



FarmaNews n.6

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

NOVEMBRE-DICEMBRE 2024

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Nota Informativa Importante su Alofisel® (darvadstrocel): Ritiro dal mercato Europeo in quanto il suo beneficio clinico non è più dimostrato e non ne giustifica più il suo utilizzo**
- **Nota Informativa Importante sui medicinali contenenti metamizolo: misure importanti per minimizzare gli esiti gravi del rischio noto di agranulocitosi.**
- **Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 25-28 novembre 2024**
- **Raccomandazioni EMA aggiornate per la minimizzazione dei rischi di interazione tra il medicinale per la perdita di peso Mysimba e gli oppioidi**



19/12/2024_Nota Informativa Importante su Alofisel® (darvadstrocel): Ritiro dal mercato Europeo in quanto il suo beneficio clinico non è più dimostrato e non ne giustifica più il suo utilizzo

Alofisel® (darvadstrocel) è una terapia a base di cellule staminali mesenchimali allogene per il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. L'autorizzazione iniziale di Alofisel in UE si basava sui risultati dello studio registrativo di fase 3 ADMIRECD controllato con placebo. Considerate le dimensioni ridotte della popolazione (n = 212) e il modesto beneficio osservato nello studio ADMIRE-CD (una differenza del 15,8% tra la popolazione intention-to-treat modificata e il placebo a 24 settimane), Takeda ha fornito all'EMA i risultati dello studio ADMIRE-CD II, uno studio in corso in quel momento, per confermare l'efficacia di Alofisel (una differenza del 2,4% tra la popolazione intention-to-treat e il placebo a 24 settimane).

Lo studio ADMIRE-CD II, uno studio di fase 3 randomizzato e controllato con placebo condotto su 568 pazienti affetti da malattia di Crohn con fistole perianali complesse, non ha raggiunto il suo endpoint primario di remissione combinata a 24 settimane, né alcuno dei suoi endpoint secondari.

La totalità dei dati di Alofisel indica che il beneficio clinico non è più dimostrato per giustificare l'uso continuato e non supera più i rischi associati, pertanto Alofisel verrà ritirato dal mercato in EU.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-alofisel-darvadstrocel->

09/12/2024_Nota Informativa Importante sui medicinali contenenti metamizolo: misure importanti per minimizzare gli esiti gravi del rischio noto di agranulocitosi.

Il metamizolo è un derivato del pirazolone, appartenente al gruppo degli analgesici non oppioidi, con potenti proprietà analgesiche, antipiretiche e spasmolitiche, indicato per il trattamento di alcuni tipi di dolore e febbre come specificato nelle informazioni sul prodotto di ciascun medicinale contenente metamizolo. L'agranulocitosi, che può portare a infezioni gravi o fatali, è un effetto collaterale noto dei medicinali contenenti metamizolo. Essa comporta una diminuzione improvvisa e marcata del numero di granulociti (livelli di neutrofili inferiori a $0,5 \times 10^9/l$).

I pazienti trattati con medicinali contenenti metamizolo devono essere informati riguardo:

- ai sintomi precoci suggestivi di agranulocitosi, tra cui febbre, brividi, mal di gola e piaghe dolorose delle mucose, in particolare nella bocca, nel naso e nella gola o nelle regioni genitali o anali;
- alla necessità di mantenere alta l'attenzione su questi sintomi, poiché possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, anche poco dopo l'interruzione del trattamento;
- alla necessità di interrompere il trattamento e rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano questi sintomi.

Se il metamizolo viene assunto per la febbre, alcuni sintomi di una agranulocitosi emergente possono passare inosservati. Inoltre, i sintomi possono essere mascherati nei pazienti in trattamento con una terapia antibiotica.

Se si sospetta agranulocitosi, deve essere eseguito immediatamente un emocromo completo (inclusa la formula leucocitaria) e il trattamento deve essere interrotto in attesa dei risultati. Se l'agranulocitosi viene confermata, il trattamento non deve essere reintrodotta.

Il monitoraggio di routine dell'emocromo nei pazienti trattati con medicinali contenenti metamizolo non è raccomandato.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-metamizolo>

28/11/2024_Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 25-28 novembre 2024

Doxiciclina: le prove attualmente disponibili non supportano il collegamento con il rischio suicidario

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che le prove attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire una relazione causale tra l'uso dell'antibiotico doxiciclina e il rischio suicidario. La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro, ampiamente utilizzato per trattare un'ampia gamma di infezioni causate da batteri come acne, infezioni delle vie urinarie e delle basse vie respiratorie, infezioni dentali e infezioni della pelle. Viene anche utilizzata per prevenire lo sviluppo di alcune infezioni, come la malaria. Un segnale di sicurezza sul rischio suicidario, pensieri o azioni suicide con doxiciclina è stato sollevato sulla base di casi segnalati all'autorità nazionale competente finlandese, nonché di ulteriori casi segnalati a EudraVigilance.

Veozza (fezolinetant): nuove raccomandazioni per ridurre al minimo il rischio di danno epatico

Il PRAC ha concordato una Nota Informativa Importante (NII) diretta agli operatori sanitari per informare del rischio di danno epatico indotto da farmaci (DILI) con Veozza (fezolinetant) e ha raccomandato il monitoraggio della funzionalità epatica prima e durante il trattamento. Veozza è un medicinale utilizzato per trattare i sintomi vasomotori da moderati a gravi (noti anche come vampate di calore o sudorazioni notturne) associati alla menopausa. Il comitato ha considerato una revisione del rischio potenziale di fezolinetant di causare danno epatico indotto da farmaci sulla base di informazioni provenienti da tutte le fonti disponibili, comprese segnalazioni di sospetti effetti collaterali e studi pubblicati nella letteratura scientifica. Nelle donne che assumevano Veozza sono stati segnalati dopo la commercializzazione gravi innalzamenti degli enzimi epatici alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST) (>10 volte il limite superiore della norma) con concomitanti innalzamenti della bilirubina e/o fosfatasi alcalina (ALP). In alcuni casi, i test di funzionalità epatica (LFT) elevati sono stati associati a segni o sintomi suggestivi di danno epatico quali affaticamento, prurito, ittero, urine scure, diminuzione dell'appetito o dolore addominale.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/estratto-dagli-highlights-della-riunione-del-prac-del-25-28-novembre-2024>

