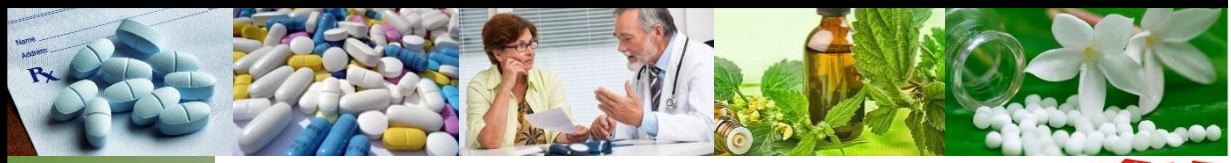
ASL VC

NEW

# FARMACOVIGILANZA FLASH

Vol. 6, No. 5, Agosto 2023.



## Farmaci off-label in pediatria: un argomento sempre attuale.

Un unico "filo rosso" lega in maniera indissolubile ricercatori, pediatri e bambini: si tratta dei cosiddetti farmaci off-label, che rappresentano circa il 50% delle potenziali prescrizioni in età pediatrica. Un'ampia gamma di principi attivi per i quali non esiste ancora l'autorizzazione all'uso nei bambini e che, nonostante questo, vengono comunemente impiegati, in tutto il mondo, con indicazioni, dosaggi e formulazioni non specificamente approvati per l'età pediatrica.

Per i ricercatori - e, conseguentemente, per i produttori dei farmaci - il problema risiede nella difficoltà di condurre studi adeguatamente disegnati, dimensionati e focalizzati sul corretto target di età. Senza di questi, non è possibile ottenere dalle agenzie regolatorie le necessarie autorizzazioni affinché il farmaco possa essere commercializzato anche per l'età pediatrica e possa essere riportata nella scheda tecnica la relativa indicazione. Gli ostacoli che spesso rendono difficile – e talora impraticabile – questo passaggio non sono pochi, tutti ampiamente noti e già ripetutamente affrontati in letteratura.

L'aspetto etico è quello più immediatamente cogente: i bambini sono una popolazione in sé vulnerabile e questo costituisce un evidente freno alla conduzione di sperimentazioni cliniche su temi potenzialmente anche molto rilevanti.

È interessante, a questo proposito, quanto esplicitato dall'American Academy of Pediatrics: "L'assenza di etichettatura per uno specifico gruppo di età o per una specifica patologia non significa necessariamente che l'uso del farmaco sia improprio per quell'età o per quella patologia. Piuttosto, significa soltanto che le evidenze richieste dalla normativa per permettere l'inclusione nella scheda tecnica (etichetta) non sono state ritenute sufficienti dalla FDA."

Il punto di vista dei pediatri è un po' diverso e, allo stesso tempo, complementare. A fronte di un problema clinico rilevante (frequente in neonatologia e in terapia intensiva, per molte malattie croniche o patologie rare) per il quale l'impiego off-label di un farmaco potrebbe essere vantaggioso, il pediatra deve fare affidamento sulle migliori prove reperibili in letteratura, sul parere di esperti o su quanto codificato per l'adulto. È un passo, questo, che pur se compiuto nel migliore interesse del paziente, richiede l'attenta valutazione del rapporto rischi-benefici, l'ottenimento di un consenso realmente informato da parte dei genitori (e del minore stesso, se in grado di darlo) e, spesso, la necessità di produrre documentazione scientifica adeguata a supporto della propria decisione.

Dal punto di vista pratico, vale la pena sottolineare due aspetti cardine dell'uso off-label in pediatria: il primo riguarda il percorso prescrittivo e il secondo il tema della sicurezza per il paziente e quindi della responsabilità del pediatra.

Le implicazioni per la sicurezza del paziente e, di conseguenza, per il profilo di responsabilità del prescrittore appaiono del tutto evidenti e richiamano ancora una volta il pediatra all'inderogabile obbligo di agire con consapevolezza e prudenza, valutando il rapporto rischi-benefici al meglio delle conoscenze al momento disponibili.

