

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

- Risk and association of specific HLA alleles with nintedanib-induced gastrointestinal adverse reactions: a discovery study in an italian population..... 3
- Safety profile of belatacept in a real-life setting: disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database..... 5
- Tyrosine Kinase Inhibitors and Interstitial Lung Disease: a disproportionality analysis using the European Post-Marketing Eudravigilance Database..... 7

Novità dalle Autorità Regolatorie

- Formulazioni endovenose di acido tranexamico – Reazioni avverse gravi, incluse reazioni ad esito fatale, dovute a somministrazione intratecale accidentale..... 9

Andamento delle segnalazioni

- Aggiornamento dicembre 2025..... 10
- Andamento segnalazioni 2025 versus 2024..... 11

Newsletter mensile di Farmacovigilanza

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

<https://www.regione.sicilia.it/istituzioni/regione/strutture-regionali/assessorato-salute/dipartimento-pianificazione-strategica/informazione-indipendente-sui-farmaci>

Direttore responsabile

Filippo Drago

Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Catania

Redazione

Laura Longo

Dirigente Farmacista - Responsabile Locale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Daniela C. Vitale

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

Hanno contribuito a questo numero:

Nunzia Garofalo

Giorgia Loreto

Rosy Ruscica

Umberto Signorelli

Vincenza Adriana Tardibuono

Concetta Torrisi

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

Novità dalla letteratura***Risk and association of specific HLA alleles with nintedanib-induced gastrointestinal adverse reactions: a discovery study in an italian population***

Mocci S et al.

Clinical and Translational Science, 2025; 18:e70371

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una patologia polmonare interstiziale progressiva e potenzialmente letale caratterizzata da cicatrizzazione irreversibile del tessuto polmonare che causa progressivo declino respiratorio. Nonostante l'assenza di una cura definitiva, due antifibrotici — nintedanib e pirfenidone — approvati da FDA ed EMA rappresentano i principali trattamenti in grado di rallentare l'evoluzione della malattia. Tali medicinali mostrano efficacia simile, ma il loro impiego è spesso limitato a causa degli effetti avversi: il pirfenidone è associato a affaticamento e reazioni cutanee, mentre il nintedanib provoca principalmente diarrea. Poiché sono auspicabili approcci terapeutici personalizzati, la farmacogenetica potrebbe aiutare a prevedere la tossicità dei farmaci. Tuttavia, le conoscenze farmacogenetiche su tossicità ed efficacia di nintedanib e pirfenidone nell'IPF sono ancora limitate. Uno studio su 210 pazienti ha rilevato che la variante DSP rs2076295 influenza la risposta al nintedanib, con il genotipo TT associato a peggiore sopravvivenza rispetto a GG+GT. Per il pirfenidone, una variante di CYP1A2 (rs762551) è stata collegata a una minore incidenza di effetti avversi negli omozigoti AA, mentre una variante di TOLLIP (rs5743890) è risultata associata alla sua efficacia. Il complesso dell'antigene leucocitario umano HLA, situato sul cromosoma 6, codifica proteine essenziali per la presentazione degli antigeni alle cellule immunitarie. Queste proteine, altamente polimorfiche, permettono il legame con molti peptidi diversi. Alcuni farmaci possono interagire con le molecole MHC, inducendo risposte immuno-mediate e reazioni avverse (ADR). Sebbene il ruolo dei geni MHC nella tossicità da farmaci sia noto per altri medicinali, non è ancora stato studiato per nintedanib e pirfenidone. Lo studio descritto esplora quindi l'influenza degli alleli HLA sulla tossicità di questi farmaci in pazienti affetti da IPF. Lo studio ha analizzato 149 pazienti italiani con IPF; di questi 122 sono stati valutati dopo l'esclusione di soggetti con comorbidità polmonari o in terapia immunosoppressiva: 78 trattati con nintedanib, 30 con pirfenidone e 14 senza terapia. I due gruppi trattati con nintedanib e pirfenidone non mostravano differenze significative nelle caratteristiche basali alla diagnosi, incluse età e distribuzione per sesso. La tollerabilità complessiva dei farmaci era simile, ma la compliance risultava migliore con nintedanib. Gli eventi avversi del pirfenidone consistevano soprattutto in eritema, con alcuni casi di fotosensibilità e cefalea.

