

Gentile Dottore,

il Bollettino di Farmacovigilanza che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti novità sulla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica.

Le ricordiamo, a tal proposito, che la sorveglianza post-marketing rimane fondamentale per una definizione completa del rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali.

La normativa di Farmacovigilanza, prevede l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di tutte (gravi, non gravi, attese e inattese) le sospette reazioni avverse (ADR), intese come effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale, indipendentemente dal tipo di uso dello stesso, e incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nelle definizioni di ADR rientrano, infine, anche i casi di mancata efficacia del farmaco somministrato.

La segnalazione può essere effettuata direttamente on-line sul sito AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse> (scelta preferenziale) o in alternativa in modalità cartacea compilando la scheda di segnalazione da inviare al seguente indirizzo email farmacovigilanza@policlinico.unict.it

In questo numero...

- *The Effect of Metformin on Chemotherapy-Induced Toxicities in Non-diabetic Breast Cancer Patients: A Randomised Controlled Study*..... 2
- *Cardiovascular Toxicities Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database (VigiBase)*..... 3
- *Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review*..... 4
- *Adverse drugs reactions to paracetamol and ibuprofen in children: a 5-year report from a pediatric poison control center in Italy*..... 5
- *Topical Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a safety network meta-analysis*.....6
- *Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database*.....7

Questo numero è stato elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Prof. Filippo Drago (Direttore)

Lucia Gozzo (Dirigente Medico)

Laura Longo (Dirigente Farmacista)

Daniela C. Vitale (Dirigente Farmacista)

Serena Brancati (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Rosy Ruscica (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)



The Effect of Metformin on Chemotherapy-Induced Toxicities in Non-diabetic Breast Cancer Patients: A Randomised Controlled Study

Serageldin MA, Kassem AB, El-Kerm Y, Helmy MW, El-Mas MM, El-Bassiouny NA

Drug Saf. 2023 May 2

I pazienti con carcinoma mammario trattati con doxorubicina-ciclofosfamide più paclitaxel (AC-T) sono spesso esposti a gravi effetti avversi per i quali non sono disponibili terapie efficaci. Al fine di valutare se la metformina, un farmaco antidiabetico con effetti pleiotropici, sia in grado di contrastare la tossicità associata al trattamento AC-T, è stato condotto uno studio controllato nel quale 70 pazienti non diabetici con carcinoma mammario sono stati randomizzati a ricevere AC-T (doxorubicina 60 mg/m² + ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 giorni per 4 cicli, seguiti da paclitaxel 80 mg/m² settimanalmente per 12 cicli) [braccio di controllo] o AC-T più metformina (1.700 mg/die) [braccio sperimentale].

I pazienti sono stati valutati regolarmente dopo ogni ciclo di trattamento per registrare l'incidenza e la gravità degli eventi avversi sulla base del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), versione 5.0. Inoltre, sono state eseguite un'ecocardiografia ed un'ecografia al basale e dopo la fine della terapia neoadiuvante.

L'aggiunta di metformina al trattamento AC-T ha comportato un'incidenza ed una gravità significativamente inferiori di neuropatia periferica, mucosite orale ed affaticamento rispetto al braccio di controllo ($p < 0.05$). Inoltre, in questi pazienti è stata osservata una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF%) da una media di $66,69 \pm 4,57$ a $62,2 \pm 5,22\%$ ($p = 0.0004$), mentre nel braccio sperimentale la funzione cardiaca è stata sostanzialmente preservata (da $64,87 \pm 4,84$ a $65,94 \pm 3,44 \%$, $p = 0.2667$). In aggiunta, l'incidenza di steatosi epatica è risultata significativamente inferiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (8.33% vs 51.85%, $p = 0.001$). Per contro, i disturbi ematologici causati dal trattamento AC-T non sono stati influenzati dalla somministrazione concomitante di metformina ($p > 0.05$).

Alla luce di questi risultati, la metformina potrebbe rappresentare un'opportunità terapeutica per il controllo della tossicità associata alla chemioterapia neoadiuvante in pazienti non diabetici con carcinoma mammario.

Cardiovascular Toxicities Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database (VigiBase)
Niimura T, Miyata K, Hamano H, Nounin Y, Unten H, Yoshino M, Mitsuboshi S, Aizawa F, Yagi K, Koyama T, Goda M, Kanda Y, Izawa-Ishizawa Y, Zamami Y, Ishizawa K.

Drug Saf. 2023 Apr 27

Recentemente sono stati segnalati casi di tossicità cardiovascolare, tra cui pericardite, causata da inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Tuttavia, risulta poco chiaro se questi eventi avversi siano comuni a tutti i farmaci della classe. Al fine di chiarire il profilo di tossicità cardiovascolare degli inibitori di ALK, sono stati analizzati i dati provenienti da VigiBase, il database del WHO delle segnalazioni spontanee di eventi avversi, fino al Dicembre 2021. Per valutare l'associazione tra i medicinali (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib e lorlatinib) e 21 eventi avversi cardiovascolari è stato calcolato il Reporting Odds Ratio (ROR) ed è stato analizzato il tempo di insorgenza della pericardite dall'inizio del trattamento.

