

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

### In questo numero...

#### Novità dalla letteratura

- Pharmacovigilance study of famciclovir in the Food and Drug administration adverse event reporting system database..... 3
- Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine in patients over 65 years: a systematic review.....5
- Global estimates of prevalence of chronic painful neuropathy among patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and meta-analysis of data from 28 countries, 2000-24..... 7

#### Novità dalle Autorità Regolatorie

- Misure per minimizzare il rischio di pensieri suicidari con i medicinali contenenti finasteride e dutasteride ..... 9
- Insorgenza di raro ma grave prurito dopo l'interruzione dell'uso a lungo termine di farmaci antiallergici orali..... 10

#### Andamento delle segnalazioni

- Aggiornamento marzo 2025..... 11
- Andamento segnalazioni 2025 versus 2024..... 12

### 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

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:

Giorgia Loreto

Rosy Roscica

Umberto Signorelli

Giulia Spinelli

Adriana Tardibuono

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

A  
P  
R  
I  
L  
E  
  
2  
0  
2  
5

**Novità dalla letteratura*****Pharmacovigilance study of famciclovir in the Food and Drug administration adverse event reporting system database.***

*Runan Fang, Yang Zhou, Lu Han, Wenjing Chen, Ning Guan, Jianhong Li*

*Scientific Reports, (2024) 14:28637*

L'herpes zoster (HZ) è una comune malattia virale infettiva acuta della pelle. Il famciclovir è tra i farmaci più frequentemente prescritti per l'HZ e viene ampiamente utilizzato in ambito clinico per trattare le infezioni virali da herpes simplex e l'HZ acuto, nonché nella terapia soppressiva cronica per l'herpes genitale. A seguito di somministrazione orale, si trasforma rapidamente in penciclovir che esercita l'azione antivirale sulle cellule infette. Questo studio ha valutato le reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction, ADR*) associate all'impiego di famciclovir utilizzando i dati del *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database (FAERS)*. L'obiettivo era identificare non solo le ADR già note, ma anche eventuali reazioni non precedentemente documentate nella scheda tecnica del farmaco. Nello specifico sono stati analizzati i dati inseriti tra il primo trimestre del 2004 al secondo trimestre del 2023 e sono stati selezionati solo i casi in cui famciclovir era stato indicato come "*primary suspected*" e somministrato per via orale. Sono stati analizzati un in totale 14.926.504 report nei quali sono stati identificati 432 casi di ADR associati all'uso di famciclovir, per un totale di 1317 PT (*Preferred Term*). Le reazioni avverse sono state più frequenti nelle donne rispetto agli uomini (59,72% vs 34,49%) con una percentuale più elevata (46,3%) nella popolazione anziana ( $\geq 65$  anni). Tra gli esiti clinici segnalati, quelli gravi erano i più comuni (50,22%), seguiti da ricoveri ospedalieri (39,82%) e situazioni pericolose per la vita (3,98%). Il tempo di insorgenza delle ADR a famciclovir aveva una mediana di 2 giorni, con la maggior parte dei casi che si sono verificati entro 1-7 giorni (43,53%) o entro 24 ore (21,76%). In questi report, l'indicazione d'uso del farmaco era prevalentemente il trattamento dell'HZ nel 61,2% dei casi. Le ADR più frequentemente segnalate sono state nausea, mal di testa, vomito, vertigini e alterazioni dello stato mentale. Tuttavia, questi eventi non possono essere attribuiti esclusivamente al farmaco, in quanto fattori concomitanti come le caratteristiche cliniche di base del paziente, le comorbidità e l'uso concomitante di altri farmaci potrebbero influire sull'insorgenza degli stessi.

Lo studio ha anche identificato nuovi segnali di eventi avversi gravi non riportati nelle schede tecniche del medicinale, tra cui encefalopatia tossica, atassia, disartria, demenza, ictus cerebrale, rabdomiolisi, porpora, epatite, ipotensione, azotemia, pancreatite acuta e pancitopenia.

