



BRFV

Bollettino Regionale di Farmacovigilanza

Anno I - numero 1 - mesi gennaio-giugno 2019

ALERT

INTERVISTA

APPROFONDIMENTI

Segnalazioni

ANDAMENTO

Centro Regionale Farmacovigilanza

ANTI SGLT2
FLUOROCHINOLONI
ACIDO DESOSSICOLICO
HES MODAFINIL MAO
TOCILIZUMAB DOMPERIDONE
FARMACOVIGILANZA
CONTRACCETTIVI ORALI LAPATINIB
DANTROLENE FEBUXOSTAT
BIOTINA DARATUMUMAB
ANTI HIV ALEMTUZUMAB
TOFACITINIB
CASO BENFLUOREX



**Dipartimento Promozione della Salute,
del Benessere sociale e dello Sport per Tutti
Regione Puglia**

Direttore: Vito MONTANARO

Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche

Responsabile: Vito BAVARO

Servizio Politiche del Farmaco

Responsabile: Paolo STELLA

Responsabile Regionale di Farmacovigilanza

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Referente Scientifico: Domenica ANCONA

Direttore Dipartimento Farmaceutico - ASL BT

Comitato Scientifico e di Redazione

Centro Regionale di Farmacovigilanza

e-mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it

**Sharon Natasha COX
Gianluca GRIMALDI
Anna Stella LONIGRO
Roberta LUPOLI
Giandomenico REDAVID
Giulia ROTONDO
Stella SAPONARO**

Osservatorio Epidemiologico Regionale

**Silvio TAFURI
Pasquale STEFANIZZI**

**Il presente Bollettino di FarmacoVigilanza è scaricabile all'indirizzo:
<https://www.sanita.puglia.it/web/pugliasalute/bollettino-regionale-di-farmacovigilanza>**



Hai avuto o sei venuto a conoscenza di una reazione
avversa a farmaci o vaccini?

SEGNALA!

**COSA
SEGNALARE?**

Qualsiasi reazione
avversa grave e non
grave, attesa ed inattesa

**CHI PUÒ
SEGNALARE?**

Tutti gli operatori
sanitari e cittadini

COME SEGNALARE?

Scheda di
segnalazione

Online:
www.vigifarmaco.it

Modello cartaceo
AIFA

**CONTRIBUISCI A RENDERE PIÙ SICURO
L'UTILIZZO DEI FARMACI:
IL CONTROLLO E LA SORVEGLIANZA
DIPENDONO ANCHE DA TE!**

Anno I - Numero 1 - mesi gennaio-giugno 2019

L'INTERVISTA

Intervista al Dott. Stella, Responsabile Regionale di Farmacovigilanza e alla Dott.ssa Ancona, Referente del Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)	6
--	---

ALERT DI FARMACOVIGILANZA

Rischio di tromboembolia venosa (TEV) e Contraccettivi Orali Combinati (COC)	9
L'acido Desossicolico (Belkyra®): rischio di necrosi del sito di iniezione	11
Carbimazolo e Tiamazolo: rischio di pancreatite acuta e avvertenza rafforzata sulla contraccezione	13
Rischio di gangrena di Fournier associato all'impiego di inibitori del SGLT2	15
Rafforzamento delle restrizioni per l'impiego delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES)	17
Uso sistemico di Tiocolchicoside e rischio di genotossicità	20
Belimumab e rischio di eventi psichiatrici gravi	22
Reazioni avverse a carico del sistema nervoso e muscoloscheletrico associate all'uso di antibiotici fluorochinolonici	23
Alemtuzumab: restrizione delle indicazioni di impiego correlata al profilo di sicurezza	26
Domperidone: promemoria sulle raccomandazioni per minimizzare i rischi cardiaci ed eliminazione dell'indicazione in pediatria	29
Errori in uno studio sull'efficacia di lapatinib: EMA sta rivalutando le informazioni sul medicinale che in ogni caso non presenta rischi per la sicurezza	30
Uso non raccomandato dei NAO nei pazienti con sindrome antifosfolipidica: aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti	31
Daratumumab e rischio di riattivazione del virus dell'epatite B	34
Modafinil: rischio di malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza	36
Dantrolene: nuovo dispositivo di filtrazione per ridurre il rischio di reazioni al sito di iniezione	38
Biotina e rischio di interferenza con alcune indagini di laboratorio	40
Rischio di grave danno epatico con Tocilizumab	42
Aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa con Febuxostat	44

APPROFONDIMENTI

Rischi associati all'impiego di inibitori di Janus-chinasi	45
--	----

PILLOLE DI STORIA

Parliamo di Storia della Farmacovigilanza: "Il caso Benfluorex"	51
---	----

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI IN PUGLIA NEL 1° SEMESTRE 2019

Andamento segnalazioni	53
Focus medici	57
Focus farmacisti	58
Focus segnalazioni	59

DEFINIZIONE ACRONIMI

ADR (Adverse Drug Reaction): una reazione avversa a un farmaco è un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale.

AIC (Autorizzazione alla Immissione in Commercio di un farmaco)

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico.

CIOMS (Council for International Organization of Medical Science)

CLASSE DI RIMBORSABILITA' DEI FARMACI (FASCIA A, H e C)

- **FASCIA A:** farmaci interamente rimborsati dal SSN
- **FASCIA H:** farmaci ad esclusivo uso ospedaliero
- **FASCIA C:** farmaci a totale carico del paziente

CRFV (Centro Regionale di Farmacovigilanza): è una struttura di Farmacovigilanza, riconosciuta dalla Regione di appartenenza (con atto formale), che partecipa quale parte integrante in modo stabile e continuativo alle attività del sistema nazionale di farmacovigilanza, facente capo all'AIFA.

DD (Distribuzione Diretta)

Dpc (Distribuzione per conto)

EDOTTO (Sistema Informativo Sanitario Regionale Puglia)

EMA (European Medicines Agency)

EV (Eudravigilance): Sistema Europeo di gestione e analisi delle informazioni riguardanti le sospette ADR a medicinali autorizzati o in fase di studio nell'Area Economica Europea.

FDA (Food and Drug Administration -Agenzia per gli alimenti e i medicinali)

FEEDBACK (Informazione di Ritorno): informazioni relative all'ADR segnalata acquisite come modalità indiretta di sensibilizzazione alla segnalazione.

FOLLOW-UP: attività di monitoraggio delle informazioni aggiuntive a una segnalazione di ADR, comprende anche l'aggiornamento delle informazioni cliniche del paziente.

GOLD STANDARD: valore individuato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità OMS come indicatore di efficienza del sistema in farmacovigilanza)

GVP (Good Pharmacovigilance Practices)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

MONITORAGGIO ADDIZIONALE (Art. 23 Regolamento UE n 726/2004 come modificato dal Reg. UE n 1235/2010)

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI: l'Agenzia italiana del farmaco rende disponibili importanti informazioni di sicurezza che possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse.

PA (Principio Attivo)

PHT(il Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio)

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

PSUR (Periodic Safety Update Report)

Pt (Preferred term)

PT (Piano Terapeutico)

PTR (Prontuario Terapeutico Regionale)

RAM (Report di Reazioni Avverse dei Farmaci)

RCP (Riassunto Caratteristiche del Prodotto)

REGISTRI DI MONITORAGGIO: la Legge 7 agosto 2012, n.135 (art.15, comma 10) ha riconosciuto i Registri di monitoraggio come parte integrante del Sistema Informativo del SSN, le ulteriori normative introdotte (L. 125/2015; L. 232/2016; L. 205/2017) hanno attribuito funzioni di valutazione dell'efficacia del farmaco ai fini della rinegoziazione e di controllo della spesa per i farmaci innovativi e per i costi evitabili in sanità.

RLFV: Responsabile Locale di Farmacovigilanza della Struttura Sanitaria.

RMR (Reaction Monitoring Report): Rapporto di Monitoraggio delle Reazioni avverse.

RNF (Rete Nazionale FarmacoVigilanza)

ROR (Reporting Odds Ratio)

SOC (System Organ Class)

SSN (Sistema Sanitario Nazionale)

SSR (Sistema Sanitario Regionale)

VigiAccess (Applicazione che permette l'analisi dei dati mondiali del database VigiBase)

VigiBase (database globale utilizzato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - World Health Organization-WHO per la sorveglianza dei farmaci e vaccini). È il più grande database nel suo genere al mondo, con oltre 20 milioni di segnalazioni di sospetti eventi avversi ai medicinali.

VigiSegn (Applicazione che permette l'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Per cominciare...

Intervista al Dott. Paolo Stella, Responsabile Regionale di Farmacovigilanza e alla Dott.ssa Domenica Ancona, Referente del Centro Regionale di FarmacoVigilanza (CRFV)



Dott. Paolo Stella:
Responsabile Regionale di Farmacovigilanza
Dirigente Servizio Politiche del Farmaco Regione Puglia

D Dott. Stella, lo scorso anno con la DGR 317/2018 la Regione Puglia ha ridefinito l'organizzazione del CRFV: qual è il rationale alla base di questa ri-organizzazione e in cosa consistono le modifiche apportate?

R *In primis* si era reso necessario aggiornare il modello organizzativo per poter provvedere adeguatamente agli adempimenti di cui al DM del 30/04/2015 e alle consequenziali indicazioni operative stabilite dall'AIFA.

Si è deciso, quindi, di definire un nuovo modello federato, derivante dalla necessità di rendere sinergiche ed allo stesso tempo di potenziare sia le attività gestionali e operative del CRFV, delegandole ad una Azienda ASL Capofila, sia quelle di monitoraggio e programmazione che più si attagliano alla amministrazione Regionale. Questo modello organizzativo nasce al fine di ottimizzare la gestione globale della farmacovigilanza ed integrare in maniera ideale l'azione strategica con quella operativa in modo da rendere entrambe maggiormente efficienti ed efficaci sul territorio Regionale.

Pertanto, a livello Regionale l'espletamento delle attività di indirizzo e controllo del CRFV è garantito presso il Servizio Politiche del Farmaco, sotto la mia diretta responsabilità; mentre, le attività di coordinamento e gestione operativa sono affidate a livello periferico alla ASL BT, individuata dalla Regione quale ASL capofila, sotto la direzione del Direttore del Dipartimento Farmaceutico, la Dott.ssa Domenica Ancona. Alla ASL capofila è stata affidata anche la gestione economico-finanziaria nonché l'espletamento

delle procedure di reclutamento delle risorse umane, data la maggiore flessibilità organizzativa.

La delega delle attività di reclutamento e di quelle amministrativo/contabili ad una ASL Capofila riviene dalla necessità di ottimizzare l'utilizzo dei fondi a carattere vincolato messi a disposizione dall'AIFA al fine di potenziare la Rete Regionale di Farmacovigilanza. Tale nuovo modello organizzativo infatti ha consentito di procedere, in tempi brevi, all'assunzione di 7 farmacisti e 2 consulenti amministrativi destinati al CRFV oltre che di 9 farmacisti destinati alle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS pubblici Pugliesi.

D Dott. Stella, queste risorse di personale come sono state finanziate?

R I nuovi assunti e le attività connesse al CRFV sono finanziate, appunto, con i fondi per la Farmacovigilanza stanziati *ad hoc* dall'AIFA e gestiti dal Servizio Politiche del Farmaco regionale, incardinato nella Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, diretta dall'Ing. Vito Bavaro. L'obiettivo principale del potenziamento del Sistema Regionale di Farmacovigilanza è quello di migliorare lo stato della farmacovigilanza in Puglia e di rispettare gli indicatori di *performance* recentemente definiti dall'AIFA nella Procedura Operativa per i CRFV che sono vincolanti e propedeutici all'accesso ai fondi statali annualmente messi a disposizione per le suddette attività.



Ecco appunto, qual è lo stato dell'arte in Puglia? E quali sono gli obiettivi che vi siete prefissati?



Devo dire che negli ultimi anni la farmacovigilanza in Puglia ha avuto un progressivo miglioramento, raggiungendo negli ultimi 2 anni il *Gold Standard* rappresentativo di un efficiente sistema di farmacovigilanza definito dall'OMS.

Certo, molto c'è da fare ancora se teniamo conto che questi risultati si devono in gran parte al progetto di farmacovigilanza attiva sui vaccini, coordinato dal Prof. Silvio Tafuri dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER).

Non a caso, in seguito alla conclusione dello studio si è verificata una importante flessione nel tasso di segnalazione.

L'apporto di quasi tutte le categorie di operatori sanitari, così come dei cittadini, risulta ancora migliorabile, la segnalazione spontanea va di certo ulteriormente "stimolata" ed è su questo ultimo punto il CRFV sta concentrando la sua azione programmatica.



Dunque, il nuovo assetto del CRFV sta portando ai risultati auspicati?



Mi sento di dire che la suddivisione dei compiti sta sicuramente portando ad un miglioramento dell'efficienza delle attività di farmacovigilanza. Sono state redatte una serie di Procedure Operative che definiscono le modalità esecutive, i ruoli e le responsabilità, la gestione documentale all'interno del CRFV, in ottemperanza a quanto previsto dagli indirizzi definiti dall'AIFA.

Le attività di analisi periodica dei dati riguardanti l'andamento delle segnalazioni hanno permesso e permetteranno in futuro di individuare precocemente eventuali criticità, di pianificare le opportune misure correttive e di monitorare l'efficacia di queste ultime.

Le analisi svolte in questi mesi sono scaturite nella stesura del piano programmatico per le attività di farmacovigilanza per l'anno 2019, in cui sono sintetizzati gli obiettivi di performance prefissati per il CRFV, compresi quelli sulla formazione ed informazione ad operatori sanitari, con particolare riferimento alle categorie professionali per le quali risulta un marginale tasso di segnalazione in Puglia, oltre che ai cittadini.



Dott.ssa Domenica Ancona:
Referente del Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia
Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL BT



Dott.ssa Ancona, in qualità di Referente del CRFV, cosa è stato fatto in questi mesi per migliorare lo stato della farmacovigilanza in Puglia?



Il potenziamento del personale del CRFV ha permesso di consolidare quanto di buono era stato fatto negli anni precedenti e di pianificare nuove attività, anche in ottemperanza agli obiettivi ed agli indicatori previsti dalle direttive AIFA e agli *input* provenienti dalla parte organizzativa e di programmazione del CRFV.

La ri-organizzazione del CRFV, ai sensi della DGR 317/2018, ha previsto un ampliamento della dotazione organica del CRFV destinando n. 4 unità di personale farmacista, esperto in farmacovigilanza, alla sede periferica operativa del Centro che consentirà, assieme alla recente assunzione di altri 9 farmacisti presso le varie Strutture Sanitarie Pugliesi, una più capillare ed efficiente organizzazione sul territorio regionale.

Nel corso del 2019, la Sede Operativa ha provveduto alla gestione e alla valutazione del *causality assessment* anche per le segnalazioni per le quali nel corso del 2018 non era stato possibile effettuarlo, consentendo in tal modo di azzerare l'arretrato accumulatosi in virtù della precedente carenza di personale.

Inoltre, il potenziamento del CRFV sta garantendo una più attenta gestione delle schede di segnalazione e un maggior supporto ai RLFV, consentendo di migliorare la qualità delle segnalazioni inserite in Rete.

Il CRFV partecipa stabilmente alle analisi dei segnali derivanti dal monitoraggio del *database* Europeo, Eudravigilance, e alle riunioni periodiche organizzate da AIFA per discutere delle eventuali problematiche di sicurezza riguardanti farmaci e vaccini sul territorio nazionale.

In base alle criticità emerse dal monitoraggio effettuato dalla Sede Regionale del CRFV, sono stati programmati una serie di convegni/corsi residenziali indirizzati agli operatori del SSR al fine di sensibilizzarli alla segnalazione: lo scorso 13 maggio si è tenuto il primo di questi eventi con i farmacisti di comunità ed ospedalieri.

Infine, è stata aggiornata ed implementata la nuova versione della pagina *web* istituzionale del CRFV all'interno del portale regionale sanitario "Puglia Salute" (<https://www.sanita.puglia.it/dispositivi-medici>). Sulla suddetta pagina *web* è possibile accedere alle informazioni relative a: a) recapiti del personale operante nel CRFV; b) indicazioni sulle modalità di segnalazione; c) elenco costantemente aggiornato dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV); d) progetti di farmacovigilanza attiva con tutte le relative informazioni; e) note informative AIFA riguardanti la sicurezza dei farmaci; f) eventi formativi e/o informativi organizzati dal CRFV.



Quali attività avete pianificato per i prossimi mesi?



Sulla scia di quanto organizzato a maggio, entro la fine del 2019 sono in programma altri 2 incontri, rispettivamente con i MMG/PLS e con i medici specialisti ed infermieri. Inoltre, nel 2020 saranno realizzate ulteriori iniziative di informazione/formazione indirizzate ad altri operatori sanitari, per poi volgere la nostra attenzione ai pazienti/cittadini.

Nel mese di ottobre è previsto l'avvio di un nuovo progetto regionale di farmacovigilanza attiva sui vaccini, "Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino anti-meningococco B", il cui responsabile tecnico-scientifica è il Prof. Silvio Tafuri dell'OER. Inoltre, è importante segnalare che, sempre nel corso del 2019, l'AIFA ha approvato anche un progetto multiregionale promosso dalla Regione Puglia quale regione Capofila e coordinato sempre dal Prof. Silvio Tafuri dell'OER, inerente la "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione in gravidanza", al quale è stata già registrata l'adesione della Regione Campania.

Quindi, i prossimi mesi saranno particolarmente intensi anche perché la Regione ha aderito ad un altro progetto multi-regionale, promosso dalla Regione Sicilia quale Capofila, sulla valutazione *post-marketing* del rapporto beneficio/rischio dei farmaci biologici, *originator* e biosimilari, in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica (progetto VALORE).

Infine, altra novità assoluta, è la redazione del "Bollettino Regionale di Farmacovigilanza", che per la prima volta viene realizzato nella nostra Regione dal CRFV.



A proposito del Bollettino, ci spiegate le motivazioni alla base della sua realizzazione? A chi sarà rivolto? Dove sarà possibile consultarlo?



E' noto come sia necessario tenere sempre alta l'attenzione sui possibili effetti indesiderati provocati dai farmaci – esordisce la Dott.ssa Ancona – e la diffusione tempestiva di tali informazioni sul territorio regionale arricchisce le conoscenze e la sensibilità di tutti gli operatori che lavorano nel settore della salute, determinando in ultima istanza un utilizzo più consapevole e sicuro delle terapie farmacologiche. Il Bollettino nasce, appunto, con lo scopo di fornire una "informazione diffusa", in materia di farmacovigilanza ad un pubblico ampio, oltre che agli operatori sanitari, i quali hanno un ruolo importante nella raccolta delle informazioni indispensabili per la valutazione del rapporto beneficio/rischio di farmaci e vaccini nelle reali condizioni di impiego.

Il Bollettino, redatto con cadenza trimestrale, sarà pubblicato sulla pagina *web* istituzionale del CRFV all'interno della sezione "Informazioni sulla sicurezza dei farmaci" (<https://www.sanita.puglia.it/web/pugliasalute/informazioni-sulla-sicurezza-dei-farmaci>) e sarà trasmesso ai RLFV delle Aziende del SSR ai fini della più ampia diffusione dello stesso agli operatori sanitari.



Come sarà articolato questo Bollettino?



All'interno del Bollettino si potranno trovare le Note Informative Importanti dell'AIFA, integrate con i dati provenienti dalla letteratura scientifica, dalle principali Agenzie regolatore internazionali e dalle segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Verranno proposti degli approfondimenti su tematiche di interesse pubblico oltre ad una rubrica in cui saranno analizzati casi che hanno fatto la "storia" della farmacovigilanza. Saranno inoltre presentati i casi clinici più interessanti relativi alle segnalazioni ricevute. Infine, sarà riportato l'andamento delle segnalazioni in Puglia almeno per Struttura Sanitaria e per fonte.

Il Bollettino è curato principalmente dal personale tecnico-scientifico del CRFV con l'inserimento di alcuni contributi da parte di Specialisti o esperti del settore della sanità.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV) e Contraccettivi Orali Combinati (COC)

I Contraccettivi Orali Combinati (COC) sono i contraccettivi più utilizzati. Tra gli effetti avversi dei COC è noto l'aumento del rischio di malattie tromboemboliche che possono essere: trombosi venosa profonda (TVP) o tromboembolia polmonare (TEP). Questo effetto si esplica attraverso una riduzione del flusso venoso e conseguente attivazione dei fattori della coagulazione V, VII, VIII, X, una diminuzione dell'attività dell'ATIII, deficit di proteina C e della proteina S. Ciò si traduce in un assetto procoagulativo. Inoltre, i COC possono modificare il profilo lipidico: gli estrogeni stimolano la produzione di HDL, mentre i progestinici, diminuiscono le HDL e aumentano le LDL. Il quadro si sposta in senso aterogenico. Per evitare ciò, occorre un corretto rapporto tra estrogeni e progestinici presenti nel COC.

Il rischio di sviluppare TVP e/o TEP aumenta con l'età ed è piuttosto basso nelle donne in età fertile non in trattamento (2 casi /10.000 donne all'anno), mentre per chi assume COC il rischio aumenta a 5-12 casi/10.000, tasso che varia a seconda del prodotto utilizzato.

I COC contenenti dienogest/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale orale e il trattamento dell'acne volgare moderato nelle donne che decidano di usare la contraccezione orale. Sono contraccettivi orali di associazione con effetto anti-androgenico contenente etinilestradiolo come estrogeno e dienogest come progestinico.

L'effetto contraccettivo è basato sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e l'alterazione dell'endometrio. Dienogest è un derivato del noretisterone, con un'affinità 10-30 volte più bassa per il recettore progestinico *in vitro* rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* dienogest non ha effetti androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi significativi. In monoterapia, dienogest inibisce l'ovulazione a una dose di 1 mg/die.

Lo scorso 2 gennaio 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali a base di dienogest/etinilestradiolo, ha pubblicato una Nota Informativa Importante per informare gli operatori sanitari e i pazienti sulle nuove evidenze concernenti il rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano COC.¹ Infatti, una recente meta-analisi di 4 studi osservazionali ha dimostrato che i COC contenenti

dienogest/etinilestradiolo (DNG/EE) erano associati a un rischio leggermente superiore di TEV rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE). Tutti e 4 gli studi inclusi nella meta-analisi erano ampi studi osservazionali, prospettici, controllati, che seguivano una serie di coorti. Complessivamente, il set di soggetti analizzati includeva dati provenienti da 228.122 utilizzatrici di contraccettivi ormonali. I partecipanti allo studio Europeo hanno utilizzato DNG/EE e LNG/EE (usando solo preparazioni con 30 µg di EE) per un totale di 38.708 donne/anno e di 45.359 donne/anno, rispettivamente.¹

La meta-analisi ha evidenziato un rapporto di rischio aggiustato di 1,57 (intervallo di confidenza del 95%: 1,07-2,30) per il rischio di TEV con dienogest/etinilestradiolo rispetto al levonorgestrel/etinilestradiolo. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono dienogest/etinilestradiolo è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che utilizzano un contraccettivo ormonale combinato che contiene etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone è stimato in 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne per anno. Il rischio annuale di TEV in donne sane che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato è stimato in 2 casi di TEV per 10.000 donne per anno (tabella 1).

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati, si è concluso che il rischio di TEV differisce leggermente tra i medicinali, con un rischio inferiore per quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e norgestimato.

La stima del rischio di TEV con diverse combinazioni di etinilestradiolo in associazione con i diversi progestinici, rispetto al rischio associato a contraccettivi contenenti levonorgestrel, è riportata nella tabella 1.

Il rischio di TEV associato con l'utilizzo di COC è più basso del rischio associato alla gravidanza e al periodo successivo al parto.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sul medicinale e della linee guida in materia al momento di definire il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. Per i medicinali contenenti etinilestradiolo più dienogest è stata realizzata una "lista di controllo" che i prescrittori dovrebbero utilizzare, insieme al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), durante ogni consulto

	RISCHIO RELATIVO VERSO LEVONORGESTREL	INCIDENZA STIMATA (10.000 DONNE/ANNO DI UTILIZZO)
NON IN GRAVIDANZA, NON UTILIZZATRICI	-	2
LEVONORGESTREL	Riferimento	5-7
NORGESTIMATO/NORETISTERONE	1,0	5-7
DIENOGEST	1,6	8-11
GESTODENE/DESOGESTREL/DROSPIRENONE	1,5-2,0	9-12
ETONOGESTREL/NORELGESTROMINA	1,0-2,0	6-12
CLORMADINONE/NOMEGESTROLOACETATO (E ₂)	DC	DC

Tabella 1. Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati (COC).¹ (E₂ = estradiolo; DC = da confermare)

(scaricabile al seguente link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Lista_di_controllo_per_i_prescrittori_02.01.2019.pdf).

Già nel gennaio 2014 era stata predisposta una Nota Informativa sul rischio di tromboembolia associato all'utilizzo di COC ed alle differenze esistenti tra le varie associazioni.² In tale occasione era stata redatta, anche, l'apposita *checklist* da impiegare al momento della prescrizione (lista revisionata con la Nota del gennaio di quest'anno) e una scheda informativa riportante i segni e sintomi più importanti di TEV e tromboembolia arteriosa (TEA) affinché le donne ne fossero a conoscenza (anch'essa revisionata nel 2019).

L'uso di qualsiasi COC aumenta il rischio di TEV rispetto al non uso. Il rischio di TEV è più elevato durante il 1° anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne ricominci l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio intrinseci.

I fattori di rischio di TEV cambiano nel tempo ed il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente. Per facilitare le diagnosi precoci, a tutte le donne che presentano segni e sintomi deve essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali o se stanno utilizzando un COC. Si ricorda che una percentuale significativa di eventi tromboembolici non sono preceduti da segni o sintomi evidenti.^{3,4}

I medicinali che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. Altri medicinali a base di dienogest possono avere fino a 1,6 volte questo livello di rischio. La decisione di utilizzare un medicinale diverso da quello con un più basso rischio di TEV, deve essere presa solo dopo una discussione con la donna per assicurarsi che: comprenda il rischio di TEV associato all'uso di COC contenenti dienogest; come i fattori di rischio individuali possano contribuire all'insorgenza di TEV; che il rischio di TEV è più alto duran-

te il 1° anno di utilizzo del medicinale.^{5,6}

In conclusione, i benefici associati all'utilizzo di COC superano il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Tuttavia, la decisione di prescrivere un COC deve tenere conto dei fattori di rischio individuali di ciascuna donna, in particolare quelli correlati alla TEV, ed il rischio di TEV tra i diversi medicinali. I medici prescrittori devono sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e di TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di COC, e sulla necessità di rivalutare i fattori di rischio individuali con regolarità.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante sui contraccettivi ormonali combinati "Contraccettivi ormonali combinati (COC) dienogest/etinilestradiolo: lieve aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) nelle donne che utilizzano dienogest/etinilestradiolo rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo", 02/01/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sui-contraccettivi-ormonali-combinati-02012019>).

L'acido desossicolico (Belkya[®]): rischio di necrosi del sito di iniezione

L'acido desossicolico (Belkya[®]) è un farmaco citolitico che, quando iniettato nel grasso sottocutaneo localizzato, distrugge fisicamente la membrana cellulare degli adipociti. La distruzione degli adipociti suscita una risposta tissutale per cui i macrofagi sono attratti nell'area per eliminare i residui cellulari e i lipidi, che vengono quindi smaltiti mediante processi naturali.¹ Questo è seguito dalla comparsa dei fibroblasti e dall'ispessimento dei setti fibrosi, a suggerire un aumento del collagene totale. E' indicato per il trattamento della convessità o pienezza da moderata a grave associata a grasso sottomentoniero in soggetti adulti quando la presenza di grasso sottomentoniero abbia un importante impatto psicologico sul paziente.² Questo inestetismo, infatti, può incidere negativamente sulla percezione che le persone hanno di sé e del proprio aspetto.³

Belkya[®] ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) il 19 dicembre 2016 ed è l'unico farmaco disponibile per la riduzione dell'adiposità sotto il mento senza l'ausilio della chirurgia.⁴ Il farmaco è stato sottoposto ad una rigorosa valutazione clinica di efficacia e di sicurezza coinvolgendo più di 2.600 pazienti sia Europei che Americani in 4 studi clinici di fase III.⁵ Il trattamento ha mostrato di avere un alto tasso di efficacia complessiva e la maggior parte delle reazioni avverse (ADR) hanno riguardato gonfiore e dolore da lieve a moderato, localizzati soprattutto nell'area trattata, che si risolvono spontaneamente senza intervento medico.

Lo scorso 11 Gennaio 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha rilasciato una Nota Informativa Importante in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) in quanto, **nel contesto dell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di necrosi del sito di iniezione, inclusa necrosi delle arterie, attorno all'area di trattamento sottomentoniera. Nella maggior parte dei casi è stato segnalato che l'insorgenza dei primi sintomi della necrosi si verifica entro 1 settimana dopo la somministrazione. La Nota evidenzia che alcune ADR potrebbero essere state causate da tecniche di iniezione errate (ad esempio: iniezioni troppo superficiali o inoculazione intra-vascolare e senza l'ausilio della griglia di marcatura cutanea).**

La corretta somministrazione del farmaco prevede che venga iniettato a profondità intermedia nel tessuto adiposo pre-platismatico sottocutaneo nell'area sottomentoniera, evitando l'iniezione intradermica, intramuscolare o intravascolare.

Durante l'iniezione, l'ago non deve essere estratto dal grasso sottocutaneo, poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di esposizione intradermica e potenziale ulcerazione e necrosi cutanea.⁶

Si riporta un breve estratto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)² per quanto riguarda la corretta modalità di somministrazione (figura 1).

