

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

- Age-Dependent Analysis of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicides Associated with SSRI and SNRI Drugs Based on Pharmacovigilance.....3
- Association between exposure to proton pump inhibitors and delirium: a descriptive and disproportionality analysis of VigiBase.....5
- Signals of Possibly Persistent Gustatory, Olfactory and Auditory Adverse Drug Reactions to Antibiotic Drugs: A Disproportionality Analysis Using the EudraVigilance Database.....7

Novità dalle Autorità Regolatorie

- FDA avverte del rischio di una rara ma grave reazione allergica con glatiramer acetato ...9

Andamento della segnalazioni

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

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

Rosy Roscica

Giulia Spinelli

Adriana Tardibuono

Borsiste Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

F
E
B
B
R
A
I
O

2
0
2
5

Novità dalla letteratura***Age-Dependent Analysis of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicides Associated with SSRI and SNRI Drugs Based on Pharmacovigilance****Schetz D, Sein Anand J, Sein Anand L, Kocić I.**Pharmaceuticals (Basel). 2024 Dec*

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica, tuttavia, sussistono notevoli preoccupazioni riguardo alle possibili reazioni avverse ai farmaci (ADR) di natura psichiatrica, tra cui ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidi, in particolare nei pazienti più giovani durante le prime settimane di trattamento.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la relazione tra l'uso di farmaci SSRI/SNRI e il rischio di ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidi, analizzando i dati di farmacovigilanza del database EudraVigilance.

Nello specifico, sono stati analizzati i dati riportati da dicembre 2001 a settembre 2024 per duloxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina e sertralina. I report sono stati categorizzati per età, sesso e fonte, concentrandosi su ADR psichiatriche ed eventi direttamente correlati al suicidio, inclusi suicidi e tentativi di suicidio. Le ADR psichiatriche hanno rappresentato una parte sostanziale delle ADR segnalate, variando dal 33,9% al 38,2%. La venlafaxina è stata riportata come farmaco sospetto nel maggior numero di casi di ADR psichiatriche (13.134 casi), mentre la duloxetina ha mostrato la percentuale relativa più alta (38,2%). I suicidi sono stati più frequenti con venlafaxina (1.635 casi), mentre la percentuale relativa più alta è stata osservata per fluoxetina e citalopram (6%). Le ADR si sono verificate più frequentemente nelle donne, in particolare per duloxetina (67%) e sertralina (61,3%), e i tentativi di suicidio sono stati prevalentemente riportati nei pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni, con un'incidenza importante anche nella fascia di età 0-17. In particolare, nei giovani sotto i 25 anni è stato osservato un rischio più elevato di ideazione suicidaria e tentativi di suicidio.

Considerando l'alto numero di pazienti che utilizzano antidepressivi, il numero di suicidi può sembrare proporzionalmente modesto. Tuttavia, è fondamentale ricordare che la segnalazione spontanea di ADR è significativamente sottostimata.

Inoltre, un limite dello studio riguardava la mancanza di informazioni sullo stato mentale dei pazienti, gli eventuali pensieri suicidi o tentativi di suicidio prima dell'avvio della terapia antidepressiva.

In conclusione, pur riconoscendo l'efficacia di questi farmaci, è fondamentale che vengano prescritti con cautela e con un monitoraggio continuo, specialmente nei pazienti giovani, per ridurre il rischio di suicidio. Il trattamento dovrebbe essere personalizzato, tenendo conto delle caratteristiche individuali dei pazienti e della loro età.

Association between exposure to proton pump inhibitors and delirium: a descriptive and disproportionality analysis of VigiBase

Alexandre Decros, Elise-Marie Minoc, Véronique Lelong-Boulouard, Basile Chrétien, Alexandre Meurant, Joachim Alexandre, Charles Dolladille, Cédric Villain

BMJ Open 2024

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono farmaci ampiamente utilizzati, raccomandati per un trattamento di breve durata (4-8 settimane nella maggior parte dei casi). Tuttavia, spesso i trattamenti vengono continuati per un periodo più lungo, aumentando il rischio di insorgenza di reazioni avverse. Molti studi hanno dimostrato che l'uso prolungato di IPP comporta un rischio significativamente maggiore di colite causata da *Clostridium difficile*, ipomagnesemia, frattura, ipovitaminosi B12, polmonite e iponatriemia. Inoltre, l'uso di IPP negli anziani è associato a tassi significativamente elevati di ospedalizzazione e morte. In questa popolazione è stata anche riportata una significativa associazione con l'insorgenza di delirium.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare le segnalazioni di delirium, con o senza iponatriemia concomitante, in cui si sospetta il coinvolgimento di IPP. Sono stati estratti da Vigibase i dati dal 1° gennaio 1991 (data di commercializzazione degli IPP) fino al 9 febbraio 2022. I farmaci sono stati codificati in base al codice ATC A02BC e includevano esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, dexlansoprazolo, dexrabeprazolo, vonoprazan e tegoprazan.

