



# FarmaNews n.1

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

GENNAIO-FEBBRAIO 2022

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo*

# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

## *Selezione per lo specialista*

- **IRINOTECAN**: riduzione della dose iniziale per diminuire il rischio di neutropenia e diarrea  
(Pagina 1)
- **DONEPEZIL**: aggiornamenti relativi ai disturbi della conduzione cardiaca  
(Pagina 2)
- **MAVENCLAD** (cladribina): rischio di gravi danni epatici e nuove raccomandazioni sul monitoraggio della funzionalità epatica  
(Pagina 3)
- **XAGRID** (anagrelide cloridrato): rischio di trombosi incluso infarto cerebrale in caso di interruzione improvvisa del trattamento  
(Pagina 4)



# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients

*International Journal of Infectious Diseases 114 (2022) 79–84.*

*A cura di Sabrina Capodifoglio*

(Pagina 5)

## 31.01.2022\_Medicinali a base di IRINOTECAN: riduzione della dose iniziale per diminuire il rischio di neutropenia e diarrea indotte da irinotecan in pazienti con le varianti UGT1A1\*28 e \*6

Irinotecan è indicato in monoterapia o in associazione per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che hanno mostrato recidiva o progressione dopo la terapia a base di 5-fluorouracile (5-FU); carcinoma metastatico del colon-retto non trattato in precedenza. Irinotecan in associazione con il cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto che esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), RAS wild-type, che non sono stati precedentemente trattati per la malattia metastatica o dopo fallimento di una terapia citotossica contenente irinotecan.

L'enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1) è coinvolto nella disattivazione metabolica del metabolita attivo dell'irinotecan. Il gene per UGT1A1 è altamente polimorfico, determinando così capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche (UGT1A1\*28 e UGT1A1\*6) e altri difetti congeniti di espressione dell'UGT1A1 sono associati ad una ridotta attività di questo enzima.

**È possibile ricorrere alla genotipizzazione dell'UGT1A1 per identificare i pazienti che hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severe, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pretrattamento non è certa, poiché il polimorfismo dell'UGT1A1 non giustifica i livelli di tossicità osservati con la terapia a base di irinotecan.**

**Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1 (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1\*28 o \*6, come nella sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severe a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose di irinotecan.**

**Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose iniziale di irinotecan per i pazienti che sono metabolizzatori lenti dell'UGT1A1, sebbene la riduzione esatta della dose iniziale non sia stata stabilita, in particolare per coloro a cui vengono somministrate dosi >180 mg/m<sup>2</sup> o per i pazienti fragili. È necessario tenere in considerazione le linee guida cliniche applicabili per le raccomandazioni sul dosaggio in questo gruppo di pazienti. Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.**

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

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.01.31\\_NII\\_Irinotecan\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.01.31_NII_Irinotecan_IT.pdf)

07/02/2022\_Medicinali a base di DONEPEZIL: Aggiornamenti delle informazioni sulla sicurezza del prodotto relativi ai disturbi della conduzione cardiaca inclusi il prolungamento dell'intervallo QT e la torsione di punta

Donepezil è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi (AChE), indicati per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. Il rischio di effetti colinergici sulla frequenza cardiaca è già noto e gli stampati contengono un'avvertenza indicante che gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (ad es. bradicardia), e che questo effetto può essere particolarmente rilevante nei pazienti con “malattia del nodo del seno” o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

**E' stato determinato, in seguito a segnalazioni, che vi possa essere una correlazione causale tra donepezil e il prolungamento dell'intervallo QT, nonché la torsione di punta.**

**Si raccomanda quindi cautela in pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o che inducono bradicardia, nei pazienti con malattie cardiache rilevanti o squilibri elettrolitici. Nei pazienti a rischio deve essere considerato un monitoraggio mediante elettrocardiogramma (ECG).**

**Inoltre, c'è stata l'aggiunta di effetti indesiderati quali tachicardia ventricolare polimorfa, compresa la torsione di punta e prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma.**

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

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.07\\_NII\\_Donepezil\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.07_NII_Donepezil_IT.pdf)

## 14/02/2022\_MAVENCLAD (cladribina): rischio di gravi danni epatici e nuove raccomandazioni sul monitoraggio della funzionalità epatica

Mavenclad (cladribina) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività. Dopo la segnalazione di casi di danno epatico, inclusi casi gravi e casi che hanno portato all'interruzione del trattamento in pazienti trattati con Mavenclad, una recente revisione dei dati di sicurezza disponibili ha concluso che vi è un aumentato rischio di danno epatico in seguito al trattamento con Mavenclad. La revisione dei casi di danno epatico non ha identificato un meccanismo chiaro, inoltre i dati degli studi clinici non hanno suggerito un effetto dose dipendente. Il danno epatico verrà incluso nelle informazioni sul prodotto di Mavenclad come reazione avversa al farmaco con una frequenza non comune.

