



FarmaNews n.2

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MARZO-APRILE 2023

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **LEVOTIROXINA:** interferenza della biotina con gli esami di laboratorio per la valutazione della funzionalità tiroidea
- **INIBITORI JAK:** raccomandazioni aggiornate per ridurre al minimo i rischi di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori, infezioni gravi, tromboembolismo venoso e mortalità associati all'uso dei JAK inibitori.
- **Minirin/DDAVP (desmopressina):** nuove avvertenze sul medicinale Minirin/DDAVP (desmopressina) 50mcg/ml spray nasale, soluzione contenente l'agente stabilizzante clorbutanolo.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

COLCHICINA: Errori e fraintendimenti relativi all'interazione farmacologica.
Raccomandazioni per una migliore gestione basata Una revisione sistematica

Drug Safety (2023) 46:223–242

<https://doi.org/10.1007/s40264-022-01265-1>

01.03.2023_Levotiroxina: interferenza della biotina con gli esami di laboratorio per la valutazione della funzionalità tiroidea

La biotina può interferire con gli immunodosaggi tiroidei basati sull'interazione biotina/streptavidina. Queste metodiche sono comunemente utilizzate nella pratica clinica per la misurazione della funzionalità tiroidea e per il monitoraggio terapeutico dei farmaci a base di levotiroxina. A seconda della tipologia di indagine, i risultati possono essere falsamente aumentati o falsamente ridotti.

A dosi più elevate di biotina, aumenta il rischio di interferenza. Ciò può comportare una gestione inappropriata del paziente o una diagnosi errata. Se i risultati delle indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea non corrispondono alla presentazione clinica e/o ad altre indagini, deve essere presa in considerazione la possibilità di interferenza con la biotina.

Domandare regolarmente ai pazienti informazioni sull'uso di biotina prima di prescrivere indagini di laboratorio per la funzionalità tiroidea. Se un paziente sta assumendo biotina, informare il personale di laboratorio prima di prescrivere l'esame, poiché potrebbero essere disponibili metodi alternativi non sensibili a interferenze con biotina.

I pazienti devono essere avvisati di consultare il proprio medico e/o il personale di laboratorio se stanno assumendo o hanno recentemente assunto biotina. Dovrebbero anche essere consapevoli del fatto che anche altri prodotti che potrebbero assumere, come multivitaminici o integratori per capelli, pelle e unghie, potrebbero contenere biotina e influenzare i risultati dei loro esami di laboratorio per la valutazione della funzionalità tiroidea.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.01_NII_levotiroxina.pdf

16.03.2023 **INIBITORI JAK: raccomandazioni aggiornate per ridurre al minimo i rischi di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori, infezioni gravi, tromboembolismo venoso e mortalità associati all'uso dei JAK inibitori.**

È stata osservata un'aumentata incidenza di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), infezioni gravi, tromboembolismo venoso (TEV) e mortalità in pazienti con artrite reumatoide (AR) che presentano determinati fattori di rischio e sono sottoposti a trattamento con JAK inibitori rispetto a coloro che assumono inibitori del TNF-alfa.

Questi rischi sono considerati effetti di classe e rilevanti per tutte le indicazioni approvate di JAK inibitori nelle patologie infiammatorie e dermatologiche.

Questi JAK inibitori devono essere utilizzati solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate in pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- fumatori o che sono stati fumatori per molto tempo;
- con altri fattori di rischio cardiovascolare o di neoplasia maligna.

Il trattamento con JAK inibitori deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con fattori di rischio di TEV diversi da quelli sopra elencati.

• Sono state aggiornate le raccomandazioni sul dosaggio per alcuni gruppi di pazienti con fattori di rischio. A tutti i pazienti si raccomanda un esame dermatologico periodico. I medici prescrittori devono informare i pazienti dei rischi associati all'uso di JAK inibitori.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.16_NII_JAK_inibitori.pdf



31.03.2023_Minirin/DDAVP (desmopressina): nuove avvertenze sul medicinale Minirin/DDAVP (desmopressina) 50mcg/ml spray nasale, soluzione contenente l'agente stabilizzante clorbutanolo.

Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale, soluzione, medicinale contenente il principio attivo desmopressina è indicato per il trattamento di: diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti e per la diagnosi differenziale del diabete insipido e prove di funzionalità renale. Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo. L'esposizione al clorbutanolo in seguito alla somministrazione endovenosa (IV) è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QT comportando un potenziale rischio di aritmia.

Studi preclinici hanno dimostrato che il clorbutanolo può causare tossicità riproduttiva.

Non è noto in che misura il clorbutanolo è disponibile a livello sistemico in seguito alla somministrazione nasale di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno).

Anche se dai dati di sicurezza post commercializzazione non sono stati identificati problemi di sicurezza relativi a cardiotossicità o tossicità riproduttiva per Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione, le informazioni del prodotto sono state aggiornate a causa della gravità dei potenziali effetti nocivi dovuti all'esposizione al clorbutanolo. L'utilizzo di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione deve essere preso in considerazione solo qualora non siano disponibili formulazioni alternative di desmopressina senza clorbutanolo o queste non siano adatte all'uso.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.31_NII_Minirin.pdf



27.01.2023_INIBITORI JAK: EMA conferma le raccomandazioni per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali con farmaci inibitori della Janus chinasi usati per disturbi infiammatori cronici

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali associati agli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare diversi disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

Gli effetti collaterali associati includono condizioni cardiovascolari, coaguli di sangue, cancro e infezioni gravi.

L'EMA raccomanda:

- **di usare questi medicinali solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate per persone di età pari o superiore a 65 anni, persone ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), fumatori o chi lo è stato per molto tempo in passato e persone ad aumentato rischio di cancro;**
- **di usare con cautela gli inibitori JAK nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa, TEV) diversi da quelli sopra elencati. Inoltre, le dosi devono essere ridotte in alcuni gruppi di pazienti che possono essere a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari.**



Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili, inclusi i risultati finali di uno studio clinico sull'inibitore JAK Xeljanz (tofacitinib) e i risultati preliminari di uno studio osservazionale che ha coinvolto Olumiant. La revisione ha incluso anche il parere di un gruppo di esperti reumatologi, dermatologi, gastroenterologi e rappresentanti dei pazienti

La revisione ha confermato che Xeljanz aumenta il rischio di gravi problemi cardiovascolari, cancro, TEV, infezioni gravi e morte per qualsiasi causa rispetto ai medicinali appartenenti alla classe degli inibitori del TNF-alfa. L'EMA ha ora concluso che questi risultati sulla sicurezza si applicano a tutti gli usi approvati degli inibitori JAK nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-conferma-le-misure-per-ridurre-al-minimo-il-rischio-di-gravi-effetti-collaterali-con-gli-inibitori-della-janus-chinasi-per-i-disturbi-infiammatori-cronici-1>



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management

*P. D. Hansten, D. C. Malone et al.
Drug Safety (2023) 46:223–242*

Traduzione a cura di Ilenia De Carlo

Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management

Philip D. Hansten¹  · Malinda S. Tan² · John R. Horn¹ · Ainhoa Gomez-Lumbreras² · Lorenzo Villa-Zapata³ · Richard D. Boyce⁴ · Vignesh Subbian⁵ · Andrew Romero⁶ · Sheila Gephart⁷ · Daniel C. Malone² 

Sintesi

La colchicina è utile per la prevenzione e il trattamento della gotta e di una varietà di altri disturbi. È un substrato per il CYP3A4 e la P-glicoproteina (P-gp) e la somministrazione concomitante con inibitori di CYP3A4/P-gp può causare interazioni farmaco-farmaco (DDI) pericolose per la vita come pancitopenia, insufficienza multiorgano e aritmie cardiache.

La colchicina può anche causare miotossicità, e la co-somministrazione con altri farmaci miotossici può aumentare il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Diverse fonti di informazione contengono errori o dichiarazioni fuorvianti sui farmaci interagenti, nonché raccomandazioni subottimali per la gestione delle DDI

La colchicina è stata un farmaco prezioso nella prevenzione e trattamento della gotta per molti secoli, ed è anche approvato per l'uso nella febbre mediterranea familiare e per il trattamento della pericardite acuta e della pericardite ricorrente. E', inoltre, utilizzata in diverse indicazioni off-label (disturbi dermatologici, malattia di Behçet e, più recentemente, per ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica; è stata anche testata in numerosi studi clinici in pazienti con COVID-19, ma i risultati fino ad oggi sono stati deludenti. E' ancora in fase di studio per il trattamento del long Covid).

