



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 218
20 luglio 2020
Anno XX

IN QUESTO NUMERO:

1. REMDEVISIR APPROVATO dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI nel TRATTAMENTO dell'INFEZIONE da COVID-19
2. IPERTENSIONE ASSOCIATA all'USO di FARMACI INIBITORI della RICAPTAZIONE di SEROTONINA: l'ANALISI di DUE BANCHE DATI di FARMACOVIGILANZA
3. UTILIZZO APPROPRIATO dei FARMACI EQUIVALENTI ed ORIGINATORI in EPILESSIA: l'AGGIORNAMENTO della LEGA ITALIANA contro l'EPILESSIA

1. REMDEVISIR APPROVATO dall'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI nel TRATTAMENTO dell'INFEZIONE da COVID-19

Il 6 luglio 2020 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato l'immissione in commercio di **remdevisir** (Veklury®, Gilead Sciences Ireland) "indicato per il trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare". Come spiegato nel comunicato, (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury/#authorisation-details-section>) il farmaco è stato autorizzato in modalità "subordinata a condizioni", una procedura che "consente l'accesso accelerato a farmaci che rispondono ad una esigenza medica insoddisfatta in condizioni di emergenza, anche sulla base di dati non completi rispetto a quanto normalmente previsto". Remdevisir, appartenente alla categoria degli antivirali ad azione diretta, è il primo medicinale autorizzato per COVID-19 nell'Unione Europea. Tale autorizzazione è basata sui risultati dello studio NIAID-ACTT-1, supportato dall'Istituto nazionale di allergie e malattie infettive statunitense. L'efficacia di un ciclo di 10 giorni di remdevisir è stata valutata contro placebo su oltre 1000 pazienti ospedalizzati per COVID-19. Come principale variabile di esito è stato considerato il tempo di recupero dei pazienti (definito come cessato ricovero ospedaliero e/o cessato bisogno di ossigeno al domicilio, oppure ospedalizzazione senza necessità di ossigenoterapia supplementare e senza assistenza medica continua). Nel complesso il tempo di recupero è stato di circa 11 giorni nei pazienti trattati con remdevisir vs 15 giorni nel gruppo trattato con placebo. Questo effetto è risultato più evidente nei pazienti gravi (circa il 90% dei pazienti studiati): 12 giorni con remdevisir vs 18 con placebo. Al contrario nei pazienti con malattia lieve-moderata non è stata registrata nessuna differenza del tempo di recupero (5 giorni per entrambi i trattamenti). EMA specifica che è in corso la raccolta dei dati sulla percentuale dei pazienti deceduti fino a 28 giorni dall'inizio del trattamento. Nell'insieme l'Agenzia ha ritenuto positivo il rapporto rischio/beneficio nei pazienti gravi, che

richiedono ossigeno supplementare. Il farmaco viene somministrato per infusione endovenosa, per uso esclusivo in strutture sanitarie. La funzionalità di fegato e reni deve essere attentamente monitorata. **Per saperne di più:**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf

A cura di **Manuela Contin**

2. IPERTENSIONE ASSOCIATA all'USO di FARMACI INIBITORI della RICAPTAZIONE di SEROTONINA: l'ANALISI di DUE BANCHE DATI di FARMACOVIGILANZA

La possibile associazione fra ipertensione ed utilizzo di farmaci antidepressivi inibitori della ricaptazione di serotonina (SSRI) è un tema controverso e poco trattato in letteratura. Alcuni ricercatori francesi hanno preso in esame di recente le segnalazioni di ipertensione associate a sei SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) attingendo da due banche dati di farmacovigilanza (*Fund Clin Pharmacol* 2019;33:296-302): Vigibase®, il database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che dal 1968 ha raccolto più di 18 milioni di segnalazioni di reazioni avverse inviate dai sistemi di farmacovigilanza di 130 paesi di tutto il mondo (vedi n° 213 di **neuro...Pillole**); FPVDB, il database francese di farmacovigilanza che dal 1985 registra le segnalazioni spontanee di reazioni avverse. La relazione fra SSRI e ipertensione è stata valutata: a) da Vigibase® calcolando il Reporting Odd Ratio (ROR) secondo un disegno caso/controllo; da FPVDB secondo un'analisi descrittiva. In Vigibase® sono state identificate 14.824 segnalazioni di reazioni avverse associate ai sopracitati SSRI, il 2,5% delle quali relativo ad ipertensione. Le segnalazioni di ipertensione riguardavano in maggioranza donne (69%), con un'età media di 54 anni. L'associazione più frequente è risultata quella con sertralina (26%), seguita da fluoxetina (21%), paroxetina (18%), citalopram (17%), escitalopram (15%) e fluvoxamina (1,6%). Un valore significativo di ROR è stato rintracciato per tutti e sei i farmaci (range 1,16-1,92). In FPVDB, relativamente al periodo 1 gennaio 1985 - 1 gennaio 2018, sono state rintracciate 24 segnalazioni di ipertensione