Nel gruppo pirfenidone non sono emerse associazioni significative, probabilmente per la ridotta numerosità del campione. Nel gruppo nintedanib, l'allele HLA-C06:02 mostra una forte associazione con gli eventi avversi, con un rischio circa sei volte maggiore nei portatori. Anche HLA-G01:06 presenta un'associazione con le ADR nei pazienti trattati con nintedanib. L'effetto avverso più comune del nintedanib era la diarrea, riportata in 12 dei 16 pazienti con eventi avversi, con una presenza dell'allele HLA-C06:02 nel 58,3%, mostrando quindi un forte aumento del rischio di tossicità gastrointestinale. Anche l'allele HLA-G01:06 risultava nominalmente associato agli effetti gastrointestinali. Complessivamente, la presenza di HLA-C06:02 o HLA-G01:06 spiegava circa il 66% dei casi di tossicità gastrointestinale. Al contrario, l'allele HLA-G*01:01 era meno frequente nei pazienti con sintomi gastrointestinali, suggerendo un possibile ruolo protettivo. Questa differenza corrispondeva a un'associazione statisticamente significativa. L'allele HLA-C06:02 emerge come principale fattore genetico associato alla tossicità del nintedanib, plausibilmente attraverso meccanismi immunitari IL-23-mediati simili a quelli osservati nella psoriasi e nelle malattie infiammatorie intestinali. Anche gli alleli HLA-G, in particolare G01:06 e G*01:01, mostrano rispettivamente un possibile effetto di rischio e uno protettivo nella tossicità dei farmaci antifibrotici.

Questo studio è il primo a proporre un ruolo chiave dell'HLA-C*06:02 nella tossicità del nintedanib, nonché un possibile contributo degli alleli HLA-G, nella modulazione della suscettibilità alle ADR attraverso il loro impatto sulla regolazione immunitaria. Comprendere il ruolo dell'HLA nella tossicità indotta dai farmaci potrebbe aprire la strada a una terapia antifibrotica personalizzata, riducendo al minimo gli effetti avversi e migliorando i risultati dei pazienti.

Safety profile of belatacept in a real-life setting: disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database

Gérard et al.

BMC Pharmacology and Toxicology (2025) 26:147

Belatacept è un bloccante della co-stimolazione utilizzato per la prevenzione del rigetto dell'allotrapianto nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio, belatacept ha migliorato significativamente la gestione dell'immunosoppressione poiché, a differenza degli inibitori della calcineurina, è considerato non nefrotossico e potrebbe essere associato a un minor rischio di complicanze cardiovascolari e metaboliche. Tuttavia, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del belatacept, basato su studi clinici di fase II e III, include un elenco ampio di reazioni avverse (ADR) quali sindrome di Cushing, iperemia oculare, bradicardia, stenosi dell'arteria renale e depressione. Sebbene l'aumento del rischio di rigetto o di infezioni sia ormai ben documentato, i dati sul profilo di sicurezza complessivo del belatacept in un contesto reale rimangono scarsi.

Per meglio analizzare il profilo di sicurezza di belatacept nel mondo reale e per identificare eventuali discrepanze con l'RCP, è stato utilizzato il database di farmacovigilanza dell'OMS (VigiBase®) per analizzare ADR in popolazioni specifiche (pazienti pediatrici e anziani), oltre a errori terapeutici e casi in gravidanza. In particolare, sono state estratte tutte le segnalazioni che includevano belatacept come sospetto o interagente fino al 9 luglio 2024.

Sono state raccolte 2795 segnalazioni relative al belatacept, con un incremento costante del numero di segnalazioni dopo il 2014. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (n = 1231, 58,1% dei casi con dati disponibili), con un'età mediana di 56 anni (IQR 43–66; intervallo: 3–95). La ricerca ha prodotto 40 segnalazioni relative a soggetti di età inferiore ai 18 anni. La maggior parte dei casi è stata segnalata negli Stati Uniti d'America (2325, 83,2%) e in Francia (235, 8,4%). I farmaci più frequentemente segnalati come concomitanti sono stati l'acido micofenolico (979 casi, 35,0%), il prednisone (690, 24,7%) e il tacrolimus (395, 14,1%). Oltre il 50% delle ADR segnalate apparteneva alle categorie SOC "infezioni e infestazioni" (885, 31,7%) o "traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura" (875, 31,3%). I PT (*Preferred Term*) segnalati con maggiore frequenza sono stati "rigetto del trapianto" (o "rigetto del trapianto renale", 291 casi, 10,4%) e "uso off-label" (203, 7,3%). Il tempo mediano di insorgenza (quando riportato) era di 660 giorni (IQR 210–1460 giorni; intervallo: 1 giorno – 15 anni). La maggior parte dei casi è stata considerata grave (1966, 70,3%), di cui 424 fatali (15,2%). Tra questi ultimi, i termini più frequentemente segnalati appartenevano alla SOC "infezioni e infestazioni" (159 casi, 37,5%).