Focus Farmacovigilanza

https://www.farmacovigilanza.eu/content/i-farmaci-label-pediatria-dalla-ricerca-ai-bambini-e-ritorno

In questo numero.


| | |
|---|---|
| Farmaci off-label in pediatria. | 1 |
| Revisione su esposizione paterna a valproato. | 2 |
| Simponi®: infortuni con la penna SmatJect. | 2 |
| Pralsetinib e tubercolosi extrapolmonare. | 2 |
| Iponatriemia da diuretici: differenze di genere. | 3 |
| Associazione salbutamolo/ipratropio in pediatria. | 3 |
| Domperidone come stimolante della lattazione. | 3 |
| Il Manifesto di Erice sugli integratori alimentari. | 4 |


I pazienti che sono in terapia con antibiotici fluorochinolonici a uso sistemico ed inalatorio devono essere informati sul rischio di gravi reazioni avverse a carico del sistema muscoloscheletrico e nervoso, che possono potenzialmente essere persistenti e gravi; devono altresì consultare un medico ai primi segni di queste reazioni gravi.

Particolare attenzione va prestata a pazienti anziani, ai soggetti trattati anche con corticosteroidi, con insufficienza renale o trapiantati.

Gli antibiotici fluorochinolonici devono essere prescritti solo nelle indicazioni approvate e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

*Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.*

# Revisione dei dati sull'esposizione paterna al valproato.

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta attualmente valutando i risultati di uno studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS), relativo al rischio di disordini del neurosviluppo (NDD) e di malformazioni congenite nei bambini i cui padri assumevano valproato nei tre mesi precedenti il concepimento.

Questo studio è stato richiesto a seguito della rivalutazione della sicurezza dell'uso di valproato nelle donne in età fertile e in gravidanza effettuata nel 2018 ed è stato condotto da un consorzio di aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti valproato, utilizzando dati provenienti da diversi database di registri in Norvegia, Svezia e Danimarca.

I risultati iniziali dello studio potrebbero indicare un aumento del rischio di NDD nei bambini nati da uomini che assumevano valproato nei tre mesi prima del concepimento.

L'analisi retrospettiva di questi registri ha confrontato bambini i cui padri erano stati trattati con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento con bambini i cui padri erano stati trattati con lamotrigina o levetiracetam.

Lo studio presenta alcune limitazioni che rendono difficoltosa l'interpretazione univoca dei risultati. Sono pertanto necessari ulteriori approfondimenti per valutare la robustezza di queste evidenze.

Per tale motivo, il PRAC ha richiesto al consorzio di aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti

valproato di fornire quanto prima informazioni aggiuntive e analisi supplementari dei dati, in maniera tale da garantire che lo studio sia attentamente esaminato e i risultati pienamente attendibili. L'esito di questa valutazione sarà comunicato ai pazienti e agli operatori sanitari non appena disponibile.

I pazienti di genere maschile in trattamento con valproato non devono interrompere l'assunzione del medicinale senza parlarne con il medico, poiché l'interruzione improvvisa espone i pazienti epilettici alla ricorrenza delle convulsioni e i pazienti con disturbo dell'umore a peggioramento clinico.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023-08-17_com-EMA_valproato_IT.pdf

# Simponi®: infortuni con la penna SmatJect.

Simponi® (golimumab) è disponibile come soluzione per la somministrazione sottocutanea con frequenza mensile; si trova in commercio sia la penna preriempita SmartJect sia la siringa preriempita di Simponi® (due dispositivi diversi per la somministrazione).

Sono stati segnalati infortuni accidentali da puntura d'ago, aghi piegati o curvati e mancata attivazione del dispositivo per la penna preriempita di Simponi® (SmartJect).

Le istruzioni per l'uso sono state, pertanto, aggiornate come segue:

- se rimosso, non reinserire il cappuccio nella penna preriempita, per evitare di piegare l'ago;
- utilizzare solo l'addome o la coscia come sito di iniezione;
- effettuare la somministrazione impiegando due mani (una mano per tenere la penna preriempita e l'altra mano per premere il pulsante blu ed effettuare l'iniezione);
- non pizzicare la pelle quando viene posizionata la penna preriempita e durante l'iniezione;
- premere il dispositivo contro la pelle fino a quando il manicotto di sicurezza verde non scivola completamente nella copertura trasparente PRIMA di premere il pulsante blu (solo la parte più ampia del manicotto di sicurezza verde rimane all'esterno della copertura trasparente).

Tutti i pazienti e i caregivers, inclusi quelli che sono stati precedentemente istruiti sull'uso della penna preriempita Smartject, devono essere aggiornati sull'utilizzo appropriato del dispositivo in conformità alle istruzioni per l'uso revisionate.

AIFA - Nota Informativa Importante:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.08.09_NII_Simponi-golimumab_IT.pdf .

*Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Fallo on-line sul portale AIFA.*

# Pralsetinib e rischio di tubercolosi extrapolmonare.

Gavreto® (pralsetinib) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene RET (REarranged during Transfection), non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

Un'indagine dei dati globali di sicurezza relativi a pralsetinib ha identificato 9 casi di tubercolosi in pazienti trattati, la maggior parte dei quali (7/9) è stata registrata in regioni dove la tubercolosi è endemica. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata tubercolosi extrapolmonare, come tubercolosi linfonodale, tubercolosi peritoneale o tubercolosi renale.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"); nei pazienti con tubercolosi attiva o latente, la terapia antimicobatterica standard deve essere avviata prima di iniziare il trattamento con Gavreto®.

La co-somministrazione di pralsetinib con forti induttori del CYP3A4 come rifabutina e rifampicina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di pralsetinib, diminuendo potenzialmente l'efficacia di pralsetinib.

La co-somministrazione di pralsetinib con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitata; se non può essere evitata, la dose di pralsetinib deve essere aumentata.

È in corso un aggiornamento delle informazioni sul prodotto per includere il rischio di tubercolosi e le relative raccomandazioni per l'analisi ed il trattamento.

Comunicazione EMA:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.16_NII_Gavreto_pralsetinib_IT.pdf .

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*

# Iponatriemia indotta da diuretici: differenze di genere.

I risultati di uno studio caso-controllo olandese indicano che le donne in terapia con farmaci diuretici sono più a rischio di ricovero ospedaliero dovuto a iponatriemia rispetto agli uomini.

Lo studio, che ha analizzato i dati di una coorte di utilizzatori di diuretici comprendente 524.683 donne e 362.252 uomini, ha indagato le potenziali differenze di genere nei ricoveri ospedalieri da iponatriemia indotta da questi farmaci.

Dall'analisi è emerso che le donne avevano un rischio quasi due volte maggiore rispetto agli uomini di ospedalizzazione associata a iponatriemia durante la terapia con diuretici - Odds Ratio (OR) 1,86, limiti di confidenza al 95% ($IC_{95\%}$) 1,64-2,11 - e l'aumento del rischio persisteva anche dopo l'aggiustamento per alcuni fattori confondenti quali l'età, la dose giornaliera di diuretici assunta, la durata d'uso, il numero di diuretici utilizzati e l'assunzione di altri farmaci potenzialmente in grado di causare iponatriemia - OR aggiustato ($OR_{agg}$) 2,65, $IC_{95\%}$ 2,31-3,04.

Il rischio durante l'utilizzo di diuretici tiazidici era più elevato per le donne rispetto agli uomini (OR 2,24, $IC_{95\%}$ 1,86-2,69). Dopo l'aggiustamento per le covariabili, le donne avevano ancora un rischio di ricovero da iponatriemia più elevato rispetto agli uomini ($OR_{agg}$ 3,06, $IC_{95\%}$ 2,51–3,73).

Le donne che utilizzavano diuretici dell'ansa avevano un rischio maggiore rispetto agli uomini (OR 1,51, $IC_{95\%}$ 1,26–1,82); la differenza di rischio è rimasta dopo l'aggiustamento per le covariabili ($OR_{agg}$ 2,30, $IC_{95\%}$ 1,86–2,83).

Nel caso degli antagonisti dell'aldosterone, il rischio per le donne non era diverso rispetto agli uomini (OR 1,20, $IC_{95\%}$ 0,94-1,53), ma l'aumento del rischio diventava statisticamente significativo rispetto agli uomini dopo l'aggiustamento per le covariabili ($OR_{agg}$ 2,45, $IC_{95\%}$ 1,81–3,32).

Se è noto che i diuretici possono causare gravi disturbi elettrolitici, non sono completamente chiari i meccanismi alla base di quanto osservato. È possibile che differenze di genere nei livelli ematici di vasopressina e nell'attività di recettori e trasportatori coinvolti nella regolazione dell'equilibrio idro-salino siano in grado di influenzare il rischio.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023;32:635–642.
DOI: 10.1002/pds.5592

Journal of Personalized Medicine *J. Pers. Med.* 2023, *13*, 833. https://doi.org/10.3390/jpm13050833 MDPI

Article

**Oral Corticosteroid Abuse and Self-Prescription in Italy: A Perspective from Community Pharmacists and Sales Reports before and during the COVID-19 Era**

Emanuele Nappi [1,4], Enrico Keber [2,7], Giovanni Paoletti [1,3,*], Marta Casini [3,4,1] on behalf of the SGCP Group, Carolina Carosio [5], Flora Romano [2], Nicolina Floris [2], Claudio Parmigiani [6], Carlo Salvioni [6], Luca Malvezzi [3,7,8], Francesca Puggioni [1], Giorgio Walter Canonica [1,5], Enrico Heffler [1,3,8] and Corrado Giua [2,8]