Sono stati identificati 2.395 report di delirium in cui un IPP rappresentava il farmaco sospetto, in particolare omeprazolo (41%), esomeprazolo (26%) e pantoprazolo (17%), in pazienti di età media pari a 65,3 anni, di cui 771 (37%) di età ≥ 75 anni e 1.401 (60%) di genere femminile. Nel 47% dei casi (n=1.128) l'IPP rappresentava l'unico farmaco sospetto con una durata di esposizione inferiore a 30 giorni nell'85% dei casi. Con l'aumentare dell'età, è stato osservato un maggiore coinvolgimento delle donne, di pazienti in politerapia, un maggior uso di antipsicotici, un'esposizione a IPP superiore a 30 giorni.

L'iponatriemia era presente nell'11% dei report (n=259) e questa percentuale aumentava negli anziani (5% nel gruppo <65 anni, 22% nel gruppo ≥ 75 anni).

Il delirium era grave nel 72% dei casi (n=1.231) e si è risolto più frequentemente quando il trattamento con IPP veniva interrotto rispetto a quando veniva proseguito (59% versus 30%).

Tuttavia, l'analisi di disproporzionalità non ha mostrato alcun segnale di sicurezza significativo tra delirium e IPP (ROR 0.89, 95% CI 0.87 - 0.91), ad eccezione dei co-eventi delirium/iponatriemia (ROR 1.53, 95%CI 1.41 - 1.65). Tra i farmaci più frequentemente segnalati, solo l'omeprazolo era significativamente associato a delirium/iponatriemia, senza variazioni sulla base dell'età.

I risultati di questo studio non suggeriscono una relazione causale tra l'uso di IPP e l'insorgenza di delirium, se non attraverso l'iponatriemia. Sono necessari ulteriori studi per confrontare il rischio di iponatremia dei diversi IPP, nonché studi specifici nella popolazione anziana. Finché non saranno disponibili ulteriori dati, i medici prescrittori devono essere consapevoli dei rischi associati all'uso di IPP e rispettare le raccomandazioni d'uso in termini di indicazioni e durata del trattamento.

Signals of Possibly Persistent Gustatory, Olfactory and Auditory Adverse Drug Reactions to Antibiotic Drugs: A Disproportionality Analysis Using the EudraVigilance Database

Ferraro S, Cappello E, Fornili M, Convertino I, Bonaso M, Lucenteforte E, Tuccori M.
Drug Saf. 2024 Nov 8.

Nel 2018, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha emanato alcune misure di minimizzazione del rischio relative alle reazioni avverse (ADR) non risolte segnalate per i fluorochinoloni. Nello specifico, nei database di segnalazione spontanea vengono frequentemente riportati esiti non risolti per ADR gustative, olfattive e uditive (GOA). Tuttavia, un numero così elevato di ADR non risolte potrebbe riflettere un problema clinico poco indagato o una difficoltà nella valutazione degli esiti.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i possibili segnali di ADR persistenti a gusto, olfatto e udito correlate all'uso di antibiotici sistemici e di valutare se gli esiti non risolti siano riportati più frequentemente per le ADR GOA rispetto ad altre ADR.

Utilizzando il database EudraVigilance, sono state estratte le ADR relative agli antibiotici sistemici (classe ATC J01) fino a febbraio 2019. Le ADR sono state classificate in ADR "non-GOA" e "GOA" e raggruppate in tre categorie in base all'esito: definite, persistenti/permanenti (non risolte) e indeterminate. Sono state condotte analisi di disproporzionalità, calcolando il *reporting odds ratio* (ROR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (CI).

Sono state analizzate 748.798 ADR, tra cui 10.770 ADR GOA. Queste ultime sono state segnalate più frequentemente come eventi non risolti rispetto a tutte le altre ADR (ROR: 2,68; CI 95% 2,51-2,85; ROR: 5,20; CI 95% 4,66-5,81; e ROR: 2,64; CI 95% 2,51-2,79 rispettivamente).

