

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

### In questo numero...

- *Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021*..... 2
- *Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments*..... 3
- *Neurodevelopmental outcomes after prenatal exposure to lamotrigine monotherapy in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis*..... 5
- *Drug-drug interaction assessment based on a large-scale spontaneous reporting system for hepato- and renal-toxicity, and thrombocytopenia with concomitant low-dose methotrexate and analgesics use*..... 6
- *Novel anti-psoriasis agent-associated cardiotoxicity, analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS)*..... 7

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)

## *Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021*

*Jiang T, Su H, Xu J, Li C, Zhang N, Li Y, Wu Y, Ni R, Ming Y, Li Z, Li L, Liu Y.*

*Ther Adv Drug Saf.2024 Jan*

L'interstiziopatia polmonare farmaco-indotta (*drug-induced interstitial lung disease*, DILD) rappresenta una causa comune di morbidità e mortalità in aumento, secondaria all'uso di numerosi medicinali. Tuttavia, a causa della mancanza di specificità delle caratteristiche cliniche, patologiche e radiologiche, la diagnosi rimane una sfida irrisolta.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare per la prima volta i casi di DILD riportati nel database *Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS)* tra il 2004 e il 2021, al fine di identificare le caratteristiche demografiche dei pazienti con DILD e i farmaci più frequentemente associati.

Nello specifico su un totale di oltre 43 milioni di eventi avversi nel periodo di riferimento sono stati identificati 32.821 casi di DILD (0,08%). Escludendo i report incompleti, l'età media era 68 anni, il 54,7% degli eventi era insorto in pazienti di sesso maschile e il paese con il più alto tasso di segnalazione era il Giappone. Nella maggior parte dei casi si trattava di eventi gravi, con un'alta percentuale di ospedalizzazione e decesso.

Le classi di farmaci più frequentemente associate erano antineoplastici, seguiti da farmaci dell'apparato cardiovascolare e antireumatici, con differenze per età, sesso e nazione.

In particolare, trastuzumab deruxtecan, ramucirumab e eribulina erano i 3 farmaci con l'associazione più forte. In alcuni casi, come per amiodarone, temsirolimus e acido ursodesossicolico, l'insorgenza di DILD rappresentava un evento inatteso.

In conclusione, lo studio ha permesso di rilevare nel database FAERS i farmaci maggiormente associati con l'insorgenza di DILD, con una differenza significativa in termini di età e sesso, oltre che specifiche caratteristiche sulla base del paese di provenienza della segnalazione.

Questi dati forniscono importanti informazioni ai clinici per il monitoraggio dei medicinali potenzialmente correlati all'insorgenza di DILD e per lo sviluppo di nuove strategie di gestione degli eventi avversi a farmaci.

## *Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments*

*Li, W., Tang, SC. & Jin, L.*

*BMC Pulmonary Medicine 2024*

I farmaci anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab e benralizumab), raccomandati per la gestione dell'asma eosinofilo grave, hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza in tutti gli studi clinici, con un tasso di eventi avversi simili al gruppo placebo. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di mepolizumab e benralizumab riporta il rischio di cefalea, reazioni di ipersensibilità, infezioni, reazioni al sito di iniezione e febbre, mentre reslizumab condivide il rischio di reazioni di ipersensibilità. Altri eventi, come mialgie e dolore addominale sono in comune a mepolizumab e reslizumab. Pertanto, sebbene tutti agiscano sull'IL-5, presentano profili di sicurezza unici seppur sovrapposti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di fornire un'analisi completa dei dati di sicurezza dei farmaci anti-IL-5 provenienti dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing, identificando potenziali nuovi segnali di sicurezza.

È stata condotta un'analisi degli studi disponibili su PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library fino a settembre 2022. Inoltre, è stata condotta un'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da anti-IL-5 presenti nel database Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS).

Sono stati selezionati 24 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su oltre 10.000 pazienti affetti da asma eosinofilo, per lo più femmine, di età tra 6 e 82 anni, 6.260 trattati con anti-IL-5 e 3.911 con placebo. Il 68,9% dei pazienti sottoposti a trattamento con anti-IL-5 ha presentato una reazione avversa, in confronto al 71,8% del gruppo placebo, con un'incidenza simile tra i due gruppi. Inoltre, la percentuale di reazioni avverse gravi è stata più bassa nel gruppo trattato con anti-IL-5 rispetto al placebo (8,2% versus 11,2%).