Le ADR principali rilevate sono state l'alterazione dello stato di coscienza (n = 28, ROR = 61,64, PRR = 60,32, IC = 5,91), encefalopatia tossica (n = 5, ROR = 49,89, PRR = 49,7, IC = 5,63), herpes simplex ((n = 4, ROR = 27,67, PRR = 27,59, IC = 4,78), crisi epilettiche minori (n = 3, ROR = 25,18, PRR = 25,13, IC = 4,65) e porpora (n = 4, ROR = 18,23, PRR = 18,18, IC = 4,18). L'encefalopatia tossica e la porpora hanno mostrato un'elevata intensità del segnale e, nonostante la loro frequenza di segnalazione relativamente bassa, meritano attenzione in ambito clinico. I pazienti con malattia renale cronica sono a maggior rischio di neurotossicità con farmaci antivirali. Attualmente, i gravi disturbi neurologici causati da famciclovir sono sottostimati nella pratica clinica. Pertanto, i medici dovrebbero effettuare una valutazione della sicurezza prima di utilizzare famciclovir in particolare in soggetti con patologie neurologiche preesistenti.

L'analisi condotta sulla banca dati FAERS ha permesso di esaminare in modo approfondito le ADR associate all'uso di famciclovir, includendo sia eventi noti sia nuovi segnali di potenziale rilevanza clinica. Tuttavia, sono necessari altri studi prospettici su larga scala al fine di determinare con maggiore precisione la frequenza, i meccanismi biologici sottostanti e i fattori di rischio associati agli eventi avversi da famciclovir.

*Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine in patients over 65 years: a systematic review*

Albert Muñoz-Vendrell et al.

*J Headache Pain. 2023 Jun 2;24(1):63*

Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*) hanno rivoluzionato il trattamento della emicrania, dimostrandosi efficaci e ben tollerati nella popolazione generale. Tuttavia, nonostante l'emicrania sia una patologia altamente invalidante che può persistere anche nell'età avanzata, i dati relativi alla loro efficacia e sicurezza nei pazienti anziani sono limitati, poiché gli studi clinici effettuati hanno escluso i pazienti con emicrania di età superiore ai 65 anni.

Questo studio, osservazionale multicentrico condotto in Spagna, mira a valutare l'efficacia e la tollerabilità degli anticorpi anti-CGRP (erenumab, galcanezumab e fremanezumab) in una coorte di pazienti con emicrania di età superiore ai 65 anni. Nello specifico, sono stati coinvolti 18 centri specializzati nella cura delle cefalee. Sono stati analizzati retrospettivamente dati raccolti in modo prospettico, nel periodo dicembre 2019 - giugno 2022, da pazienti con età superiore a 65 anni che avevano almeno otto giorni mensili di emicrania e avevano già fallito almeno tre terapie preventive, compresa la tossina botulinica di tipo A. I pazienti, inoltre, avevano iniziato il trattamento con uno dei tre anticorpi monoclonali anti-CGRP disponibili dopo il compimento del 65° anno di età. Gli *endpoint* primari dello studio erano la riduzione delle giornate mensili con emicrania (MMD) a 6 mesi e la presenza di ADR (*Adverse Drug Reaction*). Lo studio ha incluso un totale di 162 pazienti con un'età mediana di 68 anni (*range*: 65–87) prevalentemente donne (74,1%). L'80,9% dei partecipanti allo studio soffriva di emicrania cronica. Le comorbidità più comuni erano dislipidemia (42%), ipertensione (40,3%), ansia e depressione (32,7%). I risultati di questo studio di *real-world* confermano che gli anticorpi monoclonali anti-CGRP sono efficaci e ben tollerati nei pazienti con emicrania di età superiore ai 65 anni con percentuali di risposta  $\geq 50\%$  (57%) e  $\geq 75\%$  (33%) comparabili con quelle osservate in popolazioni più giovani. Dopo 6 mesi di trattamento, la riduzione dei giorni di emicrania mensili è stata di  $10,1 \pm 7,3$  giorni ( $p < 0,0001$ ) rispetto al basale. Anche la frequenza dei giorni con cefalea e il consumo di farmaci sintomatici si sono ridotti in modo significativo. In particolare, l'uso eccessivo di farmaci, presente in due terzi dei pazienti all'inizio dello studio, è sceso al 28% al sesto mese. Oltre alla riduzione della frequenza, si è rilevato un miglioramento del Migraine Disability Assessment test - MIDAS (da 80.3 a 34.4) e Headache Impact Test - HIT-6 (da 65.9 a 55.2), con un effetto clinicamente rilevante anche sulla qualità di vita percepita dai pazienti.

