

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...

- *Anti-tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy and Hypoglycemia: A Real-World Pharmacovigilance Analysis*
- *Association of Maternal Use of Triptans During Pregnancy With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring*
- *Efficacy and Safety of Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and History of Falls or Risk of Falls: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis*
- *Safety and tolerability of antipsychotic drugs in pediatric patients*
- *Cutaneous adverse reactions to the new oral antiviral drugs against SARS-CoV-2*

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)

Anti-tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy and Hypoglycemia: A Real-World Pharmacovigilance Analysis

Yu Zhou, Wenhua Xie, Linyao Wang, Xinyan Zhu, Jianbin Li, Libin Liu, Shuaijun Zhu, Lijing Wang.

Drug Safety, 2022 Sep

In alcuni *case report* e piccoli *case series* è stata rilevata un'associazione tra gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α e l'ipoglicemia; tuttavia, ad oggi, non sono ancora stati pubblicati dati di farmacovigilanza rilevanti. L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di individuare e caratterizzare i segnali di sicurezza rilevanti suggestivi di una correlazione tra ipoglicemia ed uso di inibitori del TNF- α . A tale scopo, è stata condotta un'analisi di disproporzionalità focalizzata sulle indicazioni per rilevare un eventuale aumento delle segnalazioni di ipoglicemia associata agli inibitori del TNF- α , rispetto a tutte le altre segnalazioni riferite alla stessa indicazione nello stesso periodo di tempo. Per determinare la disproporzionalità sono stati calcolati i reporting odds ratio (ROR) con intervalli di confidenza (CI) al 95%. Per ridurre i potenziali fattori confondenti, sono stati ulteriormente calcolati, tramite regressione logistica, ROR aggiustati per età, sesso, diabete e farmaci concomitanti potenzialmente in grado di influenzare i livelli di glucosio nel sangue.

In totale, 1.086 reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate agli inibitori del TNF- α sono state riportate come "ipoglicemia". Non sono stati riscontrati segnali di disproporzione di ipoglicemia negli utilizzatori di inibitori del TNF- α con indicazione per malattia infiammatoria intestinale. Considerando gli inibitori del TNF- α come classe, la disproporzione per l'ipoglicemia è emersa solo nel caso della psoriasi (n = 267, ROR 1.20, 95% CI 1.02-1.41).

Considerando alcuni specifici inibitori del TNF- α , sono stati riscontrati ROR significativi per l'ipoglicemia nell'indicazione per malattie reumatiche, in particolare per adalimumab nella spondilite anchilosante (n = 37, ROR 1.97, 95% CI 1.28-3.04), nella psoriasi (n = 160, ROR 1.64, 95% CI 1.37-1.97) e nell'artrite reumatoide (n = 230, ROR 1.35, 95% CI 1.16-1.56) e per infliximab nella psoriasi (n = 18, ROR 2.14, 95% CI 1.33-3.42). Dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, solo i segnali per adalimumab risultavano significativi.

Nel suo complesso questo studio ha identificato alcuni potenziali segnali di farmacovigilanza suggestivi di una correlazione tra ipoglicemia ed inibitori del TNF- α che meritano un'ulteriore validazione.

Association of Maternal Use of Triptans During Pregnancy With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring

Gerd Marie Harris, Mollie Wood, Eivind Ystrom, Hedvig Nordeng.

JAMA Netw Open, 2022 Jun

Attualmente, sono disponibili limitate informazioni sulla sicurezza a lungo termine dell'utilizzo in gravidanza dei triptani, farmaci comunemente usati per il trattamento dell'emicrania che potrebbero avere effetti negativi sul neurosviluppo. Al fine di valutare l'associazione tra l'esposizione prenatale ai triptani e la diagnosi e/o i sintomi di sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) nella prole, è stato condotto uno studio osservazionale utilizzando i dati provenienti dallo studio Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (periodo di arruolamento 1999-2008), correlato ai registri sanitari nazionali norvegesi.

