

FarmaNews n. 12

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI



OTTOBRE-DICEMBRE 2021

A cura di
Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo



Centro Regionale di Farmacovigilanza

Regione Abruzzo

- **SELEZIONE PER LO SPECIALISTA DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI
CONCORDATE CON L'AIFA**

BEOVU

- **COMUNICAZIONI EMA/AIFA**

IMBRUVICA

- **Selezione dalla letteratura**

**Iodopovidone e prove di efficacia nel trattamento
dell'infezione da Sars Cov-2**

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA):

- SELEZIONE PER LO SPECIALISTA-

4.11.21_BEOVU (brolucizumab): Raccomandazioni aggiornate per ridurre al minimo il rischio noto di infiammazione intraoculare, compresa la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica.

Beovu (brolucizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD). I risultati dello studio meccanicistico BASICHR0049 assieme ai dati accumulati sull'associazione tra immunogenicità emergente dal trattamento e infiammazione intraoculare (IOI), indicano un nesso causale tra la reazione immunitaria in risposta al trattamento con Beovu e la “vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, tipicamente in presenza di IOI” correlate a Beovu. L'evento può verificarsi dopo la prima iniezione con Beovu e in qualsiasi momento del trattamento, ma sono stati osservati più frequentemente all'inizio del trattamento. La vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica sono eventi immunomediati proprio per questo un numero maggiore di eventi di infiammazione intraoculare è stato osservato tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-brolucizumab durante il trattamento. Le iniezioni di mantenimento di Beovu (dopo le prime 3 iniezioni) non devono essere somministrate ad intervalli inferiori a 8 settimane. Ciò si basa sui risultati dello studio MERLIN. L'appartenenza al sesso femminile è stata identificata come un ulteriore fattore di rischio. I pazienti con anamnesi di infiammazione intraoculare e/o occlusione vascolare retinica nell'anno precedente al trattamento con Beovu sono a rischio di sviluppare vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica e devono essere monitorati attentamente.

I pazienti devono essere quindi istruiti su come riconoscere i primi segni e sintomi di infiammazione intraoculare, vasculite retinica e occlusione vascolare retinica e devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico se si sospettano queste reazioni avverse.

Per i pazienti che sviluppano infiammazione intraoculare, inclusa vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, il trattamento con Beovu deve essere interrotto e gli eventi devono essere gestiti prontamente.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.11.04_NII_Beovu-brolucizumab_IT.pdf

- COMUNICAZIONI EMA/AIFA -

29.10.21_IMBRUVICA (Ibrutinib)

Imbruvica (ibrutinib) è un medicinale per il trattamento del linfoma mantellare dei tumori del sangue, della leucemia linfatica cronica (LLC) e della macroglobulinemia di Waldenström (nota anche come linfoma linfoplasmocitico). **Dopo aver analizzato i dati, il PRAC ha concluso la revisione di un segnale di sicurezza affermando che la possibile associazione tra il trattamento con Imbruvica e l'uso concomitante di ACE inibitori e il rischio di morte improvvisa o cardiaca non sembra essere plausibile. Il comitato ha quindi deciso che per Imbruvica si ritiene necessaria un'ulteriore analisi degli eventi cardiaci gravi al fine di determinare se tali eventi possano essere collegati all'uso di Imbruvica da solo e caratterizzare meglio il rischio di cardiotoxicità con il medicinale, indipendentemente dall'uso dell'ACE-inibitore.**

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-imbruvica>

Selezione dalla letteratura

**Effect of 1% Povidone
Iodine
Mouthwash/Gargle,
Nasal and Eye Drop in
COVID-19 patient**

Bioresearch Communications Volume 7, Issue 1, January 2021

Lo iodio è un potente agente antisettico conosciuto già dal 1800. Lo iodio-povidone (PVP-I) scoperto da H.A. Shelanski and M.V. Shelanski nel 1955 è un polimero solubile in acqua con tossicità inferiore rispetto alla tintura di iodio. Ampiamente utilizzato come detergente per le mani (come soluzione al 7,5%), per la preparazione della pelle prima delle procedure (come soluzione al 10%), in chirurgia oftalmica (come

soluzione al 5%) e in chirurgia orale (come soluzione al 10%), lo si trova comunemente in farmacia come soluzione cutanea al 10% ed anche in forma di collutorio all'1%. PVP-I ha un'attività virucida maggiore rispetto ad altri agenti antisettici comunemente usati come clorexidina e benzalconio cloruro ed ha dimostrato di essere attivo in vitro contro SARS-COV (epidemia del 2002-03) e MERS-COV (epidemia of 2012-13).

Il PVP-I è un antisettico ad ampio spettro senza alcuna resistenza nota, elencato dall'OMS come medicinale essenziale.