1 Personalized Medicine, Asthma and Allergy, IRCCS Humanitas Research Hospital, Via Manzoni 56, Rozzano, 20089 Milan, Italy; emanuele.nappi@humanitas.it (E.N.); francesca.puggioni@humanitas.it (F.P.); giorgio_walter.canonica@hunimed.eu (G.W.C.); enrico.heffler@hunimed.eu (E.H.)
2 Società Italiana Farmacia Clinica (SIFAC), Viale Regina Margherita 30, 09124 Cagliari, Italy; enrico.keber@gmail.com (E.K.); floranoma_93@libero.it (F.R.); ns.264@tiscali.it (N.F.); corrado.giua@gmail.com (C.G.)

La richiesta in farmacia di corticosteroidi sistemici in automedicazione è passata dal 34,8% al 43,9% durante la pandemia da Sars-CoV-2, con maggiori rischi di abuso ed effetti collaterali.

È quanto emerge da uno studio retrospettivo italiano che ha osservato l'aumento di desametasone (il corticosteroide sintetico indicato per il trattamento dei casi gravi di Covid), mentre prednisone e metilprednisolone sono rimasti pressoché stabili.

I corticosteroidi sono efficaci nel trattamento di numerose condizioni di salute, ma il loro uso potrebbe dare effetti collaterali significativi su vari sistemi (muscoloscheletrico, cardiovascolare, endocrinologico, oculare e neuropsichiatrico). Inoltre, cicli sistemici brevi (< 30 giorni) aumentano il rischio di gravi effetti avversi come sepsi, tromboembolia venosa e fratture.

# Associazione salbutamolo e ipratropio in pediatria.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) richiama l'attenzione su alcune importanti modifiche alle informazioni di prodotto dei medicinali contenenti la combinazione a dose fissa di salbutamolo e ipratropio bromuro (0,375% + 0,075%).

In esito ad una revisione dei dati di efficacia e sicurezza di tali prodotti medicinali, le indicazioni sono state ristrette al trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. Pertanto, l'uso dei prodotti medicinali a base di tale associazione è stato ristretto alla sola popolazione adulta (>18 anni di età). Non è quindi più indicato l'uso nei bambini e negli adolescenti.

La restrizione si è resa necessaria in quanto è stato osservato un aumento del numero di eventi indesiderati, spesso gravi, dovuti a errori terapeutici nell'uso del medicinale, soprattutto nella fascia pediatrica. Nelle attuali linee guida di pratica clinica non vi è alcuna raccomandazione relativamente all'utilizzo della combinazione fissa salbutamolo/ipratropio nell'asma bronchiale pediatrica. Il salbutamolo rientra tra i principi attivi utilizzati per un rapido sollievo dei sintomi asmatici (fase 1 del trattamento) mentre la somministrazione di ipratropio può essere presa in considerazione nel trattamento di gravi riacutizzazioni (fase 2 del trattamento) in associazione a agonisti ß2 ad un dosaggio da stabilire a seconda dell'età del bambino. In caso di necessità, i pazienti pediatrici potranno essere trattati con i due medicinali monocomponente disponibili, a base dei due principi attivi separati, in modo da permettere un aggiustamento del dosaggio in base alle necessità dei pazienti.

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

# Domperidone: uso off-label come stimolante della lattazione.

Domperidone è una sostanza appartenente alla famiglia degli antagonisti dei recettori della dopamina che agisce come stimolante della motilità gastrica. Dal 1980 questo farmaco è approvato per il sollievo di nausea e vomito, gonfiore allo stomaco e rigurgito gastrico.

La galattorrea (produzione di latte dalle ghiandole mammarie) è un effetto collaterale di domperidone che si spiega con la sua azione antagonista della dopamina, neurotrasmettitore che inibisce a livello ipofisario la secrezione di prolattina, un ormone scatenante la lattazione. Domperidone non è autorizzato come stimolante della lattazione.

La revisione delle informazioni disponibili su domperidone, da parte di Health Canada, ha rilevato un'associazione tra la brusca interruzione o la riduzione graduale del domperidone, usato off-label per la stimolazione della lattazione, e alcuni sintomi psichiatrici di astinenza, inclusi, ma non limitati a, depressione, ansia e insonnia.