Il 25,3% dei soggetti ha riportato almeno una ADR durante il *follow-up*. Nella quasi totalità dei casi si è trattato di ADR non gravi, tra cui stipsi (9,9%), reazioni nel sito di iniezione (3,7%), vertigini (1,8%) e sensazione di malessere generale con solo due casi di aumento della pressione arteriosa. Il 4,9% dei pazienti (n=8) hanno sospeso il trattamento per l'insorgenza di ADR. Non si sono verificati eventi cardiovascolari gravi, nonostante la presenza di comorbidità in molti pazienti. Dal confronto tra i tre farmaci è emerso che, sebbene tutti abbiano mostrato una simile efficacia nel ridurre l'emicrania, fremanezumab è risultato associato a un numero inferiore di ADR (7,7%) rispetto ad erenumab (39,5%) e galcanezumab (27,1%). Tuttavia, queste differenze devono essere interpretate con cautela, data la numerosità relativamente ridotta dei sottogruppi analizzati.

Lo studio dimostra che gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento dell'emicrania nei pazienti over 65 anni, anche in presenza di comorbidità cardiovascolari e uso concomitante di altri farmaci. La risposta clinica significativa e il profilo di tollerabilità favorevole, con pochi eventi avversi gravi, supportano l'utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica nella popolazione analizzata.

*Global estimates of prevalence of chronic painful neuropathy among patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and meta-analysis of data from 28 countries, 2000-24*

Ryan S D'Souza, Chandan Saini, Nasir Hussain, Saba Javed, Larry Prokop, Yeng F Her  
*Reg Anesth Pain Med* 2025;0:1-9

La neuropatia periferica indotta da chemioterapia (CIPN) è una delle complicanze più comuni e debilitanti dei trattamenti antineoplastici, con un impatto significativo sulla qualità di vita e sulla prosecuzione della terapia oncologica. Una proporzione non trascurabile dei pazienti sviluppa dolore neuropatico cronico associato alla CIPN, ma la prevalenza globale di questa condizione non è stata finora quantificata in modo sistematico. Questo studio ha pertanto l'obiettivo di stimare, tramite revisione sistematica e meta-analisi, la prevalenza di CIPN dolorosa cronica in diverse popolazioni oncologiche sottoposti a regimi chemioterapici.

La revisione sistematica della letteratura e la meta-analisi sono state condotte seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e hanno incluso un totale di 77 studi pubblicati tra il 2000 e il 2024 provenienti da 28 paesi per un campione complessivo di 10.962 pazienti affetti da CIPN. Sono stati considerati gli studi che riportavano dati sulla prevalenza di dolore neuropatico persistente ( $\geq 3$  mesi) in pazienti con neuropatia da chemioterapia, indipendentemente dal disegno (RCT, studi osservazionali, *case series*).

Tra i pazienti con diagnosi di CIPN, è emerso che circa il 41,22% (IC 95%: 32,40%–50,19%) presentava anche una forma di dolore neuropatico cronico, definito come dolore persistente per almeno tre mesi dall'esordio della CIPN. L'eterogeneità statistica tra gli studi è risultata molto elevata ( $I^2 = 95,27\%$ ), a conferma di una considerevole variabilità nei metodi di rilevazione, nelle popolazioni studiate e nelle caratteristiche cliniche dei pazienti. L'analisi dei sottogruppi ha rivelato differenze significative in base all'area geografica, al tipo di tumore e al regime chemioterapico. In particolare, la prevalenza più alta è stata osservata nei pazienti asiatici (46,52%), mentre quella più bassa è emersa negli studi condotti in Europa (35,92%). Inoltre, i tassi di dolore neuropatico cronico erano più elevati nei pazienti con tumore polmonare (60,26%) rispetto a quelli con tumore ovarico (31,40%). I pazienti trattati con agenti a base di platino e taxani presentavano la più alta prevalenza di CIPN cronica dolorosa (rispettivamente 40,44% e 38,35%). Il regime terapeutico FOLFOX, comunemente utilizzato nei tumori gastrointestinali ha mostrato la prevalenza più bassa (16,43%).

Questa meta-analisi fornisce una stima globale della prevalenza di dolore neuropatico cronico nei pazienti affetti da neuropatia periferica indotta da chemioterapia, evidenziando una condizione altamente prevalente ma sottovalutata. Tuttavia, la certezza complessiva delle evidenze valutata con il sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) è risultata molto bassa, a causa di eterogeneità metodologica, imprecisione e limiti nella qualità degli studi disponibili. La notevole variabilità dei tassi di prevalenza osservata tra paesi, continenti, regimi chemioterapici e tipologie di tumore primitivo suggerisce che il dolore neuropatico cronico da CIPN non è una condizione uniforme ma influenzata da fattori clinici, terapeutici e socio-sanitari specifici. Questa eterogeneità evidenzia la necessità di sviluppare strategie mirate, adattate al contesto e alle caratteristiche del paziente con l'obiettivo di ridurre il carico globale associato alla CIPN dolorosa cronica e migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici.