15/11/2024_Raccomandazioni EMA aggiornate per la minimizzazione dei rischi di interazione tra il medicinale per la perdita di peso Mysimba e gli oppioidi

Dopo aver riesaminato la sua opinione iniziale, l'EMA avverte di aggiornare le raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi di interazione tra Mysimba (naltrexone/bupropione) indicato per la perdita di peso, e i medicinali a base di oppioidi (compresi antidolorifici come morfina e codeina, altri oppioidi utilizzati negli interventi chirurgici, e alcuni medicinali contro la tosse, il raffreddore o la diarrea).

I medicinali a base di oppioidi potrebbero non essere efficaci nei pazienti che assumono Mysimba, poiché uno dei principi attivi di Mysimba, il naltrexone, blocca gli effetti degli oppioidi. Vi è anche il rischio di reazioni rare ma gravi e potenzialmente pericolose per la vita, quali convulsioni e sindrome serotoninergica (una condizione potenzialmente pericolosa per la vita causata da un eccesso di serotonina nell'organismo), in soggetti che assumono Mysimba insieme a medicinali per il trattamento della depressione e oppioidi.

Per minimizzare questi rischi, si ricorda ai pazienti e agli operatori sanitari che Mysimba non deve essere utilizzato in soggetti dipendenti da oppioidi, soggetti in trattamento con agonisti degli oppioidi come metadone o buprenorfina e soggetti che stanno attraversando una fase di astinenza acuta da oppioidi.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

[h² ps://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.11.15_com-EMA_Mysimba_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.11.15_com-EMA_Mysimba_IT.pdf)



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Bettone S., Berton M., Marzolini C.
Magnitude of Drug–Drug Interactions in Special Populations

J. Clin. Med. 2024, 13,Pharmaceutics 2022, 14,789.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040789>.

A cura di Ilenia De Carlo

Entità delle interazioni farmaco-farmaco in popolazioni speciali

Questa revisione riassume i cambiamenti fisiologici negli anziani, negli obesi e nelle donne nel terzo trimestre di gravidanza, nonché l'impatto di questi cambiamenti sull'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci.

Inoltre, fornisce una raccolta di studi DDI (*drug-drug interaction*) in popolazioni anziane, obese o in gravidanza per le quali è stato incluso un gruppo di controllo senza la condizione di interesse.

L'impatto dei cambiamenti fisiologici sull'entità delle DDI è stata quindi analizzata confrontando l'esposizione di un farmaco in presenza e in assenza di un farmaco interagente per la popolazione speciale rispetto al popolazione di confronto.

In sintesi

Questa revisione fornisce un'analisi completa dei cambiamenti fisiologici negli anziani, negli obesi e nelle donne incinte e il loro impatto sull'entità delle DDI. Sulla base dei dati disponibili si può concludere che l'invecchiamento non ha un impatto significativo sull'entità delle interazioni, mentre per le altre popolazioni non ci sono dati sufficienti a trarre conclusioni e pertanto sono necessari ulteriori studi.

Popolazione anziana

Con l'avanzare dell'età, il corpo subisce una serie di cambiamenti anatomici, fisiologici e modificazioni biochimiche. Sono stati condotti diversi studi per indagare l'effetto dei cambiamenti fisiologici negli anziani sulla farmacocinetica dei farmaci. Sono stati riportati risultati contraddittori riguardo all'effetto dell'età sul processo di assorbimento. Tuttavia, gli studi hanno dimostrato costantemente che la distribuzione dei farmaci negli anziani cambia a causa della percentuale più elevata di tessuto adiposo, dei più bassi livelli di acqua corporea totale e di albumina.

Il metabolismo risulta diminuito a causa di una riduzione del peso del fegato e del flusso sanguigno epatico, mentre l'abbondanza dei citocromi (CYP), dell'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) e dei trasportatori epatici non è risultato dipendente dall'età. Anche l'escrezione del farmaco si riduce a causa della diminuzione del peso del rene e del flusso sanguigno renale e, di conseguenza, della velocità di filtrazione glomerulare.

Inoltre, è stata segnalata anche una riduzione della gittata cardiaca.

Nel complesso, questi cambiamenti si traducono in una maggiore esposizione ai farmaci; pertanto, è necessaria particolare cautela quando si prescrivono farmaci con un indice terapeutico ristretto (ad esempio, teofillina) agli anziani.



L'entità delle DDI che influiscono sull'assorbimento del farmaco è stata valutata solo in uno studio comprendente un gruppo di soggetti anziani e giovani. Lo studio ha valutato la co-somministrazione di metoclopramide, un farmaco antiemetico noto per aumentare la motilità gastrica e il tempo di svuotamento gastrico, in associazione al beta bloccante metoprololo.

Lo studio ha rilevato un aumento del 30% e del 10% rispettivamente dell'esposizione e dell'emivita del metoprololo negli anziani rispetto ai soggetti giovani, il che può essere spiegato dal calo fisiologico del peso del fegato e dei reni e del flusso sanguigno con l'invecchiamento. Tuttavia, quando il metoprololo era co-somministrato con metoclopramide, l'entità della DDI risultante è stata simile negli anziani e negli individui giovani, suggerendo che l'invecchiamento, di per sé, non ha un impatto significativo sulla mobilità gastrica o sullo svuotamento e, di conseguenza, sulle DDI che si verificano tramite questo meccanismo.

Da notare che la metoclopramide inibisce il CYP2D6, il principale enzima che metabolizza il metoprololo. Pertanto, questo studio suggerisce che l'inibizione intestinale del CYP2D6 non è alterata negli anziani rispetto ai giovani.