Le ADR gustative sono state riportate più frequentemente come non risolte per doxiciclina (ROR: 1,69; IC 95% 1,18-2,41, $p = 0,0038$), azitromicina (ROR: 2,07; IC 95% 1,58-2,72, $p < 0,0001$) e levofloxacina (ROR: 1,59; IC 95% 1,22-2,07, $p < 0,001$). Le ADR olfattive sono state segnalate più frequentemente come non risolte per doxiciclina (ROR: 2,4; IC 95% 1,26-4,58, $p = 0,0078$) e levofloxacina (ROR: 1,92; IC 95% 1,28-2,86, $p = 0,0014$). Le ADR uditive sono state riportate più frequentemente come non risolte per doxiciclina (ROR: 1,52; IC 95% 1,09-2,12, $p = 0,013$) e claritromicina (ROR: 1,31; IC 95% 1,09-1,59, $p = 0,0049$).

Le analisi di disproporzionalità hanno permesso di rilevare segnali potenziali di sospette ADR GOA persistenti/permanenti associate a doxiciclina, azitromicina, claritromicina, amikacina, gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Tuttavia, le informazioni sulla durata erano ben note e riportate solo per gentamicina, levofloxacina e moxifloxacina. Inoltre, è stato identificato un potenziale segnale di ADR GOA per doxiciclina e di ADR olfattive per levofloxacina, anche se tali eventi avversi non sono nemmeno inclusi nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto.

In conclusione, questo studio ha permesso di osservare che le ADR GOA non risolte sono più frequenti per alcuni antibiotici specifici, per i quali rappresentano in alcuni casi reazioni inattese.

Considerato che i disturbi dell'udito, del gusto e dell'olfatto possono peggiorare la qualità della vita, è fondamentale informare i pazienti sui potenziali danni derivanti da alcune terapie. I riassunti delle caratteristiche del prodotto dovrebbero sempre descrivere in dettaglio i rischi potenziali, inclusa la persistenza delle ADR.

L'approccio utilizzato in questo studio potrebbe essere utilizzato per generare segnali di eventi persistenti o irreversibili per altri farmaci o ADR. Tuttavia, questi segnali devono essere confermati con una valutazione clinica approfondita.

Novità dalle Autorità Regolatorie

FDA avverte della possibilità di insorgenza di una rara ma grave reazione allergica con glatiramer acetato

Il glatiramer acetato è un medicinale approvato per il trattamento di pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SM). Di recente, è stata segnalata la possibilità di insorgenza di anafilassi, una rara ma potenzialmente letale reazione allergica al farmaco. L'evento può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, dopo la prima dose o dopo dosi somministrate mesi o addirittura anni dopo l'inizio della terapia. In alcuni casi, l'anafilassi ha comportato il ricovero ospedaliero e la morte. I sintomi iniziali possono sovrapporsi a quelli di una reazione immediata post-iniezione, evento comune al contrario dell'anafilassi i cui sintomi sono in genere più gravi, peggiorano nel tempo e richiedono un trattamento. Nello specifico la reazione immediata post-iniezione può comportare sintomi come vampate di calore, dolore al petto, ansia, eruzione cutanea o orticaria. L'anafilassi invece può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, i sintomi compaiono generalmente entro un'ora dell'iniezione e includono difficoltà respiratorie, gonfiore a volto, labbra o vie respiratorie superiori e orticaria. Questi sintomi possono progredire rapidamente in sintomi più gravi, come eruzione cutanea grave o shock, condizione pericolosa per la vita.

Tra il dicembre 1996 e il maggio 2024, sono stati identificati 82 casi al mondo di anafilassi associati al glatiramer acetato, inclusi 19 casi insorti più di un anno dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale.