Dal momento che le indicazioni per la colchicina si sono estese oltre il trattamento della gotta, è logico aspettarsi di vedere più interazioni avverse farmaco-farmaco (DDI) perché più persone riceveranno il farmaco e i prescrittori potrebbero avere poca esperienza con il precedente utilizzo della colchicina.

Negli studi clinici con colchicina a basso dosaggio (0,5 mg/giorno) dopo infarto del miocardio, sono state osservate poche DDI. Tale dato è coerente con quanto osservato nei casi clinici riportati in letteratura in cui la maggior parte delle DDI riguardava dosi di colchicina > 0,5 mg.



Inoltre, il rischio di DDI potrebbe essere inferiore negli studi clinici rispetto all'utilizzo nel mondo reale per utilizzo di dosi più elevate, presenza di terapie concomitanti, mancanza di attento monitoraggio per esiti avversi. Poiché le DDI che coinvolgono la colchicina possono causare esiti gravi o fatali, è importante che gli operatori sanitari sappiano con quali farmaci può interagire la colchicina e (ii) capire come gestire tali DDI per ridurre al minimo il rischio di danni al paziente.

In questa revisione gli autori forniscono una valutazione basata sull'evidenza di quali farmaci possono interagire con la colchicina e di quali farmaci è improbabile che lo facciano sebbene siano segnalati come interagenti. Sulla base di queste valutazioni suggeriscono opzioni di gestione per ridurre il rischio di esiti avversi potenzialmente gravi da DDI.

La colchicina ha un indice terapeutico ristretto e deve essere dosata attentamente per ridurre al minimo il rischio di tossicità. La tossicità tende a verificarsi quando la concentrazione sierica di colchicina supera 3,0 µg/L.

Sebbene la colchicina sia stata usata in modo sicuro in molti pazienti per molti secoli, può verificarsi tossicità da colchicina quando i pazienti sviluppano concentrazioni sieriche eccessive, spesso derivanti da una combinazione di dosaggio eccessivo, interazioni e compromissione della funzionalità renale o epatica.

In caso di grave tossicità da colchicina, il trattamento può essere molto difficoltoso, soprattutto se la tossicità danneggia reni e fegato, che compromette ulteriormente la capacità della persona di eliminare la colchicina. Anche quando il paziente sopravvive, elevate concentrazioni di colchicina possono persistere per settimane dopo la sospensione del farmaco con conseguenti danni continui a tessuti e organi.

La colchicina non è dializzabile, e i pazienti in emodialisi sembrano essere maggiormente a rischio di DDI da colchicina. La tossicità della colchicina di solito si manifesta a livello gastrointestinale, muscoloscheletrico, ematologico e, con grave tossicità, a livello cardiovascolare.

Nella tabella che segue sono riportati i sintomi da tossicità.

Table 1 Clinical findings of colchicine toxicity

Severity	Signs and symptoms
Mild	Gastrointestinal: diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain Miscellaneous: fatigue, lethargy, malaise, insomnia
Moderate	Neuromuscular: muscle pain, muscle weakness, paresthesias Hematologic: moderate neutropenia and/or moderate thrombocytopenia Respiratory: shortness of breath, cough Dermatologic: alopecia (usually late)
Severe/fatal	Neuromuscular: rhabdomyolysis, atonia, dark brown urine Hematologic: pancytopenia (infections, fever, bleeding) Multiorgan failure: renal failure, liver failure Cardiovascular: cardiac arrhythmias, cardiac failure, hypotension, cardiac arrest

Più di 100 casi di tossicità da DDI correlata alla colchicina, di cui molti pericolosi per la vita o fatali, sono stati pubblicati in segnalazioni di casi, serie di casi e nei sistemi di segnalazione di reazioni avverse.