Su un totale di 27.994.584 di segnalazioni, 19.911 riguardavano il trattamento con inibitori di ALK. Per quanto riguarda le 21 tossicità cardiovascolari analizzate, sono stati rilevati segnali con tutti e cinque gli inibitori solo per la pericardite [crizotinib: ROR 4,7, 95% CI 3,63-6,15; ceritinib: ROR 12,9, 95% CI 9,37-17,79; alectinib: ROR 4,8, IC 95% 3,15-7,42; brigatinib: ROR 3,5, IC 95% 1,33-9,46; lorlatinib: ROR 6,4, IC 95% 3,60-11,22]. Per la torsione di punta/prolungamento dell'intervallo QT sono stati rilevati segnali con crizotinib (ROR 5,0; 95% CI 3,72-6,77) e ceritinib (ROR 4,2; 95% CI 2,17-8,05), per l'ipertensione sono stati identificati segnali solo con brigatinib (ROR 3,9; 95% CI 2,88-5,20) e per l'insufficienza cardiaca sono stati rilevati segnali con alectinib (ROR 2,2; 95% CI 1,60-2,90), crizotinib (ROR 2,1; 95% CI 1,72-2,48) e lorlatinib (ROR 2,0; 95% CI 1,27-3,23).

L'analisi del tempo di insorgenza dalla somministrazione del farmaco alla segnalazione di evento avverso ha evidenziato per la pericardite tempistiche variabili da 52,5 giorni per alectinib a 166,5 giorni per crizotinib.

La valutazione sistematica degli eventi avversi associati agli inibitori di ALK ha pertanto rilevato differenze nei profili di cardiotossicità tra i vari farmaci. La comprensione di queste differenze potrà contribuire ad una terapia farmacologica più sicura, specialmente nel passaggio da un inibitore di ALK ad un altro.

Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review

Ruiz M, Cocores A, Tosti A, Goadsby PJ, Monteith TS.

Cephalalgia. 2023 Feb

L'alopecia è stata associata nell'esperienza post-marketing al trattamento con erenumab, anticorpo monoclonale umano che lega il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), sebbene nessun caso fosse stato descritto in precedenza.

In questo studio sono riportati i casi di due pazienti che hanno manifestato una temporanea perdita di capelli ed è stata effettuata una revisione dell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS).

Il primo paziente ha manifestato alopecia entro tre mesi dall'inizio del trattamento con erenumab e l'evento non è migliorato durante il trattamento né a seguito del passaggio a fremanezumab.

Il secondo paziente analizzato ha riportato alopecia entro due settimane dall'inizio della somministrazione con erenumab. La perdita di capelli è proseguita anche a seguito del passaggio a galcanezumab e si è risolta dopo sei settimane dall'interruzione del trattamento. Dopo alcuni mesi, la perdita di capelli si è ripresentata entro un mese dall'avvio della terapia con fremanezumab.

L'analisi del FAERS al 18 Agosto 2022 ha evidenziato come l'alopecia sia stata segnalata maggiormente con erenumab (1.158 segnalazioni), seguito da galcanezumab (554 segnalazioni), fremanezumab (175 segnalazioni), eptinezumab (23 segnalazioni), rimegepant (26 segnalazioni), ubrogepant (4 segnalazioni) e atogepant (3 segnalazioni).

La maggior parte degli eventi segnalati hanno riguardato donne e sono non gravi.

Tra i potenziali meccanismi è ipotizzabile un ruolo delle alterazioni nella circolazione microvascolare.

Adverse drugs reactions to paracetamol and ibuprofen in children: a 5-year report from a pediatric poison control center in Italy

Marano M, Roversi M, Severini F, Memoli C, Musolino A, Pisani M, Cecchetti C, Villani A.

Ital J Pediatr. 2023 Feb 14

Al fine di valutare l'incidenza di reazioni avverse associate all'utilizzo di ibuprofene e paracetamolo nei bambini, sono stati analizzati retrospettivamente tutti i pazienti che hanno preso contatto con il centro antiveleni dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (PPCC) di Roma nel periodo 01 Gennaio 2018 - 30 Settembre 2022 a causa dell'assunzione errata, accidentale o intenzionale, di dosi inappropriate dei suddetti farmaci. I pazienti sono stati confrontati sulla base dell'assunzione di uno o di entrambi i farmaci ed è stata riportata la distribuzione trimestrale dei casi durante il periodo di studio.