associate agli SSRI esaminati, con un punteggio di causalità da “plausibile” a “probabile”: paroxetina (n=9), sertralina (n=3), fluoxetina (n=6), citalopram (n=6). In tutti i casi l’ipertensione si associava a dosaggi standard di SSRI, con un tempo mediano d’insorgenza di 6 giorni dall’inizio del trattamento (range 1-35 giorni). Anche in questi casi le donne sono risultate maggiormente interessate (67%), ad un’età media di 58 anni. Dieci soggetti (42%) avevano una storia di ipertensione. Gli autori sottolineano che questi dati, ricavati dalla vita reale dei pazienti, mostrano un segnale significativo di farmacovigilanza fra uso di SSRI e lo sviluppo o peggioramento di ipertensione e suggeriscono un effetto di classe. Fra i meccanismi sottesi, gli SSRI, bloccando la ricaptazione neuronale di serotonina ne aumentano le concentrazioni extracellulari. Studi *in vivo* ed *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni extracellulari di serotonina possono indurre vasocostrizione arteriosa (*Pediatr Res* 2002;51:433-42) e modulano l’uptake di serotonina nelle piastrine (*Psychosomatics* 1996;37:12-6). Inoltre gli SSRI potrebbero inibire la sintesi di ossido nitrico, un vasodilatatore fisiologico che esercita un ruolo importante nella regolazione del tono e della reattività vascolare (*Psychopharmacol Bull* 1996;32:653-8).

A cura di Manuela Contin

3. UTILIZZO APPROPRIATO dei FARMACI EQUIVALENTI ed ORIGINATORI in EPILESSIA: L'AGGIORNAMENTO della LEGA ITALIANA contro l'EPILESSIA

A distanza di 14 anni dalla precedente edizione la Lega Italiana contro l’Epilessia (LICE) ha condotto una nuova revisione delle evidenze disponibili sui potenziali vantaggi e svantaggi inerenti l’utilizzo dei farmaci equivalenti in epilessia (https://lice.it/pdf/Documento_farmaci_equivalenti_3.3.2020.pdf). Come evidenziato nel documento, l’uso dei farmaci equivalenti è sempre più diffuso nella pratica clinica: secondo l’ultimo rapporto dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) le formulazioni generiche hanno rappresentato nel 2017 circa il 28% dei consumi nazionali. Dall’esame dei dati disponibili la LICE ha concluso che nei paesi degli Stati Uniti d’America e dell’Unione Europea dove sono in vigore normative e controlli rigorosi i prodotti equivalenti non devono essere considerati inferiori ai rispettivi originatori in termini di efficacia e sicurezza nel trattamento delle epilessie. Vengono ricordati in particolare i vantaggi offerti dai medicinali equivalenti per quanto riguarda i costi, consentendo una migliore distribuzione delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale. La LICE conferma sostanzialmente ed integra le raccomandazioni già fornite nel 2006, ponendo maggiore attenzione all’importanza di una esauriente informazione al paziente nel momento in cui viene effettuata la sostituzione fra farmaco di marca ed equivalente o viceversa. Alcuni studi hanno peraltro dimostrato più in generale come il diverso aspetto della formulazione farmaceutica di per sé (confezionamento, colore, forma della compressa o della capsula) (*JAMA Intern Med* 2013;173:202-8), o quanto viene illustrato dal medico prescrittore sulle caratteristiche del

medicinale (*Epilepsy Curr* 2016;16:209-11; *Neurology* 2015;84:794-802) possano condizionare l’aderenza alle terapie ed in alcuni casi anche le aspettative di cura e la risposta terapeutica (vedi n° 159 di **neuro...Pillole**). Le Raccomandazioni articolate in 9 punti elaborate dal gruppo di studio *ad hoc* della LICE sono riprese per sommi capi qui di seguito:

1. Al momento di iniziare una terapia informare il paziente dell’eventuale presenza di prodotti equivalenti.
2. In caso di prescrizione di un prodotto equivalente informare dettagliatamente il paziente sulle caratteristiche di tali prodotti e la rigidità della normativa che ne regola la commercializzazione, al fine di migliorare la *compliance*.
3. Informare adeguatamente il paziente qualora la sostituzione con la formulazione equivalente si associ a modifiche della confezione, e/o della forma, colore della specialità medicinale.
4. Nei pazienti in trattamento con un prodotto originatore e che presentano un controllo incompleto delle crisi è fattibile, previa discussione con il paziente, la sostituzione con un prodotto equivalente.
5. Nei pazienti in remissione clinica è preferibile evitare la sostituzione del farmaco originatore con l’equivalente, e viceversa, riportandone la motivazione nella prescrizione.
6. Nei pazienti in terapia con un prodotto equivalente è preferibile evitare la sostituzione con un equivalente di altro produttore, indicando nella prescrizione l’equivalente prescelto e motivandone la non sostituibilità.
7. Nella sostituzione da originatore ad equivalente e viceversa, o fra equivalente ed equivalente può essere utile il monitoraggio terapeutico del farmaco.
8. Evitare la sostituzione di formulazioni a rilascio modificato con formulazioni a rilascio immediato.
9. In casi molto particolari la sostituzione di un farmaco originatore con un equivalente può essere non indicata per motivazioni specifiche, che devono essere riportate espressamente nella prescrizione, con l’indicazione di non sostituibilità.

A cura di Manuela Contin

Arrivederci a settembre!

neuro...Pillole

Periodico mensile d’informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna c/o Ospedale Bellaria – Via Altura 3 - 40139 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva
Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna
Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it
<https://dibinem.unibo.it/it/dipartimento>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06