Nonostante la colchicina sia stata usata per molti secoli, la sua farmacocinetica è stata studiata solo negli ultimi decenni dopo che sono state sviluppate tecniche di analisi adeguate e gli studi sono ancora in corso.

La colchicina è un alcaloide liposolubile e subisce un esteso metabolismo di primo passaggio con conseguente biodisponibilità assoluta di circa il 30-50%.

La biodisponibilità può variare grandemente da un paziente all'altro, probabilmente a causa dei numerosi enzimi e trasportatori coinvolti durante l'assorbimento. In uno studio su soggetti sani, la biodisponibilità media era del 45%, ma variava tra i soggetti dal 28 all'88%.

La colchicina è un substrato per CYP3A4 e P-gp nell'intestino e la P-gp sembra trasportare indietro la colchicina nel lume intestinale. È stato proposto che la colchicina può essere un substrato per trasportatori come MRP2 e OATP2B1, ma il loro ruolo resta da stabilire.

La colchicina si distribuisce rapidamente e il volume apparente di distribuzione è ampio; di solito è di circa 5–10 L/kg ma può variare da 2 a 12 L/kg.

L'ampia distribuzione e le basse concentrazioni (nanogrammo per millilitro) nel plasma sono coerenti con il fallimento della dialisi in caso di tossicità. Il legame con le proteine sieriche è circa il 40%, sempre con elevata variabilità. La colchicina attraversa la placenta e si distribuisce nel latte materno.

Non sono state riportate DDI dovute a variazioni della distribuzione del farmaco.

Il metabolismo della colchicina avviene principalmente attraverso la demetilazione ad opera del CYP3A4 nell'intestino e nel fegato. Altri meccanismi non sembrano giocare un ruolo importante.

I reni sono importanti nell'eliminazione della colchicina, ma le stime della percentuale di clearance totale della colchicina dai reni sono variabili.

In 12 soggetti sani che avevano ricevuto 1 mg di colchicina, il 40-65% è stato ritrovato immutato nell'urina, tuttavia in altri sono state trovate percentuali inferiori per l'eliminazione renale.

Anche l'escrezione biliare sembra essere un'importante via di eliminazione della colchicina e P-gp sembra essere coinvolta sia nella secrezione tubulare renale che nell'escrezione biliare.

L'emivita nei soggetti sani è di circa 15-30 ore. In un piccolo studio, la clearance corporea totale era circa il doppio e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) era circa quattro volte più piccola per i soggetti sani rispetto a pazienti anziani.

La colchicina può interagire con altri farmaci con una varietà di differenti meccanismi (vedi tabella 2). Per alcune interazioni è coinvolto più di un meccanismo.

Table 2 Sites of potential interaction with colchicine

Process	Mediated by	Drugs that may interact
Absorption	CYP3A4 and P-gp in wall of small intestine ^a	Inhibitors or inducers of CYP3A4 and P-gp in wall of small intestine
Hepatic metabolism	CYP3A4 and P-gp in liver	Inhibitors or inducers of CYP3A4 and P-gp in liver Hepatotoxic drugs (theoretically)
Biliary excretion	P-gp in liver	Inhibitors or inducers of P-gp in liver
Renal excretion	Glomerular filtration P-gp in kidney	Nephrotoxic drugs (theoretically) Inhibitors or inducers of P-gp in kidney
Myotoxicity	Possible additive effect with myotoxic effect of colchicine	Drugs that cause myopathy

^aColchicine undergoes enterohepatic circulation, it may be exposed to CYP3A4 and P-gp more than once



Raramente la DDI è causata dalla colchicina e in questa revisione vengono analizzate solo le interazioni in cui la colchicina è «vittima».

La colchicina è un substrato per il CYP3A4 nell'intestino e nel fegato e subisce un considerevole metabolismo di primo passaggio con conseguente biodisponibilità del 30-50%. È anche un substrato per P-gp nell'intestino tenue, nel fegato e nei reni. La colchicina subisce circolazione enteroepatica come farmaco progenitore e metaboliti. È stato dimostrato che molti farmaci che producono l'inibizione combinata di CYP3A4/P-gp aumentano le concentrazioni sieriche di colchicina e causano tossicità da colchicina. Non è chiaro, invece, se l'inibizione del solo CYP3A4 o della sola P-gp possa determinare un'interazione clinicamente significativa. Infatti, le prove disponibili, sebbene limitate, suggeriscono il contrario. Farmaci che inibiscono principalmente l'uno o l'altro, come il voriconazolo (inibitore del CYP3A4) o propafenone (inibitore della P-gp)— non hanno avuto molto effetto sulla farmacocinetica della colchicina.

