

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...

- *Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis*..... 2
- *Systemic allergic reaction to galcanezumab (Emgality): a case report*..... 3
- *Unusual cutaneous adverse reaction to an erectile dysfunction drug: A case report* 4
- *Bilateral punctate keratitis and hurricane keratopathy following apremilast therapy*..... 5
- *Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database*..... 6

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)

Rosy Ruscica (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Migliore Maria Rita (Medico Specializzando)

Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis

Shim SR, Lee Y, In SM, Lee KI, Kim I, Jeong H, Shin J, Kim JY.

Sci Rep. 2024 Jan.

L'aumento del rischio di danno uditivo da macrolidi rimane controverso. In questo studio è stata effettuata una revisione sistematica e metanalisi dei dati relativi al rischio clinico di perdita dell'udito, acufeni e ototossicità in seguito all'uso di antibiotici macrolidi.

È stata condotta una ricerca sistematica nei database PubMed, MEDLINE, Cochrane ed Embase fino al Maggio 2023, oltre a selezionare studi rilevanti nei registri degli studi clinici statunitensi ed europei e su Google Scholar.

Nello specifico, sono stati inclusi studi che hanno coinvolto (1) pazienti con perdita dell'udito, acufene o ototossicità dopo l'uso di macrolidi, (2) come azitromicina, claritromicina, eritromicina, fidaxomicina, roxitromicina, spiramicina e/o telitromicina, (3) confronti con placebo o altri antibiotici specificati, (4) risultati misurati come odds ratio (OR), rischio relativo (RR), hazard ratio (HR) e differenza media per i sintomi di ototossicità utilizzando studi randomizzati di controllo (RCT) e studi osservazionali (studi caso-controllo, cross-section e di coorte). Gli OR e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati stimati utilizzando modelli ad effetti casuali.

Sono state seguite le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* per gli RCT e le linee guida *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* per gli studi osservazionali. È stato valutato il rischio di perdita dell'udito dopo l'uso di macrolidi rispetto ai controlli (placebo e altri antibiotici). Sulla base dei dati provenienti da 13 studi che hanno incluso 1.142.021 pazienti (n = 267.546 per i macrolidi e n = 875.089 per i controlli), l'OR complessivo è stato di 1,25 (95% CI 1,07-1,47).

L'analisi di sottogruppo effettuata in base al disegno dello studio ha mostrato OR pari a 1,37 (95% CI 1,08-1,73) per gli RCT e 1,33 (95% CI 1,24-1,43) per gli studi caso-controllo, un rischio statisticamente significativo di perdita dell'udito.

L'analisi di sottogruppo effettuata in base alle malattie sottostanti ha rilevato un rischio statisticamente significativo inferiore per il gruppo con eziologie infettive multiple (OR, 1,16 [95% CI 0,96-1,41]) rispetto al gruppo senza (OR, 1,53 [95% CI 1,38-1,70] P = .013).

I risultati di questa revisione sistematica e meta-analisi suggeriscono che gli antibiotici macrolidi aumentano il rischio di perdita dell'udito. Pertanto, gli operatori sanitari dovrebbero considerare attentamente questo fattore nella prescrizione di questa categoria di antibiotici.

Systemic allergic reaction to galcanezumab (Emgality): a case report

Pico MJ, Badri M, Michalak N, Siefferman JW.

Cephalalgia 2024 Jan.

Galcanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato progettato per legarsi al peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), un neuropeptide espresso nel sistema trigemino-vascolare e nel sistema nervoso centrale, coinvolto nella neuromodulazione sensoriale, nella vasodilatazione e mediazione dell'infiammazione neurogenica durante gli attacchi emicranici. Gli studi clinici hanno associato il farmaco con limitate reazioni avverse locali (eritema, prurito e gonfiore nel sito di iniezione) e non sono state osservate reazioni sistemiche.

Questo articolo riporta il caso di una donna di 50 anni con emicrania cronica, disfunzione dei mastociti, malattia di Hashimoto, anticorpi antinucleo positivi ed anticorpi anti-citrullina positivi, non in trattamento con immuno-modulatori, ha ricevuto una dose iniziale di farmaco galcanezumab 240 mg, dopo precedenti trattamenti inefficaci per l'emicrania. Il giorno successivo alla somministrazione ha sviluppato una reazione al sito di iniezione, eritema malare e sintomatologia influenzale. I sintomi sono progrediti il secondo giorno dopo l'iniezione del farmaco e la donna ha sviluppato tumefazione labiale e laringea. La somministrazione di steroidi e antistaminici per via endovenosa ha migliorato la sintomatologia delle vie aeree e le manifestazioni rimanenti sono regredite dopo un ciclo di steroidi orali. Tre meccanismi sono stati implicati nelle reazioni di ipersensibilità immediata: la sindrome da rilascio di citochine, le reazioni IgE-mediate e le reazioni mediate da immunoglobuline G.

In concomitanza ad una terapia con anticorpi monoclonali possono verificarsi reazioni miste ed alcune reazioni possono svilupparsi ore dopo la somministrazione, soprattutto in caso di somministrazione per via sottocutanea.

In conclusione, potrebbe verificarsi una reazione allergica sistemica ritardata a galcanezumab che richiederebbe un intervento di emergenza, ed in tal caso un'anamnesi con disturbi autoimmuni può esserne fattore predisponente.