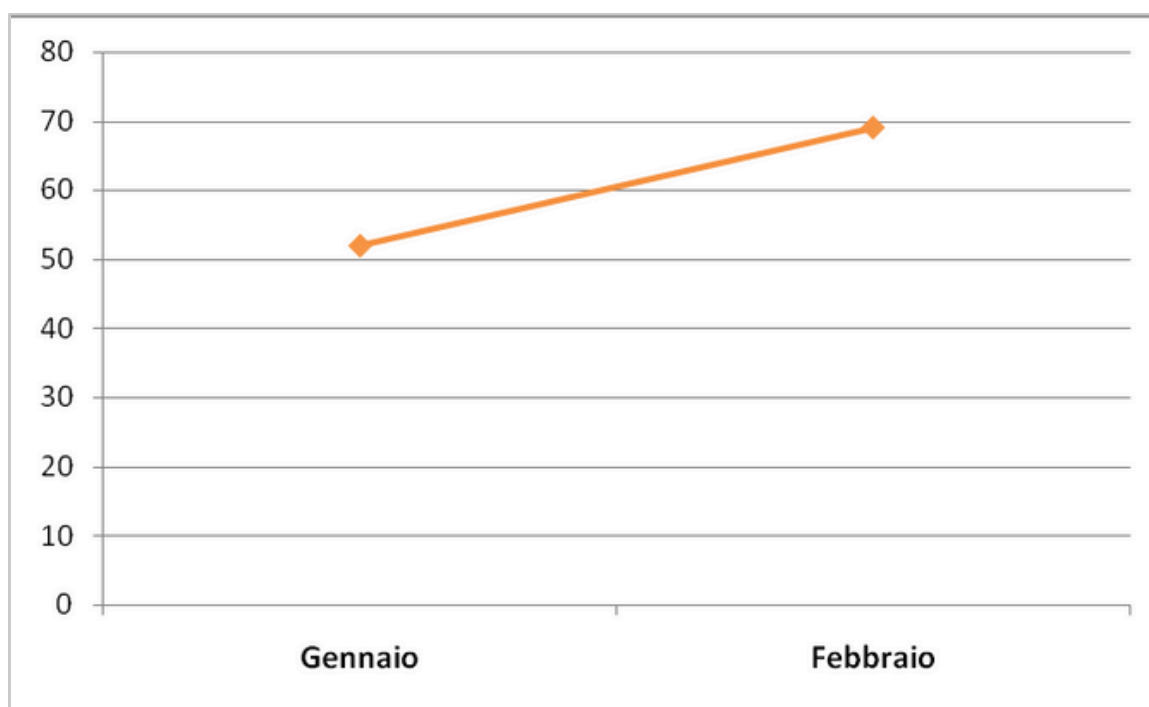
Pertanto, FDA ha deciso di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto includendo il rischio di anafilassi e di fornire specifiche raccomandazioni per i pazienti e gli operatori sanitari sull'importanza di riconoscere e trattare rapidamente i sintomi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-about-rare-serious-allergic-reaction-called-anaphylaxis-multiple-sclerosis>

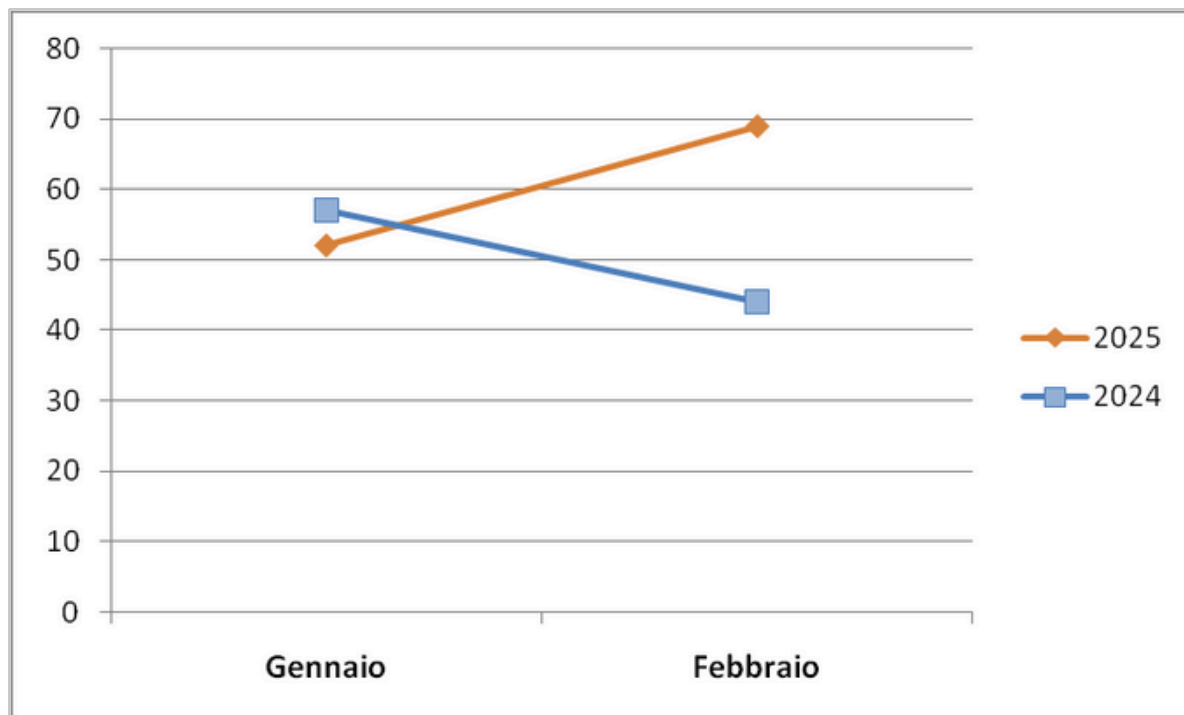
Andamento della segnalazioni

Aggiornamento febbraio 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 28/02/2025).

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-febbraio 2024 e 2025 (dato al 28/02/2025).