

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E
2
0
2
4

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

In questo numero...

Novità dalla letteratura

- Safety of Inclisiran: A Disproportionality Analysis from the EudraVigilance Database.....3
- Adverse events of topical ocular prostaglandin medications for glaucoma treatment: a pharmacovigilance study based on the FAERS database4
- Cardiovascular adverse events associated with targeted therapies for multiple myeloma: a pharmacovigilance study.....6

Novità dalle Autorità Regolatorie

- Raccomandazioni aggiornate per la minimizzazione dei rischi di interazione tra naltrexone/bupropione e oppioidi8
- Raccomandazioni EMA per ridurre al minimo il rischio di danno epatico da fezolinant9
- Doxiciclina e rischio suicidario: le prove attualmente disponibili non supportano l'associazione.....10

Andamento della segnalazioni

Aggiornamento dicembre 2024.....11



Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E
2
0
2
4

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:

Rosy Roscica

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,

AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Umberto Signorelli

Specializzando Centro Regionale di Farmacovigilanza,

AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania



Novità dalla letteratura

Safety of Inclisiran: A Disproportionality Analysis from the EudraVigilance Database

Cicala G, Rottura M, Gianguzzo VM, Cristiano F, Drago SFA, Pallio G, Irrera N, Imbalzano E, Spina E, Arcoraci V.

Pharmaceuticals October 2024

La scoperta della serina proteasi PCSK9 ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti con dislipidemia. Dopo l'approvazione degli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, evolocumab e alirocumab, è stato approvato inclisiran, un farmaco a base di piccoli RNA (*small interfering RNA, siRNA*), che degrada l'mRNA della PCSK9, favorendo la riduzione dei livelli di colesterolo LDL in circolo.

Nonostante il profilo di sicurezza di inclisiran sia stato confermato negli studi clinici, i dati di *real-world* sono ancora limitati.

Pertanto, è stato effettuato uno studio retrospettivo di farmacovigilanza utilizzando il database EudraVigilance (EV), con l'obiettivo di valutare la sicurezza di inclisiran anche in confronto con gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9.

Sono stati analizzati i report di sicurezza relativi al periodo 01/01/2021 - 30/06/2023 per inclisiran e 01/01/2015 - 30/06/2023 per evolocumab e alirocumab.

Dei 15.236 report esaminati, il 3,7% (n=563) riguardava inclisiran. La maggior parte dei report erano relativi a donne (51,7%) e a pazienti tra i 18 e i 64 anni (52,8%). In generale, gli eventi nei pazienti di età <65 anni erano più frequenti per inclisiran. Le reazioni avverse classificate come 'gravi' sono risultate più frequenti per gli anticorpi monoclonali, inclusi gli eventi con esito fatale, sebbene tale dato possa essere correlato con la maggiore durata di commercializzazione.

Gli eventi più segnalati per inclisiran riguardavano "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (61,6%), "Esami diagnostici" (49,2%) e "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (46,5%). L'analisi di disproporzionalità ha mostrato risultati significativi per "mialgia" (ROR: 2,43), "aumento LDL" (ROR: 11,95) e "inefficacia del farmaco" (ROR: 6,37).

In generale, lo studio conferma la sicurezza di inclisiran, promettente opzione di trattamento per pazienti con ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare elevato.

Ulteriori studi sono necessari per una migliore conoscenza di alcuni aspetti del profilo di sicurezza del farmaco, anche in relazione agli altri anti-PCSK9, considerata la loro intercambiabilità nella pratica clinica.

Adverse events of topical ocular prostaglandin medications for glaucoma treatment: a pharmacovigilance study based on the FAERS database

Shi-Nan Wu, Caihong Huang , Yu-Qian Wang , Xiang Li, Si-Qi Zhang, Xiao-Dong Chen, Dan-Yi Qin, Linfangzi Zhu, Jia-Yi Wen, Na-Chuan Luo, Jiaoyue Hu, and Zuguo Liu

Ther Adv Drug Saf. 2024 Oct

Le prostaglandine, farmaci di prima linea per il trattamento del glaucoma, possono causare effetti avversi, come reazioni locali ma anche sistemiche tra cui disturbi gastrointestinali, respiratori, cardiovascolari e cutanei. La valutazione del profilo di sicurezza di questi medicinali nella pratica clinica risulta fondamentale per l'ottimizzazione del trattamento dei pazienti.