Il voriconazolo è classificato dalla FDA statunitense come "forte« inibitore del CYP3A4, e può aumentare in modo sostanziale l'AUC dei substrati del CYP3A4.

In uno studio non randomizzato, in aperto, studio crossover su 12 soggetti sani trattati con colchicina 0,6 mg prima e dopo voriconazolo 200 mg due volte al giorno per 5 giorni, voriconazolo non ha influenzato la farmacocinetica della colchicina. Allo stesso modo il propafenone che inibisce solo la P-gp non ha modificato le caratteristiche farmacocinetiche di colchicina in uno studio in aperto, crossover non randomizzato, su nove soggetti maschi sani a cui è stata somministrata una singola dose di colchicina 0,6 mg prima e dopo 225 mg di propafenone due volte al giorno per 5 giorni.

Tuttavia, non si può escludere che la somministrazione di una dose giornaliera maggiore di propafenone per un periodo più lungo potrebbe interagire con la colchicina. È altresì possibile che l'inibizione della P-gp senza inibizione del CYP3A4 abbia scarso effetto sulla farmacocinetica della colchicina. Una conclusione provvisoria dagli studi su voriconazolo e propafenone è che sia necessaria l'inibizione sia del CYP3A4 sia della P-gp per manifestare effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica della colchicina. Allo stesso tempo non si può escludere che l'inibizione dell'uno o dell'altro possa essere sufficiente a dare tossicità nei soggetti predisposti per problemi epatici o renali o per ridotta attività di P-gp o CYP3A4 su base genetica.

Gli induttori enzimatici come rifampicina, barbiturici, carbamazepina, efavirenz, lumacaftor, fenitoina, primidone e l'erba di San Giovanni aumentano l'attività del CYP3A4/P-gp e ci si aspetta che riducano l'AUC della colchicina.

I casi clinici suggeriscono che sia rifampicina sia carbamazepina riducono in modo sostanziale le concentrazioni di colchicina.

Sebbene le prove dell'effetto degli induttori del CYP3A4/3 sulla colchicina siano limitate, sembra molto probabile che i pazienti che assumono induttori enzimatici sono a maggior rischio di concentrazioni subterapeutiche di colchicina.

La terapia con la sola colchicina è stata associata a miopatia e rhabdomiolisi, ed è possibile che possano verificarsi effetti miotossici additivi con altri farmaci.

La miotossicità è stata segnalata in numerosi pazienti che ricevevano colchicina insieme a farmaci che possono indipendentemente portare a miotossicità come alcune statine e ciclosporina.

Anche se si pensa che queste reazioni siano dovute a effetti miotossici additivi, non si può ancora escludere che si possano verificare anche DDI a livello farmacocinetico, che coinvolgono CYP3A4, P-gp, OATP o MRP2.

Le prove fino a oggi suggeriscono che non tutte le statine determinano lo stesso rischio quando somministrate in combinazione con la colchicina (vedi tabella sotto). I segni e i sintomi di miotossicità in questi casi includevano spesso debolezza muscolare e/o dolore muscolare, e talvolta urina scura; la miopatia è spesso anche accompagnata da sintomi aspecifici come affaticamento e malessere e mancanza di respiro.