La ricerca della letteratura ha identificato cinque studi che hanno determinato l'entità delle DDI con inibitori metabolici sia negli individui anziani che in quelli giovani. I farmaci valutati erano metabolizzati principalmente dal citocromo P450 (CYP) 1A2 (ad esempio antipirina, teofillina) e gli enzimi CYP3A (ad esempio antipirina, ossicodone). Gli inibitori metabolici includevano la cimetidina, un bloccante H2, un debole inibitore del CYP1A2 e del CYP3A4; l'antibiotico ciprofloxacina, un forte inibitore del CYP1A2; e la claritromicina un potente inibitore del CYP3A4. In tutti gli studi tranne uno, l'esposizione e l'emivita dei farmaci erano rispettivamente più alte del 26% e del 30% negli individui anziani rispetto agli individui giovani, indipendentemente dalla presenza del farmaco incriminato.

La maggiore esposizione ai farmaci negli anziani è causata dal fisiologico declino della massa epatica e renale e del flusso sanguigno che si verifica con l'invecchiamento. È stato dimostrato che questi cambiamenti fisiologici hanno un impatto simile sui farmaci, indipendentemente dalle caratteristiche farmacocinetiche.

Per questo l'entità delle DDI con inibitori metabolici è per lo più simile negli anziani e nei giovani adulti.



In letteratura sono stati rintracciati quattro studi che confrontavano l'effetto dell'induzione negli anziani e nei giovani adulti. I farmaci valutati in questi studi erano substrati del CYP1A2 e del CYP3A4. Gli induttori metabolici includevano l'anticonvulsivante fenitoina, un induttore moderato del CYP1A2; il farmaco antitubercolare rifampicina, un forte induttore del CYP3A e il farmaco sedativo dicloralfenazone. Gli individui anziani hanno presentato un aumento del 6% nell'esposizione al farmaco e un'emivita più lunga del 15% sia del farmaco substrato sia dell'induttore. L'entità della DDI con gli induttori metabolici era per lo più paragonabile a quella dei giovani adulti. Nel complesso, questi dati indicano che le DDI causate da induttori o inibitori metabolici non dipendono dall'età e quindi possono essere gestite negli anziani allo stesso modo dei soggetti giovani.

L'entità delle DDI che incidono sulla secrezione renale è stata valutata per l'agonista dopaminergico amantadina, un substrato del trasportatore renale di cationi organici (OCT) 2. Questo farmaco è stato co-somministrato con gli inibitori di questo trasportatore renale, l'antimalarico chinino e il farmaco antiaritmico chinidina. L'area sotto la curva (AUC) di amantadina è risultata più alta del 38% negli anziani a causa dei cambiamenti fisiologici legati all'età. Tuttavia, dato che l'invecchiamento ha un impatto simile sui farmaci, il rapporto DDI è risultato comparabile negli individui anziani e giovani. Questa osservazione implica inoltre che l'invecchiamento non altera significativamente l'attività del trasportatore renale OCT2.

In conclusione, gli studi disponibili indicano che l'invecchiamento non cambia significativamente l'entità delle DDI. Questa osservazione è spiegata dal fatto che l'attività degli enzimi o dei trasportatori che metabolizzano i farmaci non viene alterata con l'invecchiamento. È importante sottolineare che l'invecchiamento ha un impatto simile sull'esposizione ai farmaci substrato e induttori/inibitori e quindi l'entità della DDI rimane invariata rispetto agli individui giovani. Pertanto, le DDI negli anziani possono essere gestite a priori allo stesso modo dei giovani. Tuttavia, le DDI che coinvolgono farmaci con un indice terapeutico ristretto dovrebbero essere considerate con cautela tenendo conto che l'esposizione al farmaco è maggiore negli anziani.

Infine, occorre notare che negli studi rintracciati non erano inclusi individui con comorbilità gravi; quindi non si può escludere che la presenza di gravi comorbilità, come l'insufficienza renale, potrebbe avere un impatto sull'entità delle DDI.

Popolazione obesa

L'obesità è caratterizzata da cambiamenti fisiologici, emodinamici e biologici che possono modificare la distribuzione del farmaco.

Studi che hanno valutato l'assorbimento dei farmaci negli individui obesi sono limitati e i loro risultati sono contraddittori; alcuni riportano un assorbimento più elevato e altri riportare un assorbimento invariato.

Diversi studi, invece, hanno valutato l'effetto dell'obesità sulla distribuzione dei farmaci. Tutti gli studi concordano sul fatto che il tessuto adiposo e muscolare maggiormente presente negli individui obesi funzioni come serbatoio in cui i farmaci (soprattutto quelli lipofili) possono distribuirsi per poi, durante la fase di eliminazione, essere lentamente rilasciati; pertanto, l'obesità porta a una diminuzione della concentrazione massima (C_{max}) e un aumento dell'emivita.

Il metabolismo dei farmaci è influenzato da vari parametri fisiologici come il peso del fegato, il flusso sanguigno splancnico, la quantità di epatociti o proteine microsomiali per grammo di fegato e l'abbondanza degli enzimi.

Dalla letteratura emerge chiaramente che sia il peso del fegato che il flusso sanguigno splancnico sono più elevati nei soggetti obesi. È stato dimostrato che l'attività e l'abbondanza del CYP3A4 (dati in vitro) sono inferiori; tuttavia, si sa meno sugli epatociti o sulle proteine microsomiali per grammo di fegato o sull'abbondanza di altri enzimi. Dai dati clinici, sembra che la clearance e l'esposizione al farmaco dipendano dalla via metabolica di un dato farmaco. È stato dimostrato che l'abbondanza di CYP3A4 è inferiore negli individui obesi; al contrario, il flusso sanguigno al fegato è maggiore. Questi cambiamenti opposti sembrano compensarsi a vicenda poiché la clearance dei substrati del CYP3A4 è risultata inferiore o invariata. D'altro canto, i substrati dell'UGT hanno una clearance più elevata, con conseguente riduzione dell'AUC e della concentrazione minima allo stato stazionario (C_{trough}) negli individui obesi. La clearance renale è strettamente legata alla velocità di filtrazione glomerulare ed è stato riportato che quest'ultima è significativamente maggiore negli individui obesi, spiegando così la maggiore eliminazione del farmaco osservata negli studi clinici.