Complessivamente, 351 pazienti hanno fatto accesso al PPCC durante il periodo di riferimento. I pazienti avevano un'età media di tre anni e la maggior parte (57,8%) era di sesso femminile. Il motivo più comune per l'assunzione orale inappropriata di paracetamolo o ibuprofene è stato un uso errato o un'assunzione accidentale (78,6%), con un quinto dei pazienti (21,1%) che aveva assunto il farmaco con intento suicidario. Secondo la valutazione del centro, la maggior parte dei pazienti non era intossicata (70,4%). Il ricovero si è reso necessario nel 30,5% dei casi e reazioni avverse sono state riportate nel 10,5% (in particolare nausea e vomito), con un'incidenza simile nei pazienti che avevano assunto paracetamolo o ibuprofene. La frequenza di intossicazione moderata è risultata superiore nei pazienti che avevano assunto paracetamolo rispetto ad ibuprofene ($p = 0,001$). Anche la probabilità di intossicazione è risultata più alta nella coorte di pazienti trattati con paracetamolo. Un picco di casi è stato registrato alla fine del 2021.

In conclusione, l'analisi dell'esposizione ai due farmaci più comunemente utilizzati in età pediatrica, paracetamolo ed ibuprofene, ha evidenziato come essi, sebbene relativamente "sicuri", possano essere associati ad intossicazioni e reazioni avverse quando somministrati in maniera inappropriata.

Topical Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a safety network meta-analysis

Alves, C., Penedones, A., Mendes, D. et al.

Int J Clin Pharm (2023).

Gli inibitori della Janus Chinasi (JAK) topici sono in fase di sviluppo per il trattamento della dermatite atopica da lieve a moderata. Tuttavia, dati comparativi relativi ai loro profili di sicurezza sono attualmente limitati.

Questo studio di metanalisi è stato condotto allo scopo di comparare la sicurezza degli inibitori topici della JAK in pazienti con dermatite atopica. A tal fine, sono stati ricercati su Medline, EMBASE e clinicaltrials.gov studi clinici di fase II e III che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza degli inibitori topici della JAK (delgocitinib, tofacitinib, ruxolitinib) nella dermatite atopica. Gli outcome presi in considerazione sono stati i seguenti: eventi avversi di qualunque tipo, eventi avversi gravi, eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, infezioni, reazioni al sito di applicazione.

Complessivamente sono stati inclusi 10 studi clinici. Il tofacitinib è risultato associato ad un ridotto rischio di qualunque evento avverso rispetto al ruxolitinib [Odds Ratio: 0,18; intervallo di credibilità al 95%: 0,03-0,92]. L'analisi degli altri outcome non ha rivelato altre differenze statisticamente significative tra gli inibitori topici della JAK.

Tali risultati devono comunque essere interpretati con cautela in considerazione della scarsità di dati disponibili e dell'eterogeneità degli studi inclusi nell'analisi. Difatti, sebbene il tofacitinib sembri presentare un rischio ridotto di eventi avversi rispetto al ruxolitinib, non è stato possibile evidenziare differenze clinicamente significative tra i profili di sicurezza degli attuali inibitori topici della JAK. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi per confermare il profilo di sicurezza di questi medicinali.

Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database

Li D, Gou J, Zhu J, Zhang T, Liu F, Zhang D, Dai L, Li W, Liu Q, Qin C, Du Q, Liu S.

Front. Pharmacol. 2023 Apr 4

Al fine di ottenere una panoramica completa dei farmaci in grado di provocare reazioni avverse cutanee gravi (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) per ottimizzare la gestione clinica dei pazienti, è stata effettuata un'analisi delle segnalazioni inserite nell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS) tra il 1° Gennaio 2004 ed il 31 Dicembre 2021 ed è stata stilata una lista dei farmaci potenzialmente associati a grave tossicità cutanea. Sulla base di questa lista, è stata condotta un'analisi di disproporzionalità su differenti farmaci e classi di farmaci.

Un totale di 77.789 segnalazioni presenti nel FAERS riportavano SCAR. La lamotrigina è risultata il farmaco maggiormente segnalato (6,2%), seguita dal paracetamolo (5,8%) e dall'allopurinolo (5,8%), mentre gli antibiotici sono stati la classe di farmaci più segnalata (20,6%) seguita dagli antiepilettici (16,7%) e dagli antitumorali (11,3%). Complessivamente, 1.219 farmaci, la maggior parte dei quali appartenenti alla classe degli antitumorali, sono stati riportati come farmaci sospetti. Nell'analisi di disproporzionalità, 776 farmaci hanno mostrato almeno un segnale di farmacovigilanza positivo. I farmaci con i segnali più forti sono risultati la lamotrigina, il paracetamolo, la furosemide ed il sulfametossazolo/trimetoprim.

In conclusione, il presente studio ha fornito una panoramica di real-world sulle reazioni avverse cutanee gravi associate a farmaci. L'analisi di disproporzionalità condotta ha consentito di caratterizzare il rischio di SCAR associato a differenti farmaci, contribuendo potenzialmente ad ottimizzare la gestione dei pazienti.