

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...

- *Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3study*..... 2
- *Adverse Events Reported with Therapies Targeting the CGRP Pathway During the First 6 Months Post-launch: A Retrospective Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System*..... 4
- *Serious Adverse Drug Reactions to Antipsychotics in Minors with Multiple Disabilities: Preventability and Potential Cost Savings by Therapeutic Drug Monitoring*..... 5
- *Association of oral bisphosphonates with cardioembolic ischemic stroke: a nested case-control study*..... 7
- *Esophageal Ulcer After Intravitreal Ranibizumab Injection in a Patient With Age-Related Macular Degeneration*..... 9

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)



Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study

Zaki N, Chen LN, Lane R, Doherty T, Drevets WC, Morrison RL, Sanacora G, Wilkinson ST, Popova V, Fu DJ.

Neuropsychopharmacology. 2023 May 12

I pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD) presentano tassi più elevati di ricaduta, una marcata riduzione del funzionamento quotidiano e della qualità della vita correlata alla salute rispetto ai pazienti con disturbo depressivo maggiore non resistente al trattamento, sottolineando la necessità di scelte terapeutiche con efficacia prolungata e migliore tollerabilità a lungo termine. Esketamina spray nasale (Spravato®), in associazione a un antidepressivo orale di nuova introduzione, è stato approvato per la TRD dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dalle autorità sanitarie di oltre 70 Paesi. Le approvazioni di esketamina spray nasale si sono basate sui risultati di efficacia e sicurezza di studi di fase II/III sul trattamento di pazienti con TRD da 4 settimane a 1 anno. SUSTAIN-3, uno studio di fase III in aperto, multicentrico (n = 59), di estensione a lungo termine, avviato nel giugno 2016 e concluso nel dicembre 2022, ha valutato sicurezza ed efficacia a lungo termine di esketamina spray nasale a dosaggio intermittente e individualizzato, in associazione a un antidepressivo orale, in pazienti con TRD. I partecipanti sono stati sottoposti ad una terapia di induzione di 4 settimane seguita da una fase di ottimizzazione/mantenimento, oppure sono entrati direttamente nella fase di ottimizzazione/mantenimento. Gli antidepressivi orali concomitanti più comuni erano duloxetina, venlafaxina, escitalopram e sertralina.

Un totale di 1.148 pazienti adulti con TRD sono stati arruolati in SUSTAIN-3, 458 nella fase di induzione, 690 direttamente nella fase di ottimizzazione/mantenimento. La durata media del trattamento di mantenimento con esketamina è stata di 31,5 mesi (mediana 37,7 mesi). L'analisi ad interim ha rilevato come eventi avversi comuni al trattamento ($\geq 20\%$) cefalea, vertigini, nausea, dissociazione, sonnolenza e nasofaringite. Il 5,8% dei pazienti (n = 67) ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi, in particolare per peggioramento della depressione o depressione maggiore (0,6%), aumento della pressione arteriosa (0,5%), dissociazione (0,4%), ansia (0,3%), mania (0,3%), fatica (0,2%) e ideazione suicidaria (0,2%). Le infezioni delle vie urinarie (UTI) sono state riportate in 153 partecipanti (13,3%), 65 dei quali hanno avuto più di un episodio (63 su 65 erano di sesso femminile, età media 53,7 anni).

Altri eventi avversi con incidenza $\geq 1\%$, correlati a disturbi renali, comprendevano disuria (2,7%), pollachiuria (2,4%), urgenza minzionale (1,3%), nefrolitiasi (1,3%), ematuria (1,0%), e incontinenza urinaria (1,0%). Una minoranza dei partecipanti (6,3%) ha manifestato 1 o più eventi avversi epatici, i più comuni dei quali sono stati l'aumento della gamma glutamiltransferasi (2,1%), dell'alanina aminotransferasi (1,4%), dell'aspartato aminotransferasi (1,0%) e colelitiasi (1,0%).