In letteratura sono stati rintracciati due soli studi che hanno confrontato l'impatto dell'inibizione negli individui magri e obesi. Entrambi gli studi hanno utilizzato l'antifungino posaconazolo, substrato dell'UGT1A4 e forte inibitore del CYP3A4, mentre i farmaci «vittima» erano l'antianginoso ranolazina (substrato del CYP3A > CYP2D6) in un caso e l'antipsicotico lurasidone (substrato del CYP3A4) nell'altro.

I cambiamenti fisiologici legati all'obesità hanno comportato una riduzione del 32% dell'esposizione a posaconazolo nei soggetti obesi rispetto agli individui magri a causa della maggiore clearance dei substrati UGT, mentre è stato riscontrato il contrario per l'emivita di washout, a causa della maggiore distribuzione nel tessuto adiposo.

D'altro canto, le AUC dei substrati del CYP3A erano comparabili nei soggetti obesi e individui magri (ranolazina 6.955 ng h/ml rispetto a 6.454 ng h/ml; lurasidone 60,6 ng h/ml rispetto a 63,1 ng h/ml), mentre l'emivita era più elevata nei soggetti obesi (ranolazina 6,02 rispetto a 4,99 ore; lurasidone 10,9 rispetto a 9,4 ore).

In entrambi gli studi, l'entità della DDI è risultata inferiore negli individui obesi rispetto agli individui magri per quanto riguarda i rapporti AUC e C_{max}, ad eccezione del rapporto C_{max} della ranolazina, che era simile tra i due gruppi (Tabella 5). In particolare, gli autori hanno scoperto che l'AUC del farmaco «vittima» era proporzionale alla concentrazione di posaconazolo, con dimensioni DDI meno pronunciate quando l'esposizione a posaconazolo era inferiore.

Table 5. Comparison of DDI magnitudes with inhibitors impacting drug metabolism in obese individuals relative to lean individuals.

Victim Drug	Perpetrator Drug	Study Subjects (BMI, Sex)	Ratio Presence/Absence Perpetrator		Reference
			AUC	C _{max}	
Ranolazine 500 mg (PO), single dose CYP3A4	Posaconazole 300 mg (PO), QD, steady state	BMI 23.5 kg/m ² (7 ♂, 7 ♀)	3.88	2.16	[48]
		BMI 40.9 kg/m ² (5 ♂, 9 ♀)	2.80	2.18	
Lurasidone 20 mg (PO), single dose CYP3A4	Posaconazole 300 mg (PO), QD, steady state	BMI 23.1 kg/m ² (6 ♂, 5 ♀)	5.75	4.00	[49]
		BMI 49.3 kg/m ² (6 ♂, 7 ♀)	4.34	2.91	

Legend: AUC, area under the curve; BMI, body mass index; C_{max}, peak concentration; PO, oral administration; QD, once a day. The geometric mean of the raw pharmacokinetic data was used to calculate the corresponding ratios.

In letteratura è stato identificato un solo studio che confrontava l'effetto di induzione in individui magri e obesi. Il farmaco anticonvulsivante topiramato (principalmente eliminato immodificato a livello renale), un induttore, è stato somministrato in concomitanza al contraccettivo orale etinilestradiolo (substrato del CYP3A4 e dell'UGT). Alla dose di 200 mg, l'effetto induttivo del topiramato era debole e non è stata riscontrata alcuna differenza nell'entità della DDI osservata tra i gruppi. (Tabella 6).

Table 6. Comparison of DDI magnitudes with inducers impacting drug metabolism in obese individuals relative to lean individuals.

Victim Drug	Perpetrator Drug	Study Subjects (BMI, Sex)	Ratio Presence/Absence Perpetrator		
			AUC	C _{max}	Reference
Ethinylestradiol 0.035 mg (PO), steady state Sulfation, glucuronidation, CYP3A4	Topiramate 200 mg (PO), steady state	BMI 22.8 kg/m ² (12 ♀)	0.97	0.95	[53]
		BMI 32.5 kg/m ² (12 ♀)	0.97	0.94	

Legend: AUC, area under the curve; BMI, body mass index; C_{max}, peak concentration; PO, oral administration. The geometric mean of the raw pharmacokinetic data was used to calculate the corresponding ratios.

In sintesi, gli studi disponibili con gli inibitori metabolici sembrano indicare che i cambiamenti fisiologici legati all'obesità potrebbero avere un impatto diverso sull'entità delle DDI a seconda della via metabolica del farmaco in grado di influenzare la farmacocinetica di un secondo farmaco (*perpetrator drug*). Ad esempio, si prevede che l'esposizione degli inibitori sottoposti al metabolismo UGT o di farmaci altamente lipofili sia inferiore negli individui obesi a causa della loro fisiologia modificata. Una ridotta esposizione dell'inibitore può di conseguenza tradursi in una minore inibizione e quindi in una minore entità della DDI.

Donne in gravidanza

Dall'inizio del periodo di gestazione fino alla fine della gravidanza intervengono diversi cambiamenti fisiologici. Questi cambiamenti possono impattare sulla farmacocinetica dei farmaci e potenzialmente ridurne l'efficacia. In particolare, un aumento dei livelli di progesterone porta ad una diminuzione della mobilità intestinale che può modificare l'assorbimento dei farmaci. La gravidanza provoca importanti cambiamenti emodinamici come l'espansione del volume plasmatico che porta ad un volume maggiore della distribuzione dei farmaci (ad es. farmaci idrofili).