Nello studio sono stati inclusi i bambini nati vivi da parto non gemellare le cui madri hanno riferito di aver sofferto di emicrania o di aver utilizzato triptani prima o durante la gravidanza. I bambini esposti ai triptani durante la gravidanza sono stati confrontati con due gruppi di bambini non esposti le cui madri hanno riferito emicrania 1) durante la gravidanza o 2) solo prima della gravidanza. I bambini con diagnosi di ADHD sono stati identificati tramite le diagnosi registrate di disturbo ipercinetico o le dispensazioni di farmaci per l'ADHD, mentre i bambini con sintomi di ADHD (ma che non soddisfano necessariamente i criteri diagnostici) sono stati individuati tramite una forma revisionata della scala di valutazione di Conners [Conners' Parent Rating Scale–Revised Short Form (CPRS-R[S])].

Complessivamente, la coorte con diagnosi di ADHD ha incluso 10.167 bambini (età materna media 30.2 [deviazione standard 4.6] anni; 5.231 maschi [51.5%]), mentre la coorte con sintomi di ADHD ha incluso 4.367 bambini (età materna media 30.6 [4.4] anni; 2.191 maschi [50.2%]). I bambini sono stati seguiti per una media di 10.6 anni.

I bambini con esposizione prenatale ai triptani non hanno mostrato un aumentato rischio di ADHD rispetto ai bambini non esposti le cui madri avevano avuto emicrania durante la gravidanza [hazard ratio (HR) ponderato 1.16, intervallo di confidenza (CI) al 95% 0.78-1.74] o solo prima della gravidanza (HR ponderato 1.28, CI al 95% 0,84-1,94), Non sono state riscontrate differenze nemmeno nell'incidenza di sintomi di ADHD tra bambini esposti e bambini non esposti.

I risultati di questo studio si aggiungono alla letteratura esistente sulla sicurezza d'uso dei triptani durante la gravidanza, escludendo un aumentato rischio di ADHD associato all'esposizione prenatale a tali farmaci.

Efficacy and Safety of Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and History of Falls or Risk of Falls: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis
Thibaut Galvain, Ruairaidh Hill, Sarah Donegan, Paulo Lisboa, Gregory Y. H. Lip & Gabriela Czanner
Drug Safety, 2022 Sep 19

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta una delle principali cause di ictus. Gli anticoagulanti riducono sostanzialmente il rischio di ictus, ma sono anche associati a un aumento dei sanguinamenti. Per questo motivo molti pazienti non ricevono anticoagulanti, in particolare quelli a rischio di caduta.

Al fine di confrontare, in termini di sicurezza ed efficacia, le diverse opzioni di trattamento anticoagulante (in particolare, antagonisti della vitamina K [VKA] vs anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K [NOAC]) per la gestione dei pazienti con FA a rischio di caduta e con storia di cadute, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (fino a marzo 2022), includendo studi aventi come *outcome*, l'insorgenza di ictus ischemico, emorragia maggiore, emorragia intracranica, ictus emorragico, infarto del miocardio, emorragia gastrointestinale, la mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause, ed una meta-analisi multilivello.

Sono stati identificati 919 articoli, dei quali 848 residui dopo rimozione dei duplicati. Sono stati esaminati i testi completi di 155 articoli e 10 sono stati selezionati per la sintesi quantitativa finale. Il rischio di bias per gli studi inclusi era da moderato a grave. Nella meta-analisi, i NOAC sono stati associati, nei pazienti con FA a rischio di cadute, con un'efficacia superiore rispetto ai VKA nella prevenzione di ictus ischemico/embolia sistemica (*Hazard Ratio* [HR] 0,82, intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,69-0,98; $p < 0,05$) e ad un minor rischio di emorragia intracranica (HR 0,53, 95% CI 0,40-0,71; $p < 0,05$). Non sono state riscontrate differenze in altri esiti.

Questi risultati suggeriscono un uso preferenziale degli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K rispetto agli antagonisti della vitamina K, con importanti implicazioni cliniche per medici e pazienti.

Safety and tolerability of antipsychotic drugs in pediatric patients

Lawand N, Al Tabbah S.

JPADR, 2022; 3(2): 4-10.

Nell'ultimo decennio è stato osservato un significativo aumento nell'uso - generalmente al di fuori delle indicazioni autorizzate (*off-label*) - di antipsicotici di seconda generazione per il trattamento di diversi problemi psichiatrici nei pazienti pediatrici. Sebbene considerati più sicuri degli antipsicotici di prima generazione a causa di una minore incidenza di effetti collaterali neurologici (quali sintomi extrapiramidali), studi recenti hanno sollevato serie preoccupazioni sui loro effetti collaterali metabolici, endocrinologici e cardiovascolari.