Le infezioni specifiche identificabili più frequenti erano COVID-19 (n = 19), polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (n = 17), infezione da citomegalovirus (CMV) (n = 13), criptococcosi (n = 13), infezione da virus varicella-zoster (n = 11), leucoencefalopatia multifocale progressiva (n = 10) e infezione da *Pseudomonas* (n = 8). Escludendo le ADR fatali, tra i 1308 ADR con *outcome* disponibile, 816 hanno avuto risoluzione completa (62,4%), 230 (17,6%) miglioramento, 199 (15,2%) non risolte e 63 (4,8%) risoluzione con postumi. L'impiego in gravidanza è stato evidenziato in 69 casi; per 49 di questi (71,0%) è stato rilevato un problema legato principalmente alla prematurità (n = 17, 34,7%), aborto spontaneo (n = 12, 24,5%) e preeclampsia (n = 11, 22,4%). Sono stati segnalati solo due casi di malformazioni, quali malformazione cutanea e displasia scheletrica.

Tra i 40 casi che hanno coinvolto individui di età inferiore ai 18 anni, la maggior parte delle segnalazioni (7/40, 17,5%) era di natura infettiva (principalmente EBV, CMV e virus BK), compreso un caso fatale (infezione da citomegalovirus in un paziente di 15 anni). Infine, tra i 102 casi che hanno coinvolto individui di età superiore ai 75 anni, le infezioni sono state le segnalazioni prevalenti. Sono state inoltre riportate 279 segnalazioni dovute a errori terapeutici, inclusi problemi di preparazione e somministrazione, con una quota non trascurabile associata a rigetto del trapianto.

Lo studio ha evidenziato come una parte significativa delle ADR classificate come “comuni” o “molto comuni” nel RCP risultasse raramente riportata in VigiBase®. Eventi come sindrome di Cushing, disturbi metabolici, ansia o depressione comparivano in pochissime segnalazioni e spesso senza generare un segnale statistico, suggerendo una possibile sovrastima della loro rilevanza clinica nel mondo reale. I risultati mostrano quindi una discrepanza sostanziale tra il profilo di sicurezza descritto nel RCP e quello osservato nella pratica clinica, suggerendo quindi la necessità di una rivalutazione critica del RCP e di alcune ADR e una maggiore attenzione verso eventi infettivi gravi, popolazioni vulnerabili ed errori terapeutici.

Tyrosine Kinase Inhibitors and Interstitial Lung Disease: a disproportionality analysis using the European Post-Marketing Eudravigilance Database

Devron R Shah et al.

Drugs Real World Outcomes; 2025 Sep

Le malattie interstiziali polmonari (*Interstitial Lung Diseases*, ILD) rappresentano un gruppo piuttosto ampio e complesso di patologie che alterano la normale struttura e funzionalità degli alveoli e delle vie respiratorie. Negli ultimi anni l'attenzione verso tali condizioni è cresciuta in maniera significativa, soprattutto per la maggiore incidenza delle ILD indotte da farmaci (Drug-Induced ILD, DI-ILD). Questo fenomeno sembra strettamente collegato all'uso, sempre più diffuso, degli inibitori della tirosin-chinasi (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI), impiegati anche in campo oncologico. Le DI-ILD vengono spesso identificate tardivamente, a volte solo nelle fasi avanzate dello sviluppo del farmaco o, più comunemente, dopo la sua immissione in commercio, rendendo piuttosto complessa la gestione di questo rischio. L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare le segnalazioni di ILD associate ai TKI presenti nel database europeo di farmacovigilanza post-marketing, EudraVigilance, nel periodo compreso tra gennaio 2002 e marzo 2024. Nello specifico, sono stati analizzati 51 diversi TKI, per un totale di 333.194 segnalazioni, di cui 7.147 riferite a casi di ILD: la quasi totalità (97,4%) proveniva da operatori sanitari e hanno riguardato prevalentemente uomini (51,4%), mentre le donne rappresentavano il 41% delle segnalazioni; nel 7,6% dei casi, invece, il sesso non era specificato. Dei 51 TKI analizzati, 44 erano impiegati in oncologia, di cui 16 specificamente nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), mentre 7 avevano indicazioni terapeutiche non oncologiche. I tassi di mortalità variavano sensibilmente in base all'indicazione: tra i TKI per NSCLC, il tasso di decessi era del 22,2% (1082 decessi su 4883 casi), mentre scendeva al 6,3% per i TKI con altre indicazioni oncologiche (119 su 1898 casi) e all'11,5% per quelli usati in contesti non oncologici (42 su 366 casi). L'analisi statistica ha mostrato che i TKI erano associati a una frequenza di segnalazioni di ILD significativamente più alta rispetto a tutti gli altri farmaci combinati ($\chi^2 = 26.076,57$; $df = 1$; $p < 0,001$), suggerendo un possibile effetto di classe. Anche tra i singoli TKI si sono osservate differenze significative nel potenziale di indurre ILD. Il rischio risultava maggiore nei pazienti di sesso maschile ($\chi^2 = 206,92$; $df = 1$; $p < 0,001$) e in quelli di età compresa tra 65 e 85 anni ($\chi^2 = 736,05$; $df = 4$; $p < 0,001$). Le segnalazioni di ILD erano inoltre più frequenti tra i TKI usati in ambito oncologico, in particolare per il NSCLC ($\chi^2 = 982,51$; $df = 1$; $p < 0,001$). I tre TKI più spesso associati a ILD risultavano gefitinib, osimertinib ed erlotinib, rispettivamente con 1956, 1458 e 680 segnalazioni.