Tra le reazioni avverse più frequenti sono stati riscontrate nasofaringiti, peggioramento dell'asma, cefalea, infezioni del tratto respiratorio superiore e bronchiti.

L'analisi dei dati post-marketing ha individuato, 28,478 casi che riportavano un anti-IL-5 come farmaco sospetto, di cui il 65,8% gravi, in particolare ospedalizzazioni (30,3%). Tra gli eventi più comuni sono incluse manifestazioni legate alla progressione della malattia di base, con effetto terapeutico incompleto. Altri eventi, legati al meccanismo d'azione, includono infezioni e reazioni allergiche locali o sistemiche.

Un uso improprio del dispositivo per la somministrazione del farmaco e altri problemi del prodotto sono stati segnalati per mepolizumab e benralizumab, mentre la presenza di masse polmonari è stata segnalata per mepolizumab.

In conclusione, dai dati di questo studio il profilo di sicurezza degli anti-IL-5 risulta in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Nella maggior parte dei casi sono stati riportati eventi legati ad un effetto terapeutico ridotto e progressione di malattia. Tale osservazione richiede ulteriori approfondimenti e una valutazione accurata dell'impatto sul rapporto beneficio rischio dei medicinali in studio.

### *Neurodevelopmental outcomes after prenatal exposure to lamotrigine monotherapy in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis*

Peron A, Picot C, Jurek L, Nourredine M, Ripoché E, Ajji P, Cucherat M, Cottin J.

*BMC Pregnancy Childbirth. 2024*

Le conseguenze sul neuro-sviluppo a seguito dell'esposizione in utero ai farmaci anti-epilettici sono di grande interesse, anche a causa dell'individuazione di un incremento del rischio per acido valproico e topiramato, mentre il rischio per gli altri anti-epilettici non è chiaro o non è stato ancora valutato.

La lamotrigina rappresenta uno dei farmaci anti-epilettici più prescritti nelle donne in gravidanza, pertanto, richiede un costante monitoraggio in termini di sicurezza. Nonostante i numerosi dati sul rischio malformativo associato con l'uso di lamotrigina, mancano in letterature evidenze specifiche riguardanti il neuro-sviluppo.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di aggiornare le conoscenze sulle conseguenze sul neuro-sviluppo dell'esposizione in gravidanza a lamotrigina in monoterapia.

A questo scopo, è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi per valutare l'associazione tra l'esposizione in utero a lamotrigina per il trattamento dell'epilessia e l'insorgenza di disturbi del neuro-sviluppo.

Tra il 2015 e il 2022, sono stati individuati 18 studi su un totale di 744, inclusi studi prospettici, coorti storiche, studi caso-controllo e studi randomizzati controllati.

L'odds ratio per disturbi generali del neuro-sviluppo (ad esempio l'insieme dei disturbi cognitivo-comportamentali) era pari a 0.84 [0.66;1.06] negli esposti, a 1.16 [0.67;2.00] per disturbi o ritardo del linguaggio, a 0.97 [0.61;1.53] per disturbi dello spettro autistico, a 1.14 [0.75;1.72] per disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (ADHD), a 2.68 [1.29–5.56] per disturbi o ritardo dello sviluppo psicomotorio. La metanalisi condotta su meno di 4 studi ha riscontrato un'associazione significativa per i bambini esposti di età inferiore a 3 anni.

In conclusione, l'esposizione prenatale alla lamotrigina in monoterapia non è stata associata significativamente con i disturbi del neuro-sviluppo in generale, con i disturbi o il ritardo del linguaggio, con la diagnosi o il rischio di disturbi dello spettro autistico e la diagnosi o il rischio di ADHD. È stato, inoltre, riscontrato un aumento del rischio di disturbi o ritardo dello sviluppo psicomotorio o cognitivo nei bambini con meno di 3 anni. Tuttavia, questi risultati si basano esclusivamente su studi osservazionali con bias e condotti su un numero limitato di bambini esposti. Ulteriori studi sono necessari per valutare gli *outcome* del neuro-sviluppo in bambini esposti alla lamotrigina.

## *Drug-drug interaction assessment based on a large-scale spontaneous reporting system for hepato- and renal-toxicity, and thrombocytopenia with concomitant low-dose methotrexate and analgesics use*

Honma T, Onda K, Masuyama K.