L'acido desossicolico **non deve mai essere nuovamente somministrato se il paziente ha presentato ulcere o necrosi del sito di iniezione.** Inoltre, nella Nota Informativa viene ribadito quanto descritto nel RCP, ovvero che il farmaco **deve essere somministrato solo da medici con qualifiche adeguate, con esperienza nel trattamento e con una adeguata conoscenza dell'anatomia sottomentoniera.**

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) ha evidenziato un segnale concernente la necrosi al sito di iniezione e una revisione cumulativa (fino al 29 aprile 2018) ha identificato 39 casi, di cui 19 relativi a necrosi della cute (8 gravi) e 23 casi di ulcerazione della cute (4 gravi). E' stata riscontrata plausibilità sia biologica (posizione della necrosi in corrispondenza o in prossimità dell'area sottomentale) che temporale per questi episodi di necrosi e, pertanto, il PRAC ha valutato come "possibile" la loro associazione causale con l'acido desossicolico. Di conseguenza, in data 26 Febbraio 2019, il Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human, CMDh*), tenendo conto della valutazione del PRAC, ha richiesto di aggiornare le informazioni sul prodotto, il materiale educativo e di redigere una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per metterli al corrente del rischio di necrosi del sito di iniezione.⁷

In RNF non sono state registrate ADR a carico di questo farmaco nel territorio Pugliese, mentre su scala nazionale è stata riportata 1 sola segnalazione riguardante una reazione allergica, tuttavia lontana dal sito di iniezione.

La letteratura recente riporta episodi vascolari locali,⁸ alopecia nel sito di iniezione nel 7% dei casi, mentre in 1 studio retrospettivo è stato riscontrato in 4 pazienti su 500 la paresi del nervo mandibolare.^{9, 10}

Un potenziale meccanismo d'azione della paresi del nervo è un danno alla guaina mielinica che circonda il nervo che porta alla provvisoria demielinizzazione e all'infiammazione

del nervo. Questi eventi si sono risolti nel giro di 15-30 giorni. Uno studio che riporta i dati cumulativi di 2 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, di fase III (REFINE-1 – NCT01542034 e REFINE-2 - NCT 01546142) con 1.022 pazienti trattati, evidenzia che l'80,9% dei pazienti ha riscontrato ADR non-gravi, il 17,5% di tipo moderato e il 2,5% ha subito ADR gravi. Le ADR si riferivano maggiormente alla prima sessione di trattamento (94,4%), diminuendo fino a raggiungere il valore più basso del 46,4% in corrispondenza della sesta sessione.

La maggior parte degli eventi avversi correlati all'acido desossicolico sono reazioni relativi al sito di iniezione, che comprendono dolore (70%), gonfiore/edema (93,6%), ematoma-lividi (72%), intorpidimento (66,2%), eritema (26,6%), indurimento (23,3%), parestesia (13,8%) e formazione di noduli (13,4%).¹¹ Sono stati riportati anche ADR meno frequenti come la paralisi del nervo mandibolare marginale che ha provocato un sorriso asimmetrico nel 4,3% dei pazienti, con una risoluzione completa in media dopo 42 giorni. Disfagia e gonfiore post-iniezione, sono stati riscontrati nel 1,9% dei soggetti trattati con l'acido desossicolico (durata mediana = 3 giorni), spesso associata al volume di iniezione. L'ulcerazione cutanea, probabilmente risultante da tecnica di iniezione

inappropriata, si è verificata nello 0,2% dei soggetti trattati con l'acido desossicolico rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. L'unico evento di ulcerazione cutanea è stato di lieve entità e si è risolto in 23 giorni. L'alopecia del sito di iniezione è stata riportata nello 0,4% dei soggetti trattati con l'acido desossicolico (durata mediana = 151 giorni). I dati di questo studio non riportano casi di necrosi, tuttavia, la necrosi cutanea è una ADR che potrebbe verificarsi quando l'acido desossicolico è impropriamente iniettato, come ha dimostrato lo studio sperimentale sui cheratinociti *in vitro*.¹² Infatti, una conoscenza dettagliata dell'anatomia della testa e del collo ed una tecnica di iniezione corretta sono fondamentali per evitare complicazioni in seguito alla somministrazione di acido desossicolico. In conclusione Belkya® è l'unico farmaco iniettabile, attualmente disponibile per la riduzione dell'adiposità sotto il mento. Sulla base delle evidenze scientifiche raccolte, ilCMDh ritiene, comunque, che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti acido desossicolico sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto. Particolare attenzione deve essere prestata alla modalità di somministrazione, attenendosi a quanto riportato nel RCP, in modo tale da minimizzare il rischio di necrosi del sito di iniezione.

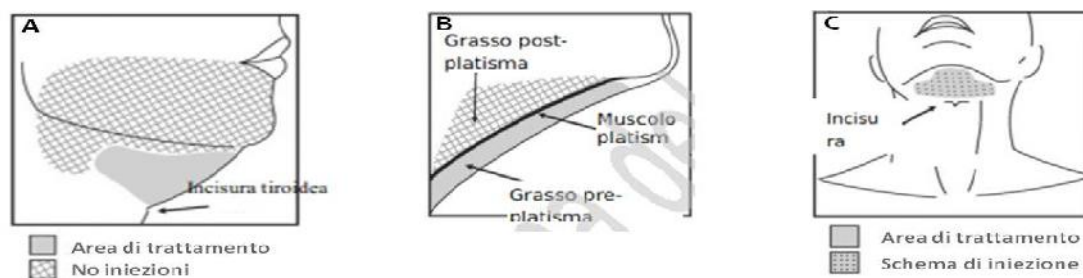


Figura 1. A) Evitare l'area del nervo marginale mandibolare. Per evitare lesioni al ramo marginale mandibolare del nervo facciale: 1) Non iniettare al di sopra del margine inferiore della mandibola. 2) Non iniettare nell'area definita da una linea di 1-1,5 cm sotto il margine inferiore (dall'angolo della mandibola verso il mento). 3) Iniettare Belkya solo nell'area individuata di grasso sottomentoniero (A, C). **B) Vista sagittale dell'area del platisma. Evitare l'iniezione nel platisma.** Prima di ogni sessione di trattamento, palpare l'area del sottomento per verificare la presenza di una quantità sufficiente di grasso sottomentoniero e per identificare il grasso sottocutaneo tra il derma e il platisma (grasso pre-platisma) nell'area di trattamento individuata. **C) Area di trattamento e schema di iniezione.** Evidenziare l'area di trattamento pianificata con un pennarello chirurgico e applicare una griglia di iniezione di 1 cm² per contrassegnare i siti di iniezione (B, C).

BIBLIOGRAFIA

- Rzany B. et al. Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 170: 445-453, 2014.
- BELKYRA® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=044896>).
- Ascher B. et al. Efficacy, patient-reported outcomes and safety profile of ATX-101 (deoxycholic acid), an injectable drug for the reduction of unwanted submental fat: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 1707-1715, 2014.
- McDiarmid J. et al. Results from a pooled analysis of two European, randomized, placebo-controlled, phase 3 studies of ATX-101 for the pharmacologic reduction of excess submental fat. *Aesthetic Plast Surg*, 38: 849-860, 2014.
- Humphrey S. et al. 3rd: ATX-101 for reduction of submental fat: A phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 75: 788-797 e787, 2016.
- Nota Informativa Importante, 21/01/2014 "BELKYRA 10 mg/ml soluzione iniettabile(acido desossicolico): Rischio di necrosi del sito di iniezione", (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_Belkya_IT_11_01_2019.pdf).
- Comunicazione EMA per Acido desossicolico: "Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio", 26/02/2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/deoxycholic-acid-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00010525/201804_it.pdf).
- Riswold K. et al. A Vascular Event With Deoxycholic Acid Injection. *Dermatol Surg*, 44: 887-889, 2018.
- Shridharani SM. et al. ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Treatment in Men: Insights From Our Clinical Experience. *Dermatol Surg*, 43 Suppl 2: S225-S230, 2017.
- Grady B. et al. Submental Alopecia at Deoxycholic Acid Injection Site. *Dermatol Surg*, 43: 1105-1108, 2017.
- Dayan SH. et al. Efficacy and Safety of ATX-101 by Treatment Session: Pooled Analysis of Data From the Phase 3 REFINE Trials. *Aesthet Surg J*, 38: 998-1010, 2018.
- Sachdev D. et al. Deoxycholic Acid-Induced Skin Necrosis: Prevention and Management. *Dermatol Surg*, 44: 1037-1039, 2018
- Duncan DI. et al. Lipodissolve for subcutaneous fat reduction and skin retraction. *Aesthet Surg J*, 25: 530-543, 2005.

Carbimazolo e tiamazolo: rischio di pancreatite acuta e avvertenza rafforzata sulla contraccezione

I medicinali a base di carbimazolo e tiamazolo (o metimazolo) sono indicati nel trattamento dell'ipertiroidismo e possono essere impiegati per la preparazione all'intervento di tiroidectomia subtotale ed alla terapia con iodio-radioattivo oppure quando la tiroidectomia è controindicata o non consigliabile.¹ Tapazole® è l'unica specialità attualmente autorizzata in Italia ed esercita la sua azione mediante un blocco della sintesi dell'ormone tiroideo a livello dell'ossidazione dello iodio inorganico (I-) a forma organica (I+) ad opera dell'enzima tireoperossidasi ed a livello della sua incorporazione nei residui tirosinici della molecola tireoglobulinica. Determina, inoltre, una inibizione della produzione degli anticorpi anti-recettore TSH ed antimicrosomiali. Il farmaco si concentra selettivamente nella tiroide dove agirebbe sui linfociti tiroidei, fonte principale della sintesi anticorpale. Il carbimazolo è un pro-farmaco che viene rapidamente metabolizzato a tiamazolo. In Italia non sono attualmente autorizzati medicinali a base di carbimazolo.

In data 16 gennaio 2019 è stata pubblicata sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) una Nota Informativa Importante riguardante 2 nuove informazioni sulla sicurezza di questi medicinali.² La prima concerne **casì di pancreatite acuta segnalati durante la sorveglianza post-marketing: questa reazione avversa grave si può presentare con una latenza temporale ridotta dopo la riesposizione a carbimazolo/tiamazolo, suggerendo un meccanismo immunologico non del tutto chiaro. La Nota, inoltre, dispone la sospensione immediata del farmaco nel caso in cui un paziente presenti pancreatite acuta e di passare ad una terapia alternativa sulla base di una valutazione individuale dei benefici e dei rischi per ciascun paziente. In tali pazienti deve essere evitata la successiva riesposizione al carbimazolo/tiamazolo in quanto potrebbe determinare il ripresentarsi della pancreatite acuta potenzialmente fatale, con un più rapido tempo di insorgenza.**

In letteratura, sono stati riportati *case studies* sull'insorgenza di pancreatite dopo trattamento con metimazolo/carbimazolo,³⁻¹⁰ mentre l'unico studio caso-controllo, condotto su 5.764 casi, ha prodotto risultati discordanti e non rileva associazioni statisticamente significative tra l'uso di metimazolo e il rischio di pancreatite.¹¹

Il secondo punto della nota riguarda il rafforzamento dell'avvertenza sulla contraccezione. Infatti, una revisione dei risultati di studi epidemiologici e dei casi spontanei rafforza l'evidenza che il carbimazolo/tiamazolo

Le malformazioni segnalate includono aplasia congenita della cute (assenza di una porzione di pelle, spesso localizzata sulla testa), malformazioni cranio-facciali (atresia coanale, dismorfismo facciale), difetti della parete addominale e del tratto gastro-intestinale (esonfalo, atresia esofagea, difetto del dotto onfalo-mesenterico) e difetto del setto ventricolare.

Di conseguenza, sono riportate le seguenti raccomandazioni:

- 1) le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con carbimazolo/tiamazolo.**
- 2) L'utilizzo di carbimazolo/tiamazolo durante la gravidanza deve essere limitato alle situazioni in cui non era stata ritenuta opportuna una terapia definitiva prima della gravidanza (tiroidectomia o trattamento con radioiodio) e nel caso di nuova comparsa o ricorrenza durante la gravidanza.**
- 3) Il carbimazolo/tiamazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei.**
- 4) Se il carbimazolo/tiamazolo viene utilizzato durante la gravidanza, si raccomanda un monitoraggio attento della madre, del feto e del neonato.**

Le metanalisi che coinvolgono migliaia di pazienti dimostrano un aumentato rischio di malformazioni congenite nelle donne che assumono carbimazolo/tiamazolo durante la gravidanza.^{12, 13}

Uno studio nazionale condotto su un numero ancora più elevato di casi mostra una prevalenza elevata di malformazioni nella prole esposta a farmaci antitiroidei rispetto alla prole non esposta a questi farmaci (7,27% vs 5,94%, *p value* <0,001). L'aumento assoluto della prevalenza di malformazioni congenite per 1.000 nati vivi è maggiore per la prole esposta al tiamazolo rispetto al propiltiouracile (17,05 vs 8,81 casi) e una dose cumulativa alta di tiamazolo (>495mg) durante il 1° trimestre di

gravidenza è associata ad un aumentato rischio di malformazioni rispetto alla dose più bassa (1-126 mg, *Odds Ratio* aggiustato = 1,87 [CI: 1,06-3,30]).¹⁴ Uno studio nazionale Svedese, invece, non evidenzia differenze statisticamente significative di malformazioni nella prole esposta rispetto alla prole non esposta quando si considera il dato cumulativo;¹⁵ una differenza statisticamente

significativa si denota quando si valuta la tipologia di malformazione singolarmente: infatti, l'uso di tiamazolo è stato associato ad un aumento dell'incidenza del difetto del setto ventricolare (*p value* = 0,02). In seguito a queste raccomandazioni il foglietto illustrativo e l'RCP dei medicinali contenenti carbimazolo/tiamazolo sono stati aggiornati con queste importanti informazioni aggiuntive.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: TAPAZOLE®.
2. Nota Informativa Importante per medicinali a base di carbimazolo o tiamazolo "(1) rischio di pancreatite acuta e (2) avvertenza rafforzata sulla contraccettione", 16/01/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-base-di-carbimazolo-o-tiamazolo-16012019>).
3. Taguchi M. et al. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51: 667-670, 1999.
4. Kikuchi I. et al. Methimazole-induced acute pancreatitis: a case report. *Clin J Gastroenterol*, 12: 239-242, 2019.
5. Agito K. et al. Acute Pancreatitis Induced by Methimazole in a Patient With Subclinical Hyperthyroidism. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 3: 2324709615592229, 2015.
6. Jung JH. et al. Acute pancreatitis induced by methimazole treatment in a 51-year-old Korean man: a case report. *J Korean Med Sci*, 29: 1170-1173, 2014.
7. Abraham A. et al. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. *Case Rep Gastroenterol*, 6: 223-231, 2012.
8. Yang M. et al. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid*, 22: 94-96, 2012.
9. Chng CL. et al. Carbimazole-induced acute pancreatitis and cholestatic hepatitis. *Endocr Pract*, 17: 960-961, 2011.
10. Marazuela M. et al. Acute pancreatitis, hepatic cholestasis, and erythema nodosum induced by carbimazole treatment for Graves' disease. *Endocr J*, 49: 315-318, 2002.
11. Lai SW. et al. Use of methimazole and risk of acute pancreatitis: A case-control study in Taiwan. *Indian J Pharmacol*, 48: 192-195, 2016.
12. Song R. et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One*, 12: e0180108, 2017.
13. Li H. et al. Congenital anomalies in children exposed to antithyroid drugs in-utero: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*, 10: e0126610, 2015.
14. Seo GH. et al. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med*, 168: 405-413, 2018.
15. Andersen SL. et al. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol*, 177: 369-378, 2017.

Rischio di gangrena di Fournier associato all'impiego di inibitori del SGLT2

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono indicati per il trattamento del diabete di tipo 2 (DM2) e in Unione Europea sono attualmente autorizzati le seguenti specialità medicinali: Invokana® (canagliflozin), Edistride® (dapagliflozin), Forxiga® (dapagliflozin), Ebymect® (dapagliflozin / metformina), Xigduo® (dapagliflozin / metformina), Qtern® (dapagliflozin / saxagliptin), Vokanamet® (canagliflozin / metformina), Jardiance® (empagliflozin), Synjardy® (empagliflozin / metformina), Glyxambi® (empagliflozin / linagliptin), Steglatro® (ertugliflozin), Segluromet® (ertugliflozin / metformina) e Steglujan® (ertugliflozin / sitagliptin). Attualmente in Italia i principi attivi approvati sono il dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, e loro associazioni con metformina, mentre ertugliflozin è stato autorizzato e rimborsato successivamente dal SSN nel dicembre 2019. I co-trasportatori di sodio-glucosio (SGLT) sono proteine che si trovano principalmente nei reni e svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio nel sangue¹ e tra questi SGLT1 e SGLT2 sono quelli più studiati. SGLT2 è la principale proteina di trasporto presente nel tubulo prossimale dedicata al riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione sanguigna ed è responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio ad opera del rene.² Gli inibitori di SGLT2, noti anche come glicofine, sono una classe di farmaci, indicati per il trattamento del DM2, relativamente nuova: riducono la glicemia promuovendo l'escrezione renale dello zucchero, ovvero aumentano la glicosuria.^{3,4}

In data 21 gennaio 2019 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante, concordata con le autorità regolatorie Europee, sul rischio di gangrena di Fournier (fascite necrotizzante del perineo), associato all'uso di inibitori di SGLT2.

La Nota evidenzia le seguenti informazioni:

- **la gangrena di Fournier è un'infezione rara ma grave e potenzialmente pericolosa per la vita;**
 - **la comparsa di infezione urogenitale o di ascesso perineale può precedere l'insorgenza di fascite necrotizzante;**
 - **è necessario raccomandare ai pazienti di richiedere urgenti cure mediche se manifestano forte dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore nella zona genitale o perineale in associazione a febbre o malessere;**
 - **in caso di sospetta gangrena di Fournier, bisogna interrompere la somministrazione dell'inibitore del SGLT2 e avviare tempestivamente un trattamento (compresi antibiotici e sbrigliamento chirurgico).**
- Nella Nota Informativa Importante, l'AIFA sottolinea che, sebbene il DM2 rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza della gangrena di Fournier, alcune segnalazioni post-marketing sono ritenute possibilmente correlate all'uso degli inibitori del SGLT2.**
- La gangrena di Fournier è una grave infezione batterica, pericolosa per la vita che coinvolge il sottocute interessando muscoli, nervi, grasso e vasi sanguigni delle estremità ma soprattutto del perineo. L'infezione può essere causata da un unico germe, e in tal caso di solito il responsabile è lo *Streptococcus pyogenes*, ma nella maggior parte dei casi l'eziologia dell'infezione è polimicrobica, da germi aerobi e anaerobi. I batteri si diffondono rapidamente attraverso un taglio o una rottura della pelle (ulcera) distruggendo il tessuto che infettano. La patologia diabetica è un fattore di rischio per lo sviluppo della gangrena di Fournier. Benché nella letteratura medica mondiale siano stati descritti non più di 600 casi, dal 1996 al 2006,⁵ la gangrena di Fournier è un evento non rarissimo e si manifesta soprattutto come una complicanza del DM2 scompensato in pazienti prevalentemente anziani e maschi; tuttavia è stata segnalata anche nelle donne,⁶ in alcolisti, in individui malnutriti e negli immunodepressi.⁷ Tra gli altri fattori predisponenti la malattia sono annoverati anche intervento chirurgico recente nella sede dell'infezione (per esempio la circoncisione o l'ernioraffia), i traumi locali, la parafimosi, gli stravasi periuretrali di urina e le infezioni perianali e perirettali.⁸
- Ad agosto 2018 anche la *Food and Drug Administration* (FDA) ha diramato un *alert* a seguito della segnalazione di 12 casi di gangrena di Fournier in pazienti in terapia con inibitori dell'SGLT2.⁹ L'infezione si è sviluppata alcuni mesi dopo l'inizio della terapia con l'inibitore dell'SGLT2 e il farmaco, nella maggior parte dei casi, è stato sospeso. Tutti e 12 i pazienti sono stati ospedalizzati e hanno richiesto un intervento chirurgico. Alcuni pazienti hanno subito più interventi chirurgici deturpanti, altri hanno presentato delle complicanze e un paziente è deceduto.
- Nel comunicato si riportava anche che nei pazienti che assumono altri farmaci per il diabete, sono stati segnalati

solo 6 casi di gangrena di Fournier, tutti riguardanti il sesso maschile. Ciononostante il DM2 è di per sé una condizione che predispone alle infezioni genitali e del tratto urinario:¹⁰ infatti questi pazienti hanno un rischio raddoppiato rispetto ai non diabetici.¹¹ Infatti la glicosuria facilita la crescita batterica aumentando il rischio di infezioni; questa tendenza è ancora più alta nei pazienti trattati con SGLT2i dove la glicosuria viene indotta farmacologicamente.¹² La maggior parte degli studi clinici con SGLT2i riporta che la

sospensione della terapia durante un episodio di infezione genitale non è correlata a una prognosi migliore.¹³⁻¹⁵ Le infezioni sono comunque di natura da lieve a moderata, sono responsive al trattamento standard e non richiedono interruzione della terapia con SGLT2.

Un'adeguata informazione dei metodi di prevenzione, soprattutto un *counseling* sull'igiene perineale all'atto della prescrizione, potrebbero aiutare a prevenire il rischio di infezioni genitali nei pazienti con diabete.¹⁶

BIBLIOGRAFIA

- Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes*, 32: 4-11, 2014.
- Shubrook JH. et al. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*, 9: 5793-5803, 2015.
- Anderson SL. et al. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 46: 590-598, 2012.
- Li AR. et al. Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 21: 2472-2475, 2011.
- Vaz I. Fournier gangrene. *Trop Doct*, 36: 203-204, 2006.
- Yanar H. et al. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg*, 30: 1750-1754, 2006.
- Tahmaz L. et al. Fournier's gangrene: report of thirty-three cases and a review of the literature. *Int J Urol*, 13: 960-967, 2006.
- Iorianni P. et al. Synergistic soft tissue infections of the perineum. *Dis Colon Rectum*, 35: 640-644, 1992.
- Alert della Food and Drug Administration (FDA) "warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes" 29/08/2018. (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>).
- Geerlings S. et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract*, 103: 373-381, 2014.
- Dryden M. et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect*, 21 Suppl 2: S27-32, 2015.
- Unnikrishnan AG. et al. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*, 22: 837-842, 2018.
- Kalra S. et al. Medication counselling with sodium glucose transporter 2 inhibitor therapy. *Indian J Endocrinol Metab*, 18: 597-599, 2014.
- Bailey CJ. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 375: 2223-2233, 2010.
- Nyirjesy P. et al. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin*, 28: 1173-1178, 2012.
- Bailey CJ. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med*, 32: 531-541, 2015.

Rafforzamento delle restrizioni per l'impiego delle soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES)

I medicinali contenenti amido idrossietilico (HES), un derivato dell'amilopectina, sono indicati nel trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta in cui i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti.

HES appartiene alla classe dei colloidali ovvero molecole ad alto peso molecolare che, infuse nel plasma, ne espandono il volume. Si differenziano dai cristalloidi, che al contrario sono soluzioni contenenti particelle più piccole (soluzioni saline o Ringer acetato/lattato). I colloidali vengono metabolizzati ed escreti a livello renale: di conseguenza, una delle controindicazioni al loro utilizzo è la presenza di insufficienza renale.

Le complicanze più frequenti associate al loro impiego sono rappresentate da reazioni anafilattoidi e disturbi della coagulazione (si legano al fattore VIII e al fattore di Von Willebrand).

Le specialità medicinali attualmente approvate in Italia sono: Amidolite®, Tetraspan®, Volulyte®, Voluven®, Vonten®.

Il 15/02/2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con le aziende farmaceutiche titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) delle specialità medicinali contenenti HES, ha pubblicato una Nota Informativa Importante in seguito ai risultati di 2 studi sull'utilizzo di questi medicinali che hanno indicato la non completa aderenza alle restrizioni raccomandate per l'uso di HES.¹ Questi risultati hanno rimesso in discussione le conoscenze circa il loro uso sicuro.

Pertanto, l'EMA ha richiesto nel giugno 2018 l'implementazione di misure aggiuntive per ridurre il rischio che le soluzioni di HES siano utilizzate al di fuori delle indicazioni sul prodotto approvate in Europa e in caso di controindicazioni. Tali misure sono basate su un programma di accesso controllato con un sistema di accreditamento che richiede una formazione finalizzata a migliorare la prescrizione delle soluzioni per infusione contenenti HES.

Nel 2012 furono pubblicati 2 studi clinici su pazienti critici, principalmente con sepsi, che mettevano a confronto HES con i cristalloidi.^{2,3} I risultati mostrarono un maggior rischio di effetti avversi renali nei pazienti trattati con HES e, nei pazienti con sepsi, anche un maggior rischio di mortalità. Sulla base dei risultati di questi studi randomizzati controllati, EMA avviò nel novembre 2012 una rivalutazione

della sicurezza di tutti i prodotti contenenti HES sul mercato dell'Unione Europea (UE).

Anche alla luce della mancanza di dati di sicurezza consistenti a lungo termine, soprattutto nei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) dispose a scopo cautelativo il "divieto di utilizzo" per tutti i medicinali per uso infusionale contenenti HES, per poi, successivamente, considerare il rapporto beneficio/rischio di tali farmaci favorevole a condizione che fossero implementate **restrizioni delle indicazioni, controindicazioni, avvertenze ed altre modifiche alle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), quali misure di minimizzazione dei rischi.**

La Nota Informativa Importante AIFA del dicembre 2013 che ne seguì, riportava le seguenti restrizioni e raccomandazioni:⁴

-) **i prodotti contenenti HES devono essere utilizzati solo per il trattamento dell'ipovolemia causata da emorragia acuta quando i cristalloidi da soli non sono considerati sufficienti;**
-) **i prodotti contenenti HES devono essere utilizzati alla più bassa dose efficace e per il più breve periodo di tempo. Il trattamento deve essere guidato da un monitoraggio emodinamico continuo, in modo da poter interrompere l'infusione non appena siano stati raggiunti adeguati valori emodinamici;**
-) **i prodotti contenenti HES sono controindicati nelle seguenti condizioni:**
 - sepsi
 - ustioni
 - insufficienza renale o terapia renale sostitutiva
 - emorragia intracranica o cerebrale
 - pazienti critici (tipicamente ricoverati in Terapia Intensiva)
 - pazienti iperidratati, inclusi i pazienti con edema polmonare
 - pazienti disidratati
 - iperkaliemia (applicabile solo ai prodotti contenenti potassio)
 - grave iponatremia o grave ipercloremia
 - coagulopatia grave

- funzionalità epatica gravemente compromessa
- insufficienza cardiaca congestizia
- pazienti sottoposti a trapianto d'organo

) l'uso di HES deve essere interrotto al primo segno di danno renale. È raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti in trattamento con prodotti contenenti HES per almeno 90 giorni;

) nel caso di somministrazioni ripetute, i parametri di coagulazione del sangue devono essere monitorati attentamente. Il trattamento deve essere interrotto al primo segno di coagulopatia.

La Nota, inoltre, stabiliva che le soluzioni infusionali contenenti HES devono essere utilizzate alla dose efficace più bassa (<30mL/kg), per il periodo di tempo più breve possibile (<24 ore) e durante tale periodo deve essere eseguito un monitoraggio emodinamico continuo.

Nell'ottobre 2017 l'EMA avviò una nuova rivalutazione del rapporto beneficio/rischio delle soluzioni per infusione contenenti HES a seguito dei risultati di 2 studi osservazionali [studi sull'uso del medicinale (DUS)].⁵

Da questi dati di farmaco-utilizzazione sono emerse preoccupazioni circa il fatto che le restrizioni stabilite nel 2013 non fossero state seguite nella pratica clinica e che vi fosse un uso nelle popolazioni con controindicazioni, poiché il 9% circa dei pazienti esposti a soluzioni per infusione contenenti HES era in condizioni critiche, il 5-8%

circa presentava compromissione renale e il 3-4% circa sepsi. Sulla base di questi risultati, il Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh) stabili di mantenere le AIC delle varie specialità medicinali contenenti HES (nonostante il parere negativo espresso dal PRAC), subordinando le soluzioni per infusione ad un programma di accesso controllato che sarebbe stato implementato dalle stesse aziende farmaceutiche titolari dell'AIC.

La Nota Informativa Importante del 15/02/2019 ha reso noto che a partire dal 16/04/2019 il suddetto programma di accesso controllato è diventato efficace: ' dopo tale data, gli ospedali e gli operatori sanitari non possono acquistare soluzioni per infusione contenenti HES 130 senza essere stati accreditati, cioè tutto il personale che prescrive e somministra il prodotto deve essere formato all'uso appropriato delle soluzioni per infusione contenenti HES in accordo alle informazioni del prodotto approvate in Europa e non deve utilizzare le soluzioni di HES senza accreditamento, che è ottenuto dopo il completamento della formazione obbligatoria. Il materiale didattico contiene gli elementi chiave richiesti dall'EMA. La formazione è disponibile dall'inizio del 2019, dopo essere stata approvata dalle autorità nazionali competenti nei Paesi della UE. Tale formazione richiede circa 15 minuti e copre i seguenti elementi fondamentali:

CONTENUTO DELLA FORMAZIONE	
PARTE 1	Rischi relativi all'uso delle soluzioni di HES al di fuori delle informazioni del prodotto approvate nella UE
PARTE 2	Premessa e risultati di 2 studi sull'utilizzazione del medicinale (DUS)
PARTE 3	Uso delle soluzioni di HES in accordo alle informazioni del prodotto approvate: indicazione, dose, durata del trattamento e controindicazioni
PARTE 4	Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (RMM)

Tabella 1. Contenuto della formazione obbligatoria del programma di accesso controllato alle soluzioni per infusione contenenti HES

1. Formazione

Tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere e somministrare soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico 130 dopo il 16 aprile 2019 devono completare la formazione obbligatoria. È possibile accedere alla formazione online attraverso:

- accesso alla formazione online su: <https://academy.esahq.org/volumetherapy>
- dopo aver completato la formazione, gli operatori sanitari riceveranno un certificato.

2. Processo di accreditamento

Tutti gli operatori sanitari che prescrivono o somministrano soluzioni per infusione contenenti HES 130 devono completare la formazione obbligatoria. Una volta che tutti gli operatori sanitari che utilizzano HES in un reparto ospedaliero abbiano completato la formazione, il primario del reparto firmerà una certificazione di avvenuto training. Il relativo modulo sarà fornito dall'azienda per essere completato e firmato.

