

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 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](mailto:farmacovigilanza@policlinico.unict.it)

### In questo numero...

#### Novità dalla letteratura

- Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment based on the VigiAccess and U.S. Food and Drug Administration's adverse event reporting system databases .....3
- Long-Term Use of Oral Corticosteroids and Safety Outcomes for Patients With Atopic Dermatitis ..... 5
- Interstitial lung disease associated with ALK inhibitors and risk factors: an updated comparative pharmacovigilance analysis ..... 7

#### Novità dalle Autorità Regolatorie

- Nuove informazioni sulla sicurezza per i professionisti sanitari: rischio di errore di somministrazione per levetiracetam soluzione orale.....9
- Indicazioni di sicurezza per l'uso di medicinali contenenti 5-fluorouracile in pazienti con carenza di DPD e insufficienza renale.....10
- Nota Informativa Importante su medicinali a base di tiocolchicoside..... 11

#### Andamento della segnalazioni

Aggiornamento novembre 2024.....12

### Newsletter mensile di Farmacovigilanza

<https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/professionista/centro-di-farmacovigilanza/bollettini-di-farmacovigilanza/>

### Direttore responsabile

Filippo Drago

Direttore P.I. di Farmacologia Clinica/Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

### Redazione

Lucia Gozzo

Dirigente Medico Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Laura Longo

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Daniela C. Vitale

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

### Hanno contribuito a questo numero:

Nunzia Garofalo

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania  
Signorelli

Specializzando Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania  
Giulia Spinelli

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania  
Salvo Spoto

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania  
Adriana Tardibuono

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania



### *Novità dalla letteratura*

*Real-world study of adverse events associated with gepant use in migraine treatment based on the VigAccess and U.S. Food and Drug Administration's adverse event reporting system databases*

Liang Q, Liao X, Wu H, Huang Y, Liang T, Li H.

Front Pharmacol. 2024 Jul

I gepanti sono farmaci recentemente introdotti per il trattamento dell'emicrania, che agiscono sulla via del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). Attualmente le molecole disponibili (rimegepant, atogepant, ubrogepant e zavegepant), approvate o in studio, hanno mostrato effetti avversi minori e un minor rischio di emicrania da uso eccessivo di farmaci rispetto ai triptani. Tuttavia, i dati di sicurezza a lungo termine sono limitati.

Per tale ragione questo studio mira ad analizzare tali dati utilizzando il database VigAccess fino al 31 marzo 2024 e il database *Adverse Event Reporting System* (FAERS) per il periodo dal primo trimestre 2020 al quarto trimestre 2023. L'analisi si è concentrata sui report di eventi avversi (AE) associati a "rimegepant," "atogepant" e "ubrogepant", che includevano informazioni demografiche dei pazienti, data di prescrizione, distribuzione geografica e organi coinvolti. Poiché al 31 marzo 2024 lo zavegepant aveva pochi dati nel VigAccess e nessun AE riportato nel FAERS, non è stato incluso nell'analisi.

Al 31 marzo 2024, il numero di report raccolti per i tre farmaci nei database VigAccess e FAERS era di 6.949 e 6.907 per rimegepant, 3.058 e 3.150 per atogepant, e 1.759 e 1.719 per ubrogepant. Escludendo i report senza dati sul genere, il rapporto tra femmine e maschi era di circa sei volte superiore per tutti e tre i farmaci. La maggioranza dei report riguardava pazienti tra i 45 e i 64 anni, con il maggior numero di segnalazioni proveniente dal continente americano. Per quanto riguarda gli organi coinvolti, gli AE a livello del tratto gastroenterico sono risultati frequenti, in particolare per rimegepant, soprattutto per quanto riguarda la nausea, mentre la stipsi era più frequente per atogepant. Sono stati osservati anche eventi come rash cutaneo, alopecia e disturbi cardiaci, che hanno richiesto ulteriore monitoraggio. Ubrogepant ha mostrato la maggiore associazione con AE a carico di muscoli e articolazioni. Inoltre, è emerso un segnale per il fenomeno di Raynaud, in particolare per rimegepant, seppur rappresenti un evento raro, mentre sono stati segnalati pochi casi di disturbi epatobiliari per i 3 farmaci. Tuttavia, considerata la comparsa di epatotossicità grave negli studi, è necessario un controllo attento della funzionalità epatica durante l'uso nella pratica clinica.