Tutti e tre agiscono sul recettore EGFR e insieme rappresentano oltre la metà (57,3%) di tutte le segnalazioni di ILD e più dell'80% dei decessi correlati (998 su 1243). L'analisi dei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ha evidenziato che solo 19 dei 51 TKI riportavano il rischio di ILD nella sezione *“Avvertenze speciali e precauzioni d'uso”*, nonostante le evidenze emerse dalle segnalazioni.

Questo studio rappresenta, ad oggi, uno dei primi tentativi di valutare in modo sistematico il potenziale rischio di insorgenza di ILD per l'intera classe dei TKI, oncologici e non, utilizzando i dati di EudraVigilance. La DI-ILD emerge quindi come una problematica di sicurezza in rapida evoluzione in quanto, l'aumento della sua incidenza e il potenziale impatto clinico, specie in un contesto di continua introduzione di nuovi TKI oncologici, sottolineano l'importanza di un monitoraggio costante e di un aggiornamento accurato delle informazioni di sicurezza.

Novità dalle Autorità Regolatorie

Formulazioni endovenose di acido tranexamico – Reazioni avverse gravi, incluse reazioni ad esito fatale, dovute a somministrazione intratecale accidentale

L'acido tranexamico è un antifibrinolitico indicato negli adulti e nei bambini a partire dal primo anno di età per la prevenzione e il trattamento delle emorragie dovute a fibrinolisi generale o locale. Il farmaco è autorizzato esclusivamente per uso endovenoso e l'uso intratecale, epidurale, intraventricolare e intracerebrale è controindicato.

Sono stati identificati casi di errori terapeutici, inclusi casi segnalati in Paesi dell'Unione Europea, nei quali l'acido tranexamico è stato somministrato, per errore, per via intratecale o epidurale. La maggior parte di questi casi ha riguardato lo scambio di flaconcini o fiale, con conseguente somministrazione errata di acido tranexamico al posto dell'anestetico locale iniettabile. Tale errore ha determinato gravi danni ai pazienti, tra cui ospedalizzazione prolungata e decesso. Le reazioni avverse gravi segnalate a seguito di somministrazione intratecale accidentale includevano intenso dolore alla schiena, ai glutei e agli arti inferiori, mioclono e convulsioni generalizzate, nonché aritmie cardiache.

