

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...

- *Maternal use of acetaminophen during pregnancy and neurobehavioral problems in offspring at 3 years: A prospective cohort study.* 2
- *Reported Pericardial Toxicities Associated with Acute Myelogenous Leukemia Treatments: A Pharmacovigilance Analysis of the FDA Adverse Reporting Database.* 3
- *Cardiovascular Adverse Events Associated with Monoclonal Antibody Products in Patients with COVID-19* 5
- *Association of suicidal ideation and depression with the use of proton pump inhibitors in adults: a cross-sectional study.* 6
- *Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database.* 8

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)



Maternal use of acetaminophen during pregnancy and neurobehavioral problems in offspring at 3 years: A prospective cohort study

Kristin K Sznajder, Douglas M Teti, Kristen H Kjerulff.

PLoS One. 2022 Sep 28

Il paracetamolo è uno dei farmaci più utilizzati durante la gravidanza a livello globale. Studi recenti hanno riportato una possibile associazione tra l'esposizione prenatale al paracetamolo e lo sviluppo di problemi neuro-comportamentali nei bambini, inclusi deficit dell'attenzione ed iperattività. Studi su scala ridotta hanno valutato questa possibile associazione in bambini in età prescolare o l'impatto dei potenziali effetti confondenti dello stress prenatale.

L'obiettivo del presente studio è stato, pertanto, quello di esaminare l'associazione tra l'esposizione prenatale al paracetamolo ed i problemi neuro-comportamentali all'età di tre anni, con un focus sui potenziali effetti confondenti dello stress prenatale. A tale scopo, sono stati utilizzati i dati provenienti da uno studio di coorte prospettico condotto in Pennsylvania (USA), il First Baby Study, che ha incluso 2.423 coppie madre-figlio. Le donne incluse avevano riferito l'utilizzo di medicinali ed erano state sottoposte ad una valutazione dello stress prenatale durante il loro terzo trimestre di gravidanza. I problemi comportamentali dei bambini erano stati valutati all'età di tre anni utilizzando i punteggi della 7 syndrome scale della Child Behavior Checklist (CBCL) per la fascia di età 1 ½ - 5 anni.

Complessivamente, 1.011 donne (41,7% del campione) hanno riferito l'utilizzo di paracetamolo durante la gravidanza. I bambini che erano stati esposti al paracetamolo durante la gravidanza hanno avuto punteggi significativamente più alti in tre delle sette scale sindromiche della CBCL: ritiro, problemi del sonno e problemi dell'attenzione. I punteggi in tutte e sette le scale della CBCL sono stati associati significativamente con lo stress prenatale. Dopo aggiustamento per lo stress prenatale ed altri fattori confondenti, i punteggi nelle seguenti due scale sindromiche sono rimasti significativamente più alti nei bambini esposti al paracetamolo: problemi del sonno (aOR = 1.23; 95% CI = 1.01-1.51) e problemi dell'attenzione (aOR = 1.21; 95% CI = 1.01-1.45).

Questi risultati supportano l'associazione tra l'esposizione prenatale al paracetamolo ed i problemi dell'attenzione nella prole riportata in studi precedenti e mostrano una possibile correlazione anche con i problemi del sonno all'età di tre anni. Considerando l'ampio utilizzo di paracetamolo durante la gravidanza, questi risultati sono di interesse per la salute pubblica e suggeriscono cautela nell'utilizzo di medicinali contenenti paracetamolo durante la gestazione.

Reported Pericardial Toxicities Associated with Acute Myelogenous Leukemia Treatments: A Pharmacovigilance Analysis of the FDA Adverse Reporting Database

Scott E Janus, Andrew C Heisler, Mustafa Al Jammal, Nicole Chahine, Tarek Chami, Jamal Hajjari, Haytham Mously, Anshul Badhwar, Shilpkumar Arora, Taha Al-Juhaishi, Sadeer G Al-Kindi, Brian D Hoit.