*BMC Pharmacol Toxicol.* 2024

Il metotressasto (MTX) rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento dell'artrite reumatoide, dimostrando una efficacia importante con una somministrazione di basse dosi intermittenti.

Occasionalmente viene somministrato con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e acetaminofene/paracetamolo per dolore o controllo dell'infiammazione.

Tra i possibili effetti avversi del MTX devono essere considerati epatotossità, insufficienza renale, mielosoppressione, possibili anche a seguito dell'uso di analgesici. La prevenzione, la diagnosi precoce e la gestione di questi effetti avversi è necessaria per assicurare la sicurezza della terapia con MTX.

Ad oggi non sono disponibili analisi dei sistemi di segnalazione spontanea sull'insorgenza di eventi avversi quando MTX viene usato con FANS o acetaminofene, analisi che potrebbe fornire importanti informazioni sull'uso sicuro di questi farmaci. Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le possibili interazioni tra l'uso concomitante di MTX a basse dosi e farmaci analgesici in pazienti con artrite reumatoide, utilizzando i dati del database *Food and Drug Administration's (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS)*.

Dopo l'individuazione dei casi di artrite reumatoide trattati con MTX, è stato calcolato il reporting odds ratio (ROR) per epatotossicità, insufficienza renale e piastrinopenia. Successivamente è stata valutata l'eventuale comparsa di segnali conseguente all'uso concomitante di FANS o acetaminofene. Per quanto riguarda il rischio di epatotossicità non è stato riscontrato un incremento per l'uso concomitante di MTX e FANS/acetaminofene. Un segnale per insufficienza renale e piastrinopenia è stato riscontrato con l'associazione di alcuni farmaci, in particolare loxoprofene, piroxicam, ibuprofene e ketorolac.

In conclusione, i dati di questo studio, seppur tenendo conto dei limiti della segnalazione spontanea, confermano quanto descritto in precedenza in studi clinici ed epidemiologici, escludendo un aumento del rischio di epatotossicità conseguente all'uso concomitante di MTX e FANS e riportando un possibile aumento del rischio di piastrinopenia o insufficienza renale solo con alcuni antinfiammatori, e non con gli analgesici in generale.

### *Novel anti-psoriasis agent-associated cardiotoxicity, analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS)*

*Al-Yafeai Z, Sondhi M, Vadlamudi K, Vyas R, Nadeem D, Alawadi M, Carvajal-González A, Ghoweba M, Ananthaneni A.*

*Int J Cardiol. 2024*

I farmaci biologici approvati per il trattamento della psoriasi, anti-TNF e anti-interleuchine, hanno modificato drasticamente il trattamento di questa patologia, con un'eccellente efficacia nel breve e lungo termine e profili di sicurezza positivi. Tuttavia, ad oggi il profilo di sicurezza cardiovascolare di questi medicinali non è stato ben caratterizzato.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli eventi avversi cardiovascolari associati a questi medicinali analizzando i dati del database Food and Drug Administration's (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS).

Un totale 334.399 eventi sono stati associati ai biologici disponibili per la psoriasi, di cui 3.852 eventi cardiovascolari, inclusi pericardite, fibrillazione atriale e malattia coronarica. Secukinumab è stato associato con il numero più alto di eventi avversi (n=113.166), seguito da brodalumab (n=27.335), mentre il numero più basso è stato riscontrato per tildrakizumab (n=723). La malattia coronarica è stato l'evento più segnalato (40,68%), seguito dalla pericardite (20,79%) e dalla fibrillazione atriale (15,03%). Quasi tutti gli eventi cardiovascolari sono stati descritti come gravi, con rischio per la vita nel 98-100% dei casi. Il tasso di mortalità era del 5-9% per pazienti in trattamento con secukinumab, ixekizumab, guselkumab, brodalumab e risankizumab.

Risankizumab ha mostrato un'associazione significativa con l'aumento del rischio di malattia coronarica e fibrillazione atriale, mentre tildrakizumab e ixekizumab sono stati associati con l'insorgenza di fibrillazione atriale secukinumab ha mostrato un elevato rischio di pericardite.

In conclusione, lo studio ha permesso di analizzare il rischio di eventi avversi cardiovascolari legato all'uso di farmaci biologici per la psoriasi. Sono necessari ulteriori studi per una valutazione completa del rischio cardiovascolare in pazienti in trattamento con questi farmaci, anche in relazione ad eventuali comorbidità.