Unusual cutaneous adverse reaction to an erectile dysfunction drug: A case report
Ivânia Soares, Inês P. Amaral, Madalena P. Correia, Paulo Filipe.
Urology Case Reports 52 (2024)

La pustolosi esantematica acuta generalizzata (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP) è un evento avverso cutaneo poco frequente caratterizzato dalla rapida comparsa di pustole sterili su pelle eritematosa, generalmente legata alla somministrazione di antibiotici e antiepilettici.

L'articolo descrive un caso significativo di AGEP associata all'uso di tadalafil, un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 per la disfunzione erettile, non segnalata in precedenza con l'uso del farmaco.

Il caso riguarda un uomo di 40 anni che ha sviluppato un rash cutaneo eritematoso accompagnato da febbre e pustole sterili. I sintomi si sono manifestati cinque giorni dopo l'assunzione di tadalafil e una biopsia cutanea ha confermato la diagnosi. La sospensione del farmaco e il trattamento con prednisolone orale, al dosaggio giornaliero di 40 mg, hanno condotto a una progressiva desquamazione pustolosa e un miglioramento dei sintomi nei giorni successivi. L'esame di controllo dopo due settimane ha dimostrato la risoluzione completa dell'eruzione cutanea.

Questo caso sottolinea la necessità di sensibilizzare gli operatori sanitari su questa potenziale reazione avversa, considerando il crescente uso di tadalafil. Sono, tuttavia, necessarie ulteriori indagini per chiarire i meccanismi che collegano l'AGEP e l'uso del tadalafil e per stabilire strategie di gestione ottimali per i soggetti che manifestano questa reazione.

Bilateral punctate keratitis and hurricane keratopathy following apremilast therapy

Wolfel L, Franco J, Gillette TB, Chodosh J, Davis A.

Am J Ophthalmol Case Rep. 2023 Aug

Apremilast (Otezla®) è un inibitore selettivo della PDE4, fosfodiesterasi adenosina ciclica monofosfato (cAMP)-specificamente espressa dalle cellule coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria a somministrazione orale, utilizzato per il trattamento della psoriasi ungueale, del cuoio capelluto e palmoplantare.

Obiettivo del case-report è descrivere un caso di cheratite puntata bilaterale coerente con cheratopatia vorticosa insorto durante terapia con apremilast. Nello specifico, dopo cinque mesi di terapia con tale farmaco in una donna di 49 anni, viene rilevata una cheratite punteggiata bilaterale grave e con sintomatologia dolorosa.

L'anamnesi patologica riportava una psoriasi refrattaria ai corticosteroidi topici mentre l'anamnesi oftalmologica pregressa non presentava elementi rilevanti. La paziente ha ricevuto una terapia sistemica con apremilast con miglioramento del rash psoriasico. Cinque mesi dopo l'avvio del trattamento, la paziente ha presentato fotofobia progressiva associata a dolore e arrossamento in entrambi gli occhi. All'esame oftalmologico è stata riscontrata una riduzione dell'acuità visiva con iniezione congiuntivale diffusa ed erosioni epiteliali punteggiate, con un pattern di cornea verticillata in entrambi gli occhi. La paziente è stata avviata alla somministrazione di gocce topiche di moxifloxacina, unguento di eritromicina e lacrime artificiali prive di conservanti, ma senza miglioramento. Apremilast è stato quindi sospeso ed è stato aggiunto prednisolone topico in terapia una volta die. Dieci settimane dopo l'interruzione della terapia con apremilast, la paziente ha recuperato una visione normale con epitelio corneale intatto.

La cheratite epiteliale corneale con similarità alla cheratite vorticosa associata al trattamento con apremilast dovrebbe essere riconosciuta come un possibile effetto avverso della terapia con tale classe di farmaci.

Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database

Eshwar V, Kamath A.

Sci Rep. 2024 Jan 12;14(1):1222

Secukinumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-17 approvato per il trattamento della psoriasi e varie artriti, caratterizzato da un profilo di sicurezza favorevole, sebbene sia stata rilevata una possibile associazione con l'insorgenza di malattie infiammatorie intestinale e infezioni da candida. Considerata l'importanza dei dati di real-world per approfondire il profilo di sicurezza dei medicinali, è stata condotta un'analisi sui dati raccolti tra il 2015 e il 2021 nel database Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) per individuare eventuali segnali di eventi avversi correlati all'uso di secukinumab, confrontandoli con quelli di altri trattamenti, biologici e non, usati per la psoriasi.

Sono stati identificati 365.590 report di eventi avversi di cui 44.761 relativi all'uso di secukinumab (17,4%), 144.725 per altri biologici (54,4%) e 67.005 (26,1%) per altri farmaci non biologici. L'analisi ha rilevato segnali di sicurezza associati all'uso di secukinumab, in particolare candidosi orale, herpes orale, congiuntivite, infezione oculare, colite ulcerativa. Molti eventi risultavano in comune con gli altri biologici, mentre alcuni hanno mostrato un'associazione specifica con secukinumab, come colite ischemica, infezioni oculari, infiammazione gastrointestinale aspecifica, perforazione, ulcerazione, emorragia o ostruzione gastrointestinale.

Questi dati sono in linea con quelli di studi precedenti, che riportano il rischio di infezioni e malattie infiammatorie intestinali.

Lo studio ha permesso, tuttavia, di individuare ulteriori segnali di sicurezza, come infezioni oculari, che sarà necessario approfondire con studi successivi.