Nella presente review sono stati esaminati 45 articoli scientifici pubblicati tra il 2009 ed il 2022, selezionati tra quelli presenti nei database *Cochrane Library*, *PubMed*, *Embase* e *PsychINFO*, relativi a studi che includessero pazienti pediatrici trattati con farmaci antipsicotici di seconda generazione.

Gli eventi avversi più comuni e problematici nei pazienti pediatrici emersi dall'analisi di tali pubblicazioni sono stati metabolici, con una crescente evidenza di un rischio più elevato di diabete mellito di tipo 2. Inoltre, i risultati hanno mostrato che diversi antipsicotici di seconda generazione possono avere diversi profili di sicurezza.

In questa revisione, si è discusso sulla sicurezza e sulla tollerabilità di questi farmaci nei pazienti pediatrici, nonché sulle misure di monitoraggio attivo che potrebbero aiutare i pediatri e gli psichiatri infantili a prevenire, rilevare e gestire gli effetti collaterali.

Quando si prendono decisioni terapeutiche su un trattamento antipsicotico, si deve valutare il rapporto rischio-beneficio nei pazienti pediatrici, considerando i benefici nell'attenuare la sintomatologia maniacale e psicotica rispetto ai vari rischi di eventi avversi. Per migliorare i risultati dei pazienti, è necessario un monitoraggio continuo e proattivo degli effetti collaterali.

Cutaneous adverse reactions to the new oral antiviral drugs against SARS-CoV-2

Madalena Pupo Correia, Sónia Fernandes, Paulo Filipe

Clin Exp Dermatol 2022 Sep;47(9):1738-1740.

Attualmente, vi sono due antivirali orali, molnupiravir (Lagevrio®) e nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), indicati per il trattamento del COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di malattia. In considerazione della recente approvazione di entrambi i farmaci, dovrebbe essere posta attenzione ai possibili eventi avversi correlati alla loro somministrazione, incluse reazioni cutanee. Questi eventi potrebbero essere dovuti all'infezione da SARS-CoV-2 per se, al farmaco o all'interazione tra il virus e il farmaco (o uno dei suoi metaboliti).

Negli studi clinici di fase 1, 2 e 3, il molnupiravir ha dimostrato una buona efficacia e sicurezza. Gli eventi avversi a carico della cute e del tessuto sottocutaneo registrati sono stati di entità lieve o moderata e non comuni (da ≥ 1 su 1000 a < 1 su 100). In particolare, sono stati riportati rash, acne, prurito ed esfoliazione cutanea in uno studio di fase 1, e rash, prurito, dermatite allergica e orticaria, in uno studio di fase 2/3. Nello studio di fase 1, un partecipante ha interrotto il trattamento a causa di un rash maculopapulare pruriginoso del tronco, che si è risolto con steroidi topici e antistaminici orali.

Per quanto riguarda il nirmatrelvir/ritonavir, gli eventi avversi osservati negli studi a carico della cute e del tessuto sottocutaneo erano non comuni (≥ 1 su 1000 a < 1 su 100) o rari (≥ 1 su 10000 a < 1 su 1000). Nello studio di fase 2/3 1005 EPIC HR, in cui il nirmatrelvir-ritonavir è stato somministrato a 1.109 pazienti (dati fino al 19 gennaio 2022), gli eventi avversi cutanei sono stati di entità lieve-moderata ed hanno incluso rash cutaneo (maculopapulare), esfoliazione cutanea, prurito, edema cutaneo, ipercheratosi, iperidrosi e alopecia.

In sintesi, i nuovi antivirali orali contro SARS-CoV-2 sembrano avere una bassa frequenza e gravità di eventi avversi cutanei ed in generale un rapporto beneficio-rischio favorevole. Tuttavia, considerando l'esiguo numero di pazienti ad oggi esposto ai due farmaci, sono necessari ulteriori studi post-marketing, che aiuteranno a fare chiarezza sul tipo, la gravità e la frequenza di queste reazioni.