3. Ordini del prodotto

Una volta raccolte tutte le dichiarazioni firmate, l'ospedale sarà accreditato e il sistema di gestione logistica del titolare AIC sarà aggiornato per consentire la validazione degli ordini ricevuti dall'ospedale accreditato e la loro evasione.

Processo di ri-accreditamento:

I nuovi operatori sanitari che iniziano a lavorare in un

ospedale già accreditato, prima di somministrare soluzioni per infusione contenenti HES 130, devono completare la formazione obbligatoria o fornire un certificato valido, di un ospedale già accreditato. Una volta all'anno, verrà chiesto al primario del reparto di riconfermare che tutti gli operatori sanitari che prescrivono e somministrano soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico 130 abbiano completato la formazione obbligatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) "Soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES): ulteriori misure per rafforzare le restrizioni esistenti", 15/02/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-soluzioni-infusione-contenenti-amido-idrossietilico-hes-15022>).
2. Perner A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*; 367:124-134. 2012.
3. Myburgh JA. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med*; 367:1901-11. 2012.
4. Nota Informativa Importante sulla restrizione d'uso di HES (medicinali contenenti amido idrossietilico) "Restrizione d'uso di HES (medicinali contenenti amido idrossietilico) Amidolite, Tetrspan, Volulyte, HAES-STERIL, Voluven, Hyperhaes, Vonten e Plasmavolume", 20/12/2013 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulla-restrizione-d%E2%80%99uso-di-hes-medicinali-contenenti-amido-idros>).
5. Nota Informativa Importante su soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES) "Soluzioni per infusione contenenti amido idrossietilico (HES): nuove misure per rafforzare le restrizioni esistenti a causa dell'aumento del rischio di danni renali e mortalità in pazienti con sepsi o in condizioni critiche", 07/08/2018 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-soluzioni-infusione-contenenti-amido-idrossietilico-hes-07082>).

Uso sistemico di tiocolchicoside e rischio di genotossicità

Tiocolchicoside è una molecola solforata semisintetica derivata dall'alcaloide colchicoside, un glucoside naturale estratto da *Colchicum autumnale* (fam. *Liliaceae*). Differisce dal colchicoside per la sostituzione di un gruppo metossilico con un gruppo tiometilico. Il tiocolchicoside ha una azione miorelassante sulla muscolatura scheletrica ed esercita effetti antiinfiammatori, analgesici e anestetici locali; in virtù di queste sue proprietà, è stato usato a lungo per trattare una serie di condizioni ortopediche e traumatiche.

Il 1° studio clinico randomizzato condotto su 149 pazienti ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del tiocolchicoside in pazienti con lombalgia acuta accompagnata da spasmo muscolare.¹

In vivo, il tiocolchicoside interagisce con i recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) del sistema nervoso centrale e con i recettori per la glicina, sensibili alla stricnina; l'effetto miorelassante potrebbe esercitarsi a livello spinale. L'attività antagonista nei confronti del recettore GABA-A potrebbe spiegare il potenziale effetto epilettogenico del farmaco.^{2,3} L'interazione con i recettori gabaergici è qualitativamente e quantitativamente condivisa tra il tiocolchicoside e il suo metabolita principale glucuronidato.⁴

Il tiocolchicoside è autorizzato mediante procedure nazionali in Francia, Grecia, Italia, Malta, Portogallo, Repubblica Ceca, Spagna e Ungheria; in Italia sono disponibili le seguenti specialità medicinali ad uso sistemico: Deconril®, Miorexil®, Miotens®, Muscoflex®, Muscoril®, Relmus®, Sciomir®, Strialisin®, Teraside®, Tioside® e Tiocolchicoside equivalenti.

In data 14 marzo 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato una Nota Informativa Importante in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e i titolari delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) di medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, per ricordare le restrizioni e le avvertenze correlate al potenziale rischio di genotossicità:⁵

- i risultati preclinici hanno mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di tiocolchicoside, vale a dire per la soluzione iniettabile per uso intramuscolare, le capsule rigide e le compresse orodispersibili.
- L'uso di tiocolchicoside è controindicato, e pertanto, non deve essere prescritto a donne in gravidanza o in allattamento ed a donne potenzialmente fertili, a meno

che adottino metodi contraccettivi efficaci.

- Le donne potenzialmente fertili devono essere attentamente allertate della necessità di una contraccezione efficace durante l'assunzione del medicinale, così da evitare una gravidanza e qualsiasi conseguente rischio per il feto.
- L'uso di tiocolchicoside per via sistemica è limitato al trattamento adiuvante a breve termine di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.

Nel corso del 2014 era stata avviata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) una rivalutazione del profilo beneficio/rischio di tiocolchicoside su specifica richiesta da parte dell'AIFA in quanto in studi non clinici era stato osservato che uno dei metaboliti di tiocolchicoside, denominato M2/SL18.0740, induce aneuploidia a concentrazioni vicine a quelle riscontrate nell'uomo dopo assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg bid (*bis in die*). Ciò è stato dimostrato anche su volontari sani.⁴ L'aneuploidia è un fattore di rischio per anomalie fetali, aborto spontaneo, riduzione della fertilità maschile e neoplasie.⁴

I preparati per uso cutaneo, non producendo livelli rilevanti di M2 nell'organismo, non sono stati interessati da questo riesame.

La revisione è stata condotta dal Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) supportata da esperti nel campo della sicurezza dei medicinali, portando alla decisione ufficiale dell'EMA, il 17 gennaio 2014 di limitare l'uso di tiocolchicoside per via orale ed intramuscolo solo a basse dosi per il sollievo aggiuntivo a breve termine delle contratture muscolari dolorose della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.⁶ Devono essere rispettate le dosi massime giornaliere e la durata del trattamento raccomandate, ovvero 16 mg al giorno fino a 7 giorni per l'uso orale e 8 mg al giorno per un massimo di 5 giorni per via intramuscolare.

Gli stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglietto Illustrativo) sono stati modificati a seguito delle restrizioni, avvertenze e controindicazioni emanate dall'EMA nel 2014 e recepite dall'AIFA con la Nota Informativa del 07 febbraio 2014.⁷

Tuttavia, i risultati preliminari provenienti da studi ancora in corso condotti in alcuni Paesi Europei e relativi all'utilizzazione di questi farmaci hanno osservato un livello limitato di aderenza nella pratica clinica alle condizioni d'uso autorizzate:

l'AIFA, infatti, ripropone con la Nota del 14 marzo 2019 un "promemoria" sul potenziale rischio di genotossicità di tiocolchicoside, al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari al rispetto delle restrizioni e delle avvertenze introdotte negli anni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuzun F. et al. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thicolchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine*, 70: 356-361, 2003.
2. Carta M. et al. The muscle relaxant thicolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. *Neuropharmacology*, 51: 805-815, 2006.
3. Mascia MP. et al. Thicolchicoside inhibits the activity of various subtypes of recombinant GABA(A) receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Eur J Pharmacol*, 558: 37-42, 2007.
4. Trelu M. et al. New metabolic and pharmacokinetic characteristics of thicolchicoside and its active metabolite in healthy humans. *Fundam Clin Pharmacol*, 18: 493-501, 2004.
1. Comunicazione EMA su "L'Agencia europea per i medicinali raccomanda restrizioni all'uso di tiocolchicoside per bocca o per iniezione. Il medicinale deve essere utilizzato solo a basse dosi per il sollievo aggiuntivo a breve termine delle contratture muscolari dolorose", 17/01/2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/article-31-referral-european-medicines-agency-recommends-restricting-use-thicolchicoside-mouth_it.pdf).
2. Guo, YQ. et al. The Chinese traditional treatment with "ShengYang" prescription as a post-operative auxiliary method using on the oral squamous cells carcinoma patients.]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 4: 187-188, 1995.
3. Nota Informativa Importante AIFA su "medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico informazioni importanti su indicazioni, regime di trattamento, controindicazioni e avvertenze", 07/02/2014 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_Tiocolchicoside_feb2014.pdf).

Belimumab e rischio di eventi psichiatrici gravi

Belimumab (Benlysta®) è un anticorpo monoclonale IgG1 specifico per la proteina solubile umana che stimola i linfociti B (BLyS, chiamata anche BAFF e TNFSF13B). Belimumab blocca il legame di BLyS solubile, un fattore di sopravvivenza della cellula B, con i suoi recettori sulle cellule B. Belimumab non lega le cellule B direttamente, ma con il legame BLyS, esso inibisce la sopravvivenza delle cellule B, incluse le cellule B autoreattive, e riduce la differenziazione delle cellule B a plasmacellule produttrici immunoglobuline. Belimumab è indicato come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, con un alto grado di attività della malattia (ad esempio anti-dsDNA positivi e basso complemento) nonostante la terapia standard. I livelli di BLyS sono elevati nei pazienti affetti da LES e altre malattie autoimmuni. Vi è una associazione tra i livelli plasmatici di BLyS e l'attività della malattia LES.

Lo scorso 27 marzo 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato una Nota Informativa Importante sull'aumentato rischio di eventi psichiatrici gravi quali depressione, ideazione o comportamento suicidario o autolesionismo associato all'utilizzo di belimumab.¹

La depressione è elencata come reazione avversa nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).²

Su richiesta delle Autorità Regolatorie, era stato avviato uno studio post-marketing, randomizzato, controllato con placebo (BEL115467) con lo scopo di valutare la mortalità da qualsiasi causa e gli eventi avversi di interesse speciale predefiniti, compresi eventi psichiatrici gravi selezionati. Lo studio, condotto a livello globale, è attualmente in corso e non ha escluso i pazienti con anamnesi di precedenti disturbi psichiatrici o dell'umore. Recentemente si sono resi disponibili i dati ad un anno, che mostrano un aumentato rischio di eventi avversi gravi di depressione, ideazione o comportamento suicidario o autolesionismo in pazienti trattati con belimumab, **Rispetto a pazienti trattati con placebo** (tabella 1).

È stato registrato un aumento di circa 3 volte dell'incidenza di tali reazioni avverse rispetto al placebo.

In virtù di questi dati (comunque parziali) la Nota dispone che i **pazienti devono essere valutati rispetto a questi rischi prima di iniziare il trattamento con belimumab e devono essere monitorati durante il trattamento. I pazienti o i familiari/caregiver devono essere avvertiti di rivolgersi immediatamente ad un medico nel caso della comparsa, o del peggioramento, di depressione, ideazione o comportamento suicidario o autolesionismo.**

	N° (%) DI SOGGETTI		
	PLACEBO (N=2001)	BELIMUMAB* (N=2002)	P VALUE
N° PAZIENTI CHE HANNO SEGNALATO DEPRESSIONE	1 (<0,1%)	7 (0,3%)	0,034
N° PAZIENTI CHE HANNO SEGNALATO IDEAZIONE O COMPORTAMENTO SUICIDARI O AUTOLESIONISMO	5 (0,2%)	15 (0,7%)	0,0251

Tabella 1. Riassunto dei pazienti che hanno segnalato eventi avversi gravi di depressione o suicidalità (pazienti effettivamente sottoposti al trattamento). * Belimumab EV 10 mg/kg (adattata da Nota Informativa Importante AIFA)

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su darunavir e cobicistat "Darunavir/Cobicistat: Aumento del rischio di insuccesso del trattamento e aumento del rischio di trasmissione da madre a figlio dell'infezione da HIV a causa dei bassi valori di esposizione di darunavir e cobicistat durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza", 22/06/2018 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-darunavir-e-cobicistat-22062018>).

2. Ulteriori informazioni sullo studio IMPAACT P1026s sono disponibili su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134297>.

3. Nota Informativa Importante su elvitegravir e cobicistat "Aumento del rischio di fallimento del trattamento e aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a figlio a causa di una minore esposizione a elvitegravir e cobicistat durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza", 26/03/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-elvitegravir-e-cobicistat-26032019>).

Reazioni avverse a carico del sistema nervoso e muscoloscheletrico associate all'uso di antibiotici fluorochinolonici

I fluorochinoloni/chinoloni (FQ) sono antibiotici ad ampio spettro indicati nel trattamento di diverse infezioni comuni, tra cui quelle del tratto genitourinario, delle basse vie respiratorie, del tratto gastrointestinale.^{1,2} L'azione battericida è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, enzimi coinvolti nei processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

In data 08 aprile 2019 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante sul rischio di effetti indesiderati invalidanti di lunga durata e potenzialmente permanenti con conseguenti restrizioni d'uso riguardanti i medicinali contenenti fluorochinoloni (ciprofloxacina - levofloxacina - moxifloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina - norfloxacina - lomefloxacina) e chinoloni.³

Questa nota fa seguito ad una rivalutazione del profilo beneficio/rischio avviata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) il 9 Febbraio 2017 su specifica richiesta da parte del German Medicines Authority (BfArM). La revisione è stata condotta dal Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) tenendo conto delle opinioni dei pazienti, degli operatori sanitari e degli accademici presentate durante l'audizione pubblica del 13 giugno 2018 sui fluorochinoloni e chinoloni.^{3,4} In data 5 Ottobre 2018, il PRAC ha emanato le sue raccomandazioni⁵ e l'EMA l'11 marzo 2019 ha ufficialmente ristretto l'utilizzo dei fluorochinoloni, ammettendo i gravi effetti anche a lungo termine che possono coinvolgere i sistemi nervoso, muscoloscheletrico, visivo, uditivo ed olfattivo.⁶

La nota AIFA riporta che i seguenti antibiotici chinolonici: cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio³. I restanti antibiotici fluorochinolonici non devono essere prescritti:

- **per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);**
- **per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore**
- **per trattare pazienti che hanno avuto in precedenza gravi effetti collaterali con un antibiotico fluorochi-**

nolonico o chinolonico;

- **per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati;**
- **per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica).**

Inoltre, questi antibiotici dovranno essere utilizzati con cautela negli anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di organo o in quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sistemico poiché quest'ultimi sono a più alto rischio di danno al tendine.

Gli operatori sanitari devono informare i pazienti di interrompere il trattamento con l'antibiotico fluorochinolonico al 1° segno di un effetto collaterale che coinvolga muscoli, tendini o ossa (come tendini infiammati o lacerati, dolore o debolezza muscolare e dolore o gonfiore alle articolazioni), oppure il sistema nervoso (come la sensazione di spilli e aghi, stanchezza, depressione, confusione, pensieri suicidari, disturbi del sonno problemi della vista e dell'udito e alterazione del gusto e dell'olfatto).

I chinoloni di prima e di seconda generazione sono definiti chinoloni urinari in quanto sono impiegati esclusivamente nelle infezioni delle vie urinarie a causa degli scarsi livelli ematici; mentre i fluorochinoloni sono definiti chinoloni sistemici in quanto caratterizzati da un'ottima diffusione tissutale. A prescindere dal tipo di classificazione questi antibiotici hanno in comune la struttura chimica chinolonica di base, mentre gli effetti indesiderati dipendono dai gruppi sostituenti il nucleo centrale.⁷ Il meccanismo neurotossico coinvolto nelle reazioni avverse a farmaci (ADR) non è del tutto chiaro, ma gli studi struttura-attività dimostrano che la presenza del sostituente piperazina o pirrolidina in posizione C7 conferisce affinità nei confronti del recettore dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA): questa interazione inibisce il legame con il mediatore endogeno, risultando in un'attività eccitatoria e spiegando così l'aumentato rischio di convulsioni.^{8,9}

Inoltre, i sostituenti in posizione C7 possono aumentare la probabilità di comparsa di convulsioni interagendo con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e teofillina, migliorando il legame dei farmaci ai recettori GABA e favo-

rendo l'insorgenza di convulsioni.^{10,11} I gruppi carbossilici in posizione C3 e la parte carbonilica in posizione C4, invece, intervengono nella chelazione degli ioni Mg^{2+} nei fluidi corporei, abbassandone la concentrazione nello spazio extracellulare: questo può indurre l'apertura dei canali al Ca^{2+} e determinare l'attivazione dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato),^{12, 13} risultando in una attività eccitatoria del SNC. Pertanto le alterazioni dei livelli di questi neurotrasmettitori possono essere la causa dei disordini psichici (l'ansia, depressione, insonnia, psicosi e convulsioni) riscontrati in seguito all'uso di fluorochinoloni.^{14, 15}

Un altro meccanismo coinvolto nell'insorgenza degli effetti neurotossici si basa sull'aumento dello stress ossidativo e all'indebolimento del sistema di difesa fornita dagli antiossidanti. È stato dimostrato nel cervello di animali, trattati con fluorochinoloni, un aumento dei livelli di marcatori di stress ossidativo (MDA e NO) e diminuiti livelli intracellulari di GSH e attività della GSH-perossidasi.¹⁵

Il profilo di sicurezza di questa classe di farmaci chiaramente varia da chinolone a chinolone. I primi riferimenti bibliografici relativi alle ADR a carico del SNC risalgono al lontano 1987 quando tra le segnalazioni spontanee questa classe di organi e sistemi (*System Organ Class - SOC*) era al 1° posto.¹⁶ Altri autori, invece, calcolano l'incidenza delle ADR a carico dell'apparato gastrointestinale tra il 2% e il 20% in funzione del chinolone, mentre gli effetti sul SNC presentano un'incidenza del 1-2%.¹⁷

I dati provenienti dalla letteratura riportano un'incidenza pari dell'1-3% a carico del SNC.¹⁸⁻²⁰

I fluorochinoloni possono causare anche disordini collagene-associati: rottura dei tendini, distacco della retina e dissecazione aortica, 3 tipologie di reazioni gravi che coinvolgono 3 diverse SOC: "Sistema Muscolo Scheletrico", "Patologie Vascolari", "Patologie dell'occhio".²¹

Infatti, le informazioni sui prodotti contenenti fluorochinoloni sono state recentemente aggiornate anche con l'aggiunta del rischio di aneurisma aortico e di dissecazione aortica oggetto di una specifica Nota dell'AIFA.^{3,22} I disturbi del tendine durante il trattamento con i chinoloni sono mediati principalmente dallo stress ossidativo, dal conseguente aumento della produzione e l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) potenzialmente lesive al DNA mitocondriale causando apoptosi delle cellule e danneggiamento del tessuto tendineo.²³ I ROS possono esercitare effetti citotossici in maniera diretta su componenti della matrice extracellulare (ECM), ossidando gli amminoacidi nel collagene, modificando la conformazione delle proteine, ma possono esercitare effetti in maniera indiretta attraverso l'attivazione degli enzimi proteolitici chiamati metallo-proteasi (MMPs). Le MMPs sono attivamente coinvolti nell'erosione delle cartilagini (es. artrosi o artrite

reumatoide), ma agiscono anche sui tendini provocando in ultima analisi la rottura del tendine maggiormente sottoposto a sollecitazioni giornaliere: il tendine di Achille.²¹ La tossicità tendinea è legata anche all'inibizione della catena di trasporto degli elettroni impedendo la respirazione mitocondriale diminuendo la produzione di ATP.²⁴ I mitocondri inoltre sono il principale bersaglio dei ROS indotti dai chinoloni causando danno al DNA mitocondriale (mtDNA).²⁵ I mitocondri inoltre partecipano all'apoptosi rilasciando il citocromo c, innescando una serie di segnali intracellulari che portano all'attivazione di caspasi e, in definitiva, lesionando i suddetti tessuti.²⁶ La peculiarità della tossicità tendinea da fluorochinoloni e che le ADR possono insorgere anche dopo mesi dall'interruzione della terapia, meccanismo attribuibile alla tossicità mitocondriale di tipo ritardata.^{27, 2} Uno studio caso-controllo condotto su 46.776 pazienti trattati con fluorochinoloni tra il 1992 e il 1998 ha rilevato 704 casi di danno al tendine d'Achille, compresi 38 casi di rottura del tendine coinvolgendo maggiormente le femmine (61%) rispetto ai maschi.²⁹ Il gruppo trattato con fluorochinoloni si è recato più frequentemente dal medico e il danno tendineo era circa 2 volte più frequente rispetto al gruppo di controllo. Nei pazienti con età superiore ai 60 anni, il rischio di danno tendineo si triplicava tra coloro che assumevano fluorochinoloni rispetto ai controlli non esposti ed era 6 volte superiore nei casi di co-somministrazione di corticosteroidi. Il danno tendineo associato a fluorochinoloni coinvolge prevalentemente il tendine d'Achille. Si manifesta con dolore per tutta la lunghezza del tendine, che impedisce al paziente di camminare.³⁰ Il danno può essere unilaterale o bilaterale e possono essere colpiti tutti gli altri tendini (spalle, gomiti, ginocchia, pollici, fianchi, ecc.). In conclusione, i fluorochinoloni sono tra gli antibiotici più prescritti in Puglia dopo le penicilline e i macrolidi con un consumo di circa 3,7 DDD/1000 abitanti *die* nell'anno 2017,³¹ pertanto il suo ampio uso clinico impone non solo un consumo corretto di questa classe di farmaci ma anche una attenzione maggiore rivolta alla prescrizione in pazienti con co-morbilità o che effettuano terapie immunosoppressive, quali pazienti trapiantati.

Le gravi ADR correlate ai fluorochinoloni possono sia avere implicazioni economiche importanti sul Sistema Sanitario che determinare complicazioni potenzialmente invalidanti per la salute dei pazienti.³⁰

Il confronto dei dati di consumo degli antibiotici nella regione Puglia nel 1° trimestre 2019 rispetto allo stesso periodo del 2018, ha dimostrato una flessione del -14% dei fluorochinoloni, i quali sono risultati essere al 1° posto in termini di decremento tra le varie classi di antibiotici.³¹ Un dato confortante che denota il recepimento delle Note emanate dall'EMA e AIFA.

BIBLIOGRAFIA

1. Ball P. et al. Prescribing in Respiratory Tract, I: Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*, 49: 31-40, 2002.
2. Andriole VT. The future of the quinolones. *Drugs*, 45 Suppl 3: 1-7, 1993.
3. Nota Informativa Importante per Antibiotici chinolonici e fluoroquinolonici per uso sistemico e inalatorio "Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso", 08/04/2019 (<http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluoroquinoloni-08042019>).
4. Audizione pubblica EMA "Sintesi dell'audizione pubblica dell'EMA sugli antibiotici chinolonici e fluoroquinolonici", 13/06/2018 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_it.pdf).
5. Comunicazione EMA su Antibiotici Fluoroquinolonici e chinolonici: "Antibiotici Fluoroquinolonici e chinolonici: il PRAC raccomanda restrizioni dell'uso", 5/10/2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-prac-recommends-restrictions-use_en.pdf
6. Communication EMA: "Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics", 11/03/2019 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>).
7. Liu, HH: Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf*, 33: 353-369, 2010.
8. Tillotson GS. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J Med Microbiol*, 44: 320-324, 1996.
9. Hori S. et al. Effect of cephalosporins on gamma-aminobutyric acid receptor binding with or without non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Antibiot* (Tokyo), 46: 1145-1148, 1993.
10. Hori S. et al. Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. *J Infect Chemother*, 9: 314-320, 2003.
11. Medford AR. Fluoroquinolones and theophylline can also lower the seizure threshold. *BMJ*, 345: e5304, 2012.
12. Serafini G. et al. Pharmacological properties of glutamatergic drugs targeting NMDA receptors and their application in major depression. *Curr Pharm Des*, 19: 1898-1922, 2013.
13. Mandell L. et al. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis*, 13: 54-61, 2002.
14. Kaur K. et al. Southern Network on Adverse Reactions, p: Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol*, 14: 54-65, 2016.
15. Ilgin S. et al. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods*, 25: 374-381, 2015.
16. Jungst G. et al. Side effects of ofloxacin in clinical trials and in postmarketing surveillance. *Drugs*, 34 Suppl 1: 144-149, 1987.
17. Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*, 21: 253S-272S, 2001.
18. Lipsky BA et al. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*, 28: 352-364, 1999.
19. Thomas RJ. Neurotoxicity of antibacterial therapy. *South Med J*, 87: 869-874, 1994.
20. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl D: 31-44, 1990.
21. Yu X. et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*, 2019.
22. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: ARANDA®.
23. Lowes DA. et al. The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells. *Free Radic Res*, 43: 323-328, 2009.
24. Song M. et al. Antibiotic drug levofloxacin inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancer cells through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. *Biomed Pharmacother*, 84: 1137-1143, 2016.
25. Kalghatgi S. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med*, 5: 192ra185, 2013.
26. Kalegasioglu F. et al. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med*, 226: 251-258, 2012.
27. Golomb BA. et al. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015.
28. Lawrence, JW, et al. Delayed cytotoxicity and cleavage of mitochondrial DNA in ciprofloxacin-treated mammalian cells. *Mol Pharmacol*, 50: 1178-1188, 1996.
29. van der Linden PD. et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ*, 324: 1306-1307, 2002.
30. Wu F. et al. Tendon injuries: Basic science and new repair proposals. *EFFORT Open Rev*, 2: 332-342, 2017.
31. Rapporto OSMED 2017 - Puglia (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Puglia-Uso_dei_farmaci_nel_2017.pdf).

Alemtuzumab: restrizione delle indicazioni di impiego correlata al profilo di sicurezza

Alemtuzumab (Lemtrada®) è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come bersaglio la glicoproteina CD52, un antigene di superficie presente in alte concentrazioni sui linfociti T e B e in concentrazioni più basse sulle cellule *natural killer* (NK), monociti, neutrofili e le altre cellule del sistema immunitario innato. Legandosi a tale proteina, alemtuzumab determina la lisi cellulare mediante l'attivazione del complemento e la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).

Dal 2015 è indicato in Italia per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.

Il trattamento con alemtuzumab provoca la deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla. Alla deplezione segue un ripopolamento, che ha tempi differenti per le diverse popolazioni linfocitarie (più veloce per i B, più lento per i T). La diminuzione della concentrazione di cellule B e T circolanti e il conseguente ripopolamento, possono diminuire il potenziale di recidive, senza ritardare sostanzialmente la progressione della malattia.¹ L'effetto del farmaco si protrae anche negli anni successivi al trattamento: il massimo periodo di osservazione dei *trial* è stato di 8 anni.²

Particolarità del farmaco è lo schema posologico che si basa su 2 cicli di trattamento annuali somministrati per infusione endovenosa (12 mg/die): il primo per 5 giorni consecutivi mentre il secondo a 12 mesi di distanza dal primo per 3 giorni consecutivi.

Già dagli studi registrativi (CARE-MS-1 e CARE-MS-2) era emerso come il trattamento con alemtuzumab potesse determinare la formazione di autoanticorpi ed un aumento del rischio di malattie autoimmuni, compresi disturbi della tiroide (registrati in circa il 36% dei pazienti), porpora trombocitopenica idiopatica (circa 1% dei pazienti) o nefropatie (0,3% dei pazienti).³ Per questo venne predisposto, per tutti i pazienti trattati, un piano di gestione del rischio, con un frequente monitoraggio di laboratorio, esteso fino a 48 mesi dall'ultima infusione (tabella 1).

Lo scorso 23 aprile l'AIFA ha rilasciato una Nota Informativa Importante su alemtuzumab che fa seguito all'avvio da parte dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) di una **rivalutazione del profilo benefico/rischio**.^{4,5} La revisione è la conseguenza del verificarsi di nuove segnalazioni di patologie immuno-mediate e di gravi reazioni avverse

TEST	1° MONITORAGGIO	
	prima dell'inizio terapia	Periodicità
Emocromocitometria con conta differenziale	✓	mensile
Creatinina sierica	✓	mensile
Esame Urine	✓	mensile
Funzionalità Tiroidea	✓	trimestrale
TBC	✓	-
HBV/HCV (pz ad alto rischio)	✓	-
VZV	✓	-
HIV	✓	-
HPV	✓	annuale

Tabella 1. Controlli di follow-up dei pazienti in terapia con alemtuzumab. TBC = tubercolosi; HBV = epatite cronica B; HCV = epatite cronica C; VZV = virus varicella-zoster; HIV = virus della immunodeficienza umano; HPV = papilloma virus umano.

cardiovascolari (inclusi casi fatali). In particolare, sono stati riportati:

- casi di danno epatico ed epatite autoimmune e casi di linfocitocitosi emofagocitica;
- problemi al cuore e ai vasi sanguigni: emorragia alveolare polmonare, infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica (ad es. vertebrale, carotidea). Le reazioni possono verificarsi successivamente ad una qualsiasi delle dosi; nella maggior parte dei casi, il tempo d'insorgenza rientra entro 1-3 giorni dall'infusione di alemtuzumab;
- casi di grave neutropenia.

L'AIFA ritiene che le misure di minimizzazione dei rischi non siano del tutto sufficienti a ridurre tali pericoli ed anche per questo, come provvedimento temporaneo mentre la revisione EMA è in corso, è stata raccomandata una restrizione delle indicazioni, per cui il trattamento di nuovi pazienti deve essere iniziato solo in adulti con SMRR altamente attiva, nonostante sia stato effettuato un ciclo di trattamento

adeguato con almeno altri 2 trattamenti modificanti la malattia (DMTs, *disease modifying therapies*) o in pazienti con SMRR altamente attiva in cui qualsiasi altro trattamento modificante la malattia è controindicato o comunque non adeguato.

I pazienti trattati con alemtuzumab che ne traggono beneficio possono continuare la terapia consultandosi con il proprio medico.

Inoltre, vengono riportate delle raccomandazioni che gli operatori sanitari devono seguire:

- i pazienti che sono trattati con alemtuzumab devono essere monitorati per i parametri vitali, compresa la misura della pressione arteriosa, prima e periodicamente durante l'infusione di alemtuzumab. Se si dovessero osservare dei cambiamenti clinicamente significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'EKG;
- la funzionalità epatica deve essere valutata prima e durante il trattamento;
- nel caso di manifestazione di sintomi di danno epatico o di altre reazioni gravi immuno-mediate il trattamento deve essere somministrato nuovamente solo dopo un'attenta valutazione.

