è un tumore raro che si sviluppa dalle meningi. I segni ed i sintomi clinici di meningioma possono essere aspecifici ed includere disturbi della vista, perdita dell'udito o ronzio alle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il passare del tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza degli arti.

L'uso di CPA è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma. I pazienti devono essere controllati relativamente al meningioma, secondo la normale pratica clinica; se ad un paziente in trattamento con CPA viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva.

Per l'indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il CPA (50 mg - 100 mg - 300 mg/3 ml) può essere usato esclusivamente quando altri interventi sono considerati inadeguati.



Il CPA a basso dosaggio (1 e 2 mg) è registrato anche in associazione con etinilestradiolo (EE) e con estradiolo valerato (EV), indicati rispettivamente per il trattamento dell'acne e per la terapia ormonale sostitutiva e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa. Non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza riguardo al rischio di meningioma associato all'uso di medicinali a base di CPA/EE e CPA/EV a bassi dosaggi. Tuttavia, poiché il rischio di meningioma aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di CPA, i medicinali in combinazione a basso dosaggio sono ora controindicati nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/Nil_ciproterone.pdf/ec467b34-8a34-00c7-7407-6a1deaa8d629.



Picato e cancro della pelle: i rischi superano i benefici.

Da tempo l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sta studiando i rischi connessi all'utilizzo di Picato® (ingenolo mebutato), un gel che viene usato per il trattamento della cheratosi attinica, una patologia della pelle. A revisione del farmaco completata, l'Agenzia conclude che il medicinale può aumentare il rischio di cancro della pelle e che i rischi connessi al suo utilizzo superano i benefici.

Dalla revisione, che ha analizzato i risultati di uno studio che confrontava Picato® con imiquimod (altro farmaco per la cheratosi attinica), è emerso che, dopo 3 anni, il 6,3% dei pazienti trattati con Picato® (15 pazienti su 240) ha sviluppato un cancro della pelle nella zona trattata - un carcinoma a cellule squamose - rispetto al 2% dei pazienti trattati con imiquimod (5 pazienti su 244).

In un'altra analisi aggregata di quattro studi clinici di 14 mesi che hanno coinvolto 1.234 pazienti, si è verificata una maggiore incidenza di tumori della pelle, tra cui carcinoma a cellule basali, malattia di Bowen e carcinoma a cellule squamose, con ingenolo disoxato rispetto al confronto con veicolo (7,7% vs. 2,9% dei pazienti, rispettivamente).

Pertanto, Picato®, non più autorizzato dall'UE e ritirato dal mercato, non è più un'opzione terapeutica per il trattamento della cheratosi attinica.

Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti trattati con Picato® di prestare attenzione ad individuare qualsiasi lesione cutanea che possa svilupparsi e di rivolgersi prontamente al medico nel caso in cui ciò si verifici. Il tempo di comparsa può variare da settimane a mesi, a seconda del trattamento.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-04-30_IT_Picato.pdf/8875c277-b2bd-beea-73c6-1a3e8bee6685



Sospesa definitivamente l'auto-rizzazione di ranitidina.

È noto ormai da tempo il ritiro da parte delle autorità regolatorie di numerosi farmaci a base di ranitidina. Recentemente, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato la sospensione dell'uso di tutti i medicinali a base di ranitidina nell'Unione Europea (UE) a causa della presenza di seppur bassi livelli di un'impurezza denominata N-nitrosodimetilammina (NDMA). La decisione del CHMP è avvenuta in via precauzionale, in quanto ci sono alcuni dubbi e incertezze legate alla tossicità della NDMA.

All'NDMA è associata la potenzialità di provocare il cancro, sulla base di studi condotti sugli animali. Pur essendo presente in alcuni alimenti e nelle forniture d'acqua, non è previsto che sia pericolosa se ingerita in quantità molto ridotte. Tuttavia, quantità di NDMA al di sopra dei livelli considerati accettabili sono state riscontrate in diversi medicinali a base di ranitidina e permangono incertezze sull'origine di tali impurezze.

Molti medicinali a base di ranitidina non sono disponibili nell'UE già da diversi mesi: ciò è dovuto al fatto che le autorità nazionali ne hanno bloccato i lotti per precauzione, mentre era in corso la revisione da parte di EMA, che ad oggi ne vieta la

commercializzazione.

Poiché sono disponibili farmaci alternativi utilizzati per ridurre i livelli di acido nello stomaco, i pazienti devono rivolgersi agli operatori sanitari per avere informazioni su quali altri medicinali possono assumere in alternativa.