Uno studio in vitro sull'attività virucida dello iodio-povidone contro il virus MERS e SARS ha mostrato che la concentrazione più efficace di iodio-povidone era dell'1% se utilizzato per 30 secondi, portando a una riduzione dell'attività virale di $\geq 99,99\%$. Quindi, una soluzione di PVP-I all'1%, come collutorio/gargarismi, gocce nasali/spray e colliri, inibisce l'attività agglutinante dell'esterasi e migliora l'assorbimento di ACE2 come recettore della cellula ospite. In tal modo si riduce l'infettività dell'ospite con trasmissione sistemica e cross-infezione.

La cavità nasale, l'orofaringe e il rinofaringe rappresentano il bersaglio iniziale del nuovo virus corona con il risultato che la saliva contiene un'elevata carica virale di COVID-19, tanto che la saliva è un importante strumento diagnostico per il rilevamento rapido di massa.

Il virus della COVID-19 occupa le cellule ospiti attraverso due recettori: l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e il CD147 (Basigen o EMMPRIN). La proteina spike virale (SP) si fissa su ACE2 o CD147 della cellula ospite causando invasione, replicazione e diffusione virale ad altre cellule.

Il CD147 è presente anche nelle lacrime, nei tessuti alveolari e nell'epitelio pigmentato retinico. Quindi un'infezione del tratto respiratorio superiore è dovuta al legame del virus COVID-19 con il CD147 dei tessuti oculari, ovvero viaggia nella cavità nasale attraverso il dotto naso-lacrimale.

Un recente studio condotto da Hou e coll. mostra che le cellule ciliate con espressione di ACE2 sono più suscettibili alle infezioni nelle vie aeree superiori rispetto a quelle inferiori. Lo studio mostra che la via di trasmissione del virus, che coinvolge l'infezione delle cellule ciliate delle vie aeree superiori (cavità nasale), è comunemente seguita dalla successiva aspirazione alle vie aeree inferiori e secondariamente ai polmoni. Questo processo può svolgere un ruolo nel coinvolgimento sistemico e nell'espressione variabile della gravità clinica.

Sulla base di queste osservazioni, è stato condotto un trial clinico randomizzato su un totale di 1113 pazienti di età compresa tra 10 e 90 anni, sintomatici, con PCR positiva e seguiti presso il loro domicilio in "telemedicina". Escludendo i pazienti con malattia della tiroide, stato di gravidanza sconosciuto, insufficienza renale e neoplasie, 606 soggetti sono stati arruolati e randomizzati al gruppo di trattamento (collutorio/gargarismi, gocce nasali e colliri con iodio povidone 1% ogni 4 ore per 4 settimane nonché trattamento sintomatico secondo necessità) o al gruppo di controllo (collutorio/gargarismi, lavaggio cavità nasale e lavaggio oculare con acqua tiepida ogni 4 ore per 4 settimane e trattamento sintomatico secondo necessità). I test RT-PCR sono stati effettuati periodicamente così come il monitoraggio dei livelli di ormoni tiroidei.

Nello studio, i più colpiti erano i soggetti di sesso maschile (79,87%, N-484) rispetto a quelli di sesso femminile (20,13%, N-122). Le differenze non erano statisticamente significative ($P>0,05$). Più pazienti (39,93%) erano nella fascia di età 31-50 anni, seguita dal 34,65% nella fascia di età 51-70 anni. Nel gruppo A (pazienti che hanno utilizzato PVP-I), solo il 2,64% (N-8) è risultato positivo alla RT-PCR al 7° giorno mentre nel gruppo B (pazienti che hanno utilizzato acqua tiepida), la percentuale era del 70,30% (N-213), ($p>0,05$).

Il 3,30% (N-10) dei pazienti ospedalizzati del gruppo A necessitava di supporto di ossigeno (mediante ventilatore meccanico e/o cannula nasale ad alto flusso e/o maschera non *rebreather* e/o maschera

facciale e/o cannula nasale) contro il 20,79% (N-63) dei pazienti del gruppo B. Il tasso di mortalità è stato del 5,6% (N-17) nel gruppo B rispetto allo 0,66% (N-2) nel gruppo A. Le differenze erano statisticamente significative ($P < 0,05$).

