



FarmaNews n.3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MAGGIO-GIUGNO 2024

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Comunicazione EMA sui medicinali a base di idrossiprogesterone caproato**
- **Estratto degli highlights della riunione del PRAC del 10-13 giugno 2024**
- **Medicinali contenenti risperidone in soluzione orale e casi di sovradosaggio accidentale a seguito di errori di somministrazione**

28-06-2024 **Comunicazione EMA sui medicinali a base di idrossiprogesterone caproato**

Il CMDh ha approvato la raccomandazione del PRAC di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti 17-idrossiprogesterone caproato (17 OHPC) nell'Unione Europea.

Una revisione del PRAC ha concluso che c'è un possibile ma non confermato rischio di cancro nelle persone esposte al 17-OHPC nell'utero. La revisione ha preso in considerazione nuovi studi che hanno dimostrato che il 17-OHPC non è efficace nel prevenire il parto prematuro; ci sono anche dati limitati sulla sua efficacia negli altri usi autorizzati.

Tenendo presenti i dubbi sul possibile rischio di cancro nelle persone esposte in utero al 17-OHPC, insieme ai dati sull'efficacia del 17-OHPC nei suoi usi autorizzati, il PRAC ha ritenuto che i benefici del 17-OHPC non superino i rischi derivanti da qualsiasi uso autorizzato. Il Comitato ha pertanto raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio in tutti gli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati. Sono disponibili opzioni di trattamento alternative.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-medicinali-a-base-di-idrossiprogesterone-caproato-28-06-24>

Il PRAC ha concluso che possono verificarsi tumori maligni secondari di origine dalle cellule T (un nuovo cancro, diverso dal precedente, che inizia in un tipo di globuli bianchi del sistema immunitario chiamati cellule T) dopo il trattamento con la terapia a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico (CAR) per antigene.

Poiché le neoplasie secondarie di origine dalle cellule T sono state segnalate entro settimane e fino a diversi anni dopo la somministrazione di terapie a base di cellule CAR T, i pazienti trattati con questi medicinali devono essere monitorati per tutta la vita per eventuali nuove neoplasie.

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti l'antidolorifico metamizolo a seguito del timore che le misure in atto per ridurre al minimo il noto rischio di agranulocitosi potrebbero non essere sufficientemente efficaci.

I medicinali contenenti metamizolo sono autorizzati in diversi paesi dell'UE per il trattamento del dolore e della febbre da moderati a gravi.

L'agranulocitosi è un noto effetto collaterale dei medicinali contenenti metamizolo. Si tratta di un calo improvviso e brusco di un tipo di globuli bianchi chiamati neutrofili. Ciò può portare a infezioni gravi che possono essere fatali. È elencato come effetto indesiderato raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000) o molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000) nelle informazioni sul prodotto dei vari prodotti autorizzati. Le misure per ridurre al minimo questo rischio variano da paese a paese.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/IT_PRAC_Highlights_June2024.pdf

03.05.2024_Medicinali contenenti risperidone in soluzione orale e casi di sovradosaggio accidentale a seguito di errori di somministrazione

L'Agenzia Italiana del Farmaco, a seguito della segnalazione di casi di sovradosaggio accidentale dovuti ad errori di somministrazione di medicinali contenenti risperidone in soluzione orale in bambini e adolescenti, richiama l'attenzione sull'importanza di somministrare la dose corretta.