**Prima di iniziare il trattamento, deve essere acquisita una dettagliata anamnesi del paziente in merito a disturbi epatici sottostanti o precedenti episodi di danno epatico con altri farmaci. Devono essere analizzati i test di funzionalità epatica inclusa la valutazione dei livelli sierici di aminotransferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina totale prima dell'inizio della terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. Durante il trattamento, devono essere effettuati test di funzionalità epatica e ripetuti quando necessario. Nel caso in cui un paziente sviluppi un danno epatico, il trattamento con Mavenclad deve essere interrotto o sospeso, come appropriato.**

**I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente al proprio medico curante qualsiasi segno o sintomo di danno epatico.**

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

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.14\\_NII\\_Mavenclad-cladribina\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.14_NII_Mavenclad-cladribina_IT.pdf)

## 22/02/2022\_XAGRID (anagrelide cloridrato): rischio di trombosi incluso infarto cerebrale in caso di interruzione improvvisa del trattamento

Xagrid (anagrelide) è indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti con trombocitemia essenziale (TE) a rischio che sono intolleranti alla terapia in corso oppure la cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia.

Dopo un'analisi cumulativa del database di sicurezza aziendale fino al 6 agosto 2021 si è concluso che l'infarto cerebrale, insieme ad altre complicanze trombotiche, pur essendo parte della condizione/indicazione preesistente, può verificarsi anche in caso di un'interruzione improvvisa di anagrelide, di un dosaggio inadeguato o per mancanza di efficacia. L'infarto cerebrale che si può avere dopo l'interruzione improvvisa del trattamento è correlato al rimbalzo della conta piastrinica. La conta piastrinica in genere inizia ad aumentare entro 4 giorni dall'interruzione e torna ai livelli basali in una o due settimane, probabilmente rimbalzando sopra i valori basali.

In caso di interruzione del dosaggio o sospensione del trattamento, bisogna monitorare frequentemente la conta piastrinica. Inoltre bisogna istruire i pazienti su come riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di complicanze trombotiche, come un infarto cerebrale, e a rivolgersi al medico nel caso in cui si verificassero tali sintomi.

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

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.22\\_NII\\_Xagrid-anagrelide\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.22_NII_Xagrid-anagrelide_IT.pdf)

# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients

*International Journal of Infectious Diseases 114 (2022) 79–84*

*A cura di Sabrina Capodifoglio*



Mentre l'infezione da COVID-19 continua a diffondersi a livello globale, aumenta la necessità di trovare un trattamento che sia coadiuvante della terapia standard. Per contrastare l'infezione, sono in corso diverse ricerche relative ad agenti immunosoppressori ed immunomodulatori, nonché a farmaci specifici che possano colpire le singole citochine pro-infiammatorie (Soy et al., 2020) ed è, inoltre, necessario individuare ulteriori molecole che potrebbero andare a diminuire alcuni effetti della risposta immunitaria potenzialmente mortale. Nella COVID-19 le complicanze trombotiche sono comuni e sono associate ad un aumento significativo della mortalità e della morbilità, inoltre può verificarsi un aumento dell'ipercoagulabilità indotta dalla sepsi. Questo studio, pubblicato ad ottobre 2021, ha valutato l'effetto della melatonina su trombosi, sepsi e tasso di mortalità nei pazienti adulti con grave infezione da coronavirus (COVID-19).

La melatonina è una molecola multifunzionale che ha dimostrato di avere proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed immunomodulatorie. È stato dimostrato che è coinvolta nella regolazione del sonno e della pressione sanguigna, nonché nel miglioramento dei disturbi respiratori causati da virus.

Recenti pubblicazioni suggeriscono che la melatonina potrebbe esercitare effetti potenzialmente benefici sugli esiti clinici nei pazienti con COVID-19 (Huang, et al. 2020; Slominski, et al. 2018), tuttavia è disponibile un solo studio di valutazione della melatonina al dosaggio di 9 mg/die come terapia aggiuntiva per il trattamento dei pazienti ospedalizzati con malattia Covid da lieve a moderata (Gholamreza, et al. preprint 2020; Archives of Medical Research Volume 53, Issue 1, January 2022, Pages 79-85) e altri due studi sono ancora in corso (Ameri et al., 2021; Rodríguez-Rubio e Figueira, 2020).