HMG-CoA reductase inhibitors			
Atorvastatin	A study in 24 healthy subjects found a mean 24% ↑ in colchicine AUC after atorvastatin 40 mg/day for 14 days [77]; due to weak P-gp inhibition by atorvastatin? 7 case reports of myopathy with combination ^b ; additive myotoxicity? [58, 59]	ORCA Class 3. Assess risk; take action if needed Concurrent use need not be avoided, especially if the colchicine dose is 0.6 mg/day or less If colchicine dose is > 0.6 mg/day, myopathy risk may be increased in predisposed patients, (i.e. impaired renal function, elevated statin levels due to dose, DDIs, etc.) ^{c,m} Consider alternative: fluvastatin, pravastatin, and rosuvastatin may be less likely to interact	Monitor for colchicine toxicity, especially for signs of myopathy Advise patient to report evidence of myopathy (muscle weakness, myalgia, dark urine)
Fluvastatin	Not expected to affect colchicine AUC; isolated cases of rhabdomyolysis reported with combination, but causality was not established ^b ; additive myotoxicity? [58, 59]	ORCA Class 4: Low risk Concurrent use need not be avoided; it is possible that the myopathy risk is increased in predisposed patients, but more data are needed ⁿ	Normal monitoring for colchicine toxicity, with emphasis on signs of myopathy (muscle weakness, myalgia, dark urine)
Lovastatin	Possible P-gp inhibitory effect of lovastatin? [78] Possible additive myotoxicity? [58, 59]. Isolated cases of myopathy ^b ; lovastatin has similar pharmacokinetic properties as simvastatin (see below)	ORCA Class 3: Assess risk; take action if needed Concurrent use need not be avoided, especially if the colchicine dose is 0.6 mg/day or less If colchicine dose is > 0.6 mg/day, myopathy risk may be increased with renal impairment or elevated statin levels due to dose, DDIs, etc.) ^{c,m} Consider alternative: fluvastatin, pravastatin, and rosuvastatin may be less likely to interact	Monitor for colchicine toxicity, especially for signs of myopathy Advise patient to report evidence of myopathy (muscle weakness, myalgia, dark urine)



Il rischio di incorrere in eventi avversi da interazioni con colchicina può dipendere dalla dose e dalla durata di terapia così come dalla funzionalità epatica e renale.

Gli studi epidemiologici con colchicina a basse dosi hanno, in generale, trovato prove modeste di eventi avversi con colchicina e farmaci interagenti, coerentemente con quanto osservato nei case report riportati in letteratura dove la maggior parte degli eventi erano associati con dosi di colchicina >0.5 mg/die.

Tuttavia, gli studi epidemiologici non sono stati progettati per rilevare DDI e relativi eventi avversi per cui non è possibile escludere DDI in alcuni pazienti a rischio. A dosi di colchicina $> 0,5$ mg/die, come ci si aspetterebbe, il rischio di DDI e relativi eventi avversi alla colchicina sembra aumentare all'aumentare della dose di colchicina.

Anche la durata d'uso della colchicina è importante. È insolito vedere una significativa tossicità da colchicina fino ad almeno 3 o 4 giorni d'uso concomitante di colchicina e farmaco interagente, anche se in rari casi può verificarsi dopo solo un giorno o due di terapia concomitante.

Dai case report emerge che un inizio più tipico di effetti avversi da DDI sarebbe di 5 o 10 giorni dopo terapia concomitante, e in alcuni casi (soprattutto DDI che causano miopatia) potrebbero essere necessarie settimane o addirittura mesi.

L'insufficienza renale predispone a tossicità da colchicina. In 21 pazienti con vari gradi di insufficienza renale, tre pazienti con basso tasso stimato di filtrazione glomerulare hanno avuto un'AUC di colchicina del 51% più alta rispetto a 6 pazienti che avevano un eGFR normale. Nei pazienti sottoposti a emodialisi tre volte a settimana (eGFR=0) l'AUC era di 5 volte più alta rispetto a quella dei pazienti con eGFR normale.

In un altro studio è stata osservata un'emivita di colchicina di 4 volte maggiore nei pazienti con insufficienza renale rispetto a quelli con funzionalità normale.

Uno studio sulla farmacocinetica della colchicina ha trovato che la clearance corporea totale della colchicina era circa il doppio sia nei soggetti più giovani sia nei pazienti anziani per valori medi di clearance della creatinina (CrCl) di 46 mL/min. I pazienti anziani sono anche più a rischio di tossicità da colchicina a causa della politerapia.

L'insufficienza renale può inoltre incrementare il rischio di DDI per aumento delle concentrazioni sieriche dei farmaci interagenti. Ad esempio, fluconazolo mostra un'inibizione dose-dipendente del CYP3A4, esubisce l'eliminazione renale, quindi i pazienti con grave disfunzione renale tenderebbero ad avere concentrazioni più elevate di fluconazolo.