Comunicazione EMA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020-04-30_Ranitidina_EMA_communication_ITA.pdf/9fd5157b-6407-32ec-200e-a17c872e6e2e.

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!

Lamotrigina-paracetamolo: associazione sicura?

Entrambi i farmaci mostrano buoni profili di tollerabilità e sicurezza nella pratica clinica. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che la loro associazione porta numerosi effetti collaterali.

Sia lamotrigina sia paracetamolo sono substrati della glucuronosil-transferasi (UGT); pertanto, se somministrati contemporaneamente, vi è competizione per l'enzima che si traduce in un aumento dell'esposizione di uno o di entrambi i farmaci. In realtà, si osserva una diminuzione della biodisponibilità di lamotrigina, con possibile riduzione del suo effetto, a causa della possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.

Un trial clinico del 1990 condotto da Depot et al. ha rilevato che la somministrazione orale di dosi multiple di paracetamolo era in grado di ridurre l'area sotto la curva e la concentrazione basale di una singola dose di lamotrigina rispettivamente del 20% e del 25%. Il fenomeno è stato ulteriormente indagato nello studio condotto da Gastrup et al. che ha rilevato un aumento della clearance della lamotrigina di circa il 45% da parte del paracetamolo.

Solo in alcuni RCP del paracetamolo viene

descritta la possibilità che questo medicinale possa avere un possibile effetto induttivo sul metabolismo epatico della lamotrigina.

Nel FAERS (database statunitense che raccoglie tutte le segnalazioni degli eventi avversi pervenute alla FDA e quelle gravi provenienti da paesi extra-USA), sono stati valutati il numero e il tipo di reazioni avverse insorte in seguito alla co-somministrazione di paracetamolo e lamotrigina, in modo da avere maggiore chiarezza sul profilo di sicurezza di questi farmaci.

Nel periodo 2004-2018, sono state selezionate, in particolare, 37 segnalazioni in cui sia lamotrigina sia paracetamolo sono stati segnalati come farmaci sospetti. Di queste, 9 casi riportavano reazioni avverse che potevano essere ricondotte alla possibile interazione tra lamotrigina e paracetamolo. È stata eseguita la valutazione del nesso di causalità "evento avverso-interazione farmacologica" tramite l'applicazione dell'algoritmo DIPS (Drug Interaction Probability Scale): 7 dei 9 casi sono stati classificati come possibili e 2 come dubbi, poiché il tempo di inizio (time to onset) era troppo breve per consentire l'induzione metabolica postulata.

Brivudina e fluoropirimidine: interazione fatale.

Brivudina, attraverso il suo principale metabolita bromoviniluracile (BVU), esercita un'inibizione irreversibile della diidrossipirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima che regola il metabolismo sia dei nucleosidi naturali (ad es.: timidina) sia dei farmaci a struttura pirimidinica, come fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina. Come conseguenza dell'inibizione dell'enzima, si verifica un'aumento dei livelli plasmatici delle fluoropirimidine, da cui un aumento della tossicità, potenzialmente fatale.

È necessario aspettare almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina prima di iniziare il trattamento con una fluoropirimidina. In molti casi, si sono verificati decessi quando questo periodo di attesa di 4 settimane non è stato rispettato (es. brivudina assunta nell'intervallo tra i cicli di fluorouracile).

Per ridurre il rischio, sono state adottate alcune misure di sicurezza:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), il foglio illustrativo e l'etichettatura della confezione saranno modificati, per rafforzare l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina ed una fluoropirimidina;
- nella confezione sarà inclusa una scheda di allerta che evidenzierà le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari, il paziente dovrà portarla con sé a qualsiasi visita medica e mostrarla al farmacista prima di ritirare altri farmaci, per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento;
- verrà fornita una checklist al medico prescrittore per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere brivudina.

Nota Informativa Importante:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.05.12_NII_Brivudine.pdf/8861304e-e08e-1b27-56f4-d53e90e626dd.

Ace-inibitori e sartani: rischio di contrarre COVID-19.

Non ci sono prove che l'assunzione di ACE-inibitori o di sartani (ARB) abbia un effetto sul rischio di ammalarsi di COVID-19 o sulla gravità dell'infezione, secondo uno studio caso-controllo italiano pubblicato sul New England Journal of Medicine. Lo studio, basato sulla popolazione della Lombardia, ha abbinato 6.272 pazienti COVID-19 a 30.759 controlli in base a età, sesso e comune di residenza. L'età media era di 68 ± 13 anni (DS) e il 37% erano donne.