Inoltre, la distribuzione può essere influenzata dalla diminuzione graduale del livello di albumina dovuta alla sua diluizione nel grande volume plasmatico nonché dalla leggera riduzione dei livelli di α 1-glicoproteina acida (AAG) che influisce sulla distribuzione di farmaci altamente legati. La distribuzione del farmaco è anche influenzata dal progressivo aumento del peso della massa grassa e del relativo flusso sanguigno. Il metabolismo epatico non viene influenzato dall'aumento di peso del fegato, ma il tasso di metabolismo più elevato osservato nelle donne in gravidanza è il risultato dell'induzione del CYP da parte del progesterone e degli estrogeni.

Il più alto tasso di metabolismo è spiegato anche da un aumento della gittata cardiaca durante la gravidanza, che è correlato a un aumento del peso del cuore. Infine, il volume renale, il flusso plasmatico renale effettivo e l'aumento della velocità di filtrazione glomerulare durante la gravidanza porta ad una maggiore clearance dei farmaci eliminati per via renale.

Interazioni relative all'assorbimento sono state riscontrate per gli antiretrovirali tenofovir diprossil fumarato (TDF) in combinazione con ritonavir e per tenofovir alafenamide (TAF) sia quando somministrato con ritonavir sia con cobicistat. TDF e TAF sono profarmaci che vengono convertiti in tenofovir dopo l'assorbimento. A differenza di tenofovir, i profarmaci sono substrati dei trasportatori della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Pertanto, la DDI con ritonavir e cobicistat avviene a livello intestinale, per cui l'inibizione di questi trasportatori di efflusso da parte di ritonavir o cobicistat porta ad un aumento assorbimento di TDF o TAF.

L'entità della DDI era paragonabile tra donne incinte e non gravide e questo suggerisce che l'effetto di potenziamento intestinale di ritonavir o cobicistat non viene modificato durante la gravidanza. Tuttavia, i fisiologici cambiamenti correlati alla gravidanza riducono la concentrazione minima (C_{trough}) e l'AUC del tenofovir, a prescindere dal profarmaco considerato.



Gli studi di interazione con gli inibitori metabolici sono disponibili solo per ritonavir o cobicistat in combinazione con gli inibitori delle proteasi dell'HIV o elvitegravir. Poiché questi agenti antiretrovirali non vengono utilizzati senza potenziamento, l'entità delle DDI per l'inibizione è stata valutata confrontando i parametri farmacocinetici degli agenti antiretrovirali potenziati durante il terzo trimestre e dopo il parto. È stato dimostrato che le esposizioni ad atazanavir, darunavir ed elvitegravir potenziati con cobicistat erano significativamente ridotte durante il terzo trimestre di gravidanza rispetto al postpartum. In media, AUC, Cmax, Ctrough ed emivita erano inferiori rispettivamente del 40%, 30%, 80% e 55%.

Questo effetto è legato ai cambiamenti ormonali durante la gravidanza che causano l'induzione del CYP3A4, che, combinato con altri cambiamenti fisiologici, comporta esposizioni inferiori a questi agenti antiretrovirali, in particolare quando potenziati con cobicistat. In diversi studi è stato osservato che la concentrazione minima degli antiretrovirali potenziati con cobicistat è stata molto più bassa (riduzione del 70-90%) rispetto al potenziamento con ritonavir (10-50%).

Questa differenza è spiegata dal fatto che le concentrazioni di cobicistat durante l'intervallo di dosaggio scendono al di sotto della metà della concentrazione inibitoria massima per l'inibizione del CYP3A4 nella donna incinta, compromettendo così l'effetto potenziante. Al contrario, le concentrazioni di ritonavir nelle donne in gravidanza superano ancora la metà delle concentrazioni inibitorie massime per l'inibizione del CYP3A4 dopo la somministrazione due volte al giorno. Inoltre, ritonavir ha dimostrato di essere un potenziatore farmacocinetico più robusto in presenza di induttori anche in soggetti non in gravidanza.

In letteratura sono stati trovati tre studi di DDI condotti su donne africane che utilizzavano l'induttore moderato efavirenz insieme agli antimalarici lumefantrina (substrato del CYP3A4), artemetere (substrato del CYP3A4/CYP2B6) e piperachina (substrato del CYP3A4/CYP2C8). Gli studi dimostrano che i rapporti AUC in presenza e in assenza di efavirenz sono inferiori nelle donne in gravidanza rispetto alle non gravide per tutti e tre i substrati.

È stato suggerito che l'effetto inducente della gravidanza sugli enzimi CYP, in particolare sul CYP2B6 (il principale enzima metabolizzante) efavirenz, può portare a un'esposizione inferiore a efavirenz e quindi a un potenziale di induzione inferiore.



Ciò potrebbe essere spiegato dall'effetto di induzione dose-dipendente, insieme alla concentrazione plasmatica più bassa dell'induttore come osservato per la carbamazepina e la fenitoina.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare anche questa ipotesi con induttori forti o con efavirenz considerando che i partecipanti allo studio non erano genotipizzati per CYP2B6. Pertanto, non si può escludere che una percentuale maggiore di metabolizzatori lenti del CYP2B6 nel gruppo di controllo abbia portato a concentrazioni più elevate di efavirenz e alla relativa induzione.

L'entità delle DDI e la relativa rilevanza clinica possono cambiare durante la gravidanza a seconda del livello in cui si verifica la DDI.

La gravidanza non ha avuto un impatto significativo sull'entità delle DDI in cui vengono utilizzati gli inibitori per migliorare l'assorbimento del farmaco attraverso l'inibizione dei trasportatori intestinali dei farmaci.