Ciò porterebbe ad una maggiore inibizione del CYP3A4, e con la compromissione dell'eliminazione renale della colchicina, si creerebbe una combinazione che potrebbe portare alla tossicità della colchicina.

In molti *case report* è stata riportata tossicità da colchicina dovuta a DDI dove la compromissione renale sembrava essere un fattore predisponente. Non è possibile determinare con precisione il grado di aumento del rischio di DDI da colchicina a determinati livelli di insufficienza renale, ma c'è consenso sull'uso della colchicina per eGFR di < 30 mL/min come valore in cui le concentrazioni di colchicina possono iniziare ad aumentare notevolmente.

Sulla base dei dati disponibili, si potrebbe stimare che l'eliminazione renale di colchicina inizi a essere compromessa quando il valore di eGFR è intorno a 60 ml/min e diventi un problema serio quando si avvicina a un eGFR di 30 ml/min.

Come per molti farmaci, l'effetto della malattia epatica sulla eliminazione della colchicina non è ben caratterizzata. Ci sono molti tipi di malattie del fegato con diverse eziologie e vari effetti sul metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. Inoltre, non c'è consenso sulla misurazione della funzionalità epatica, a differenza di eGFR per la funzionalità renale, per quantificare la probabile riduzione della eliminazione della colchicina in pazienti con malattia epatica.

In mancanza di dati, si può ritenere ragionevole ridurre la dose di colchicina per una classificazione Child-Pugh pari a C.

Tuttavia, i pazienti con gradi inferiori di disfunzione epatica possono avere una certa riduzione della clearance di colchicina, aumentando così il rischio di DDI.

Dato che la colchicina è un substrato per la P-gp, ci si aspetta che i soggetti con polimorfismi risultanti in ridotta attività della P-gp possano essere ad aumentato rischio di eventi avversi per DDI con colchicina. Ad esempio, farmaci che inibiscono principalmente il CYP3A4 e sembrano avere scarso effetto sulla colchicina (ad esempio, voriconazolo) potrebbero avere un effetto maggiore nei pazienti con bassa attività P-gp dovuta alla genetica o ad altri farmaci.

Attualmente non è noto l'effetto di trasportatori diversi dalla P-gp sulla farmacocinetica della colchicina, quindi può essere utile studiare l'effetto dei polimorfismi in MRP2 o OATP.

L'entità dell'inibizione o dell'induzione enzimatica e dei trasportatori può influenzare la dose e la durata della terapia del farmaco inibitore/induttore.



Dati gli esiti potenzialmente letali delle interazioni farmacologiche con colchicina e la difficoltà di trattare la tossicità grave da colchicina una volta che si verifica, è un imperativo evitare di mettere il pazienti a rischio. Ci sono essenzialmente tre modi per ridurre il rischio di esiti avversi da DDI con colchicina:

- (i) evitare di utilizzare il farmaco interagente mentre il paziente è in terapia con colchicina;
- (ii) evitare l'uso di colchicina durante la somministrazione del farmaco interagente;
- (iii) somministrare colchicina con il farmaco interagente, ma riducendo la dose di colchicina.

(i) Se il paziente in terapia con colchicina soffre di insufficienza renale o epatica severa, è particolarmente importante evitare l'uso di farmaci CYP3A4/P-gp inibitori.

Ma anche quando il paziente non ha una malattia renale o epatica significativa, evitare il probabile farmaco interagente sembra essere la migliore opzione, se possibile. Ad esempio, è difficile immaginare uno scenario in cui sarebbe necessario dare claritromicina a un paziente in terapia con colchicina, dal momento che questa combinazione ha prodotto numerose vittime. Se un altro antibiotico è adatto, sarebbe quasi sempre preferibile utilizzarlo al posto di la claritromicina (la maggior parte degli antibiotici non inibisce il CYP3A4 e P-gp).

Un discorso simile potrebbe essere fatto per i bloccanti dei canali del calcio, a cui appartengono diltiazem e verapamil che inibiscono CYP3A4 e P-gp, ma la maggior parte degli altri bloccanti dei canali del calcio non lo fanno.

