

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

- Oropharyngeal adverse drug reactions: knowledge, attitudes, and practice (KAP) among Italian healthcare professionals and students..... 3
- Gestational Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Childhood..... 5
- Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with Direct Oral Anticoagulation vs Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta Analysis..... 7

Novità dalle Autorità Regolatorie

- Aggiornamento PRAC: la neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) è un effetto avverso molto raro dei farmaci a base di semaglutide 9
- EMA ha avviato il riesame di Ixchiq® (vaccino vivo attenuato contro la chikungunya)... 10

Andamento delle segnalazioni

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

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>

M
A
G
G
I
O

2
0
2
5

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 Ruscica

Umberto Signorelli

Vincenza Adriana Tardibuoono

Nunzia Garofalo

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

Novità dalla letteratura***Oropharyngeal adverse drug reactions: knowledge, attitudes, and practice (KAP) among Italian healthcare professionals and students****La Mantia G et al.**Front Public Health, 2025 Apr*

La farmacovigilanza è uno strumento essenziale per garantire la sicurezza dei farmaci e tutelare la salute pubblica. Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) che coinvolgono il cavo orale (O-ADR) risultano spesso sottostimate, in particolare dagli operatori sanitari del settore odontoiatrico. Il presente studio ha valutato il livello di conoscenze, atteggiamenti e pratiche cliniche (KAP) rispetto alle O-ADR tra studenti e professionisti della salute (medici, odontoiatri e igienisti dentali) in Italia, mediante la somministrazione di un questionario ed un test di autoapprendimento online.

Tra aprile 2023 e aprile 2024 è stato condotto un sondaggio trasversale attraverso il quale sono stati raccolti 943 questionari da diverse regioni italiane ai quali hanno partecipato 573 dentisti, 108 igienisti dentali, 69 medici e 193 studenti. L'esperienza lavorativa è risultata correlata all'età: gli studenti non avevano esperienze pratiche, mentre i medici presentavano maggiore anzianità, con oltre il 30% che dichiarava più di 20 anni di attività. L'analisi delle conoscenze sulle O-ADR ha mostrato differenze significative tra i livelli di istruzione ($p = 0,027$). I dentisti sono risultati i più informati sulle normative vigenti in materia di segnalazione (37,7% con conoscenze accurate), seguiti dagli igienisti dentali (33,3%) e dai medici (31,9%). Studenti e igienisti hanno evidenziato le maggiori lacune, ad esempio nella capacità di identificare correttamente O-ADR legate a collutori antisettici (solo il 22,9% ha risposto correttamente) o da antimicrobici (30,2% di risposte corrette). Per quanto riguarda l'atteggiamento verso la segnalazione, gli igienisti dentali hanno dimostrato una maggiore consapevolezza teorica (81,5% consapevoli della possibilità di segnalare qualsiasi sospetta O-ADR). Tuttavia, i tassi di segnalazione effettiva rimangono bassi: 13,8% tra i dentisti, 9,3% tra gli igienisti dentali e 18,8% tra i medici ($p = 0,005$). Nonostante una maggiore consapevolezza teorica tra i medici, la conoscenza pratica delle modalità di segnalazione è risultata carente in tutti i gruppi. L'analisi di regressione logistica multipla ha evidenziato che gli igienisti dentali (OR = 0,37; $p = 0,01$) e i dentisti (OR = 0,55; $p = 0,04$) segnalano significativamente meno frequentemente le O-ADR rispetto ai medici. Al contrario, un livello di conoscenza più accurato è stato associato a una maggiore adozione di buone pratiche cliniche (OR = 3,21; $p < 0,001$).

Non sono state osservate associazioni significative con le caratteristiche sociodemografiche, il genere o la residenza. I professionisti con una specializzazione presentavano una maggiore probabilità di segnalare sospette O-ADR (OR = 1,53; $p = 0,036$), così come coloro con esperienza lavorativa (OR = 2,15; $p = 0,026$). Sebbene i professionisti sanitari riconoscano in generale l'importanza della farmacovigilanza, i dentisti si sono dimostrati meno familiari con le procedure di segnalazione e hanno riportato ADR con minore frequenza rispetto ai medici. Analogamente, studenti e igienisti dentali necessitano di una formazione più approfondita e mirata in questo ambito. Promuovere una cultura della farmacovigilanza condivisa e inclusiva tra tutte le figure sanitarie è fondamentale per migliorare la sicurezza dei pazienti e garantire maggiore uniformità nelle pratiche di segnalazione. Le ricerche future dovrebbero concentrarsi sulla valutazione dell'efficacia di programmi formativi specifici, volti a colmare tali carenze e ad allineare le competenze tra le diverse categorie professionali.