I pazienti devono essere informati di richiedere immediatamente supporto medico nel caso in cui dovessero manifestare sintomi nei giorni successivi all'infusione o in caso di sintomi correlati a danno epatico; in particolare:

- acuti (improvvisi) problemi cardiaci (di solito entro 1-3 giorni dall'assunzione del medicinale): come problemi di respirazione e dolore toracico;
- sanguinamento nei polmoni: come problemi di respirazione e tosse con sangue;
- ictus e lacerazioni dei vasi sanguigni che alimentano il cervello: viso cadente, forte mal di testa improvviso, debolezza da un lato, difficoltà a parlare o dolore al collo;
- problemi al fegato: come pelle o occhi gialli, urine scure e sanguinamento o formazione di lividi più facilmente di quanto accada normalmente;
- una patologia infiammatoria nota come linfoistiocitosi emofagocitica: febbre, ghiandole gonfie, lividi e rash cutaneo.

L'EMA valuterà in questi mesi tutti i dati disponibili per quanto concerne la sicurezza del medicinale e prenderà in considerazione eventuali misure aggiuntive necessarie per proteggere i pazienti e se debbano esserci cambiamenti nell'uso autorizzato.

Già il 29/11/2018 la Food and Drug Administration (FDA)

aveva emesso un avvertimento su alemtuzumab, poiché nei quasi 5 anni dall'introduzione del farmaco nella pratica clinica erano stati registrati nel "FDA Adverse Event Reporting System" (FEARS) 13 episodi di ictus (sia emorragico che ischemico) o lacerazioni delle arterie cerebrali e del collo, poco dopo aver ricevuto l'infusione del farmaco:⁶ 1 delle persone che ha avuto un ictus emorragico è deceduta; in 12 casi su 13 questi eventi indesiderati si sono presentati dopo 1 giorno dalla somministrazione di alemtuzumab.

L'FDA ha precisato che, in generale, non sono stati raccolti abbastanza dettagli circa i fattori di rischio individuali che potrebbero aver favorito la comparsa degli eventi, ma il fatto che si siano manifestati a ridosso dell'infusione, suggerisce che siano associati a quest'ultima. Pur non essendo stato precisato il meccanismo mediante il quale possono essersi sviluppati gli eventi indesiderati, il tempo di comparsa fa pensare che si possa essere verificata una condizione denominata "sindrome da rilascio di citochine". Essa consiste in una sindrome infiammatoria generalizzata che è stata già posta in relazione con l'assunzione di Alemtuzumab, in quanto legata alla massiva lisi linfocitaria. La sindrome da rilascio di citochine può aver contribuito allo sviluppo di trombosi e delle alterazioni dei vasi osservate nei 13 casi in questione: infatti, in queste persone, si sono rilevati sintomi attribuibili alla sindrome, compresa la cosiddetta "tempesta di citochine" nel paziente deceduto per ictus emorragico. Comunque, le informazioni riportate sono insufficienti per definire se la sindrome da rilascio di citochine abbia una chiara correlazione con l'ictus e con la dissezione arteriosa.

In molti dei casi riportati, è stato documentato un aumento della pressione arteriosa, altro fattore che potrebbe aver causato la dissezione vascolare e che rientra tra le possibili conseguenze delle reazioni associate all'infusione (IAR) degli anticorpi monoclonali.

Casi di ictus ischemico ed emorragia cerebrale sono stati segnalati anche in soggetti che hanno assunto Alemtuzumab per altre indicazioni: leucemia linfocitica cronica a linfociti B, leucemie o linfomi (indicazioni per le quali il farmaco è ancora approvato negli USA a differenza dell'Unione Europea).

Secondo le raccomandazioni esistenti, il monitoraggio delle IAR deve essere effettuato durante la somministrazione del farmaco e nelle 2 ore successive. Nonostante tali raccomandazioni, nella maggior parte dei casi non è stato possibile prevedere queste reazioni cardiovascolari prima delle dimissioni e le reazioni si sono verificate al di fuori di una struttura ospedaliera. Si dubita, pertanto, se le attuali misure di minimizzazione del rischio siano in grado di mitigare il rischio di insorgenza di queste reazioni cardiovascolari.

Per quanto riguarda **le reazioni immuno-mediate ed in particolare il danno epatico**, un recente studio pubblicato a settembre 2018 (che ha coinvolto anche ricercatori dell'Università di Bologna e dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna) ha evidenziato come, sempre da un'analisi del "FDA Adverse Event Reporting System" (FEARS), alemtuzumab sia associato ad un rischio maggiore di danni epatici rispetto all'atteso.⁷ Nello specifico gli autori hanno riscontrato un ROR (*Reporting Odds Ratio*) per alemtuzumab pari a 1,34 (95% *confidence interval* [CI]: 1,09-1,65), correggendo il dato in base all'assunzione dei farmaci concomitanti, riportati nelle segnalazioni, noti per provocare danni epatici. Il ROR consente di valutare la possibile associazione tra un farmaco e un evento avverso confrontando il rapporto tra le probabilità di segnalazione di un evento specifico rispetto a tutti gli altri eventi per un determinato farmaco rispetto alle probabilità di segnalazione per altri farmaci nel database. Un segnale di disproporzionalità (ovvero che una reazione avversa è maggiormente associata ad un farmaco) viene generato quando ci sono almeno 3 casi per la specifica coppia reazione avversa-farmaco e l'ROR risulta statisticamente significativo (ad es. quando il limite inferiore dell'CI 95% è maggiore di 1).

Il danno epatico indotto da farmaci osservato durante terapie con anticorpi monoclonali può essere spiegato mediante molteplici meccanismi, tra cui:^{7, 8, 9}

- perdita/alterazione diretta delle funzioni degli epatociti attraverso il legame con i recettori di superficie;
- blocco della capacità di auto-riparazione del fegato, con conseguente morte cellulare;

- effetto immunosoppressivo con nuova infezione o riattivazione di virus latenti;
- squilibrio nel sistema immunitario che evoca la over-espressione di specifici mediatori dell'immunità (ad es. citochine) coinvolti nei *pathways* apoptotici.

Anche in questo caso, le raccomandazioni per un monitoraggio intenso e l'attenzione alle reazioni immuno-mediate fino ai 48 mesi successivi all'ultimo ciclo di trattamento non si sono dimostrate adeguate nell'individuare precocemente tale reazione avversa, così come i casi di epatite autoimmune e linfocitocitosi emofagocitica.

Gli studi clinici hanno messo in evidenza come la neutropenia conseguente all'infusione di alemtuzumab sia in genere di lieve entità. Tuttavia, in letteratura sono stati riportati casi di grave neutropenia, verificatasi subito dopo la somministrazione del farmaco, di cui 1 con esito fatale.¹⁰⁻¹³ Quindi, sebbene sia un evento molto raro, la neutropenia può essere molto grave e per questo un attento monitoraggio ematologico dovrebbe essere effettuato soprattutto nei primi 2 mesi di trattamento.¹³ In conclusione, sebbene alemtuzumab sia uno dei più potenti anticorpi monoclonali per il trattamento della sclerosi multipla come evidenziato da una recente metanalisi,¹⁴ esso ha al tempo stesso, un elevato profilo di rischio tanto da rendere cogente l'implementazione di un protocollo di monitoraggio, onde evitare il ripetersi di quanto accaduto lo scorso anno per daclizumab, altro anticorpo monoclonale impiegato nel trattamento della sclerosi multipla, ritirato dal commercio per il rischio di reazioni immunitarie serie a carico del cervello, del fegato e di altri organi.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto Caratteristiche del Prodotto: Lemtrada®.
2. Singer BA. et al. Alemtuzumab improves clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, in RRMS patients over 8 years: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). Poster Session 2. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2_suppl), 328–529. 2018.
3. Uricchio F. et al. Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opin Drug Saf*; 16:1359-1371. 2017.
4. Nota Informativa Importante su Lemtrada® (alemtuzumab) "LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB) Restrizione delle indicazioni di impiego correlata al profilo di sicurezza", 23/04/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-lemtrada%C2%AE-alemtuzumab-23042019>).
5. Comunicazione EMA su Lemtrada® (alemtuzumab) "L'uso del medicinale per la sclerosi multipla Lemtrada è stato limitato mentre è in corso una revisione EMA", 12/04/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-ema-su-lemtrada-alemtuzumab-12042019>).
6. FDA Drug Safety Communication FDA warns about rare but serious risks of stroke and blood vessel wall tears with multiple sclerosis drug Lemtrada (alemtuzumab).
6. Antonazzo IC. et al. Liver injury with drugs used for multiple sclerosis: A contemporary analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Mult Scler*. [Epub ahead of print]. 2018.
7. Wu Z. et al. Acute liver failure: Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int*; 30: 782–794. 2010.
9. Roth RA. et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury: Is drug-cytokine interaction the linchpin? *J Pharmacol Exp Ther*. 360:461–470. 2017.
10. Baker D. et al. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord*. Nov; 18:181-183. 2017.
11. Willis MD. et al. *Mult Scler*. 22:1215-1223. 2016.
12. Gaitán MI. Ysraelit MC, Correale J. Neutropenia in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Alemtuzumab. *JAMA Neurol*;74(9):1143-1144. 2017.
13. Yiannopoulou KG. et al. Neutropenia with fatal outcome in a multiple sclerosis patient 23 days after alemtuzumab infusion. *Mult Scler Relat Disord*. 23:15-16. 2018.
14. Xu X. et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 25:322-328; 2018.

Domperidone: promemoria sulle raccomandazioni per minimizzare i rischi cardiaci ed eliminazione dell'indicazione in pediatria

Domperidone è un antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche e non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica. Nei pazienti in trattamento con domperidone, specialmente negli adulti, gli effetti collaterali di tipo extrapiramidale sono molto rari, ma domperidone favorisce il rilascio di prolattina dall'ipofisi. L'effetto antiemetico di domperidone può derivare dalla combinazione di effetti periferici (gastrocinetici) e antagonismo dei recettori dopaminergici nella "chemoreceptor trigger zone", situata nell'area postrema, all'esterno della barriera ematoencefalica. Gli studi nell'animale, insieme alle basse concentrazioni rilevate nel cervello, indicano un effetto prevalentemente periferico di domperidone sui recettori dopaminergici. Studi nell'uomo hanno dimostrato che domperidone per via orale aumenta la pressione dello sfintere esofageo inferiore, migliora la motilità antro-duodenale e accelera lo svuotamento gastrico senza avere effetti sulla secrezione gastrica.

La letteratura ha anche messo in evidenza l'aumentato rischio di anomalie cardiache quali un prolungamento dell'intervallo QTc associato all'uso di questo farmaco.¹⁻⁵

La sicurezza dei prodotti a base di domperidone venne riesaminata nel 2014 da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA. La revisione confermò il rischio di gravi reazioni avverse a livello cardiaco correlate all'uso di domperidone, tra cui prolungamento di QTc, torsione di punta, grave aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa. Misure di minimizzazione del rischio vennero introdotte al fine di migliorare il rapporto beneficio/rischio, tra cui:

- limitazione dell'indicazione per alleviare i sintomi di nausea e vomito;
- limitazione della dose: 10 mg fino a 3 volte al giorno con una dose massima quotidiana di 30 mg in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età e di peso ≥ 35 kg;
- limitazione della durata del trattamento: usare alla minima dose efficace e per il più breve tempo possibile.

La durata massima del trattamento di solito non dovrebbe essere superiore a 1 settimana;

- aggiunta delle seguenti controindicazioni: in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave; condizioni in cui gli intervalli del sistema di conduzione cardiaca, il QTc in particolare, sono compromessi o potrebbero essere interessati e in presenza di malattie cardiache sottostanti quali l'insufficienza cardiaca congestizia; in pazienti con disturbi elettrolitici significativi; in pazienti che assumono farmaci che inducono il prolungamento del QT o potenti inibitori di CYP3A4;
- aggiunta di avvertenze e precauzioni relative agli effetti cardiovascolari di domperidone.

Inoltre, vennero richiesti dal PRAC ulteriori studi tra cui uno studio di efficacia condotto in pediatria e uno studio per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio introdotte.

Lo studio pediatrico condotto in bambini al di sotto dei 12 anni di età non ha dimostrato una maggior efficacia di domperidone rispetto al placebo nella riduzione dei sintomi di nausea e vomito acuti. Sulla base dei risultati di tale studio, l'uso dei medicinali a base di domperidone è stato limitato agli adulti e agli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età e di peso uguale o superiore a 35 kg. Conseguentemente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo dei medicinali a base di domperidone sospensione orale sono in fase di aggiornamento con l'eliminazione dell'indicazione nei bambini di età inferiore a 12 anni o peso inferiore a 35 kg.

Lo studio per la valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio, introdotte a seguito della valutazione del rischio cardiaco, ha evidenziato una limitata consapevolezza degli operatori sanitari delle restrizioni d'uso e avvertenze di domperidone.

Pertanto AIFA in data 02/05/2019 ha pubblicato una Nota Informativa Importante per ribadire le raccomandazioni introdotte nel 2014.⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Djeddi D. et al. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr*, 153:663-666. 2008.
2. Field J. et al. Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. *J Clin Gastroenterol*, 53:648-652 2019.
3. Ehrenpreis ED. et al. Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database *Rev Epidemiol Sante Publique*, 65:1-8.2017.
4. Roginsky G. et al. Domperidone is Commonly Prescribed With QT-Interacting

Drugs: Review of a Community-based Practice and a Postmarketing Adverse Drug Event Reporting Database. *J Clin Gastroenterol*, 51:56-62. 2017.

5. Ioannou A. et al. Survey of the use of domperidone and the association with QTc prolongation in general practice. *Postgrad Med J*, 92:390-392. 2016.
6. Nota Informativa Importante sull'uso dei medicinali a base di domperidone "Domperidone: promemoria sulle raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi cardiaci ed eliminazione dell'indicazione in pediatria", 02/05/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sulluso-dei-medicinali-base-di-domperidone-02052019>).

Errori in uno studio sull'efficacia di lapatinib: EMA sta rivalutando le informazioni sul medicinale che in ogni caso non presenta rischi per la sicurezza

Lapatinib (Tyverb®) è un inibitore del dominio tirosin-chinasico intracellulare sia del recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGFR o ErbB1) che del recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER-2 o ErbB2). È indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovra-esprime HER-2 (HER2+):

- in associazione con capecitabina quando il tumore è avanzato o metastatico e in progressione dopo precedenti trattamenti che devono aver incluso antracicline e taxani, e a seguito del trattamento della malattia metastatica con trastuzumab;
- in associazione con trastuzumab nella malattia metastatica negativa per il recettore ormonale (HR-) e in progressione dopo una o più precedenti terapie contenenti trastuzumab in combinazione con chemioterapia;
- in associazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale (HR+), per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.

In data 30 Aprile 2019 l'EMA ha annunciato che sta aggiornando le informazioni sul medicinale Tyverb®^{1,2}: la decisione è arrivata in seguito al rilevamento di errori nei risultati di efficacia dello studio EGF114299, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lapatinib in associazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2+ in progressione nonostante precedenti regimi a base di trastuzumab e terapie endocrine. Tale studio post-autorizzativo è stato condotto per meglio definire il profilo di efficacia e sicurezza del farmaco.

Il disegno dello studio prevedeva 3 bracci di trattamento: trastuzumab/ lapatinib/ inibitore aromatasi vs trastuzumab/ inibitore aromatasi vs lapatinib/inibitore aromatasi. I risultati avevano indicato, inizialmente, un beneficio di lapatinib rispetto a trastuzumab quando tali medicinali vengono somministrati insieme ad un inibitore dell'aromatasi: tali dati erano stati inclusi nelle informazioni di prodotto del medicinale Tyverb® il 30 luglio 2018.

Tuttavia, sono emersi degli errori nei risultati di efficacia dello studio: in particolare, **sono stati identificati errori di programmazione dello studio riguardanti il confronto tra lapatinib + inibitore dell'aromatasi e trastuzumab + inibitore dell'aromatasi che hanno suggerito erroneamente un beneficio relativo di lapatinib rispetto a trastuzumab.** In virtù di ciò l'EMA provvederà a ri-analizzare i dati e nel frattempo, le informazioni sul medicinale sono state modificate per riportare, come in precedenza, che non ci sono dati disponibili sull'efficacia di lapatinib rispetto a trastuzumab quando tale combinazione è utilizzata in pazienti precedentemente trattate con trastuzumab (paragrafo 4.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). È stata anche cancellata la corrispondente informazione relativa ai risultati dello studio EGF114299, nel paragrafo 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Alla luce di queste nuove informazioni, i medici che attualmente trattano pazienti con lapatinib in associazione con un inibitore dell'aromatasi, e la cui malattia è progredita nonostante il precedente trattamento con trastuzumab, devono decidere se continuare con la stessa terapia o considerare un trattamento alternativo. Non vi sono ulteriori problemi di sicurezza legati all'uso di regimi basati su lapatinib.

BIBLIOGRAFIA

1. Comunicazione EMA su Tyverb® "Rivalutazione dei dati sull'uso del medicinale per il trattamento del tumore al seno Tyverb® usato successivamente ad un trattamento con trastuzumab", 30/04/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-ema-su-tyverb-30042019>);

2. Nota Informativa Importante su Lapatinib (Tyverb®) "Lapatinib (Tyverb®): importante aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto", 16/05/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-lapatinib-tyverb-16052019>).

Uso non raccomandato dei NAO nei pazienti con sindrome antifosfolipidica: aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti

La terapia anticoagulante orale è ampiamente utilizzata per prevenire e trattare gli eventi tromboembolici. Tradizionalmente la classe dei farmaci anticoagulanti orali è stata rappresentata solo dal warfarin e dai derivati cumarinici. Il Warfarin è un antagonista della forma attiva della vitamina K, vitamina K epossido-reduttasi, cofattore importante nella sintesi e attivazione di alcuni fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, quali il fattore II, meglio conosciuto come protrombina e i fattori VII, IX e X.^{1,2} Tale azione blocca l'inizializzazione e l'avanzamento del processo di coagulazione. La terapia con warfarin presenta, però, alcuni svantaggi come periodici controlli sia di laboratorio che clinici indispensabili per ottimizzarne l'efficacia terapeutica infatti tutti i pazienti trattati con il warfarin dovrebbero essere sottoposti al dosaggio dell'INR, *International Normalised Ratio*, almeno settimanalmente durante la fase iniziale della terapia e poi a periodici e regolari monitoraggi quando l'INR è stabile e compreso nel range terapeutico. Un'attivazione ritardata dell'azione anticoagulante, un ristretto indice terapeutico, interazioni con altri medicinali o con preparazioni a base di echinacea, succo di pompelmo, ginkgo, idraste, erba di San Giovanni o iperico, verdura a foglia larga, cavolfiori, broccoli, spinaci, lattuga,³ possono determinare per il Warfarin una risposta variabile ed imprevedibile che in alcuni soggetti induce complicanze emorragiche. In particolare queste complicanze sono legate al polimorfismo genetico di 2 geni che codificano per il citocromo P450 e per il bersaglio enzimatico della vitamina K.

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) o anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) ed in particolare il dabigatran, con uso approvato nel 2008 e a seguire per il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban, non necessitano di un monitoraggio di routine, offrono infatti una farmacocinetica e farmacodinamica prevedibile e presentano minori interazioni con farmaci ed alimenti. A differenza del warfarin che inibisce la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendente, i NAO inibiscono la coagulazione attraverso il legame diretto e specifico con il sito attivo della trombina e del fattore Xa. Nello specifico, dabigatran inibisce la conversione del fibrinogeno in fibrina per mezzo della trombina (fattore IIa) in modo reversibile e selettivo, mentre apixaban, rivaroxaban ed edoxaban bloccano la trasformazione della protrombina in trombina da parte del fattore X attivato (FXa).

Considerando che il FXa è il punto di convergenza tra la via

estrinseca ed intrinseca della coagulazione, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono in grado di inibire la formazione di trombina da entrambe le vie, portando ad una completa ed efficace azione anticoagulante.⁴

I NAO sono stati confrontati con il warfarin in 4 studi registrativi randomizzati di fase III: il trial ARISTOTLE⁵ per apixaban, RE-LY⁶ per dabigatran, ROCKET-AF⁷ per rivaroxaban ed ENGAGE AF-TIMI 48⁸ per edoxaban. L'endpoint primario è stato quello di dimostrare la non inferiorità dei NAO nei confronti del warfarin nel ridurre gli eventi di ictus/embolia sistemica. L'obiettivo secondario è stato, invece, quello di dimostrare la superiorità di apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban vs warfarin.

In questi studi, apixaban e dabigatran 150 mg hanno ridotto significativamente il rischio di ictus, mentre apixaban, dabigatran 110 mg ed edoxaban 30-60 mg hanno ridotto il rischio di sanguinamento rispetto al warfarin. Solo apixaban ha anche ridotto il rischio di morte per tutte le cause. Nello specifico è emerso che i NAO, a dosi elevate, riducono del 19% il rischio di ictus ed embolia sistemica (RR=0,81, 95% CI: 0,73-0,91; $p < 0,0001$) rispetto al warfarin, portando ad una riduzione dei casi di mortalità (RR=0,90, 95% CI: 0,85-0,95; $p = 0,0003$) e di emorragia intracranica (RR=0,48, 95% CI: 0,39-0,59; $p < 0,0001$) ma anche ad un aumento delle emorragie gastrointestinali (RR=1,25, 95% CI: 1,01-1,55; $p = 0,04$).

I NAO, pertanto, alle dosi studiate hanno ridotto il rischio di emorragia intracranica e di sanguinamento.⁹

Tutti i NAO sono sottoposti a monitoraggio addizionale (art. 23 del Regolamento 726/2004) corredati da Piano terapeutico (PT) *web based*, in modo da garantire sia un maggior profilo di sicurezza e sia una maggiore appropriatezza prescrittiva.

Le indicazioni approvate negli adulti comprendono il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) e la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare con fattori di rischio aggiuntivi quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica.

Apixaban, dabigatran etexilato e rivaroxaban sono anche approvati per la prevenzione del TEV in concomitanza con interventi di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

Rivaroxaban il cui uso è anche approvato, in associazione con l'acido acetilsalicilico, in pazienti con malattia coronarica o malattia sintomatica delle arterie periferiche

ad alto rischio di eventi ischemici, e in associazione con acido acetilsalicilico o acido acetilsalicilico più clopidogrel o ticlopidina, dopo un evento, di sindrome coronarica acuta.^{10, 11, 12, 13}

Sebbene i NAO sono stati approvati per l'uso sulla base di studi clinici randomizzati che hanno chiaramente dimostrato la loro superiorità rispetto al warfarin sia in termini di riduzione del rischio tromboembolico che in termini di riduzione degli eventi emorragici maggiori, il rigido disegno degli studi clinici, effettuati in condizioni speciali, che non corrispondono alla normale pratica clinica, porta ad avere informazioni trasferibili solo su uno spettro ristretto di pazienti.

Il 20/05/2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha diffuso a seguito di uno studio multicentrico Italiano, randomizzato, controllato in aperto (studio TRAPS), una **Nota Informativa con la quale sconsiglia l'utilizzo dei NAO per il trattamento antitrombotico in pazienti con sindrome antifosfolipidica (APS)**. L'APS è una malattia autoimmune che predispone alla trombosi; i pazienti sviluppano autoanticorpi alle proteine legate a fosfolipidi comportando trombosi sia arteriosa che venosa. Interessa soprattutto pazienti giovani che, di conseguenza, devono sottoporsi a terapia anticoagulante per tutta la vita e nei quali il trattamento con i NAO risulta più compliant, non necessitando di frequenti controlli di routine.

Sono da considerare ad alto rischio soprattutto coloro che manifestano una positività per tutti e 3 i test per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anticorpi anti-beta 2 glicoproteina I).

La Nota riporta che:

- **nei pazienti con una storia di trombosi accertata con APS, l'uso di rivaroxaban è stato associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti rispetto al warfarin e, di conseguenza, potrebbero essere associati ad un analogo aumento anche apixaban, edoxaban e dabigatran etexilato.**

- **I NAO non sono raccomandati nei pazienti con APS, in particolare nei pazienti ad alto rischio (quelli che risultano positivi a tutti e 3 i test per la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi). L'AIFA esorta gli specialisti a valutare se sia appropriato continuare il trattamento nei pazienti con APS che attualmente ricevono un NAO per prevenire eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti ad alto rischio, e di considerare il passaggio a un antagonista della vitamina K.**

Tale raccomandazione, come detto, deriva dai risultati dello studio TRAPS, che ha valutato il rivaroxaban ed il warfarin in pazienti ad alto rischio con sindrome APS.¹⁴ Lo studio ha confrontato una dose di 20 mg di rivaroxaban al giorno (15 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale) con il

warfarin (target 2,5 INR), per la prevenzione di eventi avversi tromboembolici, sanguinamento maggiore e morte vascolare in pazienti con APS. Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti ad alto rischio, positivi a tutti e 3 i test antifosfolipidi.

Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo l'arruolamento di 120 pazienti (59 randomizzati al rivaroxaban e 61 al warfarin) a causa di un eccesso di eventi avversi tra i pazienti nel braccio rivaroxaban. Sono occorsi 11 (19%) eventi avversi nel gruppo rivaroxaban e 2 (3%) nel gruppo warfarin. **Gli eventi tromboembolici si sono verificati in 7 (12%) pazienti randomizzati al rivaroxaban (4 ictus ischemico e 3 infarto miocardico), mentre nessun caso è stato registrato in quelli randomizzati al warfarin. Il sanguinamento maggiore si è verificato in 6 pazienti: 4 (7%) nel gruppo rivaroxaban e 2 (3%) nel gruppo warfarin. Non è stato riportato alcun decesso.**¹⁵

Dato che gli anticoagulanti diretti sono attualmente utilizzati in pazienti con tromboembolia indipendentemente dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi, questo studio mostra un aumento del tasso di eventi trombotici con rivaroxaban rispetto a warfarin in pazienti con sindrome antifosfolipidica, documentando così la superiorità del warfarin.

Il livello di evidenza dell'aumento del rischio di eventi trombotici differisce tra gli anticoagulanti orali diretti attualmente in commercio, pertanto, per gli altri NAO (dabigatran, apixaban, edoxaban) non vi sono sufficienti evidenze ma la nota estende prudenzialmente anche ad essi la limitazione all'utilizzo.

È in corso uno studio indipendente (*Investigator Sponsored Research Study*), specificamente disegnato per valutare il trattamento con apixaban in pazienti con APS (*ASTRO-APS - Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among Patients with Antiphospholipid Syndrome*), i cui risultati finali non sono, però, ancora disponibili.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo per questi farmaci saranno aggiornati per includere una nuova avvertenza riguardante i pazienti con APS. La valutazione dei rischi e benefici e la disponibilità di dati su efficacia e sicurezza dei suddetti farmaci è un punto cruciale per operare una scelta tra i diversi trattamenti per la terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFIA

1. Ansell J. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133:160S-198S. 2008.
2. Schulman S. et al. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in real-world setting. *J Thromb Haemost*, 11:1295-1299. 2013.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Coumadin®

4. Gerotziapas GT. et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost*, 5:886-888. 2007
5. Granger CB. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365:981-992. 2011.
6. Connolly SJ. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361:1139-1151. 2009.
8. Patel MR. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365:883-891. 2011
9. Giugliano RP. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369:2093-2104. 2013
10. Ruff CT. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 383: 955-962. 2014
10. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Lixiana®
11. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Pradaxa®
12. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Xarelto®
13. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Eliquis®
14. Nota Informativa Importante su anticoagulanti Orali ad Azione Diretta (DOAC) "Apixaban (Eliquis®), dabigatran etexilato (Pradaxa®), edoxaban (Lixiana®/Roteas) e rivaroxaban (Xarelto®) non sono raccomandati nei pazienti con sindrome antifosfolipidica a causa del possibile aumento del rischio di eventi trombotici ricorrenti", (20/05/2019) (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-anticoagulanti-orali-ad-azione-diretta-doac-20052019>).
15. Pengo V. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 132:1365-1371. 2018.

Daratumumab e rischio di riattivazione del virus dell'epatite B

Daratumumab (Darzalex®) è un anticorpo monoclonale umano anti-CD38, proteina over-espressa presente sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo e, a vari livelli, anche in altri tipi di cellule e tessuti. CD38 ha molteplici funzioni, quali adesione mediata dal recettore e attività di trasduzione del segnale ed un ruolo di cofattore enzimatico nella regolazione del flusso di calcio attraverso la membrana.

Daratumumab agisce attraverso 2 diversi meccanismi:

- azione diretta sulle plasmacellule: il legame tra anticorpo e CD38 determina lisi cellulare per induzione diretta di apoptosi e attraverso i meccanismi di citotossicità cellulare anticorpo- e complemento-dipendente e fagocitosi anticorpo-dipendente;

- azione immunomodulatoria: deplezione delle cellule regolatorie immunosoppressive CD38+ ed espansione/attivazione di cellule T citotossiche.

Daratumumab è indicato:

- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT);
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia;
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteosoma e un agente immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Lo scorso 07/06/2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), ha pubblicato una Nota Informativa Importante relativa al rischio di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) nei pazienti trattati con questo farmaco.

Ciò è emerso durante una recente revisione cumulativa di dati provenienti da sperimentazioni cliniche e da casi *post-marketing*. Sono stati osservati, infatti, 6 casi di riattivazione dell'HBV nelle sperimentazioni cliniche. La maggior parte di questi casi sono stati considerati non gravi, sebbene casi fatali di riattivazione dell'HBV siano stati riportati sia nelle sperimentazioni cliniche sia nel contesto *post-marketing*. In alcuni casi, il trattamento con

daratumumab è stato ripreso una volta che la riattivazione dell'HBV è stata controllata con un farmaco antivirale.

Quasi tutti i casi sono stati osservati nei primi 6 mesi di trattamento con daratumumab. I principali fattori di rischio osservati sono i seguenti:

- precedente trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT);
- concomitanti e/o precedenti linee di terapia immunosoppressiva;
- pazienti residenti o provenienti da regioni con elevata prevalenza di HBV.