Questi risultati indicano che i gepanti mostrano un profilo di sicurezza simile, ma con alcune differenze relative alle singole tipologie di evento.

Pertanto, la selezione individualizzata del farmaco e il monitoraggio degli AE dovrebbero basarsi sulle condizioni fisiologiche e sulle caratteristiche specifiche del paziente, incoraggiando verso un approccio multidisciplinare che coinvolga medici di diverse specialità per la gestione degli AE.

*Long-Term Use of Oral Corticosteroids and Safety Outcomes for Patients With Atopic Dermatitis*

Jang YH, Choi EY, Lee H, Woo J, Park S, Noh Y, Jeon JY, Yoo EY, Shin JY, Lee YW.

JAMA Netw Open. 2024 Jul

L'uso dei corticosteroidi orali per periodi prolungati può essere associato con l'insorgenza di eventi avverse (AE), sebbene il rischio, soprattutto in una popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica (DA), non sia stato valutato in maniera approfondita, anche per mancanza di dati sulla durata del trattamento.

Obiettivo di questo studio caso-controllo, condotto in Corea del Sud tra il 2012 e il 2021, è stato quello di valutare l'associazione tra l'esposizione a lungo termine ai corticosteroidi orali e gli eventi avversi in una popolazione di pazienti adulti affetti da DA.

Su un totale di 1.025.270 pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di corticosteroidi orali nel periodo di studio, sono stati confrontati 164.809 casi (pazienti che hanno sviluppato almeno una AE) con 328.303 controlli per età, sesso, ingresso nella coorte, durata del *follow-up*, severità della DA. Nello specifico è stato valutato il rischio di insorgenza di 11 AE (osteoporosi, fratture, diabete di tipo 2, dislipidemia, ipertensione, infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, necrosi avascolare, cataratta, glaucoma).

Un totale di 5.533 casi (3,4%) e 10.561 controlli (3,2%) sono stati esposti a corticosteroidi orali per più di 30 giorni, mentre 684 casi (0,4%) e 1.153 controlli (0,4%) sono stati esposti per più di 90 giorni.

In generale, non è stato evidenziato un aumento del rischio di AE per l'uso superiore a 30 giorni (*Odds Ratio* aggiustato 1.00, 95% CI 0.97-1.04), mentre l'uso per più di 90 giorni è stato associato con un piccolo aumento del rischio rispetto a terapie di durata inferiore (*Odds Ratio* aggiustato 1.11, 95% CI 1.01 a 1.23).

Da ciò si è dedotto che nei pazienti con DA, l'uso dei corticosteroidi orali per più di 90 giorni per anno può determinare un lieve aumento del rischio di AE rispetto a trattamenti di durata più breve.

Tuttavia, è stato rilevato solo un lieve aumento del rischio per AE specifici come fratture, iperlipidemia, ipertensione, infarto del miocardio, necrosi avascolare o cataratta.

In conclusione, questo studio dimostra che l'uso di corticosteroidi per più di 90 giorni è associato con un piccolo aumento del rischio di AE. Ulteriori studi sono necessari in futuro per confermare questi dati. È comunque fondamentale monitorare regolarmente i pazienti in terapia con questi farmaci, valutando il rapporto beneficio-rischio dell'uso prolungato.

### *Interstitial lung disease associated with ALK inhibitors and risk factors: an updated comparative pharmacovigilance analysis*

Dong J, Li L, Deng T, Song H, Zhang S, Zhong M.