Tuttavia, è stato dimostrato che l'entità delle DDI differiva se l'esposizione sistemica al farmaco «*perpetrator*» veniva ridotta a causa di cambiamenti fisiologici legati alla gravidanza.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

BIASE TMMA, BRUNIÉRI GS, SILVA MT, GALVÃO TF.
Potential Drug Interactions in Adults Living
in Manaus: A Real-World Comparison of Two
Databases, 2019

Turk J Pharm Sci 2022;19(5):543-551
DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.96603

A cura di Ilenia De Carlo

Potenziali interazioni tra farmaci nella popolazione adulta di Manaus: confronto real-world di due database

In sintesi

In questo studio condotto per identificare le interazioni farmacologiche, nella popolazione generale, attraverso il confronto di due banche dati, UpToDate e Micromedex, è stato osservato un leggero accordo sul numero di interazioni e uno scarso accordo sulla gravità e documentazione a supporto. La consultazione di più database può aumentare il carico di lavoro degli operatori sanitari e fornire risultati incerti. Per supportare le raccomandazioni fornite sono necessari investimenti in studi ben progettati per determinare l'incidenza, gli esiti e i fattori di rischio correlati ai pazienti soggetti a interazioni farmacologiche.

Garantire la corretta identificazione delle interazioni è essenziale per un uso sicuro ed efficace dei farmaci. I farmacisti svolgono un ruolo significativo nel guidare la terapia farmacologica e l'uso razionale dei farmaci nei diversi livelli di assistenza sanitaria. I sistemi software di supporto alle decisioni cliniche sono comunemente utilizzati negli ospedali e nella comunità per assistere i farmacisti nell'identificazione delle interazioni farmacologiche di rilevanza clinica.

Questi sistemi che vengono utilizzati dai farmacisti e da altri operatori sanitari per identificare le interazioni sono stati sviluppati per integrare banche dati computerizzate di screening per le interazioni farmacologiche, le informazioni cliniche e altri problemi correlati ai farmaci.

Sebbene questi strumenti software possano aumentare la capacità di rilevare interazioni clinicamente significative, non sono esenti da errori.

Un software ottimale di supporto alle decisioni cliniche dovrebbe avere un equilibrio tra avvisi di rischio basso e alto.

Le valutazioni delle prestazioni del software per identificare potenziali interazioni farmacologiche si concentrano principalmente sull'ambiente ospedaliero o si basano su scenari teorici, che coinvolgono pazienti con multimorbilità, in politerapia e in età avanzata. Questa popolazione altamente selezionata, solitamente proveniente dagli ospedali, potrebbe non riflettere la realtà del consumo multiplo di farmaci e le possibili interazioni da parte della popolazione generale.

Dal momento che gli studi che hanno indagato la prevalenza di potenziali interazioni farmacologiche nella popolazione generale sono in numero limitato, ulteriori valutazioni e confronti delle fonti per valutare le potenziali interazioni farmacologiche nella comunità possono aggiungere informazioni preziose, soprattutto nei contesti meno sviluppati. Pertanto sono stati confrontati due sistemi di farmaco-interazione per un'indagine basata sulla popolazione, con uno studio trasversale tramite un sondaggio precedentemente eseguito da aprile a giugno 2019.



Il contesto dello studio era Manaus, la capitale dello Stato di Amazonas, con una popolazione stimata di 2.219.580 abitanti nel 2020. I partecipanti che avevano assunto due o più farmaci nel corso dei 15 giorni precedenti sono stati valutati per la presenza di potenziali interazioni farmacologiche.

Gli adulti inclusi nello studio erano quelli di età superiore a 18 anni che hanno riferito di aver utilizzato due o più medicinali 15 giorni prima del colloquio. Nel sondaggio originale, i partecipanti sono stati selezionati mediante campionamento probabilistico. L'outcome primario era la prevalenza di potenziali interazioni farmacologiche, valutate mediante due banche dati, IBM Micromedex® Drug Interaction Checking e Lexicomp® Drug Interaction di UpToDate®, database comunemente utilizzati per studiare le interazioni farmacologiche nella pratica clinica.

In Micromedex la gravità dell'interazione è classificata come:

- controindicata (i farmaci sono controindicati per l'uso concomitante);
- maggiore (l'interazione può essere pericolosa per la vita e/o richiedere un intervento medico per ridurre il pericolo o evitare effetti avversi gravi);
- moderata (l'interazione può comportare l'esacerbazione del problema di salute e/o richiedere modifica del trattamento);
- minore (l'interazione comporterebbe effetti clinici limitati).

In questo database, la documentazione è classificata come segue:

- eccellente (interazione confermata da studi controllati);
- buona (l'interazione esiste, ma mancano studi adeguatamente controllati);
- discreta (la documentazione disponibile è insoddisfacente, ma considerazioni farmacologiche portano a sospettare l'esistenza di interazione).

Il database UpToDate definisce la gravità come:

- grave (gli effetti possono provocare morte, ricovero ospedaliero, lesioni permanenti o fallimento delle terapie);
- moderata (intervento medico necessario per trattare gli effetti, gli effetti non soddisfano i criteri di gravità maggiore);
- minore (gli effetti sarebbero considerati tollerabili nella maggior parte dei casi, senza necessità di intervento medico).

L'attendibilità della documentazione è definita: eccellente, buona, sufficiente e scadente. Assegna inoltre un rating di rischio, che è un indicatore rapido su come rispondere all'interazione:

- A (interazione sconosciuta);
- B (minore, nessuna azione richiesta);
- C (moderata, monitorare la terapia);
- D (principale, considerare di modificare la terapia);
- X (controindicata, evitare la combinazione).

Per consentire la comparabilità dei database, la categoria di gravità “controindicata” di Micromedex è stata raggruppata in “maggiore”; la documentazione “scadente” di UpToDate è stata valutata “discreta”; e le interazioni del rischio “A” di UpToDate sono state ignorate (considerate come assenza di interazione farmacologica).

Dei 2.321 intervistati, 752 partecipanti stavano prendendo due o più medicinali e sono stati inclusi nello studio. La maggior parte dei partecipanti era donne (58,6%), di età compresa tra 45 e 59 anni (27,3%), il 54,5% apparteneva alla classe economica C (classe medio-bassa), il 49,2% aveva un reddito più elevato, il 49,7% dichiarava un buono stato di salute, il 76,2% aveva una malattia cronica e il 49,3% utilizzava solo due farmaci.