Il punteggio totale della *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) è diminuito durante la fase di induzione e questa riduzione è stata mantenuta durante la fase di ottimizzazione/mantenimento (variazione media [SD] rispetto al basale: induzione -12,8 [9,73]; ottimizzazione/mantenimento +1,1 [9,93]), con un tasso di remissione (punteggio totale MADRS ≤ 12) del 35,6% e del 46,1% all'induzione e all'ottimizzazione/mantenimento, rispettivamente.

In conclusione, l'analisi ad interim dello studio ha mostrato l'efficacia a lungo termine di esketamina a dosaggio intermittente, senza identificare nuovi segnali di safety durante il trattamento.

Adverse Events Reported with Therapies Targeting the CGRP Pathway During the First 6 Months Post-launch: A Retrospective Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System

Silberstein SD, Reshef S, Cohen JM, Gandhi S, Seminerio M, Ramirez Campos V, Kessler Y, Thompson SF, Blumenfeld A.

Adv Ther. 2023 Feb

I progressi nella comprensione del ruolo della via del calcitonin gene related peptide (CGRP) nella fisiopatologia dell'emicrania hanno portato all'approvazione di nuovi trattamenti preventivi, tra cui gli anticorpi monoclonali (mAbs) anti-CGRP. Questa analisi retrospettiva ha valutato gli eventi avversi (AE) riportati spontaneamente nel sistema di segnalazione FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), database di sorveglianza della sicurezza statunitense, nei primi 6 mesi dopo l'approvazione di erenumab (da maggio 2018 a novembre 2018), fremanezumab (da settembre 2018 a marzo 2019) e galcanezumab (da settembre 2018 a marzo 2019). I tassi di segnalazione (RR) per 1.000 pazienti esposti sono stati calcolati dal numero di eventi segnalati quando il prodotto è stato classificato come "sospetto primario" in ciascuna categoria di AE e dal numero stimato di pazienti trattati sulla base dei dati di prescrizione contenuti nel database IQVIA, classificati in base alla frequenza per prodotto.

Erenumab è stato riportato come farmaco sospetto primario per un totale di 5.468 AE, fremanezumab per 450 AE e galcanezumab per 990 AE. Per erenumab, fremanezumab e galcanezumab è stato stimato un numero totale di pazienti esposti pari a 116.817, 39.515 e 36.760, rispettivamente. Sulla base dei valori di RR, le reazioni "emicrania", "cefalea", "inefficacia del farmaco", "sintomi emicrania-associati" e "reazioni al sito di iniezione" sono stati riportati come eventi comuni per i tre mAb. Gli eventi cardiovascolari, seppur descritti, non si sono classificati tra i primi 10 AE per nessuno dei tre farmaci. La "stipsi" si è classificata al secondo posto per erenumab, ma non rientra tra i primi 10 eventi per fremanezumab o galcanezumab.

La frequenza degli eventi gravi è stata minima, attestandosi al 2% per i tre mAb valutati.

Questi risultati contribuiscono a sostenere il profilo di sicurezza dei mAb anti-CGRP in un *setting* di real-world e possono fornire a medici e pazienti ulteriori indicazioni per la valutazione di questi trattamenti.

Serious Adverse Drug Reactions to Antipsychotics in Minors with Multiple Disabilities: Preventability and Potential Cost Savings by Therapeutic Drug Monitoring.

Fekete S, Güntzel T, Egberts K, Geissler J, Neubert A, Gerlach M, Romanos M, Taurines R.

Pharmacopsychiatry. 2023 Jan.

I bambini e gli adolescenti con disabilità e disturbi mentali multipli sono spesso trattati con farmaci antipsicotici. Tuttavia, questa popolazione è particolarmente suscettibile all'insorgenza di reazioni avverse gravi a farmaci (ADR). I farmaci antipsicotici sono, infatti, comunemente prescritti "off-label" per indicazioni come la schizofrenia o disturbi del comportamento come l'aggressività, il che è associato a un aumento del rischio di ADR. In particolare, questi medicinali presentano generalmente un rischio maggiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti per quanto riguarda le complicanze endocrine, metaboliche e neurologiche (come i sintomi motori extrapiramidali).