Pertanto, obiettivo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare gli eventi avversi correlati con l'uso di prostaglandine anti-glucoma (latanoprost, bimatoprost, travoprost e tafluprost) riportati nel database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) tra il primo trimestre del 2004 e il terzo trimestre del 2023.

Nel periodo di riferimento il database ha raccolto 20.214.432 di report, di cui 62.799 avevano latanoprost come farmaco sospetto, 25.518 bimatoprost, 13.092 travoprost e 2.569 tafluprost, riguardanti per lo più donne e soggetti di età tra 65 e 85 anni. I principali effetti avversi includevano disturbi oculari, patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, nonché traumatismi, intossicazioni e complicanze da procedura.

Latanoprost è stato associato con una maggiore probabilità di indurre disturbi oculari [ROR, IC 95% = 28,53 (26,69–30,49)], problemi di qualità del prodotto [ROR, IC 95% = 7,01 (6,26–7,85)], disturbi del sistema immunitario [ROR, IC 95% = 2,01 (1,65–2,46)], disturbi dell'orecchio [ROR, IC 95% = 1,78 (1,2–2,64)]. Bimatoprost ha causato disturbi oculari [ROR, IC 95% = 43,65 (40,84–46,67)], problemi di qualità del prodotto [ROR, IC 95% = 2,82 (2,36–3,37)], disturbi a cute e sottocute [ROR, IC 95% = 1,91 (1,7–2,14)] e disturbi del sistema immunitario [ROR, IC 95% = 1,87 (1,51–2,32)]. Travoprost è stato associato a disturbi oculari [ROR, IC 95% = 31,37 (28,44–34,6)], problemi di qualità [ROR, IC 95% = 8,09 (6,89–9,5)], disturbi dell'orecchio [ROR, IC 95% = 5,33 (3,77–7,52)]. Tafluprost ha causato disturbi oculari [ROR, IC 95% = 59,42 (43,81–80,6)] e ha mostrato un frequenza più elevata di eventi neurologici.

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E

2
0
2
4

Il tempo di insorgenza è risultato variabile, più lungo per latanoprost (in media 344 giorni) e più breve per bimatoprost (in media 155 giorni).

Questo studio è il primo a valutare gli eventi avversi indotti dagli analoghi delle prostaglandine utilizzati per il glaucoma, basato su dati di *real world*. I risultati sottolineano l'importanza di una continua sorveglianza, per garantire la sicurezza dei pazienti e un trattamento personalizzato.

Cardiovascular adverse events associated with targeted therapies for multiple myeloma: a pharmacovigilance study

Zhang Y, Shan C, Zhang X, Liu Y, Xia Y, Wang Y.

Front Immunol. 2024 Sep 26

Il mieloma multiplo (MM) è una delle principali cause di mortalità per tumori ematopoietici, rappresentando il 20% dei decessi correlati a queste neoplasie. Le terapie mirate per la cura del MM hanno dimostrato una notevole efficacia nel prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita dei pazienti e, dal 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) ne ha approvate cinque: daratumumab, elotuzumab, isatuximab, belantamab mafodotin e teclistamab. Tuttavia, molti farmaci per il MM sono stati associati con eventi avversi (adverse event, AE) cardiovascolari, ma sono disponibili evidenze limitate sulla sicurezza cardiovascolare delle *target-therapy*.

Pertanto, obiettivo di questo studio è stato quello di indagare l'associazione tra l'uso di questi farmaci e l'insorgenza di AE cardiovascolari sulla base dei dati raccolti nel database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), dal 2014 al secondo trimestre del 2023.

Sono stati estratti ed analizzati un totale di 3.228 casi di AE cardiovascolari, circa il 17% di tutti gli eventi segnalati correlati alle terapie mirate per il MM. La maggior parte degli AE cardiovascolari segnalati è risultata grave (95,3%), con decessi o eventi potenzialmente letali in circa il 26% dei casi. Tra questi, la torsione di punta/prolungamento del QT ha mostrato il più alto tasso di mortalità (40,7%), sottolineando la necessità di valutare l'intervallo QT tramite elettrocardiogramma al basale e nel corso del trattamento. Il rischio di AE cardiovascolari è risultato più elevato ad inizio trattamento, per poi diminuire gradualmente; tuttavia, è aumentato rapidamente di nuovo dopo un anno.