L'uso di ACE e ARB era più frequente tra i casi che tra i controlli, così come l'uso di altri farmaci (antiipertensivi e non). L'analisi statistica multivariata non ha però mostrato alcuna associazione tra l'uso di ACE o ARB e la COVID-19 tra i pazienti nel complesso (odds ratio aggiustato [OR_a] 0,95, IC_{95%} 0,86-1,05 per gli ARB e 0,96, IC_{95%} 0,87-1,07 per gli ACE) o tra i pazienti che hanno avuto un decorso grave o fatale della malattia (OR_a 0,83, IC_{95%} 0,63-1,10 per ARB e 0,91, IC_{95%} 0,69-1,21 per gli ACE). Nessuna associazione tra queste variabili è stata trovata in base al sesso.

Gli autori concludono che l'uso di ACE e ARB è stato più frequente tra i pazienti COVID-19 che tra i controlli a causa della loro maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari. Si sono ammalati di COVID-19 pazienti con stato di salute già compromesso, in cui il maggior consumo di farmaci è un dato di fatto. Tuttavia, non vi sono prove che ACE-inibitori o ARB influenzino il rischio di COVID-19.

Un recente editoriale sulla stessa rivista invita i medici a sorvegliare sui possibili errori cognitivi cui li espone la massiccia esposizione a informazioni in arrivo da fonti di varia affidabilità.

Approfondimento:

Mancia D et al. NEJM 2020, May 1. DOI:10.1056/NEJMoa2006923.

Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. NEJM 2020, May 25. DOI: 10.1056/NEJMp2009405.

In conclusione, è evidente nella pratica clinica l'interazione farmacologica tra i due farmaci, ma è importante ricordare che questi database hanno alcuni limiti intrinseci, tra cui la sotto-segnalazione e la mancanza del giudizio del segnalatore. Pertanto, queste informazioni andrebbero ulteriormente indagate per avere maggiori informazioni farmacologiche e farmacocinetiche di entrambi i farmaci.

Approfondimento:

<https://www.farmacovigilanza.eu/content/lamotrigina-paracetamolo-associazione-sicura>.

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

Medicinali contenenti leuprorelina ed errori terapeutici.

Gli errori terapeutici rappresentano un grosso problema sia per il paziente sia per il Servizio Sanitario.

Si tratta di eventi negativi prevenibili, causati da un errore umano, che possono essere commessi sia dagli operatori sanitari sia dal paziente stesso. Esistono diversi tipi di errori terapeutici: di prescrizione, di trascrizione, di preparazione e di somministrazione di un farmaco.

Il Comitato per la valutazione del rischio in farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) di European Medicines Agency (EMA) raccomanda misure per evitare errori di manipolazione nella preparazione e somministrazione di medicinali contenenti leuprorelina a rilascio prolungato. I medicinali a base di leuprorelina sono disponibili anche come iniezioni giornaliere, ma di queste non sono stati segnalati errori di manipolazione.

Questi errori di manipolazione hanno causato in alcuni pazienti l'assunzione di quantità insufficienti di medicinale. Gli errori riportati includevano un uso errato dell'ago e della siringa, che hanno provocato la perdita del medicinale dalla siringa e la mancata somministrazione della giusta quantità di leuprorelina.

Pertanto, il PRAC ha formulato una serie di raccomandazioni:

- solo gli operatori sanitari che hanno familiarità con i passaggi necessari alla preparazione e ricostituzione dei medicinali contenenti leuprorelina a rilascio prolungato devono somministrare il medicinale ai pazienti, i pazienti non devono preparare o iniettarsi questi medicinali da soli;
- per Eligard®, usato per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormone-dipendente, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verranno incluse delle avvertenze per informare gli operatori sanitari sui casi di errori di manipolazione e per ricordare loro di seguire rigorosamente le



istruzioni per la preparazione e la somministrazione del medicinale. In caso di sospetto o riconosciuto errore di manipolazione del medicinale. I pazienti devono essere monitorati in modo appropriato;

- alla ditta che commercializza Eligard® è stato richiesto di modificare il dispositivo per ridurre l'elevato numero di fasi di preparazione (la modifica richiederà circa 18 mesi);
- le istruzioni per la manipolazione di Lutrate® Depot saranno revisionate per renderle più facili da seguire e il confezionamento verrà modificato per facilitare l'accesso a queste istruzioni.

Una Nota Informativa Importante diretta agli operatori sanitari (NII) verrà inviata a tutti coloro che prescrivono, distribuiscono o somministrano il medicinale.

Comunicazione AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/2014/2/847374/2020.05.15_com-EMA_Leuprorelina_IT.pdf/ce81e381-8f35-b13b-cb8f-540aeef80501

#IoRestoaCasa - *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!