Il presente studio clinico prospettico randomizzato è stato progettato e condotto per confrontare l'efficacia dell'aggiunta di melatonina orale al trattamento standard in 158 pazienti adulti ospedalizzati con grave infezione da COVID-19. I pazienti (N 82) del gruppo di trattamento hanno ricevuto melatonina (10 mg, per via orale) in aggiunta alle cure terapeutiche standard e i 76 pazienti del gruppo di controllo, le sole cure terapeutiche standard. I pazienti inclusi avevano età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con diagnosi di COVID-19 confermata con RT-PCR e di polmonite COVID-19 risultante da tomografia computerizzata (TC) o radiografia del torace. Per ciascun paziente è stata registrata l'incidenza di trombosi, sepsi e tasso di mortalità nei giorni 5, 11 e 17 dai sintomi. Tutti i pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto una terapia standard composta da: ossigenoterapia; agenti antivirali come remdesivir; agenti antibatterici come la levofloxacina 500 mg/die per via endovenosa (che è stata utilizzata empiricamente per infezioni batteriche secondarie); corticosteroidi come il desametasone 24 mg/die per via endovenosa; e anticoagulanti come l'enoxaparina 6000 unità una volta al giorno per la profilassi e due volte al giorno per il trattamento terapeutico della trombosi. Tutti i pazienti del gruppo di intervento hanno ricevuto in aggiunta alla terapia standard 10 mg di melatonina (Natrol®; NdR: non in commercio in Italia) una volta al giorno.

Dallo studio è emerso che, rispetto al gruppo di controllo, il gruppo sottoposto a trattamento con melatonina ha visto ridurre la frequenza nello sviluppo di trombosi e sepsi ( $P < 0,05$ ) durante la seconda settimana di infezione (tabelle 2 e 4) e la mortalità era significativamente più alta nel gruppo di controllo ( $P < 0,05$ ) (tabella 6).

**Table 2**

Effect of melatonin on thrombosis in COVID-19 patients.

	All patients (n=158)	Melatonin group (n=82)	Control group (n=76)	df	P-value
Day 5	1 (0.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1	1.000
Day11	6 (3.8%)	3 (3.7%)	3 (3.9%)	1	1.000
Day17	27 (17.1%)	9 (11.0%)	18 (23.7%)		0.037 <sup>a</sup>

n, number of patients; df, degree of freedom

<sup>a</sup>Significant using Fisher's exact test**Table 4**

Effect of melatonin on sepsis in COVID-19 patients.

	All patients (n=158)	Melatonin group (n=82)	Control group (n=76)	Df	P-value
Day 5	0 (0%)	0 (0%)	(0%)	1	1.000
Day11	10 (6.3%)	2 (2.4%)	8 (10.5%)	1	0.050 <sup>a</sup>
Day17	34 (21.5%)	7 (8.5%)	27 (35.5%)	1	0.000 <sup>a</sup>

n, number of patients; df, degree of freedom

<sup>a</sup>Significant using Fisher's exact test**Table 6**

Effect of melatonin on mortality in COVID-19 patients.

	All patients (n=158)	Melatonin group (n=82)	Control group (n=76)	df	P-value
Death	14 (8.9%)	1 (1.2%)	13 (17.1%)	1	0.000 <sup>a</sup>

n, number of patients; df, degree of freedom

<sup>a</sup>Significant using Fisher's exact test



Habtemariam e coll (2017) hanno evidenziato che la somministrazione di melatonina potrebbe alleviare lo stress ossidativo indotto da infezioni virali e aumentare l'attività antiossidante; in aggiunta, i risultati del presente studio evidenziano che la melatonina ha un effetto significativo sulle trombosi (tabella 2) e buona compliance sulla sepsi (tabella 4). In considerazione di questi effetti è del tutto ragionevole che la melatonina abbia determinato un tasso di mortalità più basso nei pazienti con COVID-19 (17,1% dei pazienti ricoverati nel gruppo di controllo è morto rispetto all'1,2% dei pazienti nel gruppo della melatonina).

In conclusione i risultati di questo studio hanno dimostrato che la melatonina orale, quando è aggiunta alle terapie standard, migliora i tassi di trombosi, sepsi e mortalità supportando la tesi che la melatonina sia uno strumento utile nel mitigare questa malattia infettiva. Dato che la melatonina risulta un farmaco economico, altamente sicuro e prontamente disponibile, si raccomandano ulteriori studi.

*Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a [crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)*



# CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

<b>Ruolo</b>			
<b>Responsabile</b>	Ilenia Senesi	0861. 888550	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilenia De Carlo	0861. 888522	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	<a href="mailto:ilaria.dicesare@aslteramo.it">ilaria.dicesare@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	<a href="mailto:sabrina.capodifoglio@aslteramo.it">sabrina.capodifoglio@aslteramo.it</a>
<b>Referente Vaccinovigilanza</b>	Francesca Sanità		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>