La cardiomiopatia è stato l'evento cardiovascolare più segnalato (N=1.562, 23,1%), seguito da aritmie cardiache (N=1.127, 16,7%) e eventi trombo-embolici (N=989, 14,6%). Nello specifico, la miocardite/pericardite non infettiva, le aritmie cardiache e gli eventi tromboembolici hanno mostrato i segnali più forti.

La curva di Kaplan-Meier e il test log-rank hanno rivelato che isatuximab ed elotuzumab presentano una probabilità significativamente inferiore di AE cardiovascolari rispetto a daratumumab ($p < 0,001$).

Daratumumab ha mostrato un segnale forte per miocardite/pericardite non infettiva, aritmie cardiache e ipertensione polmonare.

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E

2
0
2
4

Isatuximab ha mostrato un minor numero di AE cardiovascolari segnalati, probabilmente a causa della sua più recente approvazione da parte di FDA. Tuttavia, il farmaco ha registrato segnali significativi per ipertensione ed eventi trombotici.

Per elotuzumab il segnale più forte è stato osservato per miocardite/pericardite non infettiva, eventi tromboembolici ed insufficienza cardiaca.

In conclusione, la terapia mirata per il MM è associata in modo significativo ad un aumento del rischio di una vasta gamma di AE cardiovascolari, che variano a seconda dei diversi farmaci.

Questi dati si discostano dai risultati degli studi clinici precedenti, supportando la necessità di un monitoraggio specifico dei pazienti trattati.

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E
2
0
2
4

Novità dalle Autorità Regolatorie

Raccomandazioni aggiornate per la minimizzazione dei rischi di interazione tra naltrexone/bupropione e oppioidi

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato le raccomandazioni aggiornate per la minimizzazione dei rischi di interazione tra Mysimba® (naltrexone/bupropione), farmaco indicato per la perdita di peso, e i medicinali a base di oppioidi (compresi farmaci per il dolore come morfina e codeina, altri oppioidi utilizzati negli interventi chirurgici e alcuni medicinali contro tosse, raffreddore o diarrea).

Nello specifico è stato rilevato un rischio di interazione, determinato dal blocco degli effetti degli oppioidi da parte del naltrexone.

Inoltre, l'uso di Mysimba® con anti-depressivi (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, SSRI, e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, SNRI) e oppioidi è stato associato con un rischio di reazioni rare ma gravi e potenzialmente pericolose per la vita, come convulsioni e sindrome serotoninergica.

Per minimizzare questi rischi il farmaco non deve essere utilizzato in soggetti dipendenti da oppioidi, soggetti in trattamento con agonisti degli oppioidi come metadone o buprenorfina e soggetti che stanno attraversando una fase di astinenza acuta da oppioidi.

Inoltre, il farmaco deve essere sospeso almeno tre giorni prima di iniziare il trattamento con oppioidi. In caso di intervento chirurgico di emergenza in pazienti potenzialmente trattati con Mysimba®, vi è il rischio che gli effetti degli oppioidi possano essere ridotti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.11.15_com-EMA_Mysimba_IT.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-advice-minimise-risks-interaction-between-weight-loss-medicine-mysimba-opioids>

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E

2
0
2
4

Raccomandazioni EMA per ridurre al minimo il rischio di danno epatico da fezolinetant

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concordato una nota informativa importante per informare gli operatori sanitari del rischio di danno epatico indotto da Veoza® (fezolinetant), medicinale recentemente approvato per trattare i sintomi vasomotori da moderati a gravi associati alla menopausa.

La decisione si basa su una revisione del rischio potenziale di danno epatico da fezolinetant, effettuata utilizzando tutte le fonti disponibili, incluse le segnalazioni di sospette reazioni avverse e studi pubblicati in letteratura.

Nelle donne in trattamento sono stati segnalati dopo la commercializzazione gravi innalzamenti degli enzimi epatici (>10 volte il limite superiore della norma) con concomitanti innalzamenti di bilirubina e/o fosfatasi alcalina (ALP). In alcuni casi, le anomalie ai test di funzionalità epatica sono stati associati a segni o sintomi suggestivi di danno epatico quali affaticamento, prurito, ittero, urine ipercromiche, diminuzione dell'appetito o dolore addominale.