La prevalenza delle interazioni farmacologiche nello studio è stata del 43,8% in UpToDate [intervallo di confidenza al 95% (CI): 40,2, 47,3%] e del 30,2% (IC 95%: 26,9, 33,5%) in Micromedex.

Per un totale di 344 partecipanti è stata evidenziata la presenza di potenziali interazioni farmacologiche in uno o entrambi i database.

Più potenziali interazioni sono state rintracciate con UpToDate (n: 329) rispetto a Micromedex (n: 227); 212 pazienti con potenziali interazioni farmacologiche sono stati identificati da entrambi i database.

Table 2. Agreement of drug interaction between the databases

Variable	UpToDate		Micromedex		Kappa
	n	%	n	%	
Interaction^a					
No	423	56.3	525	69.8	0.631
Yes	329	43.8	227	30.2	
Severity^b					
Minor	61	9.1	10	2.2	0.398
Moderate	411	61.2	161	35.2	
Major	200	29.8	286	62.6	
Documentation^b					
Fair	473	70.6	282	61.4	0.311
Good	169	24.93	87	19.4	
Excelent	30	4.48	88	19.2	

^an: 752 patients, ^bn: 672 interactions in UpToDate; n: 457 interactions in Micromedex

L'accordo sulle interazioni farmacologiche tra i due database era corretto (Kappa: 0,631). Utilizzando UpToDate, oltre la metà delle interazioni sono state classificate come di gravità moderata (61,2%), mentre Micromedex ha classificato la maggior parte come di gravità maggiore (62,6%). Fra le banche dati, l'accordo sulla classificazione della gravità è stata valutata come scarsa con un valore Kappa di 0,398. In entrambi i database, più della metà delle interazioni erano basate su documentazione discreta (UpToDate: 70,6%; Micromedex: 61,4%) e l'accordo sulla documentazione era scarso (kappa: 0,311).

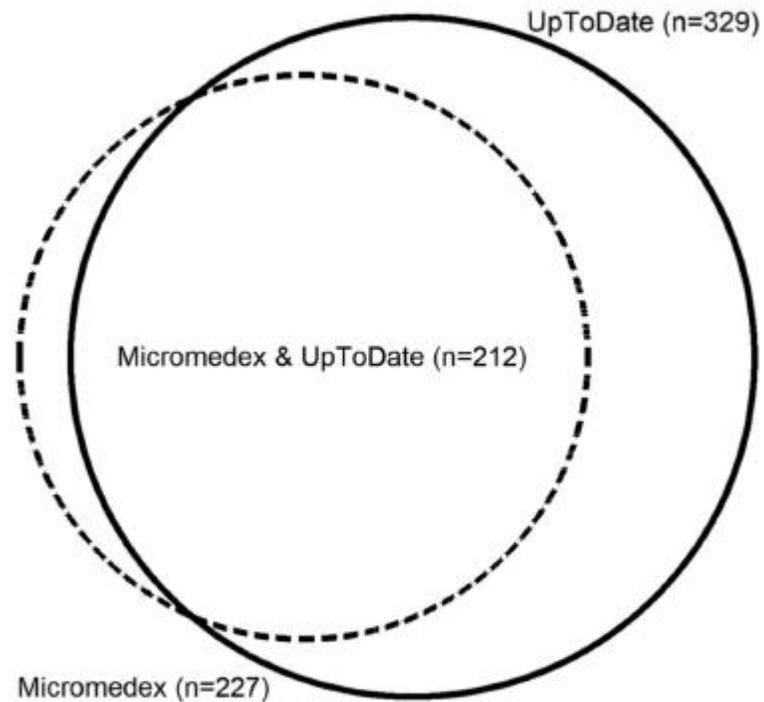


Figure 1. Agreement of drug interactions between UpToDate and Micromedex

Tra i disaccordi di classificazione più rilevanti identificati tra i database, vi erano 27 diverse interazioni farmacologiche discordanti con gravità maggiore o con documentazione eccellente in un database e non rilevate nell'altro.

Di queste classificazioni discrepanti, 20 erano presenti solo in UpToDate (13 con gravità maggiore, 7 con ottima documentazione) e sette presenti solo in Micromedex (6 con maggiore severità, 1 con ottima documentazione).

Le interazioni farmacologiche più frequenti mostrate in UpToDate erano correlate alle interazioni di maggiore gravità: carisoprodol-orfenadrina (n:10), clorfeniramina-orfenadrina (n: 8) e ciprofloxacina-ibuprofene (n: 3); in Micromedex, acido acetilsalicilico-idroclorotiazide (n: 3).

L'interazione paracetamolo-tramadololo (n: 3) presentava ottima documentazione e minore gravità in UpToDate.

Tutte le interazioni farmacologiche di maggiore gravità erano correlate a una documentazione sufficiente secondo UpToDate, mentre in Micromedex, le interazioni di gravità maggiore erano corrette (n: 4) e di buona documentazione (n: 2).

L'interazione farmacologica amitriptilina-estradiole (gravità minore) di eccellente documentazione secondo Micromedex, non era presente in UpToDate. In UpToDate, l'orfenadrina è apparsa in sette diverse interazioni farmacologiche che non erano state considerate allo stesso modo in Micromedex. Inoltre, era il farmaco più frequentemente coinvolto in questi casi di interazioni discordanti. I farmaci antinfiammatori non steroidei sono risultati i principali farmaci nelle interazioni farmacologiche; presenti in nove diverse interazioni farmacologiche. Gli effetti additivi tra i medicinali era il principale meccanismo di interazione (n: 10).



Tra i disaccordi di classificazione più rilevanti identificati tra i database, sono state segnalate 27 diverse interazioni farmacologiche discordanti con gravità maggiore o con documentazione eccellente in un database e non rilevate nell'altro.