Le condizioni cliniche pre-esistenti costituiscono un fattore confondente del ruolo della terapia con daratumumab nei casi di riattivazione dell'HBV in quanto i pazienti con mieloma multiplo sono immunosoppressi. In diversi casi, i pazienti avevano ricevuto in concomitanza anche farmaci associati alla possibilità di una riattivazione virale. Tuttavia, dato che non è possibile escludere con certezza una correlazione con il trattamento con daratumumab, le informazioni sul prodotto saranno aggiornate al fine di includere le nuove informazioni di sicurezza emerse.

Alla luce di quanto sopra esposto, nella Nota Informativa l'AIFA riporta una serie di raccomandazioni a cui i medici prescrittori dovrebbero attenersi prima e durante il trattamento con daratumumab:

- prima di iniziare il trattamento con daratumumab in tutti i pazienti deve essere eseguito lo screening per l'HBV. I pazienti già in trattamento con daratumumab e per i quali la sierologia dell'HBV è sconosciuta, devono anch'essi essere sottoposti al test per l'HBV;
- in pazienti con evidenze di positività sierologiche per HBV deve essere eseguito un monitoraggio dei segni clinici e di laboratorio di riattivazione dell'HBV durante il trattamento con daratumumab e per almeno 6 mesi dopo la fine della terapia. Gli esperti nel trattamento dell'infezione dell'HBV devono essere consultati, se necessario;
- nei pazienti che sviluppano la riattivazione dell'HBV, il trattamento con daratumumab deve essere sospeso e si devono consultare gli esperti nel trattamento dell'infezione dell'HBV;
- la ripresa del trattamento con daratumumab nei pazienti in cui la riattivazione dell'HBV viene adeguatamente controllata deve essere discussa con medici esperti nella gestione dell'HBV.

Pochi mesi prima anche il Ministero della Salute Canadese (*Health Canada*) aveva lanciato lo stesso allarme.² In particolare, esso riporta come, fino al 14 dicembre 2018, si siano verificati complessivamente 15 casi di riattivazione dell'HBV in pazienti trattati con daratumumab, considerando sia gli studi clinici che i dati *post-marketing*. In 10 dei 15 casi segnalati, la reazione è stata riportata come grave e in 2 l'esito è stato fatale. La nota canadese continua specificando che a partire dal 15 novembre 2018, daratumumab è stato ricevuto da circa 4.407 pazienti in studi clinici e con un'esposizione *post-marketing* a livello mondiale di 34.316 persone-anno. La frequenza complessiva

della riattivazione dell'HBV negli studi clinici con daratumumab, compresi gli eventi gravi e non gravi, è rara (0,2%).² Il Ministero della Salute Canadese invita i pazienti a contattare immediatamente il proprio medico qualora si verifici un peggioramento della stanchezza o si manifesti un colorito giallo della cute o delle sclere, in quanto possono essere sintomi di riattivazione dell'epatite B. I pazienti devono informare il proprio medico anche qualora insorga qualsiasi altro evento avverso. La NII AIFA conclude ricordando che gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse associate a questo prodotto in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su Darzalex (daratumumab) "DARZALEX (daratumumab): Rischio di riattivazione del virus dell'epatite B", 07/06/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-darzalex-daratumumab-07062019>);
2. DARZALEX (daratumumab) and Hepatitis B Virus Reactivation (<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69402a-eng.php>).

Modafinil: rischio di malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza

Il modafinil è un simpaticomimetico ad azione centrale indicato negli adulti per il trattamento della eccessiva sonnolenza, ovvero per pazienti che presentano una difficoltà nel mantenere lo stato di veglia con una aumentata probabilità di addormentarsi in situazioni inadeguate, questa condizione può essere associata alla narcolessia, con o senza cataplessia.¹ La narcolessia-cataplessia è una malattia rara con una prevalenza stimata tra 1/3.300 e 1/5.000. L'età di esordio varia tra i 10 e i 30 anni e dura tutta la vita. Altri segni clinici non specifici comprendono le allucinazioni ipnagogiche, la paralisi durante il sonno, l'insonnia, le allucinazioni ipnopompiche e l'aumento di peso. La malattia è dovuta all'assenza o al mancato funzionamento dei neuroni dell'orexina (anche chiamata ipocretina) nell'ipotalamo laterale, che causa la diminuzione dei livelli di ipocretina 1 nel liquido cerebrospinale. È possibile che la malattia abbia un'origine autoimmune, dato che nel 92% dei pazienti è presente l'allele HLA-DQB1*0602, ma la presenza di questo marcatore non costituisce un criterio diagnostico specifico.² Il trattamento di prima scelta per la sonnolenza diurna è il modafinil e la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 200 mg che può essere assunta in una sola volta al mattino, o divisa in 2 somministrazioni; nei pazienti con risposta insufficiente alla dose iniziale possono essere somministrati fino a 400 mg in una sola volta o frazionati in 2 somministrazioni.¹ Nell'UE, il modafinil è stato autorizzato per la prima volta in Francia nel giugno 1992 ed in Italia è disponibile la specialità medicinale Provigil®, oltre ai farmaci equivalenti; ad oggi non è noto l'esatto meccanismo con cui il modafinil espliciti la sua azione, ma la letteratura suggerisce il coinvolgimento di numerosi sistemi di neurotrasmettitori, tra cui catecolamine (dopamina, norepinefrina), GABA, serotonina, istamina e orexina.^{3,4} L'effetto viene svolto principalmente attraverso il blocco del trasportatore dopaminergico (DAT), impedendo il riassorbimento della dopamina (DA) nel neurone presinaptico, meccanismo comune alle sostanze d'abuso quali la cocaina. È ritenuto un farmaco con un basso potenziale di abuso,⁵ sebbene questa possibilità non possa essere esclusa.⁶

È considerato una "smart drug", acquistato sul mercato online da individui sani, per la sua capacità di migliorare in maniera esponenziale la concentrazione e le capacità cognitive.⁷ Gli studi clinici di fase III randomizzati, condotti in doppio cieco e controllati verso placebo dimostrano be-

nefici statisticamente rilevanti di modafinil e forniscono la prova della sua efficacia a breve termine nel trattamento della sonnolenza eccessiva diurna nei pazienti con narcolessia.⁸⁻⁹ Il farmaco mostra potenziali benefici anche nel trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici, compreso il disturbo da deficit di attenzione e iperattività, deficit cognitivi legati alla schizofrenia e alla malattia di Alzheimer, sonnolenza e affaticamento legati al morbo di Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica.^{3,4, 10}

In data 11 giugno 2019, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ed il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), a seguito di una revisione annuale dei dati provenienti dal Registro di Gravidanza Statunitense di Provigil® e Nuvigil® (armodafinil, enantiometro R di modafinil) (NCT01792583; clinicaltrials.gov) e delle segnalazioni spontanee, ha pubblicato una Nota Informativa Importante circa il rischio potenziale di malformazioni congenite conseguenti all'utilizzo di modafinil quando somministrato durante la gravidanza. La nota raccomanda:

- **che modafinil non deve essere utilizzato durante la gravidanza**
- **che tutte le pazienti attualmente in trattamento (o che devono iniziare il trattamento) siano informate e abbiano compreso quanto segue:**
 - **il potenziale rischio per il feto associato all'uso di modafinil durante la gravidanza;**
 - **la necessità di utilizzare un contraccettivo efficace;**
 - **il fatto che modafinil può ridurre l'efficacia della contraccezione orale e che pertanto sono richiesti metodi contraccettivi alternativi o aggiuntivi.**

Studi preregistrativi condotti su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva con un aumento dell'incidenza di alterazioni dell'apparato scheletrico (modifiche nel numero delle costole o ossificazione ritardata) ed un aumentato rischio di aborti spontanei senza effetti teratogeni.¹¹ Studi recenti sui topi dimostrano alterazioni comportamentali ed un'azione immunosoppressiva leucocitaria dopo l'esposizione intrauterina al farmaco.¹²

La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti aveva richiesto al titolare dell'AIC il monitoraggio dell'uso del modafinil e armodafinil in gravidanza e la valutazione

degli esiti fetali (NCT01792583; *clinicaltrials.gov*). Il rapporto annuale derivante da questo registro di monitoraggio riporta casi di aborti spontanei e una aumentata frequenza delle principali anomalie congenite (17,3%) e delle anomalie cardiache (4%) rispetto alla popolazione generale.¹³

Tuttavia, considerando la totalità dei dati attualmente disponibili, non è noto se le malformazioni riportate siano correlate all'uso di modafinil. In virtù dei nuovi dati emersi, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo verranno comunque aggiornati.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Provigil®.
2. <https://www.orpha.net/ORPHA/2073>.
3. Ballon JS. et al. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 67:554-566. 2006.
4. Minzenberg MJ. et al. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33:1477-1502. 2008.
5. Volkow ND. et al. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA*, 301:1148-1154. 2009.
6. Kruszewski SP. Euphorogenic and abusive properties of modafinil. *Am J Psychiatry*, 163:54916513889. 2006.
7. Enhancing, not cheating. *Nature*, 450:320. 2007.
8. No authors listed. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol*, 43:88-97. 1998.
9. Broughton RJ. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*, 49:444-451. 1997.
10. Minzenberg MJ. et al. Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: implications for adjunctive treatment of cognition. *Transl Psychiatry*, 8:58. 2018.
11. EMA. Assessment report for modafinil containing medicinal products European Medicines Agency EMA/4038/2011 2011 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-h-31-1186-article-31-referral-assessment-report_en.pdf).
12. Ruda-Kucerova J. et al. Prenatal exposure to modafinil alters locomotor behaviour and leucocyte phagocytosis in mice. *Ruda-Kucerova J Psychiatr Danub*, 30:356-366. 2018.
13. Health Canada Recall an alert 20/06/2019 (<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>).

Dantrolene: nuovo dispositivo di filtrazione per ridurre il rischio di reazioni al sito di iniezione

Lo scorso 12 giugno 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) ha reso noto che a breve sarà fornito con le nuove confezioni di Dantrium® (dantrolene) un nuovo dispositivo di filtrazione al fine di ridurre il rischio di reazioni al sito di iniezione.¹

Queste precauzioni sono necessarie poiché alcuni flaconcini di dantrolene sodico per uso endovenoso, dopo la ricostituzione, potrebbero contenere particelle visibili. Tali particelle sono costituite da acido dantrolenico libero. Il dantrolene, già di per sé, è noto per essere associato al rischio di reazioni al sito di iniezione, quali eritema, rash, gonfiore, dolore localizzato, tromboflebite e necrosi tissutale.

Se la soluzione del farmaco non viene filtrata, le particelle somministrate potrebbero determinare un aumento del rischio di reazioni al sito di iniezione.

La filtrazione non ha un impatto rilevante sulla quantità di dantrolene in soluzione e non è prevista una riduzione dell'efficacia della soluzione filtrata.

Già dal 2014, come misura di emergenza, tutti i flaconcini di dantrolene sono stati forniti con un ago bottonuto con filtro per rimuovere le particelle non disciolte, e con un'etichetta adesiva recante le istruzioni di utilizzo dell'ago bottonuto con filtro. Contestualmente è stata distribuita una Nota Informativa Importante per informare gli operatori sanitari della necessità di utilizzare l'ago bottonuto con filtro e di applicare l'etichetta adesiva ai kit di emergenza per l'ipertermia maligna.

Dantrolene è indicato, in associazione ad adeguate misure di supporto, nel trattamento dell'ipermetabolismo fulminante del muscolo scheletrico caratteristico delle crisi dell'ipertermia maligna scatenata da anestetici e da neurolettici.² L'ipertermia maligna è un'emergenza medica rara che si verifica in caso di somministrazione di anestetici. I sintomi dell'ipertermia maligna comprendono ipertermia di grado severo, tachicardia, tachipnea, aumento della produzione di anidride carbonica, aumento del consumo di ossigeno, acidosi, rigidità muscolare e rhabdmiolisi, tutti correlati a una risposta ipermetabolica. Se non viene trattata, è inevitabilmente fatale. La suscettibilità alla sindrome dell'ipertermia maligna è ereditaria autosomica dominante.

Il dantrolene sodico (somministrato per via endovenosa) è un medicinale salvavita utilizzato in terapia intensiva ed è l'unico prodotto disponibile sul mercato per il trattamento

dell'ipertermia maligna. Tutti i flaconcini recentemente rilasciati saranno forniti di un nuovo dispositivo di filtrazione: il filtro *mini-spike* BBraun® (figura 1). Con il nuovo filtro *mini-spike* BBraun® non sarà più necessario utilizzare l'etichetta adesiva per il kit di emergenza per l'ipertermia maligna e dovrà essere pertanto rimossa.

Per ogni singolo flaconcino deve essere utilizzato un singolo filtro *mini-spike* BBraun® in dotazione (in altre parole il *mini-spike* è monouso).



Figura 1. Filtro *mini-spike* BBraun®

Il foglio illustrativo e le informazioni destinate agli operatori sanitari sono in fase di aggiornamento. Le confezioni di Dantrium® già presenti sul mercato non saranno ritirate e dovranno essere utilizzate con gli aghi bottonuti presenti nelle confezioni.

Nella Nota Informativa, AIFA raccomanda di utilizzare sempre il dispositivo di filtrazione fornito per aspirare la soluzione ricostituita di dantrolene dal flaconcino e di seguire le informazioni sulla ricostituzione e sulla filtrazione riportate in tabella 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su Dantrolene (DANTRIUM) "Dantrolene 20 mg (DANTRIUM) polvere per soluzione per infusione: utilizzare il dispositivo di filtrazione fornito con il prodotto al fine di ridurre il rischio di reazioni al sito di iniezione", 12/06/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-dantrolene-dantrium-12062019>).
2. Scheda tecnica Dantrium®







<p>1)</p> 	<p>1) Inserire un ago sterile nella siringa e riempire con 60 ml di acqua per preparazioni iniettabili.</p>
<p>2)</p> 	<p>2) Prendere un flaconcino di Dantrium e ricostituirlo con l'acqua contenuta nella siringa. Agitare delicatamente fino a scioglimento della polvere. Gettare l'ago.</p>
<p>3)</p> 	<p>3) Rimuovere il tappo di sicurezza e inserire la punta del dispositivo di filtrazione monouso nel flaconcino.</p>
<p>4)</p> 	<p>4) Collegare la siringa e aspirare tutti i 60 ml di soluzione ricostituita dal flaconcino nella siringa e eliminare il dispositivo di filtrazione.</p>
<p>5)</p> 	<p>5) Collegare la siringa, contenente la soluzione ricostituita e filtrata, direttamente alla cannula endovenosa, o ad altro sistema di somministrazione al paziente. Il prodotto può essere somministrato immediatamente tramite infusione manuale o con l'utilizzo di una pompa per infusione a seconda delle esigenze cliniche. Per la dose massima, far riferimento al paragrafo 3 del foglio illustrativo.</p>
<p>6)</p> 	<p>6) Non usare il dispositivo di filtrazione per trasferire la soluzione filtrata dalla siringa alla cannula o al sistema di somministrazione.</p>

Figura 2. Informazioni sulla ricostituzione e sulla filtrazione di Dantrium®

Biotina e rischio di interferenza con alcune indagini di laboratorio

La biotina è una vitamina idrosolubile appartenente al gruppo B, utilizzata nel trattamento del deficit di biotina, nel trattamento di alcune malattie della pelle o in nutrizione parenterale come supplemento vitaminico.

La D(+) biotina costituisce il gruppo prostetico degli enzimi di carbosilazione essenziali per il metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle purine.

La D(+) biotina è ben tollerata anche ad alte dosi e per periodi di trattamento prolungati. Non sono stati riportati in letteratura effetti collaterali dovuti alla somministrazione di D(+) biotina. Nonostante sia ben tollerata, **la biotina può interferire però con i test diagnostici di laboratorio basati sull'interazione biotina/streptavidina, producendo risultati falsamente diminuiti o falsamente aumentati, a seconda del test utilizzato. I metodi di analisi che si basano sull'interazione streptavidina-biotina sono usati comunemente nella pratica clinica per il dosaggio di ormoni, di marcatori cardiaci, tumorali e di infezioni, per il monitoraggio dei farmaci, ed altro.**¹

Il rischio di interferenza è maggiore nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale e aumenta all'aumentare della dose. **Ciò può comportare una gestione inappropriata del paziente o un'errata diagnosi. Ad esempio, un risultato falsamente basso per la troponina può portare ad una mancata diagnosi d'infarto miocardico, con implicazioni cliniche potenzialmente gravi. La biotina può anche determinare dei risultati per le indagini di funzionalità della tiroide che mimano la Malattia di Graves, e comportare quindi un trattamento non necessario con farmaci antitiroidei.**

Nell'interpretazione dei risultati degli esami di laboratorio devono essere prese in considerazione possibili interferenze della biotina, specialmente se si osserva una mancanza di coerenza con la presentazione clinica (ad esempio, risultati di esami tiroidei che suggeriscono la malattia di Graves in pazienti asintomatici che assumono biotina o risultati falsi negativi dell'esame della troponina in pazienti con infarto miocardico che assumono biotina).

Sono stati segnalati casi di interferenze con i test di laboratorio per vari dosaggi di biotina, inclusi dosaggi a partire da 300 mcg al giorno.

Nei casi di sospetta interferenza occorre utilizzare, se disponibili, test diagnostici alternativi non sensibili a interferenze con la biotina.

È necessario consultare il personale di laboratorio quando si prescrivono esami di laboratorio in pazienti che assumono

biotina.

Il rischio di ottenere risultati falsati delle indagini di laboratorio a causa della biotina è maggiore nei seguenti gruppi di pazienti:

- **pazienti con insufficienza renale, poiché è probabile che abbiano concentrazioni di biotina più elevate nel sangue e tempi di eliminazione più lunghi.**
- **Pazienti affetti da sclerosi multipla esposti ad alte dosi di biotina (fino a 300 mg al giorno) negli studi clinici.**
- **Bambini con malattie metaboliche rare (deficit di biotinidasi, deficit di olocarbosilasi sintetasi, gangli basali sensibili alla biotina-tiamina), poiché dipendono da alte dosi di biotina.**

I medici dovrebbero:

- **chiedere regolarmente ai pazienti se stanno assumendo biotina prima di prescrivere indagini di laboratorio. Se un paziente sta assumendo biotina, consultare il personale di laboratorio prima di prescrivere l'esame. Potrebbero essere disponibili metodi alternativi a quelli che si basano sull'interazione streptavidina-biotina, oppure potrebbe essere necessario un periodo di sospensione della biotina per assicurare dei risultati attendibili.**
- **Se i risultati delle indagini di laboratorio non corrispondono alla manifestazione clinica e/o all'esito di altre indagini effettuate, si deve prendere in considerazione la possibilità di interferenze con la biotina.**

In laboratorio:

- **dovrebbero essere adottate delle misure di assicurazione di qualità per prevenire e rilevare l'interferenza da biotina, incluse l'informazione al personale medico, l'informazione sul rischio di interferenza con la biotina quando si consegnano i risultati ottenuti con indagini sensibili ed informazioni dettagliate sui saggi suscettibili di interferenze, compreso il tipo di interferenza e se sono disponibili dei test alternativi.**
- **Chiedere sempre al paziente se sta assumendo biotina al momento del prelievo.**
- **Contattare il produttore del kit diagnostico per verificare la disponibilità di test alternativi per evitare l'interferenza da biotina.**

I farmacisti, contestualmente alla dispensazione di medicinali a base di biotina come monocomponente o in associazione, dovrebbero informare sempre i pazienti del rischio di interferenza con le indagini di laboratorio.

I pazienti prima di sottoporsi ad esami di laboratorio, devono informare il medico o il personale di laboratorio in caso di assunzione o di recente assunzione di biotina. In caso di assunzione di biotina per scopi cosmetici, interromperne l'uso il prima possibile prima di sottoporsi ad indagini di laboratorio. In caso di assunzione di biotina a scopo terapeutico, non interrompere la somministrazione senza consultare il medico.

La biotina è contenuta anche in alcuni integratori alimentari per cui le medesime cautele vanno seguite anche nel caso di assunzione di questi preparati.

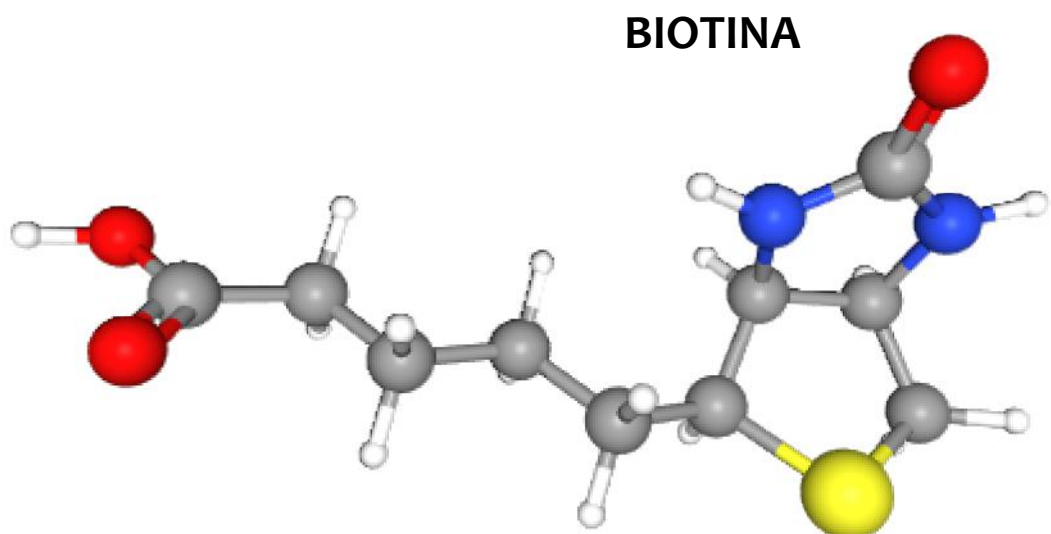
Medicinali autorizzati in Italia interessati da questa comunicazione di sicurezza sono quelli che hanno un contenuto di biotina ≥ 150 mcg per dose unitaria, per le forme orali, e ≥ 60 mcg per dose unitaria, per le forme parenterali (Diathynil® 5 mg compresse, Diathynil® 5 mg soluzione iniettabile; Cernevit® polvere per soluzione iniettabile; Biodermatin® 5 mg compresse, Biodermatin® 20 mg granulato effervescente; Soluvit® polvere per

soluzione per infusione; Envita® polvere per soluzione per infusione; Nebiotin® 5 mg compresse; Becozym® compresse gastroresistenti, Elevit® compresse). Tutti i titolari di AIC di prodotti contenenti biotina aggiorneranno contestualmente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ed il Foglio Illustrativo secondo quanto sopra riportato.

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su biotina "Informazioni di sicurezza sul rischio d'interferenza della biotina con alcune indagini di laboratorio", 24/06/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-biotina-24062019>).

- AZOTO
- ZOLFO
- CARBONIO
- OSSIGENO
- IDROGENO



Rischio di grave danno epatico con tocilizumab

Tocilizumab (Roactemra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore (sia la forma solubile che di membrana) dell'interleuchina-6 (IL-6) umana, una citochina proinfiammatoria, pleiotropica, prodotta da diverse tipologie cellulari e coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie e delle reazioni infiammatorie. La scoperta del ruolo della IL-6 nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR), ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di diversi farmaci biotecnologici tra cui tocilizumab. IL-6 risulta sovra-espressa nei tessuti interessati di pazienti affetti da AR¹ e livelli elevati di IL-6 nel siero e nel liquido sinoviale sono associati a sinovite, infiammazione sistemica, metabolismo osseo e distruzione articolare.² Questo farmaco è stato registrato tramite procedura centralizzata nel 2009 ed è indicato nel trattamento dell'AR, arterite a cellule giganti nei pazienti adulti [solo formulazione s.c.], nell'artrite idiopatica giovanile sistemica e nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei pazienti di età uguale o superiore a 2 anni che abbiano avuto una risposta inadeguata alla terapia con i FANS/corticosteroidi sistemici. In particolare, il farmaco è prescritto in associazione con MTX per il trattamento AR grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX e per il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).³

Tocilizumab è indicato, anche, per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor T cell*) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

Il 27 giugno 2019 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha pubblicato una Nota Informativa Importante su tocilizumab che fa seguito ad una **valutazione cumulativa dei casi di grave danno epatico, compresa l'insufficienza epatica. L'innalzamento transitorio o intermittente da lieve a moderato delle transaminasi epatiche è già stato descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e questo rischio aumenta quando viene usato in combinazione con farmaci potenzialmente epatotossici (ad es. metotrexato). Sono stati identificati 8 casi gravi di danno farmaco-indotto al fegato (compresa l'insufficienza epatica acuta, epatite e ittero) correlato a tocilizumab.**

Questi eventi si sono manifestati in un periodo compreso tra 2 settimane e oltre 5 anni dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, con una latenza mediana di 98 giorni; 2 casi di insufficienza epatica acuta hanno inoltre richiesto il trapianto di fegato. La frequenza dell'epatotossicità grave è, comunque, considerata rara.

La nota riporta che:

- **occorre avvisare i pazienti di rivolgersi subito a un medico qualora manifestino segni e sintomi di danno epatico.**
- **Nei pazienti con indicazioni reumatologiche, i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e, successivamente, ogni 12 settimane.**
- **È necessario prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento nei pazienti con livelli di ALT o AST >1,5 volte l'ULN (limite superiore della norma). Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con i livelli di ALT o AST >5 volte l'ULN.**
- **Nel caso in cui vengano identificate anomalie nei livelli degli enzimi epatici, potrebbero rendersi necessarie modifiche della dose di tocilizumab (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia). Le modifiche raccomandate della dose rimangono invariate (consultare le raccomandazioni riportate nel RCP approvato).**
- **Il medico prescrittore deve provvedere allo stretto monitoraggio dei pazienti alla luce di questi nuovi segnali di sicurezza.**

Gli studi registrativi sono stati 5 e hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab, somministrato per via endovenosa alle dosi di 4 mg o 8 mg/kg ogni 4 settimane, nei pazienti con AR grave. Di questi, 4 sono studi di confronto con *placebo* (OPTION, Smolen JS. 2008; RADIATE, Emery P. 2008; TOWARD, Genovese MC. 2008; LITHE, Kremer JL. 2011), mentre il 5° è uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco di tocilizumab verso metotrexato entrambi in monoterapia (studio AMBITION, Jones G. 2010). Questi studi riportano il valore delle transaminasi aumentate in una elevata percentuale di pazienti trattati con tocilizumab (dal 10% al 40%).⁴⁻⁸ L'aumento delle ALT si sono verificate dopo 2 settimane dall'infusione con valori da 1 a 3 volte l'ULN, il valore diminuiva entro la successiva somministrazione di 4 setti-

mane, normalizzandosi entro le 8 settimane dall'interruzione delle infusioni.

L'interruzione o sospensione temporanea del trattamento è avvenuta nel 1% e 2% dei casi quando i livelli di ALT salivano oltre 5 volte l'ULN.

Questi studi non hanno riportato alcun danno epatico clinicamente evidente e gli aumenti di ALT si sono verificati senza sintomi e con aumenti minimi o nulli della bilirubina sierica o dei livelli di fosfatasi alcalina.⁹

In un'analisi aggregata dei dati di sicurezza provenienti da studi registrativi di fase III, fase IV, studi estesi a lungo termine (LTE) e studi di farmacologia, emerge che i livelli medi di ALT e AST sono aumentati rispetto all'ULN rispettivamente nel 70,6% e 59,4% dei pazienti e superavano l'ULN di 5 volte nel 2,9% e 0,9% dei pazienti rispettivamente; la maggior parte degli aumenti si sono verificati entro 12 mesi dall'inizio della terapia; sono emerse 7 ADR gravi su base epatica (epatite, cirrosi epatica, insufficienza epatica

acuta, ascite, steatosi epatica, epatite ischemica, epatite autoimmune) tutte emerse negli studi a lungo termine.¹⁰

Il meccanismo attraverso il quale il tocilizumab causa danno epatico non è noto anche perché, come avviene per tutti gli anticorpi monoclonali, viene metabolizzato prevalentemente dal sistema reticoloendoteliale e non dal fegato,^{11, 12} ma potrebbe essere il risultato dell'effetto sul sistema immunitario o sulla via dell'IL-6 che gioca un ruolo importante nel processo di rigenerazione epatica.¹³

Dalla sua immissione in commercio, sono stati pubblicati diversi Case Report, che riportano il danno epatico associato all'uso di tocilizumab¹⁴⁻¹⁶ anche dopo diversi mesi dall'inizio della terapia ed in alcuni casi l'evolversi della patologia ha richiesto il trapianto di fegato.¹⁶

L'esteso utilizzo clinico di tocilizumab nell'ultimo decennio, sia nella fase di sperimentazione clinica che nel contesto di *real life*, dimostra un ottimo profilo beneficio/rischio, nonostante le ADR a carico del fegato.

BIBLIOGRAFIA

1. Numberg W. et al. Interleukin-6 expression in the skin of patients with lupus erythematosus. *Exp Dermatol*, 4: 52-57, 1995.
2. Srirangan S. et al. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2: 247-256, 2010.
3. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: RoActemra®.
4. Emery P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 67: 1516-1523, 2008.
5. Smolen JS. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 371: 987-997, 2008.
6. Genovese MC. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*, 58: 2968-2980, 2008.
7. Jones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*, 69: 88-96, 2010.
8. Fleischmann RM. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *Rheumatol*, 40: 113-126, 2013.
9. Navarro G. et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*, 43:458-469, 2014.
10. Genovese, MC et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 69: 1751-1761, 2017.
11. Ryman, JT et al. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 6: 576-588, 2017.
12. Navarro-Millan, I et al. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther*, 34: 788-802 e783, 2012.
13. Schmidt-Arras D. et al. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol*, 64: 1403-1415, 2016.
14. Mahamid M. et al. Hepatotoxicity due to tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: two case reports. *Int J Gen Med*, 4: 657-660, 2011.
15. Drepper M. et al. Tocilizumab-Induced Acute Liver Injury in Adult Onset Still's Disease. *Case Reports Hepatol*, 964828, 2013.
16. Anger F. et al. Toxic drug-induced liver failure during therapy of rheumatoid arthritis with tocilizumab subcutaneously: a case report. *Rheumatology (Oxford)*, 56: 1628-1629, 2017.

Aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa con febuxostat

Febuxostat (Adenuric®) è un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi che manifesta un'attività anti-iperuricemica riducendo la formazione di acido urico: alle dosi di 80 mg e 120 mg è indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa). Inoltre, febuxostat 120 mg è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con un rischio da intermedio ad alto di sindrome da lisi tumorale (TLS).

In data 27/06/2019 l'AIFA, in accordo con l'EMA e il titolare dell'AIC, ha pubblicato una Nota Informativa Importante poiché in uno studio clinico di fase IV (CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare (CV) importante, è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.^{1,2} Lo studio CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities - Sicurezza cardiovascolare di febuxostat e allopurinolo nei pazienti con gotta e comorbidità cardiovascolari*) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità condotto negli Stati Uniti, in Canada e in Messico per la valutazione della sicurezza CV di febuxostat e di allopurinolo in soggetti con gotta e comorbidità cardiovascolari importanti. Sono stati reclutati più di 6.000 pazienti per confrontare gli esiti CV avuti con febuxostat rispetto ad allopurinolo.^{2,3}

L'endpoint primario dello studio CARES era il tempo intercorso fino al primo riscontro di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), endpoint composto di infarto miocardico (IM) non fatale, ictus non fatale, morte CV e angina instabile con rivascolarizzazione coronarica urgente. Gli endpoint (primari e secondari) sono stati analizzati sulla base dell'analisi *intention-to-treat* (ITT) comprensiva di tutti i soggetti randomizzati e trattati con

almeno una dose del farmaco dello studio in doppio cieco. Complessivamente, il 56,6% dei pazienti ha interrotto in anticipo il trattamento dello studio e il 45% dei pazienti non ha completato tutte le visite dello studio. In totale, 6.190 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 32 mesi e la durata mediana di esposizione è stata di 728 giorni per i pazienti del gruppo febuxostat (N = 3098) e di 719 giorni nel gruppo allopurinolo (N = 3092). Nell'analisi dei singoli componenti dei MACE (endpoint secondario), la percentuale di morti CV è risultata significativamente maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (4,3% vs 3,2% dei pazienti; HR=1,34; 95% IC: 1,03-1,73). Le percentuali degli altri eventi MACE, vale a dire IM non fatale (3,6% vs 3,8% dei pazienti; HR=0,93; 95% IC: 0,72-1,21), ictus non fatale (2,3% vs 2,3% dei pazienti; HR=1,01; 95% IC: 0,73-1,41) e rivascolarizzazione urgente a causa di angina instabile (1,6% vs 1,8% dei pazienti; HR=0,86; 95% IC: 0,59-1,26), sono risultate simili nei gruppi febuxostat e allopurinolo.

Anche la percentuale di mortalità per qualsiasi causa è stata significativamente maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (7,8% vs 6,4% dei pazienti; HR=1,22; 95% IC: 1,01-1,47), principalmente a causa della percentuale maggiore di morti CV in tale gruppo.²

Per questo il trattamento con febuxostat in pazienti con malattia cardiovascolare importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. In Europa, le autorità regolatorie hanno richiesto uno studio di fase IV, FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial - Studio semplificato di confronto tra febuxostat e allopurinolo*), per valutare la sicurezza di febuxostat rispetto ad allopurinolo nei pazienti con iperuricemia sintomatica cronica e fattori di rischio CV. Lo studio è attualmente in corso ed i risultati sono previsti per il 2° trimestre del 2020.¹ Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il Foglio Illustrativo saranno aggiornati in base ai risultati dello studio CARES con l'inserimento di raccomandazioni specifiche per i medici prescrittori.¹

BIBLIOGRAFIA

1. Nota Informativa Importante su Adenuric® (febuxostat) "ADENURIC (febuxostat): aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio CARES", 27/06/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-adenuric-febuxostat-27062019>).
2. White WB. et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or

- allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*, 378:1200–1210. 2018.
2. MacDonald TM. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*, 4:e005354. 2014.

Rischi associati all'impiego di inibitori di Janus-chinasi

Negli ultimi mesi l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di concerto con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha lanciato una serie di *alert* sui rischi potenzialmente fatali associati all'impiego di tofacitinib (Xeljanz®), in particolare al dosaggio di 10 mg *bid* (*bis in die*).

Le Agenzie Regolatorie hanno riportato un aumento di rischio di embolia polmonare e di mortalità in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con il dosaggio 10 mg *bid* in uno studio clinico (A3921133, ancora in corso).^{1,2} Si tratta di uno studio post-autorizzativo richiesto dall'EMA e disegnato per valutare il rischio di eventi cardiovascolari con tofacitinib in pazienti affetti da artrite reumatoide con età ≥50 anni, aventi almeno un fattore di rischio cardiovascolare (per es. fumatore, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito, storia di infarto, storia familiare di coronaropatia).

Tutti i pazienti arruolati nello studio erano in trattamento con dosi stabili di metotrexato di base e sono stati randomizzati a ricevere tofacitinib 10 mg *bid* oppure 5 mg *bid* o un anticorpo monoclonale anti-TNFα (fattore di necrosi tumorale *alfa*). In base all'analisi preliminare dei dati dello studio, un comitato esterno di monitoraggio della sicurezza aveva riscontrato che l'incidenza di embolia polmonare era 5 volte più elevata nel braccio trattato con tofacitinib 10 mg *bid* rispetto al braccio con l'inibitore del TNFα e circa 3 volte più elevata rispetto ai risultati di altri studi clinici con tofacitinib.

In Italia tofacitinib è autorizzato dal 2017 per il trattamento della artrite reumatoide e da fine 2018 anche per il trattamento dell'artrite psoriasica e della colite ulcerosa. Sia nella artrite reumatoide che nella artrite psoriasica la posologia approvata è 5 mg *bid*. Nella colite ulcerosa, invece, la dose raccomandata è 10 mg *bid* per 8 settimane (induzione) seguita da 5 mg *bid* per il mantenimento. Tuttavia, in varie circostanze (pazienti che non raggiungono un adeguato beneficio terapeutico entro la settimana 8, pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia con anti-TNFα, pazienti che manifestano una diminuzione della risposta alla terapia di mantenimento con tofacitinib 5 mg *bid*) si può aumentare la dose a 10 mg *bid* anche nel mantenimento.

La Nota AIFA riporta, come raccomandazione, che i prescrittori si attengano alla dose autorizzata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ovvero 5 mg *bid* per l'indicazione artrite reumatoide. Comunque, a prescindere dall'indicazione, tutti i pazienti trattati con

tofacitinib devono essere monitorati per l'individuazione di segni e sintomi di embolia polmonare e bisogna consigliare loro di rivolgersi immediatamente ad un medico nel caso si manifestino sintomi quali difficoltà di respirazione, dolore al petto o alla parte superiore della schiena, tosse con sangue, sudorazione eccessiva e pelle bluastra.

Sulla base di queste evidenze e degli ulteriori dati raccolti nei mesi successivi, il 17 maggio 2019 il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha comunicato la restrizione d'uso del dosaggio da 10 mg *bid* nei pazienti ad alto rischio di embolia polmonare.³ Per cui tale posologia è controindicata nei pazienti affetti da una o più delle seguenti condizioni:

- uso di contraccettivi orali combinati o terapia ormonale sostitutiva;
- scompenso cardiaco;
- tromboembolia venosa pregressa, sia trombosi venosa profonda sia embolia polmonare;
- disturbo ereditario della coagulazione;
- neoplasia;
- pazienti sottoposti a un intervento chirurgico maggiore.

Inoltre, i medici devono considerare altri fattori che possono aumentare il rischio di embolia polmonare come l'età, l'obesità, il fumo, patologie cardiovascolari.

I dati aggiornati dello studio A3921133 hanno mostrato che l'incidenza generale di embolia polmonare per persona-anno nel braccio con tofacitinib 10 mg *bid* è risultata oltre 6 volte più elevata del braccio con un inibitore del TNFα. Inoltre, la mortalità per tutte le cause nel braccio con 10 mg *bid* è stata più alta di quella dei gruppi con tofacitinib 5 mg *bid* e con anti TNFα. Si sono verificati 19 casi di embolia polmonare su 3.884 pazienti-anno nel braccio con tofacitinib 10 mg *bid* rispetto a 3 casi su 3.982 pazienti-anno nel braccio con l'inibitore del TNFα.

Si sono verificati 45 decessi nel gruppo trattato con tofacitinib (10 mg *bid*) rispetto a 25 casi nel gruppo trattato con un anticorpo monoclonale.

I pazienti maggiormente interessanti da questo *alert* sono quelli affetti da colite ulcerosa per i quali l'unica dose iniziale raccomandata è di 10 mg *bid*.

Per cui i pazienti con questa condizione che sono ad alto rischio di embolia polmonare non devono iniziare la tera-

pia con tofacitinib. I pazienti che sono correntemente trattati con la dose da 10 mg bid e che sono ad alto rischio di embolia polmonare devono ricevere trattamenti alternativi. Resta immutata la raccomandazione che tutti i pazienti che assumono tofacitinib, indipendentemente dall'indicazione, devono essere monitorati per i segni e sintomi di embolia polmonare.

Il titolare della AIC ha quindi, modificato il protocollo dello studio A3921133 in modo tale da permettere ai pazienti in trattamento con tofacitinib 10 mg *bid* di passare alla dose di 5 mg *bid* per la restante durata dello studio.⁴

Tofacitinib è un potente e selettivo inibitore delle *Janus* chinasi (JAK): in particolare esso inibisce JAK1, JAK2, JAK3 e in misura minore TyK2 (Tirosin Kinasi 2). Le *Janus* chinasi rappresentano una famiglia di tirosin-chinasi non-recettore che consta di 4 membri (JAK1, JAK2, JAK3 e TyK2): JAK1, JAK2 e TyK2 sono espressi ubiquitariamente mentre l'espressione di JAK3 è ristretta alle cellule della linea mieloide e linfoide. Queste proteine svolgono un ruolo centrale nella regolazione dei processi di proliferazione, differenziamento e apoptosi, in particolare nell'ematopoiesi.

Tofacitinib è il secondo inibitore di *Janus* chinasi approvato in Italia; in precedenza era stato autorizzato baricitinib (Olumiant®), inibitore selettivo di JAK1 e JAK2, nel trattamento della artrite reumatoide da moderata a grave, nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs).

Sia baricitinib che tofacitinib hanno un profilo di sicurezza complesso e solo parzialmente caratterizzato per quanto riguarda, non solo il rischio tromboembolico e cardiovascolare, ma anche il rischio di neoplasia e di infezioni opportunistiche, come indicato nel documento di valutazione dell'innovatività di baricitinib da parte dell'AIFA.⁵

La minore affinità di baricitinib verso JAK3, a differenza di tofacitinib che è un inibitore non-selettivo, fa supporre che i suoi effetti immunosoppressivi ed ematologici siano ridotti rispetto a tofacitinib.⁶

Negli Stati Uniti tofacitinib è autorizzato per il trattamento della artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica già dal 2012, mentre per baricitinib la situazione è molto diversa rispetto all'Europa: nell'aprile 2017 la *US Food and Drug Administration* (FDA) in seguito alla valutazione del dossier registrativo, espresse una preoccupazione per gli eventi tromboembolici osservati durante i test clinici di baricitinib, concludendo che era necessario un nuovo studio al fine di caratterizzare ulteriormente il rapporto beneficio/rischio alle varie dosi.⁷

Il farmaco è stato, poi, approvato a maggio 2018 esclusivamente per quanto riguarda il dosaggio da 2 mg

(mentre in Europa sono autorizzati entrambi i dosaggi da 2 e 4 mg) e nei pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata ad 1 o più antagonisti del TNF α (mentre in Europa il farmaco è alternativo agli anticorpi monoclonali anti-TNF α essendo indicato nei pazienti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più DMARDs).

Negli Stati Uniti sia baricitinib che tofacitinib hanno un "black-box warning" all'interno del RCP: un "black-box warning" è l'avvertenza sui farmaci più seria richiesta dalla FDA per informare i consumatori e gli operatori sanitari in merito a problemi di sicurezza. Entrambi i principi attivi hanno un *warning* per gravi infezioni e neoplasie;⁸ in più baricitinib è associato ad un aumentato rischio di trombosi.⁹

TROMBOEMBOLISMO

Negli studi registrativi (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BECON trial) viene riportato come baricitinib provochi un aumento dose-dipendente dei parametri lipidici compresi colesterolo totale, trigliceridi colesterolo LDL e HDL.¹⁰

Un'analisi che ha incluso tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di baricitinib negli studi clinici dalla fase Ib alla III, ha evidenziato che si sono verificati un totale di 31 eventi di tromboembolismo venoso.¹¹ Nelle prime 16 settimane di trattamento si sono verificati 5 casi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) associati a baricitinib 4 mg contro nessun caso con il dosaggio da 2 mg.¹² Il tasso di incidenza stimato è stato di 1,2 per 100 persone l'anno, ben al di sopra di quello calcolato nella popolazione generale (0,1-0,2 per 100 persone l'anno).¹³

Considerando i risultati di 4 studi pilota e uno di estensione, l'FDA ha rilevato che si erano verificati 5 casi di TVP nei pazienti trattati con baricitinib 2 mg e 34 nel gruppo trattato con baricitinib 4 mg, per cui il tasso di incidenza era di 0,4 e 0,6 casi per 100 pazienti/anno per le dosi da 2 e 4 mg rispettivamente.¹⁴ Questo aumentato rischio di trombosi dose-dipendente ha portato l'FDA ad approvare solamente il dosaggio da 2 mg.

A febbraio 2017, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha deciso di aggiornare il RCP di baricitinib inserendo una precauzione per i pazienti che presentano fattori di rischio per trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP).

Per tofacitinib i dati a disposizione sono maggiori e per un periodo di osservazione più lungo (essendo in commercio da più tempo rispetto a baricitinib). Dai *trial* clinici e da altri studi che hanno valutato la sicurezza del farmaco nelle varie indicazioni non sembra emergere un aumentato rischio cardiovascolare per entrambi i dosaggi (incidenza di TVP/EP pari a 0,1 casi per 100 persone/anno per la dose di 5 mg *bid*,

0,2 casi per 100 persone l'anno per la dose di 10 mg *bid*).¹⁵ D.D. Gladman et al., analizzando i dati di 2 studi di fase III e di 1 ancora in corso, condotti in pazienti con artrite psoriasica, hanno riscontrato un aumento dose-dipendente dei parametri lipidici ematici: il colesterolo HDL ed LDL aumentavano parallelamente e così i rapporti HDL/LDL o colesterolo totale/HDL non subivano significative differenze.¹⁶ Questi risultati coincidono con quelli osservati in altri studi condotti su pazienti con artrite reumatoide.¹⁷⁻²⁰ L'incremento del colesterolo totale ed in particolare di quello LDL registrato, potrebbe essere, come documentato in letteratura, una conseguenza del cosiddetto "effetto paradosso dei lipidi" che si ha nei pazienti affetti da artrite reumatoide.²¹

Verde et al. hanno estrapolato le segnalazioni di sospette ADR riguardanti 2 formulazioni di tofacitinib (comprese a rilascio immediato e a rilascio prolungato) e ruxolitinib (altro inibitore delle Janus chinasi approvato, però, nel trattamento di mielofibrosi e policitemia vera) inserite fino al 31/03/2017 nel "FDA Adverse Event Reporting System" (FEARS).²² Nel database Statunitense erano presenti 21 casi di trombosi polmonare (18 con la formulazione "classica", approvata anche in Europa, e 3 con quella a rilascio prolungato) in cui tofacitinib era il farmaco sospetto e 9 casi associati a ruxolitinib. L'ROR (*Reporting Odds Ratio*) è risultato essere di 2,46 (95% *confidence interval* [CI]: 1,55-3,91) per tofacitinib (comprese a rilascio immediato), 1,46 (95% CI: 0,76-2,80) per ruxolitinib e 2,48 (95% CI: 0,80-7,71) per tofacitinib a rilascio prolungato. Il ROR consente di valutare la possibile associazione tra un farmaco e un evento avverso confrontando il rapporto tra le probabilità di segnalazione di un evento specifico rispetto a tutti gli altri eventi per un determinato farmaco rispetto alle probabilità di segnalazione per altri farmaci nel database. Un segnale di disproporzionalità (ovvero che una reazione avversa è maggiormente associata ad un farmaco) viene generato quando ci sono almeno 3 casi per la specifica coppia reazione avversa-farmaco e l'ROR risulta statisticamente significativo (ad es. quando il limite inferiore del CI 95% è maggiore di 1). Come si può notare solo per tofacitinib ROR raggiunge valori significativamente maggiori di 1 e anche il limite inferiore del CI supera 1. Nessuna informazione è disponibile per quanto riguarda la dose di farmaco assunta. Altri eventi trombo-embolici segnalati per tofacitinib sono stati: 39 casi di embolia polmonare e 19 di TVP, tuttavia per entrambe le ADR l'ROR non ha raggiunto la significatività statistica.

Alcuni studi che hanno preso in considerazione i dati di sicurezza a lungo termine di tofacitinib nell'artrite reumatoide (*follow up* anche fino a 9.5 anni) non hanno messo in evidenza nessun significativo aumento del rischio

cardiovascolare sia per la dose 5 mg *bid* che 10 mg *bid* (numero di pazienti con eventi/anno <0.5).²³⁻²⁶

In conclusione, per baricitinib l'aumentato rischio trombo-embolico era stato messo in evidenza sin dagli studi clinici, trovando poi conferma nella reale pratica clinica. Invece, sia gli studi pre-registrativi che di *real life* non hanno mostrato un aumento del rischio cardiovascolare associato alla somministrazione di tofacitinib, tranne nel caso dello studio di farmacovigilanza condotto negli USA. Per cui si attendono i risultati finali dello studio A3921133, che si dovrebbe concludere a fine 2019, per verificare la sicurezza di tofacitinib in ambito cardiovascolare e se questa sia dose-dipendente.

INFEZIONI

L'FDA riporta come *warning* per entrambi gli inibitori di Janus-chinasi l'aumentato rischio di gravi infezioni che possono provocare l'ospedalizzazione o la morte (polmonite, tubercolosi, infezioni fungine invasive ed altre infezioni opportunistiche). Ovviamente i dati di letteratura confermano questo *alert* anche perché tali reazioni avverse sono strettamente connesse con il meccanismo d'azione di questi farmaci.

Dai registri di malattia è stato calcolato che il tasso di infezioni per i pazienti con artrite reumatoide varia da 1,1 a 1,6 casi per 100 persone/anno.

Una analisi aggregata degli studi clinici di fase I, II e III e degli studi a lungo termine riporta un'incidenza di infezioni pari a 2,9 eventi per 100 pazienti/anno associata all'impiego di baricitinib. La polmonite è la reazione avversa più frequente, seguita da infezioni da *Herpes Zoster* e del tratto urinario. Alcuni autori riportano che non ci sono differenze tra la dose da 2 mg e quella, raccomandata in Europa, da 4 mg.²⁷ Altri, invece, indicano una incidenza dose-dipendente, in particolare per quanto riguarda le infezioni da *Herpes Zoster*.²⁸ Risultati praticamente identici si sono ottenuti conducendo la stessa analisi per tofacitinib (2,7 eventi per 100 persone/anno).²⁴

Negli studi a lungo termine condotti su tofacitinib (con *follow up* fino a 9.5 anni) le infezioni rappresentano la reazione avversa più frequente (67,8 % dei pazienti, senza alcuna differenza tra le 2 dosi).^{24,29} Di queste il 9% circa sono risultate gravi e in molti casi hanno causato l'ospedalizzazione.

Dalle analisi effettuate sugli studi pre- e post-registrativi emerge come gli inibitori di Janus-chinasi aumentino notevolmente il rischio di infezioni, anche gravi, da *Herpes Zoster* (passando da 0,3-1,9 casi per 100 persone/anno riportata nei registri di malattia a 3,3-4 con baricitinib e tofacitinib), mentre molto più limitato è l'effetto sull'insorgenza di tubercolosi (molto più frequente nelle re-

gioni in cui essa è endemica, rara in quelle a bassa o media incidenza) e su altre infezioni opportunistiche.^{24, 26, 30, 31} Lo *screening* per la tubercolosi prima di iniziare la terapia con JAK-inibitori è efficace nel ridurre il rischio di riattivazione e i pazienti che risultano positivi devono essere trattati con isoniazide.³²

NEOPLASIE MALIGNI

Gli inibitori di *Janus* chinasi inibiscono la trasduzione del segnale di numerose citochine, inclusi interferone di tipo I e II, e determinano una deplezione delle cellule NK: entrambi questi elementi sono coinvolti nella immunosorveglianza delle cellule mutate. Per cui una certa preoccupazione che il trattamento con questi farmaci potesse aumentare il rischio di neoplasie è subito emersa.

Allo stato attuale non ci sono chiare evidenze. In diverse analisi dei *trial* clinici di fase I, II e III e degli studi a lungo termine per entrambi i principi attivi è stato calcolato un tasso di incidenza per tutti i tumori pari in media a 0,85 casi per 100 persone/anno.^{24, 27, 33, 34}

Dopo un'esposizione prolungata a baricitinib, il tasso di incidenza delle neoplasie maligne (ad esclusione del "non-melanoma skin cancer", NMSC) gradualmente aumenta da 0,47 per 100 persone/anno nelle prime 24 settimane, fino a 1,17 nel periodo di osservazione di 48-72 settimane. Tuttavia, come riportato nell'EPAR (*European Public Assessment Report*) dell'EMA, il rischio di un aumento della frequenza di tumori non è attualmente valutabile perché gli intervalli di confidenza delle stime puntuali sono molto ampi.³⁵

Negli studi di fase III con tofacitinib il tasso di incidenza di neoplasie è stato di 0,55 casi per 100 persone/anno associato alla dose di 5 mg *bid* e di 0,87 associato alla dose di 10 mg *bid*. I tumori che più frequentemente si sono verificati sono stati: carcinoma polmonare e della mammella e linfomi.³³

Una recente meta-analisi ha riscontrato che i pazienti che ricevono una terapia contenente Jak-inibitori hanno una maggiore frequenza di neoplasie rispetto alla terapia col solo metotrexato, tuttavia tale differenza non raggiunge la significatività statistica.³⁶

In definitiva l'incidenza di tumori associata all'utilizzo di Jak-inibitori rientra nel *range* atteso per i pazienti affetti da artrite reumatoide, tuttavia per baricitinib i dati a disposizione sono basati su un tempo di esposizione limitato (≤ 2 anni). Per cui sia futuri studi a lungo termine sia i dati di *real life* e delle attività di farmacovigilanza ci permetteranno di valutare al meglio il rischio di neoplasie.

JAK-INIBITORI vs ANTI-TNF α

In base all'indicazione approvata dall'EMA, gli inibitori di *Janus* chinasi sono alternativi ai farmaci biologici modificanti

la malattia. Qui di seguito vengono riportati i dati di confronto presenti in letteratura tra Jak-inibitori e anti-TNF α , i farmaci biologici più impiegati per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre patologie infiammatorie croniche.

TROMBOEMBOLISMO

Ci sono 3 *case series* che riportano un *link* tra eventi tromboembolici e terapia con anti-TNF α ;^{37, 38, 39} una *review* suggerisce il coinvolgimento di anticorpi anti-farmaco e di auto-anticorpi come possibile meccanismo d'azione.⁴⁰ Kim *et al.* hanno riscontrato un *Hazard Ratio* (HR) per i farmaci biologici rispetto ai DMARD convenzionali di 2,48 nei primi 6 mesi di terapia. L'incidenza globale di eventi tromboembolici era compresa tra 0,4 e 0,8 casi per 100 persone/anno, non molto diversa da quella registrata per baricitinib e tofacitinib.⁴¹ Altri autori non hanno riportato differenze tra inibitori del TNF α e DMARD convenzionali.⁴²

INFEZIONI

In generale, i farmaci biologici impiegati nel trattamento delle patologie infiammatorie croniche aumentano il rischio di infezioni, in virtù della loro azione immunosoppressiva.

Nello specifico, per quanto riguarda le infezioni da *Herpes Zoster* (HZ), gli inibitori del TNF α non sembrano incrementare in maniera significativa il rischio di tali infezioni.⁴³

Come detto in precedenza, nei pazienti in trattamento con Jak-inibitori l'incidenza di infezioni da HZ si aggira intorno a 3,5-4 eventi per 100 pazienti/anno, invece per gli anti-TNF α varia da 1,95 di adalimumab a 2,71 di infliximab.⁴⁴ L'HR per tofacitinib *versus* abatacept (biologico con una azione immunosoppressiva selettiva, indicato nell'artrite reumatoide e psoriasica) è di 2,01: ciò significa un rischio duplicato legato all'impiego del Jak-inibitore. Nessuno dei farmaci anti-TNF α mostra un aumentato rischio di infezioni rispetto ad abatacept, con un HR in tutti i casi prossimo a 1.⁴⁴ L'aumento del rischio di infezioni da HZ, legato all'impiego di Baricitinib e Tofacitinib, potrebbe essere dovuto all'inibizione dell'interferone di tipo 1, il cui segnale è mediato dall'eterodimero JAK1/TyK2.²⁸

L'effetto sul rischio di tubercolosi è debole per gli inibitori di *Janus*-chinasi, mentre è molto elevato per i farmaci biologici.^{43, 45-47}

NEOPLASIE MALIGNI

Gli anti-TNF α sono stati da sempre associati al sospetto che potessero favorire l'insorgenza di tumori, sebbene numerosissimi studi hanno dimostrato che il trattamento con tali farmaci non incrementa il rischio sia di neoplasie nel complesso che di specifiche tipologie.^{43, 48-51}

Sebbene vadano ad agire molto più a monte nella cascata di eventi che porta alla liberazione di citochine e all'attivazione delle cellule immunitarie, anche per i Jak-inibitori non ci sono evidenze che possano in qualche maniera aumentare il rischio di cancro.

Una metanalisi ha evidenziato che non esiste un aumento statisticamente significativo del rischio di neoplasie maligne

nei pazienti trattati sia con farmaci biologici che con Tofacitinib.⁵²

l'acquisizione di dati di *real world* a lungo termine e di maggiori informazioni di farmacovigilanza, porterà a definire meglio i rischi associati all'utilizzo di questi farmaci, il loro rapporto beneficio/rischio e, in virtù di ciò, il loro *place in therapy*.

BIBLIOGRAFIA

1. Comunicazione EMA su Xeljanz® (tofacitinib) "Aumento del rischio di coaguli di sangue nei polmoni e morte con a dosi elevate di Xeljanz (tofacitinib) per l'artrite reumatoide", 20/03/2019 (<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-xeljanz-tofacitinib-20032019>).
2. Nota Informativa Importante su Xeljanz® (tofacitinib) "XELJANZ (tofacitinib): aumento del rischio di embolia polmonare e di mortalità in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con il dosaggio di 10 mg due volte al giorno in uno studio clinico", 27/03/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-xeljanz-tofacitinib-27032019>).
3. Comunicazione EMA su Xeljanz® (tofacitinib) "Restrizioni nell'uso di Xeljanz mentre l'EMA esamina il rischio di embolia nei polmoni", 17/05/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-ema-su-xeljanz-tofacitinib-17052019>).
4. Nota Informativa Importante su Xeljanz® (tofacitinib) "XELJANZ (tofacitinib): Restrizione sull'uso del dosaggio da 10 mg due volte al giorno nei pazienti ad alto rischio di embolia polmonare", 28/05/2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-xeljanz-tofacitinib-28052019>).
5. AIFA Olumiant® - Valutazione dell'innovatività, Giugno 2017. (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/5-Olumiant_v1.o.pdf).
6. Eli Lilly and Company. Lilly and Incyte provide update on baricitinib. 2017. (<https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=1034247>) Accessed 25 Sep 2017.
7. <https://online.epocrates.com/u/10b6515/Xeljanz/Black+Box+Warnings>
8. <https://online.epocrates.com/u/10b8131/Olumiant/Black+Box+Warnings>
9. Taylor PC. et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 376:652-662. 2017.
10. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 207924Orig1s000. Review of patient labeling: medication guide (OLUMIANT).

11. OLUMIANT [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly; 2018;
12. Xie W. et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*, 2019.
13. FDA Briefing document. available: <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm605061.pdf>
14. Mease PJ. et al. Thromboembolic events in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis development programs (Abstract 16L). *Arthritis Rheumatol*, 69:Abstract 16L. 2017.
15. Gladman DD. et al. Changes in Lipid levels and incidence of Cardiovascular Events Following Tofacitinib Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis Across Phase 3 and Long-Term Extension Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 May 21. [Epub ahead of print].
16. Charles Schoeman C. et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*, 46:71-80. 2016.
17. Wolk R. et al. Effect of tofacitinib on lipid levels and lipid-related parameters in patients with moderate to severe psoriasis. *J Clin Lipidol*, 11:1243-1256. 2017.
19. Charles-Schoeman C. et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*, 46:261-271. 2016.
20. Wu JJ, Strober BE et al. Effects of tofacitinib on cardiovascular risk factors and cardiovascular outcomes based on phase III and long-term extension data in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 75:897-905. 2016.
21. Feingold KR. et al. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. 2015. In: De Groot et al. Eds, *Endotext*. South Dartmouth (MA:MDText.com, Inc.; 2000. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>PubMed PMID: 26561701.
22. Verden A. et al. Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf*, 41:357-361. 2018.
23. Fleischmann R. et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open*. 3:e000491. 2017.
24. Cohen SB. et al. Long term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 76:1253-1262. 2017.
25. Cohen S. et al. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*, 5 :283-291. 2018.
26. Wollenhaupt J. et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*, 5:21:89. 2019.
27. Genovese MC. et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis (Abstract#511). *Arthritis Rheumatol*, 69:Abstract 511. 2017.
28. Smolen J. et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*, 46:7-18. 2019.
30. Wollenhaupt J et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*, 21:89. 2019.
31. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 58:i34-i42. 2019.
32. Winthrop KL. et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75:1133-1138. 2016.
33. Singh JA. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 68:1-26. 2016.
34. Curtis JR. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*, 75:831-841. 2016.
35. Mariette X et al. Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program. *Arthritis Care Res*, 70:685_94. 2018.
36. EPAR-EMA (2017). Olumiant®, Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf. Ultimo accesso: 5 Marzo 2018.
37. Lopez-Olivo Ma et al. Malignancies and serious infections in randomised controlled trials of janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [abstract]. *Ann Rheum Dis*, 77(suppl 2). 2018.
38. Petitpain N. et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. *Biomed Mater Eng*, 19:355-64. 2009.
39. Makol A. et al. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Case Rep*, 4:12. 2010.
39. Korswagen LA. et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*, 63:877-83. 2011;
40. Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol*. 14:444-5. 2012.
41. Kim SC. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med*, 128:539. 2015.
42. Davies R. et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*, 70:1831-4. 2011.
43. Ramiro S. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 76:1101-1136. 2017.
44. Curtis JR. et al. Real world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75:1843-7. 2016.
45. Chiu YM. et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis*; 17(Suppl 3):919. 2014.
46. Ke WM. et al. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 17:15905. 2013.
47. Baddley JW. et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the Safety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*, 73:19428. 2014.
48. Harigai M. et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*, 26:64250. 2016.
49. Mercer LK. et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 74:108793. 2015.
50. Wu CY. et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther*, 16:449. 2014.
51. Lopez-Olivo MA. et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 308:898908. 2012.
52. Maneiro JR. et al. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 47:149_56. 2017.