## *Novità dalle Autorità Regolatorie*

### *Misure per minimizzare il rischio di pensieri suicidari con i medicinali contenenti finasteride e dutasteride*

A seguito del riesame a livello europeo dei dati disponibili sui medicinali contenenti finasteride e dutasteride, avviato l'ottobre 2024 su richiesta dell'Agenzia dei medicinali francese (ANSM), il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), ha confermato l'ideazione suicidaria come effetto indesiderato di finasteride (1 e 5 mg compresse) con frequenza non nota. Il PRAC ha valutato le informazioni disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei medicinali a base di finasteride e dutasteride, compresi i dati provenienti da studi clinici, da EudraVigilance, da *case report* e dagli studi presenti nella letteratura scientifica. In particolare, ha identificato 325 casi rilevanti di ideazione suicidaria in EudraVigilance, dei quali 313 segnalati per finasteride e 13 per dutasteride. Questi casi sono stati considerati probabilmente correlati al trattamento con finasteride da 1 mg e la maggior parte di essi ha riguardato pazienti trattati per alopecia androgenetica in fase iniziale per stimolare la crescita negli uomini di età compresa tra 18 e 41 anni. Questi numeri sono stati considerati nel contesto di un'esposizione stimata di circa 270 milioni di anni-paziente per finasteride e di circa 82 milioni di anni-paziente per dutasteride (1 anno paziente equivale a un paziente che assume il medicinale per un anno).

Il riesame non ha rilevato alcuna evidenza che colleghi l'ideazione suicidaria agli spray cutanei di finasteride. Il PRAC ha concordato che l'ideazione suicidaria dovrebbe essere inclusa tra gli effetti indesiderati di finasteride in formulazione compresse, ma ha concluso che i benefici del medicinale continuano a superare i rischi per tutti gli usi approvati. Sulla base dei dati, non è stato possibile stabilire un legame tra l'ideazione suicidaria e dutasteride ma, sulla base di un possibile effetto di classe degli inibitori della 5 alfa reduttasi (5-ARI), a titolo precauzionale, le informazioni sui cambiamenti di umore, inclusi i pensieri suicidari, osservati con finasteride saranno aggiunte anche alle informazioni sul prodotto di dutasteride.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.05.08\\_com-EMA\\_finasteride-dutasteride\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.05.08_com-EMA_finasteride-dutasteride_IT.pdf)

*Insorgenza di raro ma grave prurito dopo l'interruzione dell'uso a lungo termine di farmaci antiallergici orali*