Gestational Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Childhood

Tain YL, Li LC, Kuo HC, Chen CJ, Hsu CN.

JAMAPediatr.2025;179(2):171-178

Le malattie renali croniche (CKD) rappresentano una sfida sanitaria globale crescente, con un impatto significativo sulla qualità della vita e sui costi sanitari. La funzione renale e la morfologia dei reni sono fortemente influenzate dallo sviluppo prenatale, che può essere compromesso da esposizioni ambientali o farmacologiche in gravidanza. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono frequentemente utilizzati durante la gestazione, spesso per trattare dolore, febbre o per ritardare il travaglio pre-termine. Tuttavia, esistono dubbi crescenti sulla loro sicurezza, in particolare per quanto riguarda gli effetti a lungo termine sulla salute renale dei bambini esposti in utero.

Questo studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'associazione tra l'uso di FANS durante la gravidanza e il rischio di sviluppare malattia renale cronica (CKD) nei bambini, focalizzandosi anche sul periodo di esposizione e sul FANS utilizzato.

È stato condotto uno studio di coorte nazionale in Taiwan che ha incluso oltre 1 milione di bambini nati vivi tra il 2007 e il 2017. L'esposizione ai FANS è stata definita sulla base delle prescrizioni di farmaci registrate tra l'ultima mestruazione e la data del parto. Inoltre, è stata condotta anche un'analisi sui fratelli (sibling-matched), confrontando figli nati dalla stessa madre ma con esposizioni diverse ai FANS durante le rispettive gravidanze.

Tra i 680.696 bambini nati da parti singoli, il 24% (163.516) è stato esposto ai FANS durante la gestazione. La maggior parte delle esposizioni si è verificata nel primo trimestre (61,1%), ma anche nel secondo (33,0%) e terzo trimestre (26,6%).

Nel complesso, l'uso dei FANS in gravidanza è risultato associato a un aumento del rischio di CKD nei figli (wHR 1,10; IC 95% 1,05-1,15). Il rischio era più elevato per l'esposizione durante il secondo trimestre (wHR 1,19; IC 95%, 1,11-1,28) e il terzo trimestre (wHR 1,12; IC 95%, 1,03-1,22), rispetto al primo (wHR 1,07; IC 95% 1,05-1,13).

Inoltre, sono emersi rischi diversi sulla base del principio attivo utilizzato. In particolare indometacina e ketorolac sono risultati associati a un rischio più elevato se assunti nel primo trimestre (rispettivamente wHR 1,69; 1,10-2,60 e wHR 1,28; 1,01-1,62), diclofenac (wHR 1,27; 1,13) e acido mefenamico (wHR 1,29; 1,15-1,46) nel secondo trimestre e ibuprofene (wHR 1,34; 1,07-1,68) nel terzo trimestre. Inoltre, il rischio è stato più alto tra le femmine rispetto ai maschi, suggerendo possibili differenze di genere nella suscettibilità.

L'analisi sui fratelli, che considera fattori genetici e ambientali condivisi, non ha confermato un'associazione significativa tra esposizione gestazionale ai FANS e rischio di CKD, suggerendo il rischio osservato nello studio principale potrebbe derivare da fattori confondenti non valutati. L'esposizione ai FANS è stata infatti rilevata solo tramite prescrizioni, senza la certezza sull'effettiva assunzione del medicinale, e non sono stati considerati elementi importanti come la dieta materna, il consumo di alcol o il fumo. Inoltre, la CKD è stata identificata attraverso codici diagnostici e non con esami clinici diretti, con il rischio di sottostimare i casi più lievi. Nonostante l'associazione osservata tra FANS in gravidanza e CKD nei bambini sia modesta e variabile a seconda del tipo di farmaco e del trimestre di esposizione, lo studio indica una possibile relazione tra l'uso di FANS in gravidanza e un lieve aumento del rischio di CKD infantile. Pertanto, è necessario un uso attento dei FANS in gravidanza, limitandoli ai casi in cui i benefici superano i rischi e privilegiando molecole con un profilo di sicurezza renale più favorevole.

Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with Direct Oral Anticoagulation vs Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mark Coyle et. al

JAMANetworkOpen.2024;7(12)

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono raccomandati per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nei i pazienti con fibrillazione atriale ad alto rischio di sanguinamento, i medici spesso prescrivono l'aspirina invece di un DOAC, nonostante la sua minore efficacia per la prevenzione dell'ictus ischemico.

Obiettivo primario di questa metanalisi è stato quello di valutare se i DOAC determinano un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori, in particolare emorragia intracranica, rispetto alla terapia con antiaggreganti. Inoltre, è stato anche valutato il rischio di insorgenza di emorragie maggiori, gastrointestinali, fatali e di altri eventi cardiovascolari.

La ricerca dei lavori pubblicati in letteratura fino a febbraio 2024 ha previsto la selezione studi clinici randomizzati con almeno 200 partecipanti e con un follow-up minimo di 30 giorni che confrontavano DOAC con una terapia antiaggregante singola (aspirina). Nello specifico, sono stati individuati 9 studi clinici randomizzati, per un totale di 45.494 pazienti con fibrillazione atriale, con l'obiettivo di valutare se i DOAC fossero correlati a un rischio più elevato di emorragia intracranica rispetto agli antiplastrinici.

Durante il follow up medio di 17,1 mesi, sono stati registrati 233 casi di emorragia intracranica su 45.189 partecipanti, di cui 127 nel gruppo trattato con DOAC e 106 nel gruppo ricevente gli antiplastrinici. Non sono emerse differenze statisticamente significative nel rischio di emorragia intracranica tra i due gruppi (Odds Ratio - OR 1,15, IC 95% da 0,71 a 1,88), suggerendo che la terapia con DOAC non comporta un rischio significativamente maggiore di emorragia intracranica rispetto a quella antiplastrinica. L'analisi per singolo farmaco ha mostrato che il rivaroxaban è stato associato a un rischio significativamente maggiore di ICH (OR 2,09; IC 95%, 1,20–3,64), dabigatran ha mostrato un rischio neutro (OR 1,00), apixaban ha presentato un rischio ridotto (OR 0,72), sebbene non statisticamente significativo.

Per le emorragie maggiori, su 45.494 partecipanti sono stati osservati 951 casi: 561 nel gruppo trattato con DOAC e 390 nel gruppo ricevente antiplastrinici. In tal caso, la terapia con DOAC si associava a un rischio più elevato, seppur contenuto, di emorragia maggiore rispetto alla terapia antiplastrinica dopo un follow up medio di 15,5 mesi (OR 1,39, IC 95% da 1,07 a 1,80).

Sette studi hanno riportato 326 emorragie gastrointestinali: 0,84% nei DOAC contro 0,63% negli antiaggreganti (OR 1,39; IC 95% 1,11–1,73).

Otto studi (44.479 pazienti) hanno evidenziato 117 emorragie fatali. Tuttavia, non è emersa una differenza significativa tra i due gruppi: 0,28% per i DOAC contro 0,24% per l'aspirina (OR 1,00; 95% CI, 0,54–1,84).

Inoltre, i DOAC hanno mostrato un'efficacia superiore nella prevenzione dell'ictus ischemico rispetto all'aspirina: 2,43% vs 3,26% (OR 0,74; IC 95% 0,58–0,94).

Infine, nessuna differenza significativa è stata osservata nella mortalità cardiovascolare tra DOAC e aspirina (2,14% vs 2,23%; OR 0,96; IC 95% 0,84–1,09).

I DOAC non aumentano il rischio di ICH rispetto alla terapia antiaggregante, ma si associano a un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori. Considerata la maggiore efficacia nella prevenzione dell'ictus, i risultati supportano l'uso dei DOAC, in particolare apixaban e dabigatran, nei pazienti con fibrillazione atriale, anche in presenza di rischio emorragico moderato.