Table-3. Gr-A (Total outcome after using PVP-I)

Age Group (yrs)	Hospitalized		Hospitalized + Oxygen support		Death	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
11-30	0	0	0	0	0	0
31-50	1	0	0	0	0	0
51-70	0	0	4	1	1	0
71-90	1	0	3	2	1	0
	2 (0.66%)	0	7 (2.31%)	3 (0.99%)	2 (0.66%)	0
	2 (0.66%)		10(3.30%)		2 (0.66%)	

Table-3. Gr-B (Total outcome after using lukewarm water)

Age Group (yrs)	Hospitalized		Hospitalized + Oxygen support		Death	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
11-30	0	0	7	1	0	0
31-50	5	2	16	5	3	1
51-70	5	0	11	9	6	0
71-90	1	1	9	5	5	2
	11 (3.63%)	3 (0.99%)	43 (14.19%)	20 (6.60%)	14 (4.62%)	3(0.99%)
	14 (4.62%)		63 (20.79%)		17 (5.61%)	

Nello studio non sono state osservate variazioni nel TSH, T3, T4 o FT4 sierico dopo 4 settimane di utilizzo di PVP-I all'1% 4 volte al giorno.

Sulla base di questi risultati gli autori concludono che la somministrazione di PVP-I all'1% come collutorio/gargarismo, nasale o collirio è semplice, rapida ed economica nella riduzione della mortalità e della morbilità da COVID-19. In questa situazione orribile, il semplice utilizzo dell'1% di PVP-I può cambiare la modalità di trattamento del paziente COVID-19 e ridurre l'ospedalizzazione e l'onere finanziario globale.

Un ulteriore studio clinico randomizzato a bracci paralleli, pubblicato a maggio 2021 (Indian J Otolaryngol Head Neck Surg <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02616-7>), ha valutato l'effetto virucida di PVP-I contro SARS-CoV-2 situato nel rinofaringe.

In questo studio sono stati valutati tutti i casi di COVID-19 confermati dalla real time PCR (RT-PCR) tra pazienti di età pari o superiore a 18 anni con sintomi, per un totale di 189 casi che sono stati randomizzati in sette gruppi: 27 pazienti in ogni gruppo. Di questi 189 casi, 159 (84,1%) erano maschi e 30 (15,9%) erano donne con età media di 43.98 ± 12.67 anni, per la maggior parte da 31 a 40 anni ($n = 56$; 29,60%).

Esaminando la clearance nasofaringea di SARS-CoV-2 testata dopo una singola applicazione di iodopovidone irrigazione nasale (NI) a concentrazioni diluite del 0,4%, 0,5% e 0,6% e iodopovidone spray nasale (NS) a concentrazioni diluite di 0,5% e 0,6% e confrontando tutti i gruppi con i corrispondenti controlli composti da acqua distillata, è emerso che il gruppo PVP-I NS aveva percentuali significativamente più elevate di pazienti gravi rispetto al gruppo di controllo-NS (C-NS) ($p < 0,001$). Il gruppo NS 0,6% differiva dal gruppo C-NS per sesso e presenza di comorbidità ($p < 0,05$). Aggiustando per differenze, è stata osservata una proporzione statisticamente significativa di clearance nasofaringea con tutti i livelli di PVP-I NI e PVP-I NS rispetto ai controlli corrispondenti. Inoltre, il gruppo 0,5% NI era significativamente migliore del gruppo 0,5% NS per la clearance virale ($p = 0,018$) e aveva la più alta clearance nasofaringea ($n = 25$, 92,6%); il gruppo 0,6% NS è il

migliore tra 0,5% NS e S-NC. L'unico evento avverso è stata l'irritazione nasale registrata in due pazienti ciascuno nei gruppi PVP-I NI 0,4% e 0,6%.

I risultati concordano con il primo studio effettuato in vivo con iodopovidone collutorio (Guenezan et al. Povidone iodine mouthwash, gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19) in termini di efficacia dello iodopovidone sulla clearance nasofaringea di SARS-CoV-2 tra i pazienti COVID-19, differenziandosi per l'assenza di effetto sui livelli di ormone tireostimolante.

Sebbene non sia stata possibile la quantificazione virale prima e dopo l'intervento, anche in questo caso gli autori concludono che l'uso dello iodopovidone irrigazione nasale (PVP-I NI) e iodopovidone spray-nasale (PVP-I NS) potrebbero essere delle valide opzioni per ridurre l'incidenza di infezione dal virus poiché efficaci nell'inattivazione rapida di SARS-CoV-2 e ne raccomandano l'utilizzo nella profilassi rinofaringea ed orofaringea per la prevenzione del COVID-19.

Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a crfv@aslteramo.it

Nel ricordare agli operatori sanitari della **regione Abruzzo** l'importanza della segnalazione di reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea, si raccomanda la modalità online attraverso la piattaforma Vigifarmaco, in alternativa le schede compilate devono essere inviate alle caselle postali dei rispettivi Responsabili locali (disponibili su <https://www.crfv-abruzzo.it/?modulo=home> oppure <https://www.aifa.gov.it/web/guest/responsabili-farmacovigilanza>)

In alternativa le schede di segnalazione possono essere inviate alla casella del CRFV (**crfv@aslteramo.it**)



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	Asl 4 - Sant'Omero		crfv@aslteramo.it