I bambini e gli adolescenti con disabilità multiple e disturbi mentali sono ancora più vulnerabili alle ADR a causa delle frequenti comorbidità, come l'epilessia o i difetti cardiaci congeniti. I medicinali utilizzati per queste condizioni somatiche possono, a loro volta, aumentare il rischio di ADR dovute a interazioni farmacologiche. Inoltre, in questa sottopopolazione, l'efficacia e la tollerabilità sono più difficili da valutare a causa delle difficoltà comunicative dei pazienti, il che può portare a un dosaggio non ottimale o a politerapia inappropriata.

Questo studio retrospettivo ha esaminato la frequenza di ADR gravi con l'uso di antipsicotici in pazienti pediatriche affetti da disabilità e disturbi mentali multipli, valutando i dati clinici di routine di tutti i soggetti trattati presso una clinica psichiatrica specializzata tra gennaio 2017 e dicembre 2018. I dati relativi all'insorgenza di ADR gravi, il nesso di causalità con l'uso di antipsicotici e la possibilità di essere prevenute (criteri di Schumock) sono stati estratti dalle cartelle cliniche dei pazienti.

Nel periodo di riferimento, sono stati identificati 102 pazienti ai quali era stato somministrato almeno un farmaco antipsicotico durante il trattamento ospedaliero e 22 (21,6%) ADR gravi con un possibile nesso causale con il trattamento. Undici ADR (50%) sarebbero state potenzialmente evitabili attraverso il monitoraggio terapeutico (TDM), con il quale è possibile determinare se i livelli del farmaco rientrano in un intervallo terapeutico di riferimento, al di fuori del quale è più probabile che si verifichino ADR o che il farmaco non sia efficace.

Tale strumento è ben collaudato per la gestione dei trattamenti psichiatrici dell'adulto. Tuttavia, non esistono ancora intervalli terapeutici di riferimento specifici per i minori, nonostante gli studi in corso. Fintanto che non saranno definiti intervalli terapeutici specifici per età e indicazione per tutti gli psicofarmaci, il TDM può essere utile nei pazienti psichiatrici bambini e adolescenti per identificare la finestra terapeutica, per ridurre il rischio di ADR gravi dose-dipendenti, per controllare l'aderenza ai farmaci e nei casi di politerapia.

Pertanto, al fine di aumentare la sicurezza della terapia farmacologica in questi pazienti vulnerabili, è auspicabile l'implementazione di routine del TDM per il trattamento antipsicotico nelle disabilità psichiatriche.

Association of oral bisphosphonates with cardioembolic ischemic stroke: a nested case-control study

Rodríguez-Martín S, Barreira-Hernández D, Mazzucchelli R, Gil M, García-Lledó A, Izquierdo-Esteban L, Pérez-Gómez A, Rodríguez-Miguel A, De Abajo FJ.