Curr Probl Cardiol. 2022 Nov

La Leucemia Mieloide Acuta (LMA) rappresenta una delle più comuni forme di leucemia negli adulti ed è associata ad una significativa morbilità e mortalità. Accanto ai trattamenti tradizionali della LMA a base di citarabina, si sono sviluppate nuove alternative terapeutiche (citarabina liposomiale, fludarabina, cladribina, azacitidina, decitabina) ed agenti mirati (midostaurina, gilteritinib, enasidenib, ivosidenib, gemtuzumab ozogamicin e venetoclax). Molteplici eventi avversi cardiovascolari, in particolare tossicità pericardica, sono stati osservati in studi di piccole dimensioni; tuttavia, al momento, non si sa molto sulla tossicità pericardica comparativa dei regimi terapeutici più recenti. A causa della scarsità di dati a disposizione, sono stati valutati gli eventi pericardici riportati e la mortalità associata con i trattamenti per la LMA. Utilizzando il Food and Drug Administration (FDA) Adverse Events Reporting System (FAERS), sono stati identificati tutti gli eventi avversi associati ai trattamenti per la LMA approvati da FDA tra il 2002 ed il 2022. Gli eventi pericardici sono stati definiti come pericardite, versamento e tamponamento pericardico. Dall'analisi sono stati esclusi gli individui di età inferiore a 18 anni. Per identificare i fattori associati con gli eventi pericardici è stata utilizzata la regressione logistica. Dei 94.262 eventi avversi complessivi riportati, 675 erano eventi pericardici (243 pericarditi e 479 tamponamenti pericardici). Gli eventi pericardici sono stati riscontrati meno frequentemente con cladribina (0.3%, $P < 0.001$), fludarabina (0.4%, $P < 0.001$), venetoclax (0.3%, $P < 0.001$), enasidenib (0.3%, $P \text{ value} < 0.001$) e ivosidenib (0.3%, $P < 0.001$) rispetto a citarabina (0.9%). Gli eventi di tamponamento pericardico si sono verificati con minore frequenza con cladribina (0.1%, $P < 0.001$), fludarabina (0.4%, $P = 0.001$), enasidenib (0.1%, $P = 0.006$), ivosidenib (0.1%, $P = 0.01$) e venetoclax (0.1%, $P < 0.001$) rispetto a citarabina (0.7%).

Dopo aggiustamento per età e sesso, la cladribina (reporting odds ratio [ROR] 0.35 [95% CI 0.18-0.68], $P = 0.008$), la fludarabina (ROR 0.65 [0.45-0.92], $P = 0.03$) ed il venetoclax (ROR 0.57 [0.41-0.79], $P < 0.001$) sono rimasti associati ad una incidenza significativamente inferiore di eventi pericardici.

Sebbene la citarabina sia stato il farmaco routinariamente utilizzato e/o il farmaco di scelta per la chemioterapia di induzione della LMA, le alternative quali la cladribina potrebbero avere un miglior profilo di sicurezza in termini di tossicità pericardica. Studi futuri sono comunque necessari per investigare ulteriormente il profilo di sicurezza cardiovascolare della terapia di induzione della LMA.

Cardiovascular Adverse Events Associated with Monoclonal Antibody Products in Patients with COVID-19

Jingrui Zou, Fuyuan Jing

Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 26

Il profilo di sicurezza cardiovascolare degli anticorpi monoclonali che hanno ricevuto l'Emergency Use Authorization per il COVID-19 da parte della FDA è ancora poco noto. I dati raccolti nel Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System tra il primo trimestre del 2020 ed il secondo trimestre del 2022 sono stati utilizzati per valutare gli eventuali segnali di sicurezza cardiovascolare associati a sette prodotti a base di anticorpi monoclonali (casirivimab + imdevimab, bamlanivimab, bamlanivimab + etesevimab, sotrovimab, tocilizumab, bebtelovimab, tixagevimab + cilgavimab) utilizzati nei pazienti con COVID-19.

Le analisi di disproporzionalità sono state condotte utilizzando il Reporting Odds Ratio (ROR) e l'information component per identificare eventuali segnali di sicurezza. Circa il 10% degli eventi avversi insorti nei pazienti con COVID-19 sono stati eventi cardiovascolari. Quattro prodotti a base di anticorpi monoclonali (casirivimab + imdevimab, bamlanivimab, bamlanivimab + etesevimab, and bebtelovimab) sono risultati associati con il maggior numero di segnalazioni di ipertensione. Il tocilizumab è risultato associato con il maggior numero di segnalazioni di insufficienza cardiaca ed eventi trombotici. Casirivimab + imdevimab e bamlanivimab sono risultati associati anche al maggior numero di segnalazioni di cardiopatia ischemica. Segnali di sicurezza cardiovascolare non sono stati identificati per sotrovimab e tixagevimab + cilgavimab.