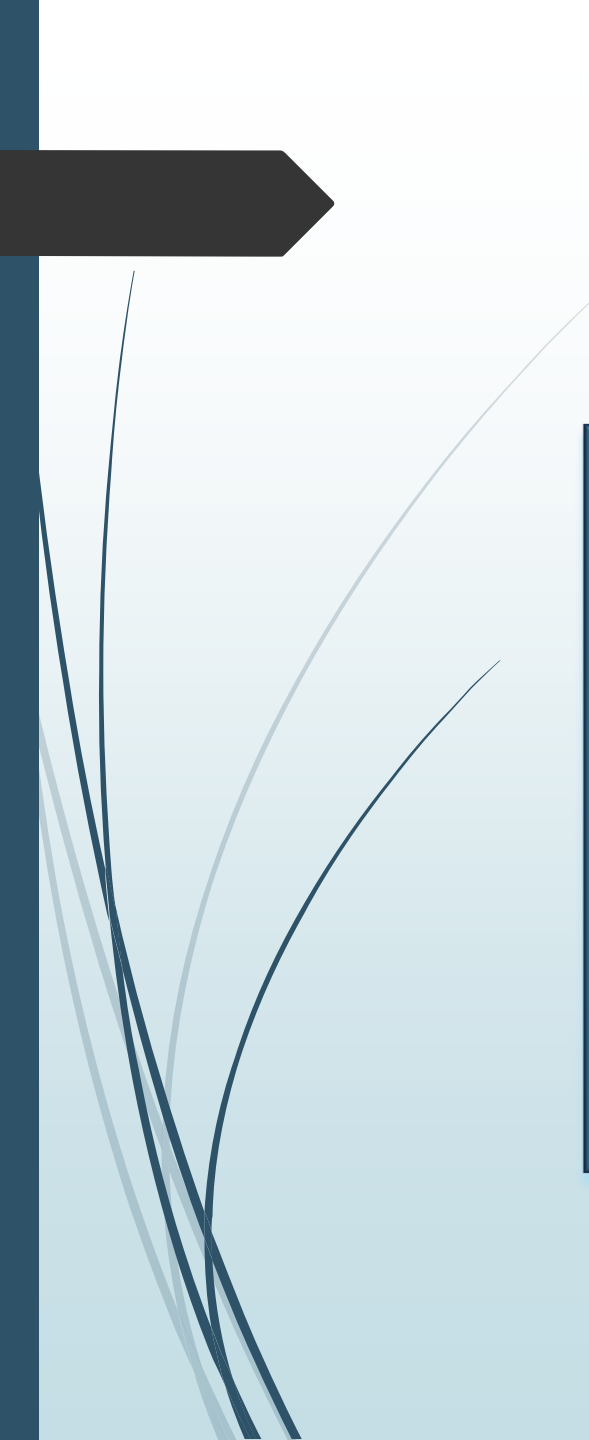
Il sovradosaggio può portare a gravi eventi avversi a carico soprattutto del SNC, a livello cardiovascolare e gastrointestinale, come sonnolenza, sedazione, tachicardia, ipotensione, sintomi extrapiramidali, vomito, prolungamento dell'intervallo QT e convulsioni.

Per evitare ulteriori errori di somministrazione e ridurre il rischio di sovradosaggio, si raccomanda ai medici prescrittori e ai farmacisti di istruire attentamente i genitori e/o chi si prende cura dei pazienti su come misurare l'esatta dose da somministrare e di accertarsi della corretta comprensione da parte di questi ultimi. In caso di qualunque dubbio sull'uso del medicinale, i genitori e/o chi si prende cura del paziente devono consultare il proprio medico o farmacista.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/medicinali-contenenti-risperidone-in-soluzione-orale-e-sovradosaggio>



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Suspected
Drug-Induced Liver Injury: A Retrospective Cohort Study Using
Electronic Health Record-Based Common Data Model in South Korea

B. Kim et al.

Drug Safety (2024) 47:673–686.

<https://doi.org/10.1007/s40264-024-01418-4>

A cura di Ilenia De Carlo

Antagonisti del recettore per l'angiotensina e rischio di danno epatico: studio di coorte retrospettivo

I bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), trattamenti di prima linea per l'ipertensione e tra i farmaci più utilizzati in Sud Corea, abbassano la pressione sanguigna antagonizzando l'effetto dell'angiotensina II sui recettori AT1, bloccando efficacemente il sistema renina-angiotensina-aldosterone a valle.

Reazioni avverse comuni ai farmaci associati agli ARB comprendono iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale.