Front Pharmacol. 2023 May 26

I bifosfonati sono stati associati ad un incrementato rischio di fibrillazione atriale, pertanto, è plausibile che essi possano aumentare anche il rischio di ictus ischemico cardioembolico. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici effettuati finora non hanno mostrato un aumentato rischio di ictus ischemico, sebbene nessuno di essi abbia effettuato una distinzione tra i principali sottotipi fisiopatologici di stroke ischemico (cardioembolico e non cardioembolico). Al fine di verificare l'ipotesi secondo cui l'utilizzo di bifosfonati orali incrementi specificatamente il rischio di ictus ischemico cardioembolico e valutare l'effetto della durata del trattamento e della potenziale interazione tra bifosfonati orali, integratori di calcio ed anticoagulanti, è stato condotto uno studio caso-controllo in una coorte di pazienti di età compresa tra 40 e 99 anni utilizzando i dati presenti nel database sanitario spagnolo BIFAP e relativi al periodo 2002-2015. I casi di *stroke* ischemico sono stati identificati e classificati come cardioembolici e non cardioembolici. Per ciascun caso sono stati selezionati cinque controlli, accoppiati per età, sesso ed index date (prima registrazione di ictus ischemico). L'associazione dell'ictus ischemico (complessiva e per sottotipo) all'utilizzo di bifosfonati orali nell'anno precedente l'index date è stata determinata tramite calcolo degli adjusted odds ratio (AOR) e dei loro intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Su un totale di 3.757.621 pazienti della coorte di studio sono stati inclusi 13.781 casi di ictus ischemico e 65.909 controlli, di età media pari a 74,5 anni (SD \pm 12.4) con il 51.6% dei soggetti di sesso maschile. Il 3,5% e il 2,62% era in atto utilizzatore di bifosfonati orali tra i casi e tra i controlli rispettivamente, con un AOR di 1.15 (95% CI:1.01-1.30). Di tutti i casi, 4.568 (33,1%) sono stati classificati come ictus ischemico cardioembolico (accoppiati con 21.697 controlli) e 9.213 (66,9%) come ictus ischemico non cardioembolico (accoppiati con 44.212 controlli), con un AOR di 1.35 (95% CI:1.10-1.66) e 1.03 (95% CI: 0.88-1.21), rispettivamente. L'associazione con l'ictus ischemico cardioembolico è risultata durata-dipendente (AOR \leq 1 anno = 1.10; 95% CI: 0.82-1.49; AOR > 1-3 anni = 1.41; 95% CI: 1.01-1.97; AOR > 3 anni = 1.81; 95% CI:1.25-2.62; p = 0.001) e attenuata dagli anticoagulanti, anche negli utilizzatori a lungo termine (AOR >1 anno = 0.59; 0.30-1.16).

È stata, inoltre, suggerita un'interazione tra bifosfonati orali ed integratori di calcio. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra questi medicinali e il rischio di ictus cardioembolico, tra cui il più probabile sembra essere l'insorgenza di fibrosi atriale e rimodellamento cardiaco.

In conclusione, i dati ottenuti supportano l'ipotesi di un'associazione tra l'utilizzo a lungo termine di bifosfonati orali e la probabilità di ictus ischemico cardioembolico, con un effetto protettivo degli anticoagulanti.

Esophageal Ulcer After Intravitreal Ranibizumab Injection in a Patient With Age-Related Macular Degeneration

Li XQ, Zhu KW, Lai J, Wu J, Guo XF.

Gastroenterology Res. 2023 Apr

Il ranibizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'isoforma A del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-A) utilizzato per la degenerazione maculare correlata all'età e altre patologie retiniche, solitamente ben tollerato, essendo associato ad una bassa incidenza di reazioni avverse gravi. Gli eventi avversi oculari più frequenti includono sanguinamenti congiuntivali, dolore oculare e aumento della pressione intraoculare; inoltre, l'inibizione del VEGF a livello sistemico può determinare reazioni avverse sistemiche, tra cui eventi tromboembolici, ipertensione, sanguinamenti, proteinuria, infezioni del tratto urinario e polmonite. Eventi gastrointestinali, come sanguinamenti, nausea e vomito, sono stati segnalati raramente.

Questo lavoro descrive un caso di ulcera esofagea sviluppatasi subito dopo l'iniezione intravitreale di ranibizumab in occhio sinistro in un paziente di 53 anni affetto da degenerazione maculare senile. Tre giorni dopo la seconda somministrazione intravitreale del farmaco, il paziente ha manifestato lieve disfagia, peggiorata sensibilmente ed accompagnata da emottisi un giorno dopo la terza somministrazione. Dopo la quarta iniezione del farmaco si è manifestata una grave disfagia accompagnata da intenso dolore retrosternale e affanno. La gastroscopia ha permesso di osservare la presenza di un'ulcera esofagea, ricoperta da tessuto fibrinoso e circondata da mucosa edematosa e arrossata con alto rischio di sanguinamento. Dopo l'interruzione del ranibizumab, il paziente ha ricevuto una terapia a base di inibitori di pompa protonica, con graduale attenuazione della disfagia e del dolore retrosternale. A seguito dell'interruzione permanente del ranibizumab, l'ulcera esofagea non ha recidivato. Per quanto noto, questo rappresenta il primo caso di ulcera esofagea correlato all'iniezione intravitreale di ranibizumab e suggerisce un potenziale ruolo del VEGF-A nello sviluppo di tale evento.