Nello specifico il Comitato ha raccomandato il monitoraggio della funzionalità epatica delle pazienti al basale e durante il trattamento (mensilmente per i primi tre mesi, in seguito in base al giudizio clinico). Il farmaco deve essere interrotto in alcuni casi di innalzamento delle transaminasi e della bilirubina o se le anomalie di laboratorio sono accompagnate da sintomi suggestivi di danno epatico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/PRAC_HIGHLIGHTS_novembre_2024_IT.pdf

Bollettino di Farmacovigilanza

N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E

2
0
2
4

Doxiciclina e rischio suicidario: le prove attualmente disponibili non supportano l'associazione

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che le prove attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire una relazione causale tra l'uso dell'antibiotico doxiciclina e il rischio suicidario.

Il segnale di sicurezza sul rischio suicidario, pensieri o azioni suicidarie era stato sollevato sulla base di alcuni casi segnalati all'autorità nazionale competente finlandese e altri presenti su EudraVigilance, il database europeo centralizzato di segnalazioni di sospette reazioni avverse, nonché sulla base di dati di letteratura.

Il PRAC ha avviato la sua revisione a novembre 2023 e ha richiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco di eseguire una revisione cumulativa dei dati da tutte le fonti a disposizione.

Il PRAC ha, inoltre, richiesto uno studio basato su prove di *real-world*, provenienti da cartelle cliniche elettroniche e registri di malattia, tramite DARWIN EU, per facilitare la valutazione del segnale.

Dopo aver esaminato tutte le prove disponibili (segnalazioni spontanee, letteratura, possibili meccanismi alla base e prove di *real-world*), il PRAC ha ritenuto che non fosse possibile stabilire una relazione causale tra l'uso del farmaco e l'evento.

La doxiciclina continuerà ad essere attentamente monitorata e qualsiasi nuova prova sarà discussa nei *Periodic Safety Update Report* (PSUR).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/PRAC_Highlights_novembre_2024_IT.pdf

Bollettino di Farmacovigilanza

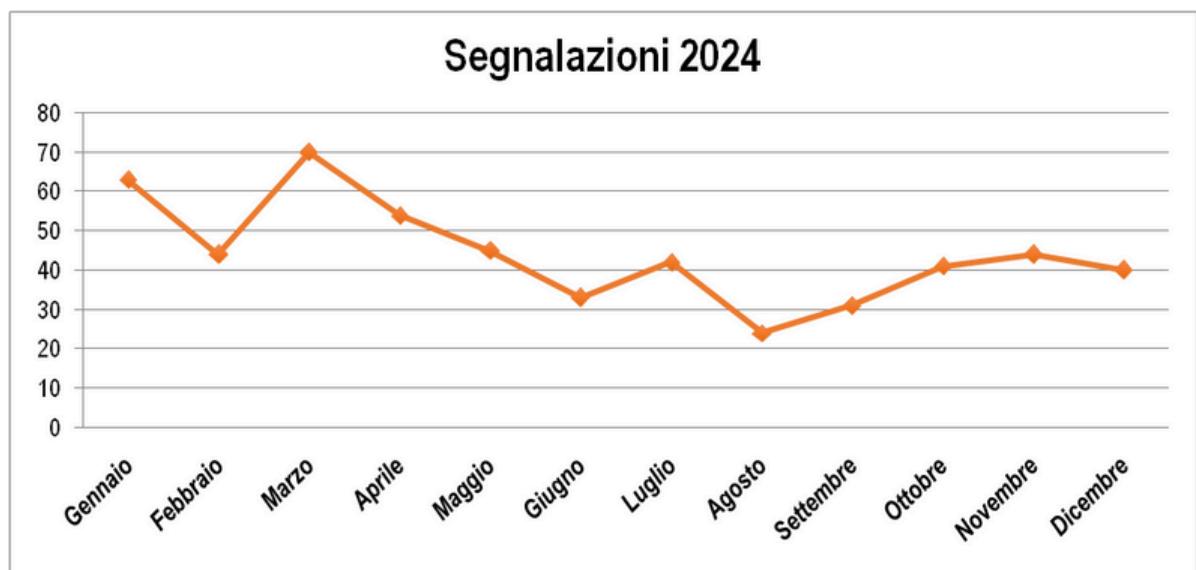
N. 12/2024

D
I
C
E
M
B
R
E

2
0
2
4

Andamento della segnalazioni

Aggiornamento dicembre 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 31/12/2024).