Nel 2020 all'Istituto per la sicurezza sui farmaci e la valutazione del rischio della Sud Corea è stata presentata una richiesta di compensazione per danno epatico indotto da azilsartan. Il caso è stato studiato in base alle normative nazionali attraverso il sistema di raccolta delle reazioni avverse ai farmaci e la necessità di risarcimento è stata riconosciuta nel 2021.

Azilsartan, ultimo degli ARBs ad essere immesso sul mercato e approvato in ampie parti del mondo (FDA 2011, EMA 2023).

I danni epatici indotti da farmaci (DILI) sono rari e presentano un'incidenza di 2,4-13,9 per 100.000 utilizzatori a livello globale. È una grande preoccupazione per l'industria farmaceutica poiché è la più frequente causa di ritiro dal commercio post autorizzazione dei farmaci, e ancora raramente rilevata in studi randomizzati e controllati.

Alcune forme di DILI possono essere pericolose per la vita, sono spesso imprevedibili e indipendenti dalla dose, dalla via o dalla durata dell'esposizione.

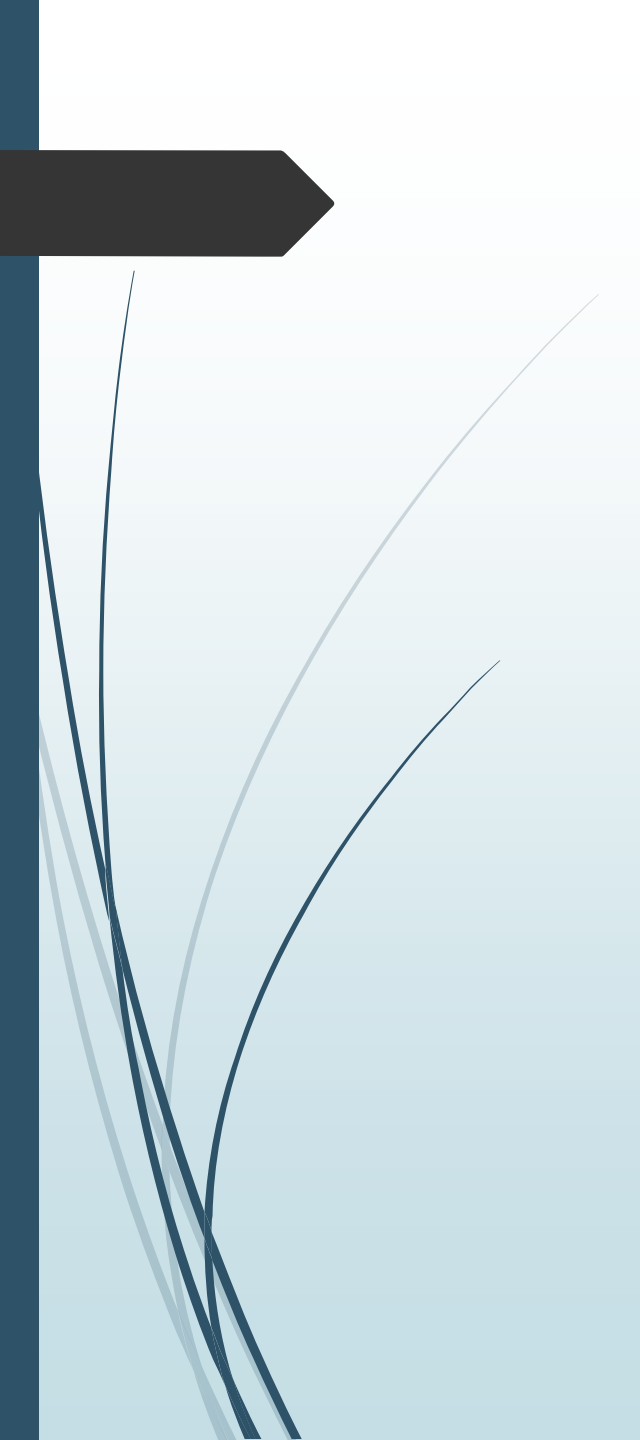
Il danno epatico indotto dai farmaci imita un ampio spettro di malattie epatiche e i meccanismi biologici sono poco conosciuti.