Parliamo di storia della Farmacovigilanza: “Il caso benfluorex”

Tutti riconduciamo alla ben nota storia della talidomide (largamente utilizzata per trattare l'insonnia e le nausea mattutine nelle donne in gravidanza) la nascita della prima vera e propria “rete di vigilanza”, sorta a tutela della salute dopo l'uso di un farmaco. Il sistema di Farmacovigilanza nasce proprio in seguito all'intuizione di un medico che aveva messo in relazione i numerosi casi di focomelia ai possibili effetti avversi legati all'utilizzo del farmaco.

Di queste vere e proprie “battaglie” della vigilanza sui farmaci, nate dalla necessità di mettere in dubbio o di approfondire il rapporto tra benefici e rischi legati al loro impiego, molte, hanno di fatto prodotto delle azioni regolatorie che spaziano dalla modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) con l'inserimento di nuovi effetti collaterali, di avvertenze o controindicazioni, sino al ritiro dal commercio della stessa specialità.

Il cinema poi, che da sempre porta la “real life” sul grande schermo, nel 2017 ha prodotto un film di grande interesse dal titolo “150 milligrammi” (titolo originale “La fille de Brest”) della regista francese Emmanuelle Bercot nel quale si narra proprio della battaglia condotta da una pneumologa dell'Ospedale Universitario di Brest che intuisce e scopre un legame fra l'assunzione del farmaco Mediator® (benfluorex) e il decesso di alcuni suoi pazienti. Dopo aver sottoposto la possibilità di una correlazione causa-effetto al gruppo di ricerca farmacologico della

struttura, decide insieme a loro di chiedere all'Agenzia Francese di Sicurezza Sanitaria sui Farmaci di ritirarlo dal mercato, dove è venduto da una trentina d'anni. Ha inizio una guerra sproporzionata fra il piccolo team bretone, il Ministero della Salute e soprattutto il colosso farmaceutico che lo commercializza.

Il benfluorex è un derivato della fenfluramina ovvero la N-benzoilossi-2-etil-norfenfluramina, una sostanza ad azione anoressizzante amfetaminica.¹ Pur contenendo nel nome il suffisso -orex che, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica l'azione anoressizzante, il benfluorex viene immesso in commercio con l'indicazione “trattamento delle iperlipidemie che non rispondono al trattamento dietetico” e come “coadiuvante nell'obesità associata al metabolismo glico-lipidico”. In realtà dal punto di vista farmacologico non c'è differenza tra il benfluorex e la fenfluramina poiché il prodotto attivo è lo stesso ovvero la norfenfluramina.²

Sin dagli anni '80 emersero le prime avvisaglie sulla possibile correlazione tra l'uso della fenfluramina e l'insorgenza di ipertensione polmonare, riportate in *case report* e studi retrospettivi; l'ipertensione polmonare è di per sé una malattia rara (1/500.000) e mortale che trae origine da una primaria patologia polmonare o cardiaca (valvolare). La stessa Azienda farmaceutica che produce il benfluorex finanzia nel 1995 uno studio che alla fine evidenzia la stretta



correlazione con la fenfluramina e l'insorgenza dell'ipertensione polmonare, tanto che nel 1997 la fenfluramina viene ritirata dal commercio in Francia ed in Europa.

Solo il benfluorex rimane in commercio in Europa, tranne che in Svizzera, perché non aveva le indicazioni come anoressizzante nelle preparazioni galeniche, ma come specialità farmaceutica per la regolazione del metabolismo glico-lipidico.²

Sebbene, nel corso degli anni, diversi studi pubblicati anche su autorevoli riviste scientifiche, avessero evidenziato la potenziale incidenza di effetti valvolari che non andavano sottovalutati, si è arrivati sino al 2003, anno in cui la Spagna ha ritirato dal commercio il Mediactal (altra specialità medicinale contenente benfluorex) seguita dall'Italia nel 2004, e poi al 2009, anno in cui la dottoressa bretone Irene Frachon, una pneumologa dell'ospedale Francese di Brest, pubblica ben 5 casi di ipertensione polmonare atriale e 1 di malattia valvolare cardiaca in pazienti che avevano assunto benfluorex.³

Successivamente, la Dott.ssa Frachon, in accordo con la Agenzia Francese di Sicurezza Sanitaria sui Farmaci, realizza uno studio retrospettivo caso-controllo su 682 pazienti ricoverati nel suo Ospedale Universitario dal gennaio 2003

al giugno 2009.⁴ I risultati evidenziarono che nel 70% dei pazienti esposti al benfluorex era stata valutata una stretta correlazione tra l'uso del farmaco ed anomalie valvolari (*Odds Ratio*=40.4; 95% IC: 9.7 - 168.3).

Sulla base di questi dati e di quelli provenienti da uno studio di coorte retrospettivo, condotto su 1 milione di diabetici di età compresa tra i 40 ed i 60 anni che avevano ricevuto almeno 3 successive prescrizioni di un qualsiasi antidiabetico, che aveva evidenziato come il rischio di una qualsiasi insufficienza valvolare cardiaca fosse maggiore di ben 3 volte per quei pazienti che avessero assunto il benfluorex,⁵ finalmente nel 2009 il farmaco viene ritirato dal commercio in Francia e nel 2010 anche in tutti gli altri Paesi Europei.

In conclusione nei 33 anni (dal 1976 al 2009) di utilizzo del benfluorex tra 500 e 2000 cittadini Francesi (in maggioranza donne) sono morti (e molti di più si sono ammalati) in seguito all'assunzione di questo farmaco.

La trasparenza del sistema regolatorio ed il corretto impiego delle metodologie di farmacovigilanza da parte di tutti gli *stakeholder* coinvolti ed anche da parte dei cittadini, in quanto prime "sentinelle" della sicurezza dei farmaci, rappresentano i pilastri di quel sistema virtuoso che dobbiamo sostenere ed implementare.

BIBLIOGRAFIA

1. Mounié J. et al. [Inductive effects of N-(benzoyloxy-2-ethyl)norfenfluramine (benfluorex) on hepatic microsomal enzymes in rats]. *CR Seances Soc Biol Fil*, 177: 471-80. 1983.
2. Dialogo sui farmaci; n.3/2011.
3. Boutet K. et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J*, 33: 684-8. 2009.
1. Frachon I. et al. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*, 5: e10128. 2010.
2. Weill A. et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Drug Saf*, 19: 1256-62. 2010.

Andamento delle segnalazioni in Puglia nel 1° semestre 2019

ANDAMENTO SEGNALAZIONI

Nel 1° semestre 2019 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 374 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un **decremento del 51% rispetto al 1° semestre 2018** (figura 1) e un **tasso di segnalazione stimato per l'anno 2019 di 185,6 segnalazioni per milione di abitanti, ben al di sotto del gold standard pari a 300 segnalazioni per milione di abitanti** individuato dall'OMS come indice rappresentativo di un

efficiente sistema di farmacovigilanza.

La riduzione osservata è identica nei 2 trimestri come si evince dalla tabella 1. Dal confronto con la media nazionale si evidenzia come nel 1° semestre 2019, il tasso di segnalazione per milione di abitanti relativo al totale delle schede (spontanee e da studio, tabella 2) e il tasso di segnalazione relativo alle sole schede spontanee (tabella 3) siano entrambi ben distanti da quelli rilevati in Italia.

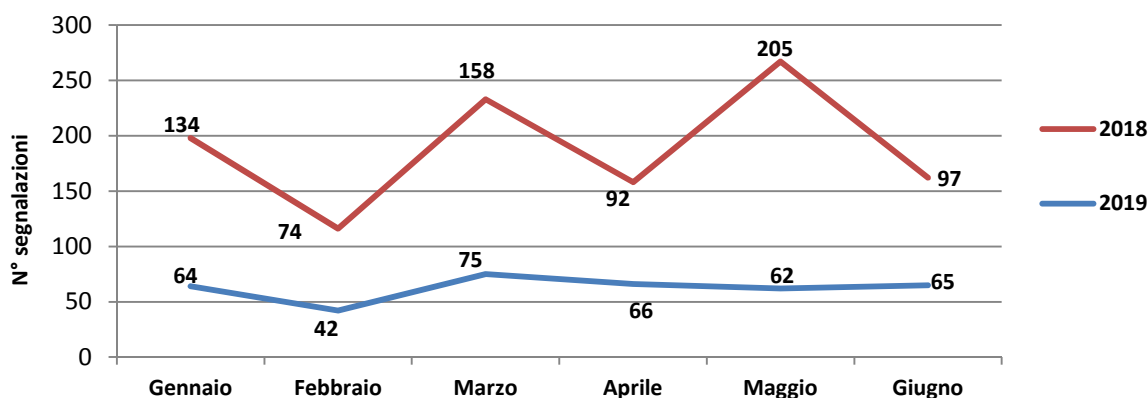


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI in Puglia nel 1° semestre 2019 vs 2018 (fonte dati: RNF – Vigisegn (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization))

PERIODO	2018	2019	Δ 2019-2018
Gennaio	134	64	-52%
Febbraio	74	42	-43%
Marzo	158	75	-53%
1° TRIMESTRE	366	181	-51%
Aprile	92	66	-28%
Maggio	205	62	-70%
Giugno	97	65	-33%
2° TRIMESTRE	394	193	-51%

Tabella 1. Andamento delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI in Puglia nel 1° semestre 2018 vs 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn. ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Events Following Immunization)

	N° SEGNALAZIONI	POPOLAZIONE 1° GEN. 2019	TASSO DI SEGNALAZIONE
PUGLIA	374	4029053	92,8
ITALIA	33310	60359546	551,9

Tabella 2. Confronto del numero di segnalazioni ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 in Puglia vs Italia e relativo tasso di segnalazione per milione di abitanti (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

	N° SEGNALAZIONI	POPOLAZIONE 1° GEN. 2019	TASSO DI SEGNALAZIONE
PUGLIA	340	4029053	84,4
ITALIA	22686	60359546	375,8

Tabella 3. Confronto del numero di segnalazioni spontanee di sospette ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 in Puglia vs Italia e relativo tasso di segnalazione per milione di abitanti (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

La riduzione del tasso di segnalazione nel 1° semestre 2019 ha interessato principalmente le Aziende Sanitarie Locali; critico il dato relativo della ASL TA (-93%). In controtendenza, la ASL BT ha registrato un incremento del 114% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (tabella 4).

Una significativa flessione rispetto al primo semestre 2018, sebbene il numero di segnalazioni risulti molto più esiguo rispetto a quello proveniente dalle ASL, si è registrata anche per l'Ente Ecclesiastico "F. Miulli" (-74%), l'IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II" (-38%) e l'A.O.U. Policlinico di Bari (-29%) (tabella 4).

La distribuzione percentuale delle segnalazioni nelle varie strutture del Sistema Sanitario Regionale nel 1° semestre 2019, è illustrata nella figura 2.

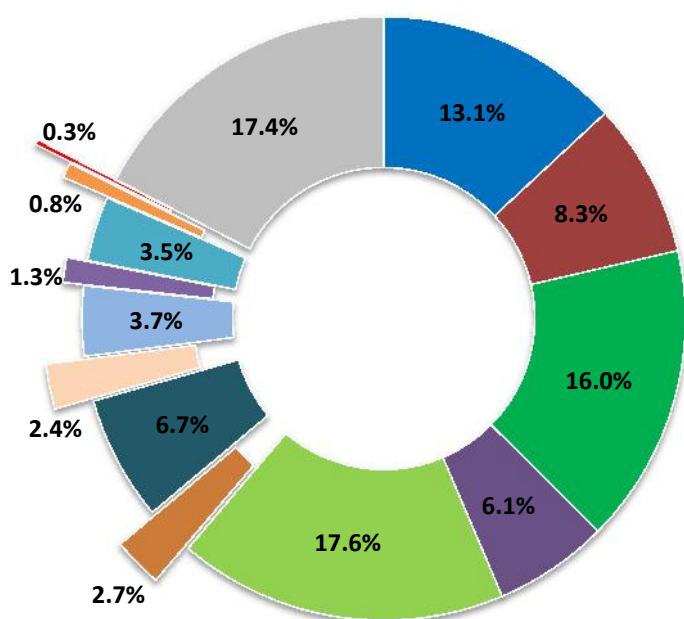


Figura 2. Distribuzione percentuale tra le varie Strutture Sanitarie Pugliesi delle segnalazioni registrate nel 1° semestre 2019 in RNF (fonte dati: RNF - Vigisegn)

STRUTTURA SANITARIA	2018	2019	Δ 2019-2018
A.S.L. BA	130	49	-62%
A.S.L. BR	51	31	-39%
A.S.L. BT	28	60	114%
A.S.L. FG	73	23	-68%
A.S.L. LE	199	66	-67%
A.S.L. TA	149	10	-93%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	35	25	-29%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR. - FOGGIA	7	9	29%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	8	14	75%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	19	5	-74%
IRCCS ONCOLOGICO "GIOVANNI PAOLO II" - BARI	21	13	-38%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	2	3	50%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	1	100%
EUDRAVIGILANCE	38	65	71%
TOTALE	760	374	-51%

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 vs 2018 per Struttura Sanitaria - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

- A.S.L. BA
- A.S.L. BR
- A.S.L. BT
- A.S.L. FG
- A.S.L. LE
- A.S.L. TA
- AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI
- AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR. - FOGGIA
- CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA
- ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI
- IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI
- IRCCS SAVERIO DE BELLIS
- PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO
- EUDRAVIGILANCE

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore (ovvero per fonte della segnalazione), nel 1° semestre 2019 **la maggior parte delle segnalazioni** (62% ovvero 234 schede) **è pervenuta da medici**. I **pazienti/cittadini hanno contribuito per il 15,5%** (58 schede), risultando al 2° posto come categoria di segnalatore (figura 3).

Effettuando il confronto rispetto allo stesso periodo del 2018, si riscontra una **drastica riduzione delle segnalazioni provenienti dai farmacisti**, 482 vs 41 (-91%, tabella 5). **In aumento**, invece, **le segnalazioni provenienti soprattutto da “paziente/cittadino”** (+81%).

Questi ultimi, assieme ai farmacisti, utilizzano soprattutto la piattaforma *online* Vigifarmaco per segnalare; al contrario i medici si servono maggiormente della scheda cartacea (figura 4).

Si precisa come, nel corso del 2018, il tasso di segnalazione nella Regione Puglia, è risultato principalmente alimentato grazie all’espletamento del progetto di vaccinovigilanza “Sorveglianza *post-marketing* degli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di vaccini in età pediatrica”, mediante la collaborazione tra il CRFV, l’Osser-

vatorio Epidemiologico Regionale (OER) e il personale sanitario operante nei centri vaccinali arruolati. Risultava marginale, invece, nello stesso periodo di osservazione, il contributo fornito sia da parte degli operatori sanitari operanti nelle altre strutture del SSR e non coinvolte nel citato progetto, sia da parte dei MMG e PLS che dei farmacisti operanti presso le farmacie convenzionate territoriali.

FONTE	2018	2019	Δ 2019-2018
ALTRO OPERATORE SANITARIO	39	39	0%
FARMACISTA	482	41	-91%
FORZE ARMATE	0	2	200%
MEDICO	207	234	13%
PAZIENTE/CITTADINO	32	58	81%
TOTALE	760	374	-51%

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 vs 2018 per fonte della segnalazione – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

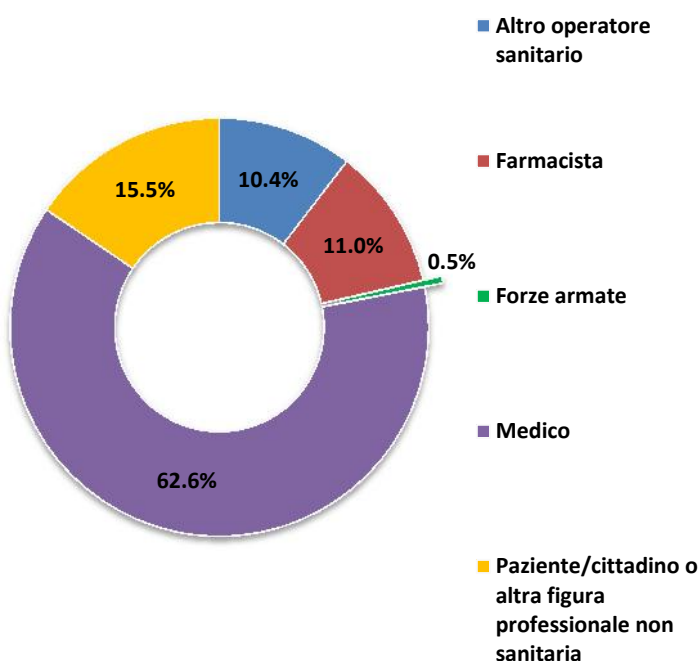


Figura 3. Distribuzione percentuale per tipologia di segnalatore delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

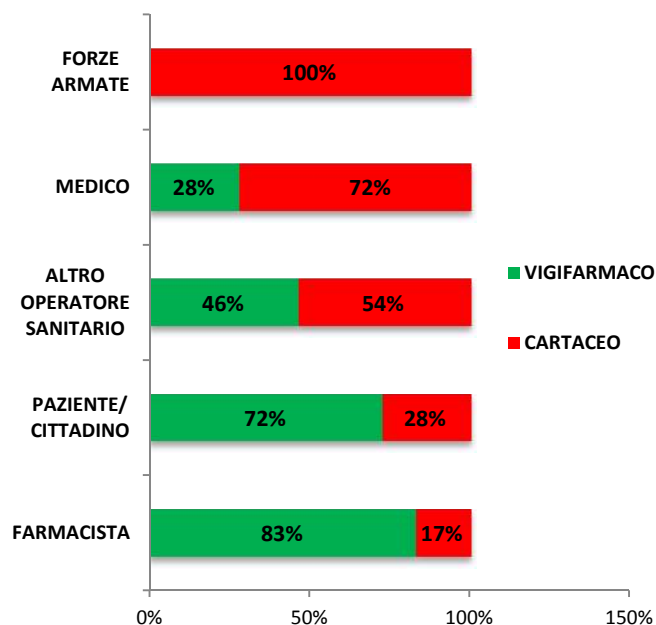


Figura 4. Distribuzione percentuale delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI effettuate attraverso le 2 diverse modalità di segnalazione (*online* sulla piattaforma Vigifarmaco o tramite le schede cartacee) per le varie tipologie di segnalatore nel 1° semestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

Nel 1° semestre 2019 nessun progetto di farmacovigilanza attiva era in essere e ciò spiega, almeno in parte, la significativa riduzione del numero di segnalazioni ed in particolare di quelle provenienti da farmacisti (la categoria professionale primariamente coinvolta nei progetti di farmacovigilanza). Infatti, nel 1° semestre 2018 il 65% (491 su 760) delle segnalazioni totali è riconducibile al citato progetto di vaccinovigilanza e di queste 467 provenivano da farmacisti.

Considerando solo le segnalazioni spontanee, si può osservare come, in realtà, nel 1° semestre del 2019 si sia registrato un trend in crescita rispetto allo stesso periodo del 2018 (figura 5), con un aumento complessivo del 26% (tabella 6).

Questo miglioramento è imputabile ad un maggior coinvolgimento sia dei cittadini che degli operatori sanitari nella segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (tabella 6).

Nonostante questo dato positivo, molto c'è ancora da fare per raggiungere la media Italiana. Il numero di segnalazioni provenienti da medici, che attualmente rappresenta il 62% di tutte le schede registrate in RNF in Puglia (figura 3), risulta essere, comunque, inferiore alla media nazionale. Stessa considerazione va fatta anche per tutte le altre figure professionali e per l'apporto dei pazienti/cittadini, che seppur in crescita negli ultimi anni, risulta comunque ancora modesto (tabella 7).

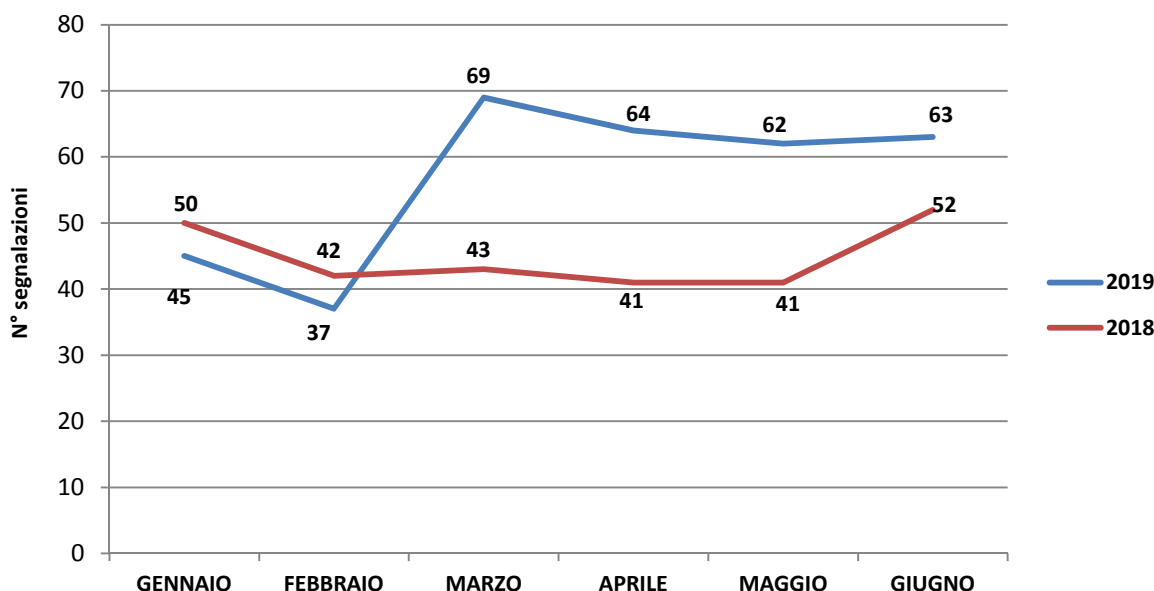


Figura 5. Andamento delle segnalazioni spontanee di sospette ADR/AEFI inserite in RNF nel 1° semestre 2019 vs 2018 – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Events Following Immunization)

FONTE	2018	2019	Δ 2019-2018
ALTRO OPERATORE SANITARIO	22	24	9%
FARMACISTA	15	41	173%
MEDICO	202	217	7%
PAZIENTE/CITTADINO	30	58	93%
TOTALE	269	340	26%

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni spontanee di sospette ADR/AEFI nel 1° semestre 2019 vs 2018 per tipologia di segnalatore - Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

	ALTRO OPERATORE SANITARIO	FARMACISTA	MEDICO	PAZIENTE/CITTADINO
PUGLIA	6,0	10,2	53,9	13,9
ITALIA	42,3	21,8	278,8	32,8

Tabella 7. Confronto del tasso di segnalazione spontanea per milione di abitanti per tipologia di segnalatore in Puglia vs Italia nel 1° semestre 2019 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Analisi per tipologia di segnalatore :

MEDICI

Nel 1° semestre 2019 il 79% (186 schede) delle segnalazioni aventi come fonte "medico" è stato inserito da specialisti e solo il 7% (16 schede) da MMG/PLS, mentre per il 14% (32 schede) non è stato possibile identificare la tipologia di medico, poiché inserite dalle Aziende farmaceutiche direttamente nel database Europeo di farmacovigilanza, Eudravigilance. Tali dati sono praticamente sovrapponibili a quelli registrati nel corso del 1° semestre 2018, tranne che per il numero di segnalazioni per le quali non è stato possibile ricavare la tipologia di medico (figura 6).

Complessivamente i medici che hanno segnalato sono stati

130 (escludendo le schede per le quali non è stato possibile identificare il medico: dato in calo del 11% rispetto allo stesso periodo del 2018, quando i medici segnalatori erano stati 146), di cui 15 MMG/PLS che, considerando i 3796 medici con incarico di titolarità registrati nel Sistema Informativo Sanitario Regionale della Regione Puglia (Edotto), corrispondono allo 0,4% del totale.

Infine, prendendo in esame la distribuzione delle segnalazioni per struttura sanitaria emerge un ridotto apporto da parte dei medici operanti nelle Aziende Ospedaliere pubbliche e private convenzionate (figura 7).

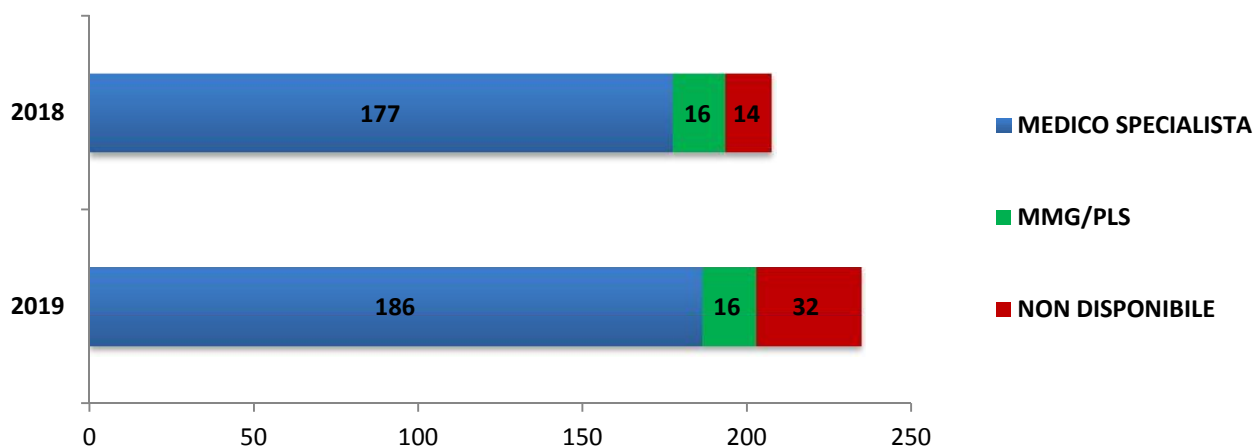


Figura 6. Confronto numero di segnalazioni di sospette ADR/AEFI provenienti da medici specialisti e MMG/PLS nel 1° semestre 2019 vs 2018 – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

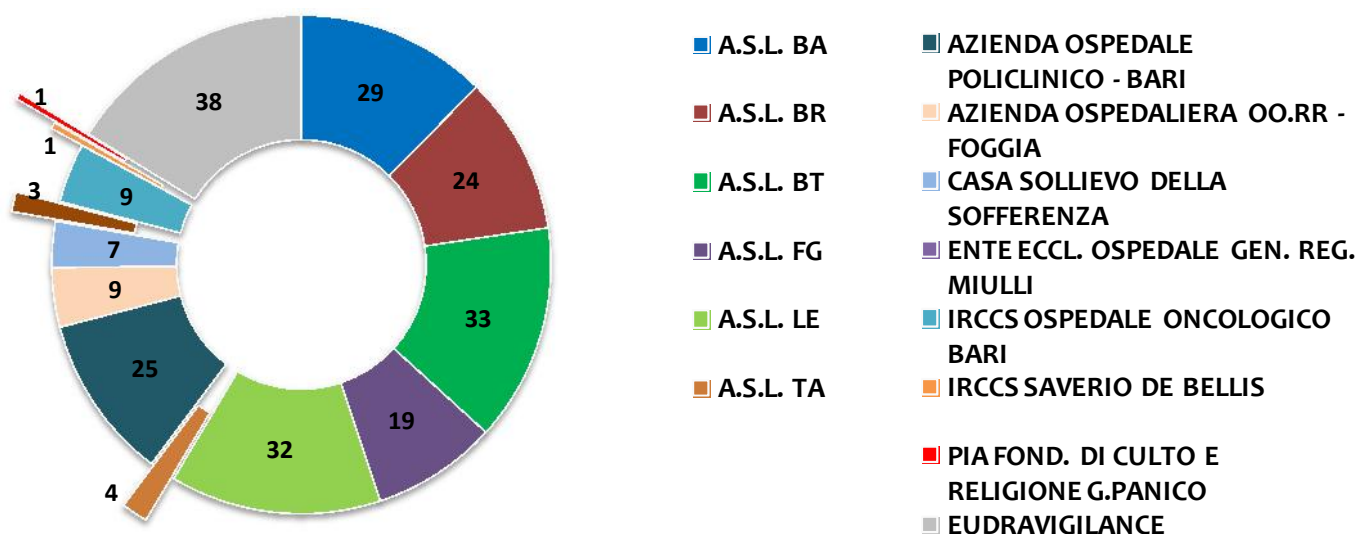


Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI provenienti da medici nel 1° semestre 2019 in base alla Struttura Sanitaria di appartenenza – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

FARMACISTI

Le segnalazioni provenienti da farmacisti si registrano in forte calo rispetto al 1° semestre 2018 (tabella 5); tuttavia, come detto in precedenza, tale dato è influenzato dal fatto che nel 2018 era in svolgimento un progetto di farmacovigilanza attiva. Infatti, considerando solo le **segnalazioni spontanee** il dato viene ribaltato (tabella 6): le schede aventi come fonte un farmacista **passano da n. 15 nel 2018 a n. 41 nel 2019**. Circa il **50%** (19 schede su 41) **provengono da farmacisti ospedalieri, 11 da farmacie private convenzionate** e 11 dai farmacisti del CRFV – Sede Operativa di Trani (figura 8). Dal confronto con lo stesso periodo del 2018 emerge come l'apporto dei farmacisti operanti nelle farmacie private convenzionate sia sostanzialmente immutato, mentre interessante è **l'aumento delle segnalazioni provenienti da farmacie ospedaliere o dai servizi farmaceutici delle ASL** (da n. 4 nel 2018 a n. 19 nel 2019) (figura 8). Le farmacie private

convenzionate che hanno effettuato almeno una segnalazione nel 1° semestre 2019 sono 8 che, considerando le farmacie totali presenti sul territorio Pugliese, corrispondono allo 0,6%.