Questi risultati indicano un differente profilo di sicurezza cardiovascolare degli anticorpi monoclonali. Alla luce di questi dati, un attento monitoraggio degli eventi cardiovascolari dovrebbe essere preso in considerazione per pazienti con COVID-19 a rischio quando questi vengano trattati con anticorpi monoclonali.

Association of suicidal ideation and depression with the use of proton pump inhibitors in adults: a cross-sectional study

Pedro Fong, Sut Tong Chan, Pui Nap Lei, Hao Ian Cheong, I Man Cheong, Weng Lam Hoe

Sci Rep. 2022 Nov 14

L'associazione tra l'uso di inibitori di pompa protonica (IPP) e depressione è stata individuata in precedenza, ipotizzando come meccanismo patologico la riduzione dell'assorbimento di vitamina B12. Il presente studio è finalizzato a individuare un'associazione tra l'uso di IPP e ideazione suicidaria. Per determinare se i soggetti partecipanti abbiano avuto o meno ideazione suicidaria, è stato utilizzato l'item 9 del Patient Health

Questionnaire-9 (PHQ-9) dell'US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) condotta tra il 2005 ed il 2018. Inoltre, è stata valutata l'insorgenza di depressione, utilizzando come strumento diagnostico i punteggi del PHQ-9.

La popolazione in studio ha incluso 16.881 partecipanti di età superiore ai 20 anni. L'analisi ha mostrato una correlazione significativa tra l'uso di IPP e l'ideazione suicidaria ($P < 0.001$) ed una più forte associazione tra gli IPP e l'insorgenza di depressione ($P < 0.001$). La regressione logistica multipla con aggiustamento per livello di istruzione, genere, razza ed età, ha evidenziato come gli utilizzatori di IPP abbiano un rischio 2.34 volte maggiore (95% CI 1.66–3.31) di avere ideazione suicidaria rispetto ai non utilizzatori di IPP. I partecipanti di mezza età (40–49 anni) hanno mostrato il maggior numero di differenze in termini di ideazione suicidaria tra utilizzatori e non utilizzatori di IPP ($P < 0.001$).

Alla luce di questi risultati, ulteriori studi sono necessari per approfondire gli effetti psichiatrici associati con l'utilizzo degli IPP.

Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database

Konstantin Konstantinov, Charles Dolladille, Benjamin Gillet, Joachim Alexandre, Achille Aouba, Samuel Deshayes, Yohann Repesse.

Haemophilia. 2022 Nov 11.

L'emofilia A acquisita è una rara patologia emorragica autoimmune associata a diverse condizioni di base, incluse le forme farmaco-correlate, anche se ad oggi poco considerate. Al fine di identificare e caratterizzare i farmaci associati all'emofilia A acquisita è stato utilizzato il database delle sospette reazioni avverse ai medicinali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (VigiBase).

In primis, è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità utilizzando l'information component (IC) per identificare i casi di emofilia A acquisita farmaco-correlata presenti su VigiBase. In secondo luogo, sono stati raccolti i casi di farmaci significativamente associati ad emofilia A acquisita tra il luglio 2004 ed il novembre 2021.

Complessivamente, sono stati identificati 14 farmaci con un IC025 > 0 per un totale di 185 casi. L'emofilia A acquisita farmaco-correlata si è verificata più frequentemente negli uomini (59%) che nelle donne (41%). L'età mediana di insorgenza è stata 75 anni (minima 8 - massima 98), con una latenza mediana di esordio dall'inizio del trattamento col farmaco sospetto pari a 30 giorni [Q1 9.5 - Q3 73.75] ed il 10% dei casi esitati in un decesso. I farmaci associati con il maggiore IC025 (IC025 > 2) sono stati clopidogrel, alemtuzumab e omalizumab.

Questo studio farmaco-epidemiologico condotto su scala mondiale ha messo in evidenza per la prima volta un significativo segnale di farmacovigilanza per l'emofilia A acquisita farmaco-correlata associato a tre farmaci di uso comune, consentendo di aggiornare la lista di farmaci potenzialmente associati a questa condizione.