Drugs	Evidence for drug interaction (DDI)	ORCA class ^a and management options	Management if concurrent use needed
Antiarrhythmics			
Amiodarone	Amiodarone inhibits CYP3A4/P-gp and would be expected to ↑ colchicine AUC; [61] several case reports suggest that a DDI may occur ^b	ORCA Class 2: Avoid if possible^e Use alternative: other than amiodarone and dronedarone, most other antiarrhythmics are not known to inhibit CYP3A4 and P-gp Or consider alternative to colchicine ^d	Reduce colchicine dose 50–75% Monitor for colchicine toxicity Advise patient about colchicine toxicity ^e
Dronedarone	Dronedarone inhibits CYP3A4/P-gp and theoretically would be expected to ↑ colchicine AUC [62, 63]	ORCA Class 2: Avoid if possible^e Use alternative: other than amiodarone and dronedarone, most other antiarrhythmics are not known to inhibit CYP3A4 and P-gp Or consider alternative to colchicine ^d	Reduce colchicine dose 50–75% Monitor for colchicine toxicity Advise patient about colchicine toxicity ^e
Propafenone	Propafenone inhibits P-gp but has little effect on CYP3A4; no colchicine DDI was found in healthy subjects with propafenone 450 mg/d × 5 days [30, 56]	ORCA Class 4: Low risk Concurrent use need not be avoided, but some patients might have increased colchicine levels especially if they have low CYP3A4 activity due to other drugs or genetics	Normal monitoring for colchicine toxicity
Quinidine	Quinidine is a potent inhibitor of P-gp, but not CYP3A4 [64]; it is not known if P-gp inhibition alone affects colchicine pharmacokinetics, no clinical data are available	ORCA Class 3: Assess risk; take action if needed Concurrent use need not be avoided, but increased colchicine levels possible, especially in predisposed patients (e.g., on CYP3A4 inhibitors, severe renal or hepatic impairment) ^c	Monitor for altered colchicine effect if quinidine is started, stopped or changed in dosage Advise patient about colchicine toxicity ^e
Ranolazine	Ranolazine appears to be a modest inhibitor of CYP3A4 and P-gp [65–67]; it is not known if inhibition of CYP3A4 and P-gp is large enough for interaction	ORCA Class 3: Assess risk; take action if needed Concurrent use need not be avoided, but increased colchicine levels possible, especially in predisposed patients (e.g., on CYP3A4 inhibitors, severe renal or hepatic impairment) ^c	Monitor for altered colchicine effect if ranolazine is started, stopped or changed in dosage Advise patient about colchicine toxicity ^e
Azole antifungals			
Fluconazole	Fluconazole is a dose-dependent inhibitor of CYP3A4 that probably has little effect on P-gp [27, 68–70]; fluconazole 400 mg on day 1 and 200 mg on days 2–5 ↑ colchicine AUC by 40% in healthy subjects [56]; one case of colchicine toxicity with fluconazole in patient with renal failure ^b	ORCA Class 3: Assess risk; take action if needed Concurrent use need not be avoided, but increased risk with renal impairment ^{c,d} or if patient has low P-gp activity ^d Or consider alternative to fluconazole: voriconazole may be less likely to interact with colchicine (see below); terbinafine does not inhibit CYP3A4	If no renal impairment or ↓ P-gp activity: Monitor for colchicine toxicity particularly during start of fluconazole therapy Advise patient about colchicine toxicity ^e With renal impairment or ↓ P-gp activity: Reduce colchicine dose 50–75% Monitor for colchicine toxicity Advise patient about colchicine toxicity ^e
Itraconazole	Itraconazole inhibits CYP3A4/P-gp [27] and would be expected to ↑ colchicine AUC as does ketoconazole (see below)	ORCA Class 2: Avoid if possible^e Consider stopping colchicine during short-term itraconazole Or use alternative. Fluconazole (see above) and voriconazole (see below) are less likely to interact; terbinafine does not inhibit CYP3A4 Or consider alternative to colchicine ^d	Reduce colchicine dose 50–75% Monitor for colchicine toxicity Advise patient about colchicine toxicity ^e



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
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it