Infine, altri 2 elementi da sottolineare sono i seguenti: la distribuzione delle segnalazioni provenienti da farmacisti per struttura sanitaria, dalla quale emerge l'apporto della ASL BT (15 schede, imputabili in parte all'attività svolta dal CRFV) e della ASL LE (17 schede) e, al tempo stesso, l'esiguo numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti delle Strutture Ospedaliere (figura 9); il secondo elemento è che, escludendo le segnalazioni inserite dai farmacisti del CRFV, le schede inserite fino al 12/05/2019, si sono più che raddoppiate dopo l'evento "Il sistema di farmacovigilanza: Stato dell'arte in Puglia" dello scorso 13/05/2019, organizzato dal CRFV per sensibilizzare alla segnalazione proprio i farmacisti.

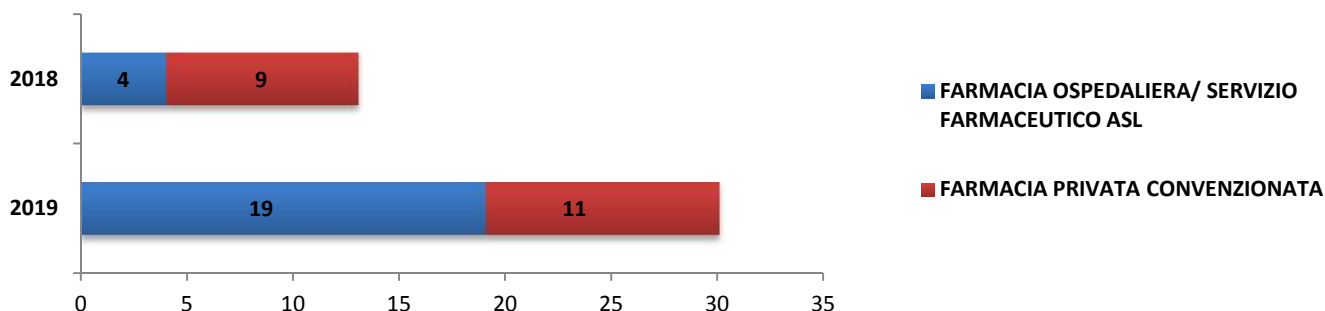


Figura 8. Confronto numero segnalazioni di sospette ADR/AEFI provenienti da farmacie private convenzionate e farmacie ospedaliere/servizi farmaceutici delle ASL nel 1° semestre 2019 vs 2018 – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn)

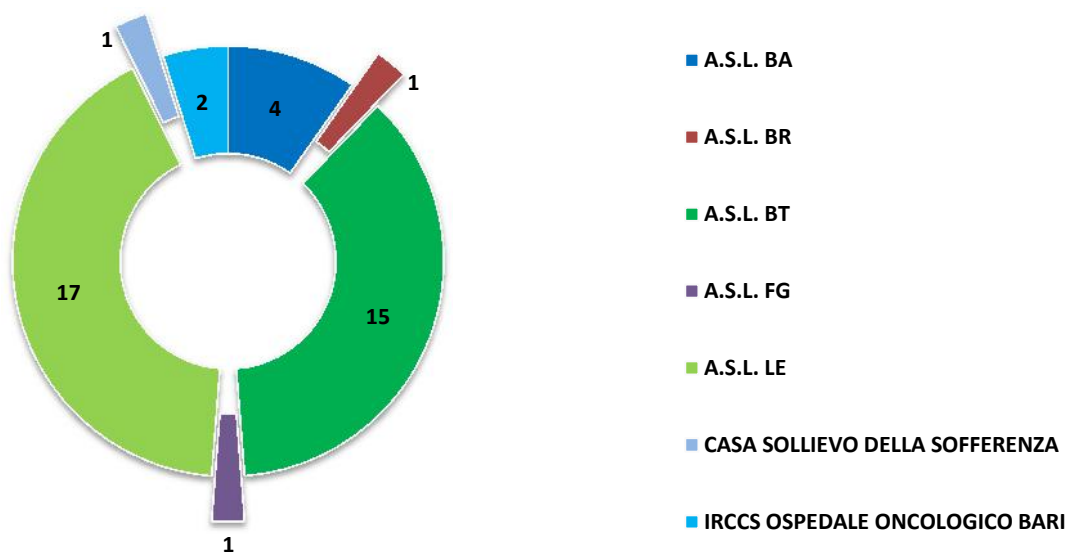


Figura 9. Distribuzione delle segnalazioni spontanee di sospette ADR/AEFI provenienti da tutti i farmacisti nel 1° semestre 2019 in base alla Struttura Sanitaria di appartenenza - Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

FOCUS SULLE SEGNALAZIONI

Il 36% (136 su 374) delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini inserite nel 1° semestre 2019 è stata classificata come “grave”. Nelle figure 10 e 11 vengono

riportate tali schede suddivise in base al criterio di gravità ed esito. Le figure 12 e 13 mostrano il numero di segnalazioni suddivise, rispettivamente, per sesso e fascia d'età.

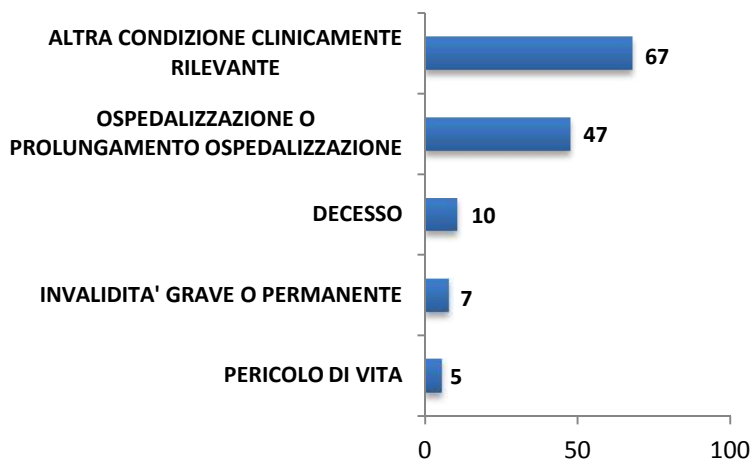


Figura 10. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI nel 1° semestre 2019 in base al criterio di gravità – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

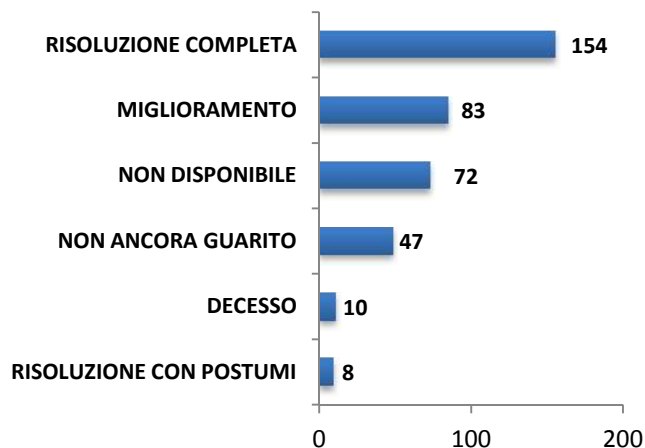


Figura 11. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI nel 1° semestre 2019 per esito degli eventi – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

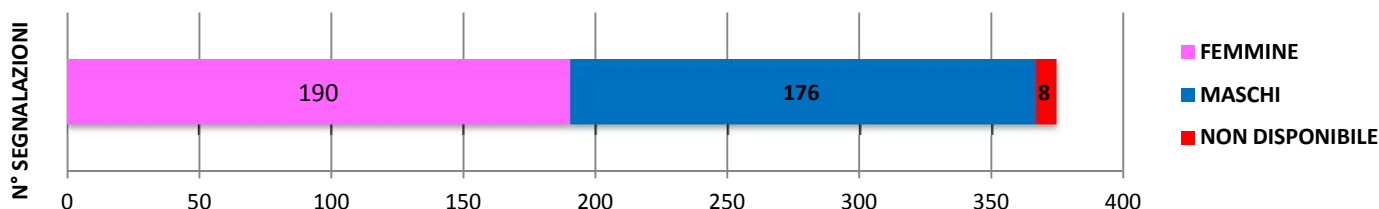


Figura 12. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI nel 1° semestre 2019 per sesso – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn) (ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

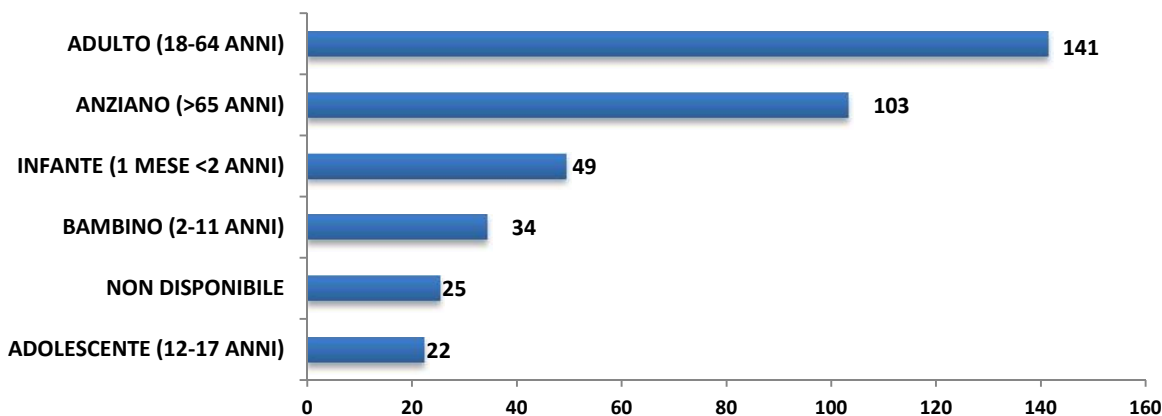


Figura 13. Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI nel 1° semestre 2019 per fascia d'età – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn. ADR = Adverse Drug Reaction, AEFI = Adverse Event Following Immunization)

Un totale di 439 farmaci/vaccini sospetti sono stati coinvolti nelle 374 segnalazioni inserite nel 1° semestre 2019: questo numero è maggiore rispetto al totale delle segnalazioni, poiché ciascuna di esse può riportare più farmaci sospetti. Raggruppando i farmaci per classe terapeutica (1° livello

ATC) emerge che il 43,7% (n. 192) di tutte le segnalazioni riguarda la classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” e il 30,5% (n. 134) la classe “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” (tabella 8).

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	192	43,7
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	134	30,5
B - Sangue ed organi emopoietici	30	6,8
N - Sistema nervoso	21	4,8
M - Sistema muscolo-scheletrico	13	3,0
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	11	2,5
V - Vari	10	2,3
C - Sistema cardiovascolare	8	1,8
R - Sistema respiratorio	7	1,6
D - Dermatologici	6	1,6
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	5	1,4
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	2	0,5
TOTALE	439	

Tabella 8. Distribuzione dei farmaci e vaccini sospetti riportati nelle segnalazioni del 1° semestre 2019 per classe farmacologica (ATC) - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn)

In particolare, analizzando la classe l'ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” fino al 2° livello, la sottoclasse “J07 - Vaccini” è quella maggiormente coinvolta con 154 casi segnalati (tabella 9).

I sottogruppi terapeutici “J07AH - Vaccini meningococcici” e “J07BD - Vaccini morbilloso” sono stati quelli più frequentemente oggetto di *Adverse Event Following Immunization* (AEFI) rispettivamente con 63 e 23 casi segnalati (tabella 9).

Per il sottogruppo “J01 - Antibatterici per uso sistemico” sono stati riportati 25 casi. Il principio attivo (p.a.) più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse è una cefalosporina di 3° generazione: il ceftriaxone, presente in 8 segnalazioni. La classe “J01MA - Fluorochinoloni” è stata riportata in 7 segnalazioni con i p.a. ciprofloxacina (n. 3), prulifloxacina (n. 2), levofloxacina (n. 1) e moxifloxacina (n. 1) (tabella 9).

Per quanto riguarda ATC “L - Farmaci antineoplastici ed

immunomodulatori”, i farmaci maggiormente segnalati rientrano nelle sottoclassi “L01 - Antineoplastici” (83 casi) e “L04 - Sostanze ad azione immunosoppressiva” (39 casi). Il 51% (42 casi) delle segnalazioni dovute ad agenti antineoplastici (ATC “L01”) riporta p.a. appartenenti al sottogruppo terapeutico “L01XE - Inibitori delle proteine chinasi” (di cui circa un terzo riguarda il p.a. “ibrutinib”, sebbene 12 su 15 derivino dal “Patient Support Program” predisposto *ad hoc* per il farmaco), mentre il 20% delle segnalazioni concerne il sottogruppo “L01XC - Anticorpi monoclonali” (17 casi) (tabella 10).

Tra gli immunosoppressori (ATC “L04”) i sottogruppi terapeutici più frequentemente oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse sono le “L04AA - Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva” (15 casi, riguardanti in particolare le 2 formulazioni dell'acido micofenolico e gli inibitori di Janus-kinasi) e “L04AB - Inibitori del TNF- α ” (12 casi) (tabella 10).

ATC J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR - Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	3
		PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	2
	J01DD - Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAXONE	8
	J01EE - Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA - Macrolidi	AZITROMICINA	1
		CLARITROMICINA	3
	J01MA - Fluorochinoloni	PRULIFLOXACINA	2
		CIPROFLOXACINA	3
		LEVOFLOXACINA	1
		MOXIFLOXACINA	1
J02-Antimicotici per uso sistemico	J02AC - Derivati triazolici	FLUCONAZOLO	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF - Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	TENOFOVIR	1
		ENTECAVIR	3
	J05AP - Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	5
		GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	2
		RIBAVIRINA	1
J07- Vaccini	J07AH - Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	6
		VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	49
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	8
	J07AJ - Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	1
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3
	J07AL - Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	13
		VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO ADSORBITO	1
		VACCINO PNEUMOCOCCICO	1
	J07BC - Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	12
	J07BD - Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	21
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	2
	J07BH - Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	8
	J07BK - Vaccini varicellosi	VACCINO VARICELLA VIVO	1
	J07BM - Vaccino papillomavirus	VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	8
J07CA - Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	16	
	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	4	

Tabella 9. Farmaci e vaccini sospetti segnalati nel 1° semestre 2019 appartenenti alla classe ATC “J – Antimicrobici generali per uso sistemico” – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
L01 - Antineoplastici	L01AA - Analoghi delle mostarde azotate	CICLOFOSFAMIDE	1
	L01BA - Analoghi dell'acido folico	PEMETREXED	2
		FLUOROURACILE	1
	L01BC - Analoghi delle pirimidine	GEMCITABINA	1
		CAPECITABINA	1
	L01CD - Taxani	PACLITAXEL	1
		PACLITAXEL ALBUMINA	1
		DOCETAXEL	1
	L01CX - Altri alcaloidi delle piante e prodotti naturali	TRABECTDINA	3
	L01DB - Antracicline	DOXORUBICINA LIPOSOMIALE PEG	2
		DOXORUBICINA	1
	L01XA - Composti del platino	CARBOPLATINO	3
		OXALIPLATINO	2
	L01XC - Anticorpi monoclonali	BEVACIZUMAB	4
		TRASTUZUMAB	4
		NIVOLUMAB	3
		PEMBROLIZUMAB	3
		OBINUTUZUMAB	2
		PERTUZUMAB	1
	L01XE - Inibitori delle proteine chinasi	IBRUTINIB	15
		IMATINIB	4
		CABOZANTINIB	3
		OSIMERTINIB	3
		GEFITINIB	3
		RUXOLITINIB	3
		PALBOCICLIB	3
		AFATINIB	2
		NINTEDANIB	2
		DABRAFENIB/TRAMETINIB	2
		SORAFENIB	1
		VEMURAFENIB	1
	L01XX - Altri antineoplastici	NIRAPARIB	2
		IRINOTECAN	1
OLAPARIB		1	
PEGASPARGASI		1	
L02 - Terapia endocrina	L02BA - Anti-estrogeni	FULVESTRANT	2
		TRIPTORELINA	1
L03 - Immunostimolanti	L03AA - Fattori di stimolazione delle colonie	FILGRASTIM	1
	L03AB - Interferoni	INTERFERONE ALFA 2B	3
		INTERFERONE BETA 1A	1
L03AX - Altre citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	2	
L04 - Sostanze ad azione immunosoppressiva	L04AA - Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	MICOFENOLATO SODICO	5
		MICOFENOLATO MOFETILE	4
		BARICITINIB	4
		TOFACITINIB	1
		ALEMTUZUMAB	1
	L04AB - Inibitori del TNFalfa	INFLIXIMAB	5
		ETANERCEPT	4
		ADALIMUMAB	3
	L04AC - Inibitori delle interleuchine	SECUKINUMAB	2
		ANAKINRA	1
	L04AX - Altre sostanze ad azione immunosoppressiva	TOCILIZUMAB	1
		LENALIDOMIDE	5
		METOTREXATO	2
TALIDOMIDE		1	
		PIRFENIDONE	1

Tabella 10. Farmaci sospetti segnalati nel 1° semestre 2019 appartenenti alla classe ATC "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" - Regione Puglia (fonte dati: RNF - Vigisegn)

Il principio attivo maggiormente segnalato in Puglia nel 1° semestre 2019 è stato il vaccino anti-meningococco B con 49 segnalazioni, 14 di queste sono state classificate come “grave” (tabella 11): 8 segnalazioni riportano “altra condizione clinicamente rilevante”, 5 casi “ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” e un caso “invalidità grave e permanente”. Bisogna precisare che le AEFI descritte indicano reazioni avverse avvenute in seguito a vaccinazione e non sempre implicano un rapporto di causalità vaccino-reazione avversa. Questa

valutazione viene demandata all’Osservatorio Epidemiologico Regionale (OER) che, applicando un algoritmo stabilito dall’OMS, valuta il rapporto di causalità evento/vaccino.

I principi attivi che, invece, si sono rilevati più frequentemente associati a reazioni avverse gravi con valori superiori al 60% sono stati: ceftriaxone, vaccino “meningococcico A” coniugato con tossoide tetanico, vaccino anti-rotavirus, dabigatran ed etanercept.

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI (%)
VACCINO MENINGOCOCCO B MULTICOMPONENTE	49	14 (28)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	21	3 (14)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	16	6 (38)
IBRUTINIB	15	7 (47)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	13	5 (39)
VACCINO EPATITE A	12	2 (17)
EPOETINA ZETA	10	0 (0)
CEFTRIAZONE	8	5 (63)
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A C W135 Y CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	8	5 (63)
VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6 11 16 18 31 33 45 52 58)	8	3 (38)
VACCINO ROTAVIRUS	8	5 (63)
VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A C W135 Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	6	1 (17)
ALLOPURINOLO	5	1 (20)
DABIGATRAN	5	4 (80)
INFLIXIMAB	5	2 (40)
LENALIDOMIDE	5	3 (60)
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	5	3 (60)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	5	2 (40)
BARICITINIB	4	2 (50)
BEVACIZUMAB	4	2 (50)
CLARITROMICINA	4	2 (50)
ETANERCEPT	4	3 (75)
IMATINIB	4	1 (25)
MICOFENOLATO MOFETILE	4	0
MICOFENOLATO SODICO	4	0
TRASTUZUMAB	4	1 (25)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	4	0

Tabella 11. I principi attivi con almeno 4 segnalazioni nel 1° semestre 2019 – Regione Puglia (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Analizzando separatamente le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, relativamente ai periodi in esame (figura 14), si riscontra che nel 1° semestre 2019 si è verificato un aumento del 33% delle segnalazioni spontanee relative ai vaccini rispetto al 2018 (97 vs 73), segno che l'implementazione, avvenuta nei precedenti anni, dei progetti di farmacovigilanza attiva e gli eventi di formazione organizzati dal CRFV hanno portato ad una maggiore attenzione verso una tematica socio-sanitaria così rilevante. Tale dato viene confermato dall'analisi riportata nella tabella 12, dalla quale si evince un aumento del tasso di segnalazione per medici e pazienti/cittadini, relativamente alle segnalazioni spontanee di AEFI, rispettivamente del 40%

e del 129%. Tuttavia, analizzando queste segnalazioni nel dettaglio (tabella 13), il numero di segnalazioni provenienti dai MMG/PLS è diminuito del 50%, confermando così il mancato apporto di questa importantissima figura professionale. Il numero delle segnalazioni proveniente dagli specialisti, figura professionale coinvolta negli anni precedenti nei progetti di farmacovigilanza attiva, risulta aumentato del 20%; 13 sono le segnalazioni di AEFI per le quali non è possibile risalire alla tipologia di medico segnalatore. Un aumento del 22% si riscontra per le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse dovute a farmaci nel 1° semestre 2019 rispetto al 2018 che sono passate da 205 a 251 segnalazioni (figura 14).

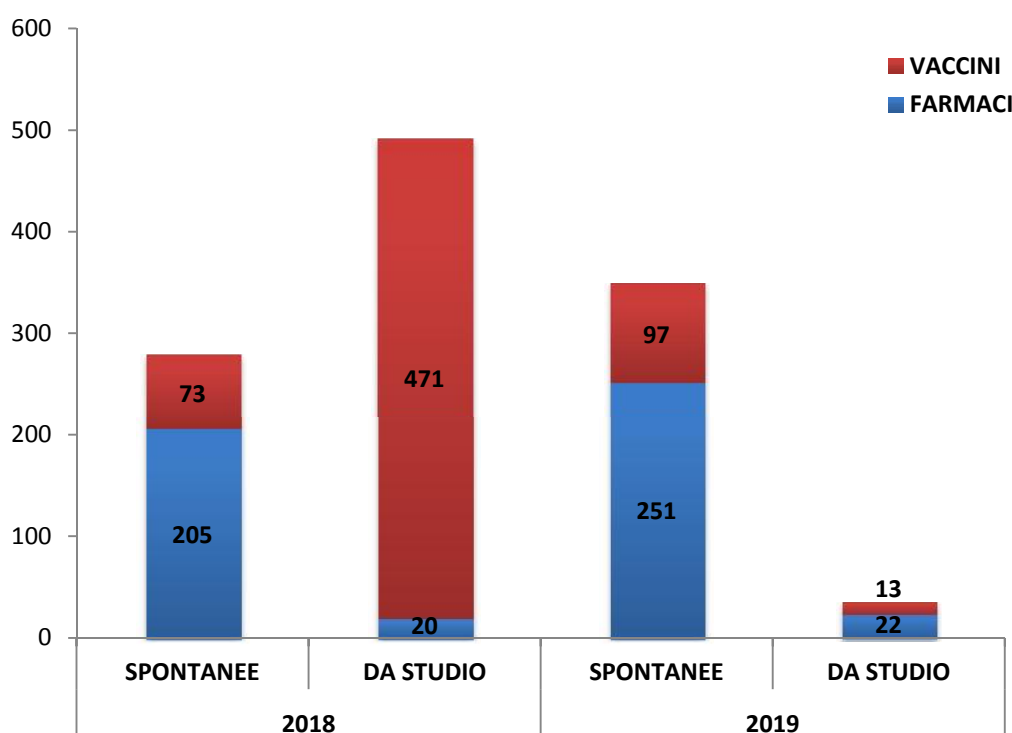


Figura 14. Distribuzione delle segnalazioni di sospette AEFI nel 1° semestre 2019 vs 2018 secondo le tipologie "Spontanee" e "Da studio" (fonte dati: RNF – Vigisegn. AEFI = Adverse Event Following Immunization)

FONTE SEGNALAZIONI SPONTANEE VACCINI	2018	2019	Δ 2019-2018
ALTRO OPERATORE SANITARIO	15	11	-27%
FARMACISTA	4	2	-50%
MEDICO	47	66	40%
FORZE ARMATE	0	2	200%
PAZIENTE/CITTADINO	7	16	129%
TOTALE	73	97	33%

Tabella 12. Distribuzione delle segnalazioni di sospette AEFI nel 1° semestre 2019 vs 2018 per fonte della segnalazione (fonte dati: RNF – Vigisegn) (AEFI = Adverse Event Following Immunization)

FONTE MEDICI	2018	2019	Δ 2019-2018
PLS	6	3	-50%
SPECIALISTA	41	50	22%
NON DISPONIBILE	0	13	1300%
TOTALE	47	66	38%

Tabella 13. Distribuzione delle segnalazioni di sospette AEFI nel 1° semestre 2019 vs 2018 in base alla tipologia di medico segnalatore (fonte dati: RNF – Vigisegn) (AEFI = Adverse Event Following Immunization)

Alla luce di quanto riportato, si può affermare che il sistema di Farmacovigilanza Pugliese, nonostante alcuni aspetti positivi evidenziati, è fortemente influenzato dalla presenza dei progetti di farmacovigilanza attiva che contribuiscono ad aumentare notevolmente le segnalazioni, consentendo di raggiungere il *Gold Standard* OMS.

Prossimamente verranno implementati 3 progetti di farmacovigilanza attiva: 2 multiregionali, “**Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione in**

gravidanza” e “VALutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimilari in area dermatologica, reumatologica, gastroenterologica ed onco-ematologica tramite la costituzione di un network unico multiregionale per l'analisi integrata di dati provenienti da banche dati sanitarie, sorveglianze attive e Registri clinici – **Progetto VALORE**” e 1 regionale “**Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B**”.

La Rete di FarmacoVigilanza della Regione Puglia

Responsabili Locali di FarmacoVigilanza

PROV.	STRUTTURA	REFERENTE	TELEFONO	MAIL
BA	ASL BA	Dott.ssa Adriana Serinelli	0805842225	areafarmaceutica.aslbari@pec.rupar.puglia.it
BR	ASL BR	Dott.ssa Angelica Sgarangella	0831510339	protocollo.asl.brindisi@pec.rupar.puglia.it areafarmaceutica@asl.brindisi.it ; angelica.sgarangella@aslbrindisi.it
BT	ASL BT	Dott.ssa Francesca Vittoria Rizzi	0883483436	francesca.rizzi@aslbat.it ; farmacovigilanza@aslbat.it ; (area.farmaceutica@mailcert.aslbat.it)
FG	ASL FG	Dott. Renato Lombardi	0881884716	servizio.farmaceutico@aslfg.it ; renato.lombardi@aslfg.it
LE	ASL LE	Dott.ssa Caterina Montinari	0832215795	farmaceutico@ausl.le.it ; segreteria.farmaceutico@ausl.le.it ; area.farmaceutica.asl.lecce@pec.rupar.puglia.it
TA	ASL TA	Dott. Emanuele Umberto Ferri	0997786141	fv.asltaranto@libero.it
BA	A.O.U. POLICLINICO BARI	Dott.ssa Margherita Padovano	080 5592254	margherita.padovano@policlinico.ba.it ; farmacovigilanza@policlinico.ba.it ; farmacia.policlinico.bari@pec.rupar.puglia.it
BA	ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	Dott.ssa Martina Cortelletti	0803054297-	m.cortelletti@miulli.it ; direzionesanitaria.miulli@legalmail.it
BA	IRCCS "S. DE BELLIS"	Dott. Pietro Trisolini	0804994187- 630	pietro.trisolini@irccsdebellis.it ; dirgenerale.debellis@pec.rupar.puglia.it
BA	I.C.S. MAUGERI	Dott.ssa Maria Ruccia	0807814323	maria.ruccia@icsmaugeri.it ; ufficio.personale@pec.fsm.it
BA	IRCCS ONCOLOGICO "GIOVANNI PAOLO II"	Dott.ssa Concetta Calabrò	0805555178	concetta.calabro@oncologico.bari.it ; direzione.generale@pec.oncologico.bari.it
BR	IRCCS MEDEA	Dott. Antonio Trabacca	0831349643	antonio.trabacca@os.inf.it ; ostuni@pec.lanostrafamiglia.it
FG	A.O. OSPEDALI RIUNITI FOGGIA	Dott.ssa Rosanna Stea	3337504269	farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it ; farmacovigilanza.ospriunitifg@pec.rupar.puglia.it
FG	IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	Dott.ssa Anna Massetani	0882410210-408	a.massetani@operapadrepio.it
LE	PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE "G. PANICO"	Dott.ssa Antonietta Giuseppa Ferraro	0833773600 /3111	serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it ; serv.farmacia@cert.piafondazionepanico.it ; dir.farmacia@piafondazionepanico.it

Centro Regionale di FarmacoVigilanza

RESPONSABILE REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Dott. Paolo Stella, Dirigente Servizio Politiche del Farmaco

REFERENTE DEL CRFV

Dott.ssa Domenica Ancona, Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL BT

RESPONSABILE REGIONALE AMMINISTRATIVO

Dott.ssa Maria Cristina Carbonara, Funzionario P.O. Servizio Politiche del Farmaco

SEDE CENTRALE

Dott.ssa Sharon Natasha Cox tel. 080 5406743

Dott. Giandomenico Redavid tel. 080 5406741

Dott.ssa Roberta Lupoli tel. 0883 483514

Dott.ssa Stella Saponaro tel. 080 5406742

SEDE OPERATIVA

Dott. Gianluca Grimaldi tel. 0883 483516

Dott.ssa Anna Stella Lonigro tel. 0883 483515

Dott.ssa Rotondo Giulia tel. 0883 483514

e-mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it