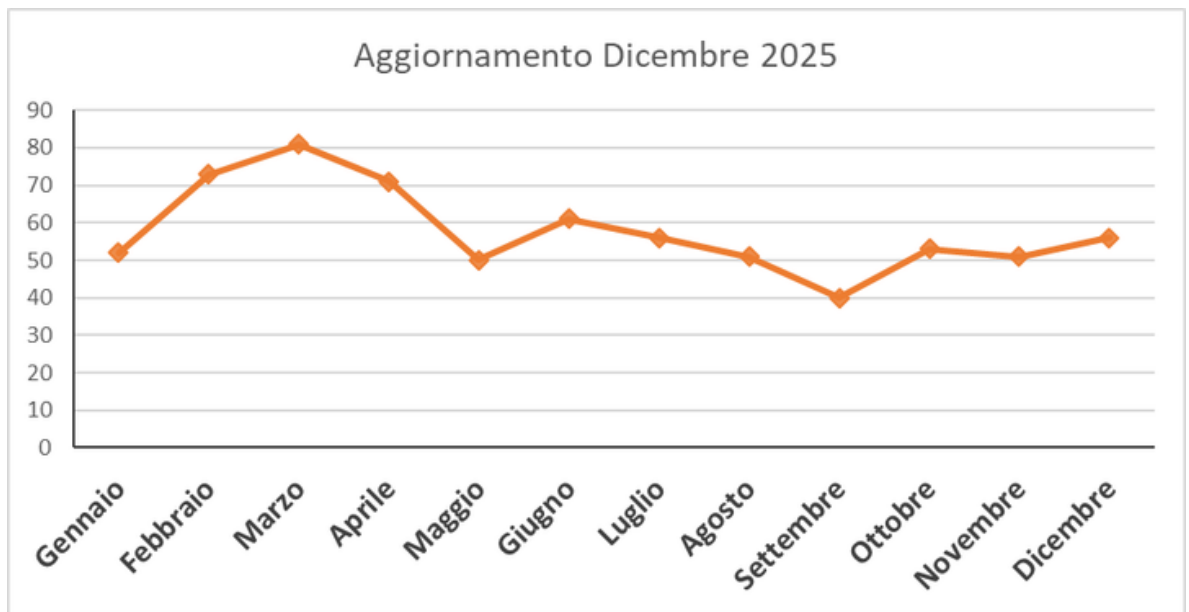
Al fine di ridurre il rischio di errori terapeutici fatali dovuti ad una via di somministrazione errata, è necessario prestare la massima attenzione durante la conservazione, la manipolazione e la somministrazione delle formulazioni endovenose di acido tranexamico nonché etichettare le siringhe a formulazione iniettabile contenenti acido tranexamico per uso esclusivamente endovenoso avendo cura di conservarle separatamente dagli anestetici locali iniettabili.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2690608/2025.12.11_NIIS_acido-tranexamico_IT.pdf

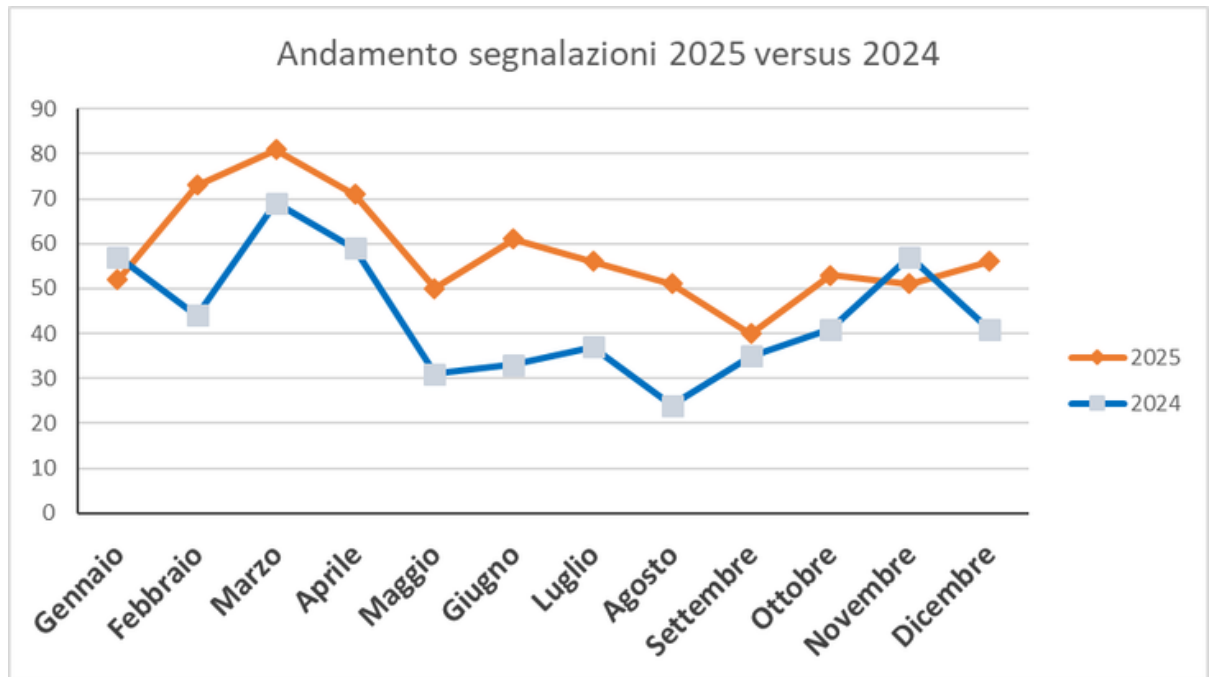
Andamento della segnalazioni

Aggiornamento dicembre 2025



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 31/12/2025).

Andamento segnalazioni 2025 versus 2024



Confronto tra le segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania nel periodo gennaio-agosto 2024 e 2025 (dato al 31/12/2025).