Front Pharmacol. 2024 Sep

L'alterazione del gene *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) rappresenta un *biomarker* per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small cell lung cancer*, NSCLC) nel 3-7% dei casi diagnosticati. La scoperta di inibitori specifici di questa chinasi (*ALK tyrosin kinase inhibitors*, TKI) ha rivoluzionato il trattamento del NSCLC, incrementando la *Progression Free Survival* (PFS) rispetto alla terapia standard. Ad oggi, 5 principi attivi sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come trattamento di prima linea per pazienti affetti da NSCLC ALK+: crizotinib, certitinib, alectinib, brigatinib e lorlatinib.

La terapia con questi farmaci è generalmente ben tollerata, nonostante un *warning* per la possibile insorgenza di malattia polmonare interstiziale (*Interstitial lung disease*, ILD).

Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare in maniera completa la possibile correlazione tra l'insorgenza di questa reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR) ed il trattamento con ALK TKI, mediante l'analisi del *database Adverse Event Reporting System* (FAERS), nel periodo tra il primo quadrimestre del 2011 e il secondo quadrimestre del 2023. La correlazione è stata esaminata mediante *Reporting Odds Ratio* (ROR), *Proportional Reporting Ratio* (PRR), *Information Contenent* (IC) ed *Empirical Bayes geometric mean* (EBGM). Inoltre, l'*Odds Ratio* (OR) è stato calcolato utilizzando un modello di regressione lineare.

Nel periodo di riferimento, sono state considerati 20.064 *Adverse Events* (AE) associati a ALK TKI, di cui 640 (3,2%) riportavano ILD, il 45,9% associato a crizotinib, l'8% a ceritinib, il 24,5% ad alectinib, 14,7% a brigatinib e il 6,9% a lorlatinib. Circa il 50% ha determinato ospedalizzazione, mentre in circa il 20% dei casi l'esito è stato il decesso del paziente. L'analisi di disproporzionalità ha evidenziato un'associazione con tutti i principi attivi (ROR=4.58, 95%CI 4.23-4.96), PRR (4.47), IC (2.15, IC 025 1.99-.33), EBGM (4.45, 95% CI 4.16-4.75). Il brigatinib (ROR=6.38, 95%CI 5.19-7.85) ha mostrato l'associazione più forte, seguito da alectinib (ROR=4.84, 95%CI 4.13-5.68) e crizotinib (ROR=4.71, 95% CI 4.2-5.3).

La mediana di insorgenza di ILD correlata al trattamento con ALK TKI è stata di 53 giorni (Q1:12, Q3:209), in particolare 29 per crizotinib, 70 per ceritinib, 49 per alectinib, 7 per brigatinib e 36 per lorlatinib. L'analisi di regressione univariata ha individuato il sesso femminile, la presenza di comorbidità (diabete mellito, ipertensione, dislipidemia) e l'assunzione di farmaci concomitanti (acetaminofenone, inibitori di pompa protonica, amlodipina, metoclopramide ed ossido di magnesio) come fattori di rischio per l'insorgenza di ILD ( $p < 0.05$ ).

In conclusione, gli ALK TKI presentano un profilo di sicurezza differente in termini di tossicità polmonare, che generalmente insorge dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento (70% dei casi). Pur tenendo conto dei limiti del *database* FAERS, che presenta informazioni incomplete o mancanti della popolazione esposta, i risultati evidenziano un incremento del rischio di ILD correlato al trattamento con ALK TKI in pazienti affetti da NSCLC, fornendo ai clinici supporto in merito alla previsione e gestione di questo evento avverso.

### *Novità dalle Autorità Regolatorie*

#### *Nuove informazioni sulla sicurezza per i professionisti sanitari: rischio di errore di somministrazione per levetiracetam soluzione orale*

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) ha ritenuto opportuno informare i professionisti sanitari riguardo l'aumento del rischio di errore di somministrazione del farmaco antiepilettico levetiracetam, conseguente ad una modifica della siringa di dosaggio per la soluzione orale Keppra® e Levetiracetam UCB® 100 mg/ml, destinata a bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

La siringa da 3 ml sarà sostituita da una siringa da 5 ml, con possibile aumento del rischio di errore di somministrazione a causa della differenza di volume.