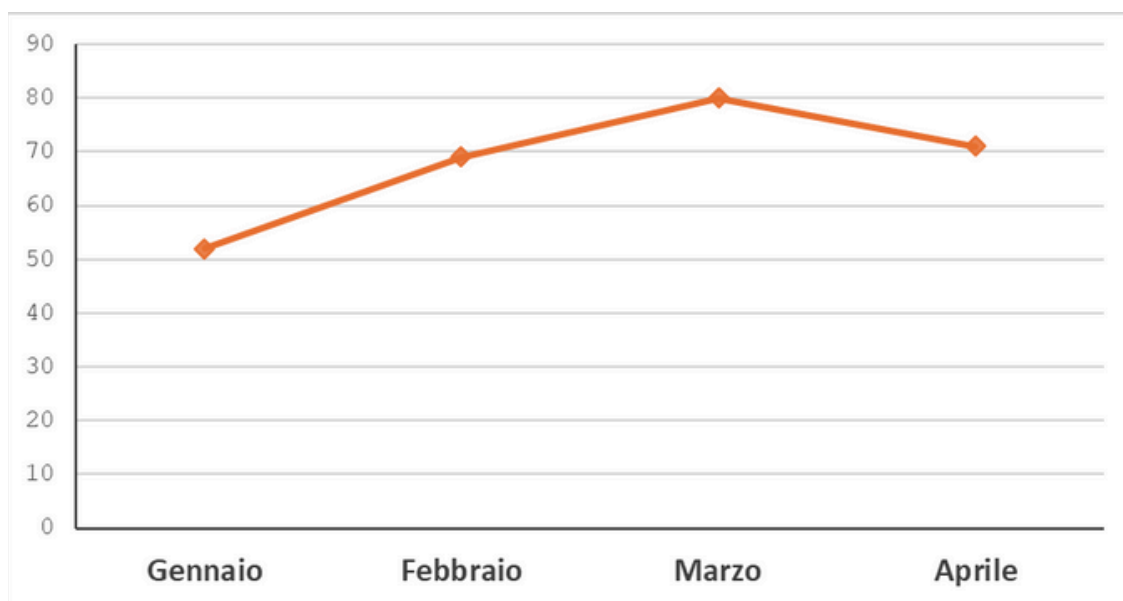
Cetirizina e levocetirizina sono farmaci antistaminici approvati per il trattamento delle allergie stagionali, come la rinite allergica stagionale, negli adulti e nei bambini dai 2 anni in su. I farmaci sono inoltre approvati per il trattamento delle allergie ricorrenti durante l'anno, come rinite allergica perenne, e dell'orticaria cronica idiopatica, nei pazienti dai 6 mesi in su. Le reazioni allergiche più comuni della cetirizina e della levocetirizina includono affaticamento, sonnolenza, mal di gola, tosse, secchezza delle fauci, epistassi, febbre, diarrea e vomito. Di recente, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha informato i pazienti della possibilità di manifestare rari ma gravi episodi di prurito che potrebbero richiedere un intervento medico a seguito dell'interruzione del trattamento con cetirizina o levocetirizina dopo un uso prolungato (>3 mesi) anche se alcuni pazienti riferivano l'insorgenza di prurito anche dopo meno di 1 mese di utilizzo. Nello specifico, sono stati identificati 209 casi di prurito in tutto il mondo, di cui 197 negli Stati Uniti, dopo l'interruzione dell'uso di cetirizina (n=180), levocetirizina (n=27) o entrambe (n=2), segnalati alla FDA tra il 25 aprile 2017 e il 6 luglio 2023. Poiché la maggior parte di questi farmaci sono da banco, si stima che gli acquisti totali di questi prodotti nel 2022 abbiano superato i 60 milioni di confezioni e, pertanto, il prurito dopo l'interruzione del farmaco sembra essere raro rispetto ai consumi. La risomministrazione del farmaco ha risolto il prurito nella maggior parte dei soggetti e, la successiva riduzione graduale del farmaco, ha consentito di risolvere la sintomatologia. La FDA sta richiedendo ai produttori dei medicinali a base di cetirizina e levocetirizina di inserire nel foglietto illustrativo un'avvertenza relativa alla possibilità di insorgenza di prurito dopo la sospensione del trattamento dopo uso prolungato.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warning-about-rare-severe-itching-after-stopping-long-term-use-oral-allergy-medicines>

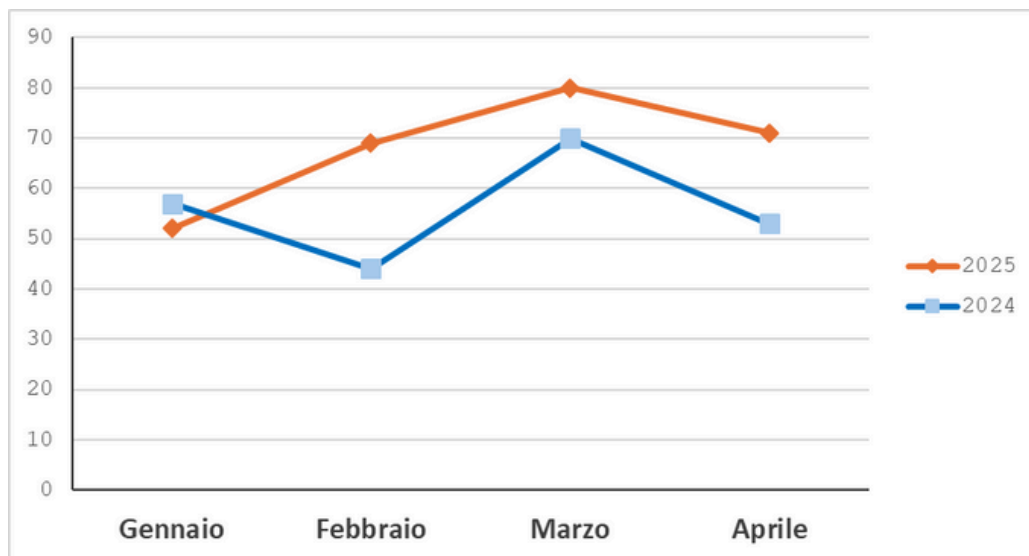
### *Andamento della segnalazioni*

*Aggiornamento aprile 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 30/04/2025).

*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-aprile 2024 e 2025 (dato al 30/04/2025).