In conclusione, le interazioni farmacologiche erano presenti in 3-4 persone su 10 adulti residenti a Manaus, secondo le banche dati consultate, mostrando una frequenza maggiore in UpToDate rispetto a Micromedex. L'accordo sull'identificazione delle interazioni farmacologiche tra i database è stato considerato corretto, mentre la gravità e le classificazioni della documentazione di queste interazioni erano scadenti.

A causa della natura trasversale dello studio, i partecipanti non sono stati monitorati nel tempo per confermare il verificarsi di eventi avversi dovuti alle interazioni farmacologiche. Sulla base di un elenco di farmaci autodichiarati, utilizzati dai partecipanti 15 giorni prima dell'intervista, sono state valutate le interazioni farmacologiche, ma non è stata effettuata una valutazione clinica di tali interazioni.

Questa limitazione può rendere i risultati soggetti a errori di memoria e di informazione. Le banche dati sono periodicamente aggiornate e potrebbero aver subito modifiche durante o dopo lo studio, influenzando potenzialmente anche questi risultati.

La maggior parte dei farmaci coinvolti in interazioni farmacologiche discordanti erano medicinali da banco, come ibuprofene, diclofenac, paracetamolo e dipirone. Erano frequenti anche i farmaci per il trattamento di malattie croniche, come l'ipertensione, le malattie cardiache e il diabete.

Tra le interazioni farmacologiche discordanti tra i due database analizzati, la maggior parte è stata identificata da UpToDate. Una gestione più frequente ha dimostrato che l'uso simultaneo dovrebbe essere evitato e il risultato potenziale delle interazioni consisteva principalmente nel potenziamento o nella diminuzione degli effetti terapeutici con meccanismi d'azione per lo più sconosciuti. Per lo più, gli avvisi si basavano su una gravità minore e su una documentazione corretta, promuovendo avvisi che non sono stati considerati clinicamente rilevanti dal team sanitario.



Negli Stati Uniti è stata effettuata una valutazione nel 2012, analizzando i profili terapeutici di 240 pazienti, ed è emerso quasi il doppio delle interazioni farmacologiche utilizzando Micromedex. In Turchia, uno studio condotto su 80 pazienti sottoposti a trapianto renale ha presentato quasi il doppio delle interazioni farmacologiche identificate in UpToDate rispetto a Micromedex.

L'uso di diversi database mostra la mancanza di accordo sul numero di possibili interazioni farmacologiche in diversi studi, compreso questo, il che solleva preoccupazioni circa la rilevanza clinica del controllo di più fonti. Un numero eccessivo di avvisi nella pratica clinica può portare a carichi di lavoro elevati per gli operatori sanitari e mascherare avvisi importanti.

Micromedex e UpToDate avevano un accordo equo sulla identificazione delle interazioni farmacologiche. Risultati simili sono stati osservati in studi precedenti che indagavano l'accordo sulle molteplici fonti di interazioni farmacologiche nella pratica clinica, compresi farmaci per disturbi metabolici, antiretrovirali, antimicrobici e psicofarmaci. Uno studio che ha valutato combinazioni terapeutiche comuni di farmaci per il disturbo bipolare testando 125 coppie di interazioni farmacologiche in sei database nel 2019, ha mostrato uno scarso accordo tra i database valutati.

Uno studio condotto in India con Epocrates e Medscape ha evidenziato una discrepanza significativa tra le categorie di gravità delle interazioni farmacologiche nel 2015.

Un'analisi retrospettiva in un'unità di terapia intensiva in Germania, che ha incluso le prescrizioni per i pazienti sottoposti a trapianto, ha utilizzato cinque database per identificare le interazioni farmacologiche e solo il 9% delle interazioni è stato identificato da tutti i database, mostrando discrepanze nelle prestazioni complessive di questi strumenti. Confrontando la documentazione e le classificazioni di gravità, l'accordo tra Micromedex e UpToDate era scadente. Sulla base di Micromedex, le interazioni identificate sono state più frequentemente classificate come di gravità maggiore, mentre, sulla base di UpToDate, erano più frequentemente classificate come minori o moderate. La maggior parte delle interazioni farmacologiche si basava su una documentazione corretta in entrambi i database.

Anche in uno studio di valutazione delle interazioni farmacologiche che ha coinvolto 78 pazienti di un ospedale australiano nel 2018, confrontando tre database, Stockley's Drug Interactions, Micromedex e YouScript, è stato riscontrato un basso accordo sulla classificazione della gravità delle interazioni consultate.



Uno studio trasversale sistematico comparativo su coppie di farmaci, condotto negli Emirati Arabi Uniti nel 2020, ha individuato disaccordi sulla gravità e sulla documentazione delle interazioni farmacologiche tra otto database: Micromedex ha riportato un numero maggiore di interazioni legate alla maggiore gravità rispetto ad altri database (Portable Electronic Database di informazioni sui medici, UpToDate, Medscape, Farmaci.com, Interazioni farmacologiche di Stockley, Analisi delle interazioni farmacologiche & Management: fatti e confronti e British National Formulario).

Per supportare le raccomandazioni fornite sono necessari investimenti in studi ben progettati per determinare l'incidenza, gli esiti e i fattori di rischio correlati ai pazienti soggetti a interazioni farmacologiche. Gli algoritmi per definire processi sistematici e chiari di valutazione delle prove per valutare il rischio e la gravità dei farmaci dovrebbero idealmente essere integrati in questi sistemi elettronici.

La bassa qualità delle prove potenzialmente sovrastima la gravità delle interazioni farmacologiche e porta a ignorare gli avvertimenti quando sono considerati meno gravi, il che può gradualmente portare a trascurare le interazioni farmacologiche gravi.

La mancanza di accordo tra le banche dati svantaggia gli operatori sanitari quando si prendono decisioni cliniche in caso di interazioni farmacologiche in cui le condizioni del paziente giustificano l'uso di entrambi i farmaci che interagiscono tra loro, soprattutto quando non ci sono alternative disponibili.



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