I professionisti sanitari sono invitati a informare i *caregiver* riguardo alla nuova formulazione ed essere istruiti su come misurare correttamente la dose prescritta, leggendo attentamente le istruzioni del foglio illustrativo per riconoscere i segni di sovradosaggio.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/estratto-degli-highlights-della-riunione-del-prac-del-30-settembre-3-ottobre-2024>

*Indicazioni di sicurezza per l'uso di medicinali contenenti 5-fluorouracile in pazienti con carenza di DPD e insufficienza renale*

I medicinali contenenti 5-fluorouracile (5-FU) somministrati per via parenterale prevalentemente in combinazione con altri agenti antitumorali, rappresentano la terapia standard per vari tumori maligni, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, gastrico, della mammella, del cervello e del collo.

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) rappresenta il primo passaggio limitante della via catabolica delle fluoropirimidine, convertendo il 5-fluorouracile in diidrofluorouracile (DHFU). Una ridotta attività dell'enzima DPD comporta una ridotta *clearance* del farmaco con aumento dell'emivita e possibili tossicità dose-correlate. I pazienti con carenza completa di DPD sono ad alto rischio di tossicità potenzialmente letale o fatale e non devono essere trattati con 5-FU o altre fluoropirimidine (capecitabina, tegafur). I pazienti con carenza parziale di DPD sono a maggior rischio di tossicità grave e potenzialmente letale e, pertanto, al fine di limitare il rischio di tossicità grave, si dovrebbe considerare una dose iniziale ridotta con la possibilità di aumentare le dosi successive (in assenza di tossicità grave), poiché l'efficacia di una dose ridotta non è stata stabilita.

Si specifica che la fenotipizzazione per la carenza di DPD avviene tramite la misurazione dei livelli ematici di uracile. Il risultato del fenotipo deve essere valutato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave poiché quest'ultima può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue che, se non correttamente interpretati, potrebbe determinare una diagnosi errata di carenza di DPD e, di conseguenza, alla somministrazione di una dose ridotta di 5-FU o altre fluoropirimidine, riducendo così l'efficacia del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.24\\_NII\\_5-Fluorouracile\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.24_NII_5-Fluorouracile_IT.pdf)

***Nota Informativa Importante su medicinali a base di tiocolchicoside***

Le aziende titolari di medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno aggiornato le controindicazioni ed esteso le misure contraccettive dei medicinali a base di tiocolchicoside, indicati per il trattamento delle contratture muscolari dolorose nelle patologie della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti da 16 anni di età in poi.

I risultati di studi preclinici hanno dimostrato un rischio di genotossicità, in particolare aneuploidia, dovuto alla formazione di un metabolita di tiocolchicoside, quando questo raggiunge livelli di concentrazione vicini a quelli osservati nell'uomo in seguito all'assunzione della dose orale massima raccomandata (8 mg due volte al giorno). L'aneuploidia è un fattore di rischio di teratogenicità, tossicità embrio/fetale, aborto spontaneo e ridotta fertilità maschile ed un potenziale fattore di rischio tumorale. Il rischio aumenta con l'esposizione a lungo termine e con l'assunzione di dosi elevate. Per tale ragione, il medicinale è già controindicato nelle donne in età fertile che non adottano metodi contraccettivi ed in donne in gravidanza e allattamento.

Le controindicazioni sono state estese anche agli uomini che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci durante e per i 3 mesi successivi alla fine del trattamento e alle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci durante e per 1 mese dalla sospensione del medicinale, sulla base delle raccomandazioni emanate dal *Non-clinical Working Party* (NcWP) dell'EMA, relative alla durata della contraccezione dopo la conclusione del trattamento con farmaci a noto rischio di genotossicità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-a-base-di-tiocolchicoside>

*Andamento della segnalazioni*

*Aggiornamento novembre 2024*



Numero di segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania (dato al 20/11/2024).