La maggior parte delle pazienti assumeva dosi giornaliere di domperidone superiori a 30 mg, e tutte per più di 4 settimane prima della sospensione della terapia. In alcuni casi segnalati, regimi di riduzione graduale individualizzati, più lenti, hanno aiutato a gestire i sintomi di astinenza. Gli eventi di astinenza psichiatrica erano per lo più refrattari ai farmaci comunemente prescritti per trattare la depressione e l'ansia.

Health Canada ricorda che la dose massima giornaliera raccomandata per le indicazioni autorizzate di domperidone è 30 mg; il farmaco deve essere utilizzato alla dose più bassa possibile per il minor tempo necessario.

Health Canada – Health Product InfoWatch. 2023; August: 3.

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*

# Sorveglianza degli integratori alimentari: il Manifesto di Erice.

Gli integratori alimentari sono ampiamente utilizzati in Europa con l'obiettivo di mantenere o di migliorare il benessere. Le loro vendite sono in rapido aumento in tutti i paesi europei.

Un'indagine recente ha analizzato le modalità e le ragioni per le quali i consumatori europei utilizzano gli integratori alimentari. Sono stati intervistati più di 13.200 adulti in 14 paesi dell'Unione Europea (UE). L'88% dei rispondenti ha affermato di aver utilizzato gli integratori alimentari in un certo periodo della vita, il 93% dei quali nei 12 mesi precedenti.

In Europa, gli integratori alimentari sono soggetti al Regolamento Generale sulla Legislazione Alimentare (General Food Regulation, Regolamento CE n. 178/2002). È importante sottolineare che gli integratori contengono sostanze nutritive - per esempio sali minerali e vitamine - o di altro tipo, come estratti di erbe. Non sono medicinali e il loro uso non è destinato al trattamento o alla prevenzione di malattie grazie a un effetto farmacologico, ma la finalità è quella di sostenere specifiche funzioni, per una supposta azione fisiologica favorevole.

Gli integratori alimentari spesso contengono molti ingredienti e a volte anche sostanze con una potenziale attività farmacologica; per esempio, piante (botanicals), che possono causare effetti imprevedibili e indesiderati. Qualsiasi utilizzatore può incorrere in questi rischi, anche se alcune popolazioni particolari come i bambini, gli anziani, le persone con malattie croniche, le donne in gravidanza o in allattamento sono più esposte alle reazioni avverse. Alcuni rischi possono essere collegati a una contaminazione accidentale, a uno scambio accidentale di piante, a un'adulterazione intenzionale con farmaci, a un uso improprio o a una interazione con farmaci o altri integratori alimentari.

Poiché questi prodotti sono percepiti come "naturali" e sicuri da parte dei consumatori e degli operatori sanitari, c'è una sottovalutazione dei loro potenziali rischi. Invece, gli operatori sanitari e i consumatori andrebbero fortemente incoraggiati a segnalare eventuali eventi avversi. In quest'ottica, gli operatori sanitari dovrebbero sempre

indagare l'eventuale uso di integratori alimentari da parte dei loro pazienti e, d'altro canto, i consumatori dovrebbero essere informati sull'importanza degli aspetti di sicurezza ogni volta che acquistano questi prodotti, in modo che essi stessi possano svolgere un ruolo attivo nella segnalazione.

Vi è un urgente bisogno di sviluppare sistemi di vigilanza dedicati, coordinati e centralizzati in tutta l'Europa con l'obiettivo di allargare la rete per la condivisione delle informazioni e per la rapida identificazione dei problemi di sicurezza.

In una prospettiva di salute pubblica, è necessario aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei consumatori sui rischi potenziali associati agli integratori alimentari. Viene sostenuta la realizzazione di programmi educativi e di comunicazione efficaci, personalizzati e indipendenti, che coinvolgano il mondo accademico, le società scientifiche, gli enti regolatori e i consumatori. Questo sforzo collettivo è volto a promuovere, finalmente, un uso sicuro (più sicuro) degli integratori alimentari in Europa.

Menniti-Ippolito F. et al. Erice Manifesto 2022: On the Surveillance of Potential Harms Caused by Food Supplements in Europe. Drug Saf 46, 435–437 (2023).

ASL VC
S.S.S. Risk Management
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:
+39 0161 593120
Fax:
+39 0161 593501

Posta elettronica:
farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:
dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione e per scaricare i modelli, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

https://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza

Per inviare on-line una segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaco o a vaccino:

https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/

*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- *tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;*
- *tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;*
- *tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;*
- *errori terapeutici e near misses.*

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*