In sintesi

I bloccanti dei recettori dell'angiotensina possono provocare danni epatici.

Il danno epatico di tipo colestatico è il più comune e la maggior parte dei casi è di lieve gravità.

Il rischio di danno epatico indotto è inferiore con olmesartan rispetto a valsartan.



Si sa poco sui danni epatici indotti da ARB e sono disponibili solo una manciata di casi clinici individuali.

I risultati di questo studio possono fornire spunti metodologici per confrontare il rischio di DILI utilizzando big dati e fornire prove reali per migliorare la sicurezza dei pazienti.

Lo studio di coorte retrospettivo ha incluso utilizzatori incidenti di ARB che avevano almeno 18 anni di età e avevano iniziato il trattamento ARB tra il 1° gennaio 2018 e il 30 Giugno 2021. La prima data di prescrizione dell'ARB era definita come data indice.

I pazienti sono stati censorizzati quando sperimentavano l'evento oggetto dello studio, switchavano a un altro ARB, o a 6 mesi dall'inizio del trattamento, poiché il caso di danno epatico indotto da azilsartan presentato al KIDS si è verificato circa 6 mesi dopo il primo utilizzo del farmaco.

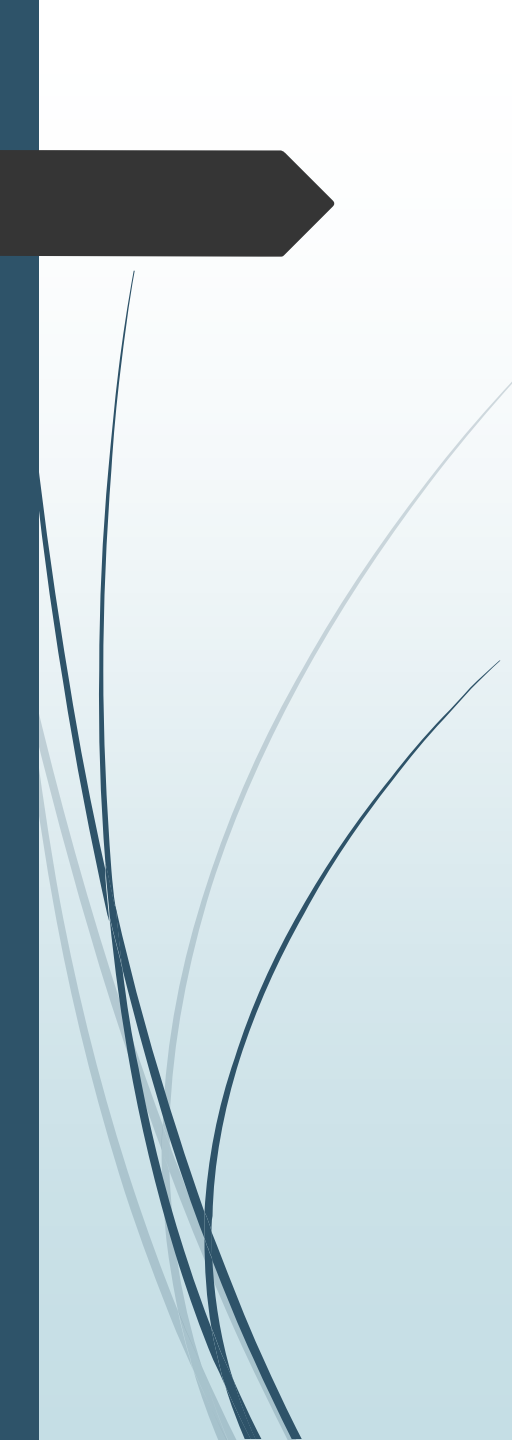
Nello studio è stato incluso un totale di 229.881 utilizzatori di ARB.