Novità dalle Autorità Regolatorie

Aggiornamento PRAC: la neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) è un effetto avverso molto raro dei farmaci a base di semaglutide

Il Comitato per la valutazione del rischio in farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concluso la revisione del profilo di sicurezza dei medicinali contenenti semaglutide, ovvero Ozempic®, Rybelsus® e Wegovy®, utilizzati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità. La valutazione era stata avviata il 17 gennaio 2025 in seguito alla pubblicazione di due studi osservazionali che suggerivano una possibile associazione tra l'uso di semaglutide e l'insorgenza di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), una rara condizione oculare che comporta una riduzione del flusso sanguigno al nervo ottico, con potenziale compromissione permanente della funzione visiva. Sebbene altri due studi pubblicati nello stesso periodo non abbiano rilevato un aumento significativo del rischio, il PRAC ha ritenuto necessario analizzare congiuntamente tutte le evidenze disponibili, incluse quelle provenienti da studi clinici, dati di sorveglianza post-marketing, letteratura scientifica e studi sul meccanismo d'azione del principio attivo. È stato inoltre considerato che i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano già un rischio intrinseco maggiore di sviluppare tale patologia.

Al termine della valutazione, il PRAC ha concluso che la NAION può essere considerata un effetto indesiderato molto raro dei medicinali a base di semaglutide, con una frequenza stimata fino a un caso su 10.000 pazienti trattati. I dati epidemiologici suggeriscono che il rischio di sviluppare NAION risulta circa doppio nei pazienti esposti a semaglutide rispetto ai non esposti, e i dati clinici evidenziano un lieve aumento del rischio rispetto al placebo.

Alla luce di tali conclusioni, il PRAC raccomanda che le informazioni dei prodotti vengano aggiornate per includere la NAION come reazione avversa a frequenza molto rara. I clinici, pertanto, devono prestare particolare attenzione all'eventuale insorgenza di sintomi oculari nei pazienti in trattamento con semaglutide.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.06.06_com-PRAC-EMA_semaglutide_IT.pdf

EMA ha avviato il riesame di IxchIQ® (vaccino vivo attenuato contro la chikungunya)

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato un riesame di IxchIQ®, un vaccino vivo attenuato contro la chikungunya, a seguito di segnalazioni di gravi eventi avversi negli anziani.

La Chikungunya (CHIKV) è una malattia di origine virale trasmessa all'uomo dalle zanzare, causata da un virus che appartiene alla famiglia delle Togaviridae (Arbovirus). Endemica in molte aree tropicali e subtropicali, la malattia si manifesta, dopo un periodo di incubazione di 3-12 giorni, tipicamente con febbre acuta, intensi dolori articolari e muscolari, mal di testa, rash cutaneo e, in alcuni casi, complicanze neurologiche o multiorgano. I soggetti più vulnerabili, come gli anziani o le persone con patologie croniche, presentano un rischio maggiore di sviluppare forme gravi della malattia.

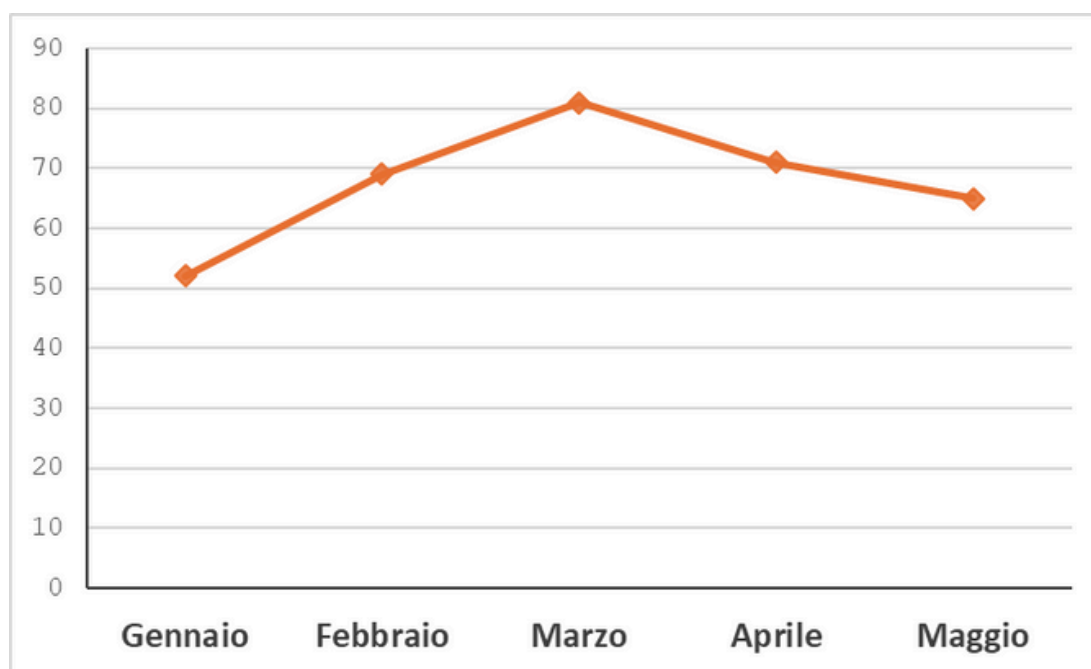
Per contrastare la diffusione della CHIKV, l'Unione Europea ha recentemente autorizzato IxchIQ® come vaccino a dose singola somministrabile per via intramuscolare in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni.