Il valsartan (21,9%) è stato il farmaco più utilizzato, seguito da telmisartan (17,9%), olmesartan (14,6%) e losartan (14,6%); azilsartan (1,1%) ed eprosartan (0,4%) sono stati i meno comuni. L'età media della popolazione in studio era di 64,8 anni, con un intervallo da 61,3 anni (azilsartan) a 68,7 anni (Eprosartan).

C'erano un po' più uomini che donne (53,2%). Più della metà dei pazienti aveva una storia di ospedalizzazione (59,2%) e meno di cinque visite ambulatoriali (53,7%), mentre la maggior parte non aveva una storia di visite di emergenza (89,4%). L'indice medio Charlson di comorbidità della popolazione totale era di 1.5, rientrante nell'intervallo di lieve gravità.

Nel complesso, il diabete senza complicanze croniche (16,9%) era la comorbidità più comune, seguito dal diabete con complicanze croniche (15,7%), tumori maligni (14,4%) e malattie cerebrovascolari (11,2%).

Nei gruppi di trattamento, sono state riscontrate differenze significative nella prevalenza di comorbidità che probabilmente riflettevano le indicazioni approvate per ciascun ARB ($p < 0,001$). Nel complesso, i pazienti hanno assunto una media di 17 farmaci prescritti.



Complessivamente, l'incidenza grezza di DILI è stata di 48,4 (per 1000 persona-anno) tra gli utilizzatori di ARB; nella maggior parte dei casi il danno era di tipo colestatico e di gravità lieve. La frequenza di DILI era più alta entro le prime 4 settimane eccetto per il gruppo azilsartan. Il rischio era significativamente più basso negli utilizzatori di olmesartan rispetto ai pazienti con valsartan (HR: 0,73 [IC 95% 0,55-0,96]). Non sono state osservate differenze significative tra gli altri gruppi di trattamento.

Nel gruppo trattato con azilsartan in monoterapia, il rischio è stato significativamente superiore a quello con valsartan in monoterapia (HR: 6,55 [IC 95% 5,28-8,12]). Un significativo aumento del rischio è stato riscontrato anche nei pazienti che hanno ricevuto azilsartan e diuretici rispetto a valsartan e diuretici (HR: 1,63 [95% CI 1.27-2.09]). Non è stata osservata alcuna tendenza dose-dipendente in nessun gruppo di trattamento.

Le lesioni epatiche colestatiche sono maggiormente comuni negli anziani e richiedono giorni di recupero più lunghi rispetto ad altri tipi. Gli autori dello studio evidenziano che un attento monitoraggio dopo l'uso dell'ARB può aiutare a prevenire progressioni non necessarie verso la malattia epatica cronica.

Il non aver trovato una relazione dose-risposta suggerisce che le lesioni epatiche indotte da ARB sono molto probabilmente idiosincratice, a differenza del DILI secondaria a overdose. La fisiopatologia delle DILI idiosincratice è ancora scarsamente compresa, inaspettata data l'azione farmacologica del farmaco e in gran parte dipendente da fattori specifici del paziente che aumentano la loro suscettibilità a sviluppare lesioni al fegato.

E' stato anche osservato che il numero più alto di DILI si è verificato all'interno delle prime 4 settimane di trattamento tranne che nel gruppo azilsartan, suggerendo che la fisiopatologia del danno epatico da azilsartan possa differire da quello degli altri ARB.

NdR: Azilsartan ha effetti antipertensivi maggiori rispetto ad altri ARB, a causa del suo esclusivo comportamento di legame al recettore AT1 con il gruppo 5-oxo-1,2,4-ossadiazolico che induce un agonismo inverso più forte e anche una maggiore lipofilia rispetto ad altri ARB. La sua metabolizzazione è a carico del citocromo P450 2C9. L'AIC è stata rilasciata da EMA a dicembre 2011 e in Italia il farmaco è classificato in fascia C.



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