A seguito della segnalazione di 17 eventi avversi gravi, inclusi 2 decessi in soggetti tra 62 e 89 anni, molti dei quali affetti da condizioni cliniche preesistenti, l'EMA ha avviato una revisione del profilo rischio-beneficio del vaccino. In attesa delle conclusioni, l'Agenzia europea raccomanda di non utilizzare IxchIQ® nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Il vaccino rimane somministrabile negli adulti sotto i 65 anni, secondo le indicazioni approvate. Inoltre, IxchIQ è controindicato nei soggetti immunocompromessi, indipendentemente dall'età, per il rischio aumentato di effetti collaterali da vaccini vivi attenuati. Il farmaco è attualmente sottoposto a monitoraggio addizionale, per facilitare l'identificazione precoce di eventuali nuove reazioni avverse.

L'AIFA ha classificato IxchIQ nella classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità e non è ancora disponibile in Italia. Nell'UE il vaccino è disponibile in Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia e Svezia.

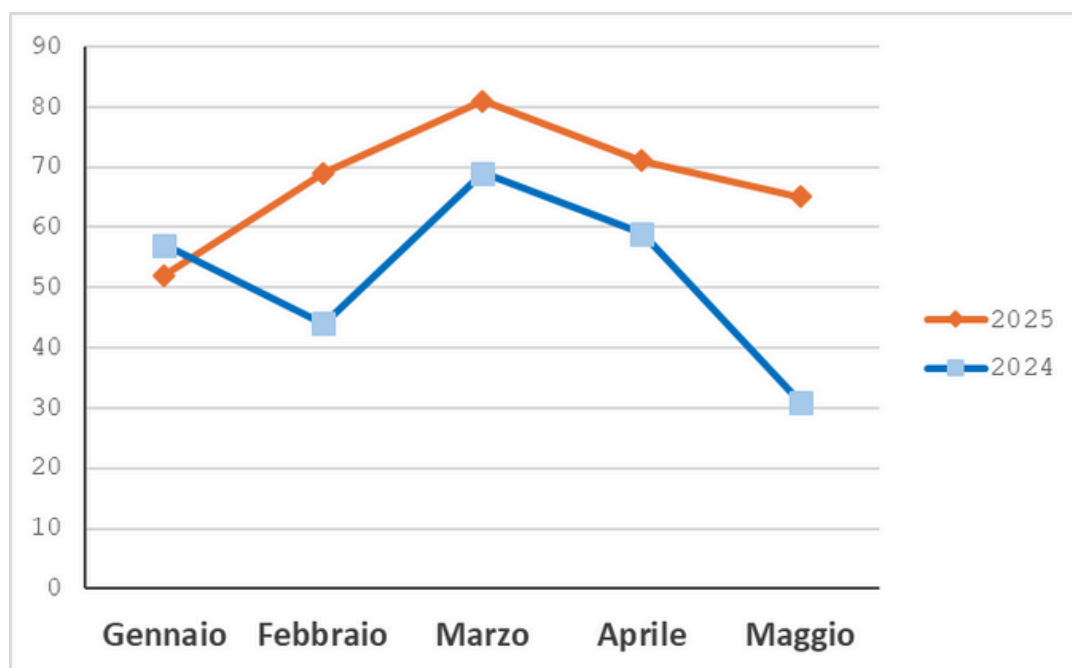
Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.05.07_com-PRAC-EMA_IxchIQ_IT.pdf

*Andamento della segnalazioni**Aggiornamento maggio 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 30/05/2025).

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-maggio 2024 e 2025 (dato al 30/05/2025).