

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

- A real-world pharmacovigilance study of adverse drug reactions associated with lecanemab and aducanumab based on WHO-VigiAccess and FAERS database..... 3
- Late Adverse Events after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Patients with aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma..... 5
- Real-World pharmacovigilance analysis of drug-related conjunctivitis using the FDA Adverse Event Reporting System database..... 7

Novità dalle Autorità Regolatorie

- Nota Informativa Importante su medicinali a base di risperidone..... 9

Andamento delle segnalazioni

- Aggiornamento giugno 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

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 Tardibueno

Nunzia Garofalo

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

*Novità dalla letteratura**A real-world pharmacovigilance study of adverse drug reactions associated with lecanemab and aducanumab based on WHO-VigiAccess and FAERS databases*

Haoxiang Hu, Yunhan Zhao, Jiesheng Mao, Jianghai He, Yihan Zhang, Hongyu Ye and Xiaokai Yang

Front Pharmacol. 2025 Apr 1;16:1561020

La malattia di Alzheimer rappresenta la principale causa di demenza a livello globale, con un impatto clinico, sociale ed economico in continua crescita. L'approvazione di farmaci innovativi come aducanumab e lecanemab, anticorpi monoclonali diretti contro gli aggregati di β -amiloide, ha aperto nuove prospettive terapeutiche. Tuttavia, Mentre gli studi clinici controllati hanno fornito indicazioni promettenti sul rallentamento del declino cognitivo, rimangono molti dubbi sui rischi associati al loro impiego nella pratica clinica quotidiana. L'obiettivo di tale studio è stato di confrontare, attraverso una revisione sistematica dei dati real-world di farmacovigilanza, i profili di eventi avversi associati a lecanemab e aducanumab. L'analisi è stata condotta sui database WHO-VigiAccess e FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), considerando i report raccolti fino al terzo trimestre del 2024 e ha preso in esame oltre 3.400 segnalazioni spontanee di ADR (Adverse Drug Reaction).

Nel VigiAccess sono stati raccolti 1.122 report di reazioni avverse associate a lecanemab e 468 ad aducanumab, mentre nel FAERS le segnalazioni sono state rispettivamente 1.317 e 513. La maggioranza dei pazienti coinvolti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, confermando la corrispondenza con il target clinico della terapia.

Per entrambi i farmaci, le ADR più comuni riguardano i disturbi del sistema nervoso in particolare 34,7% per lecanemab e 51,3% per aducanumab in VigiAccess; 36,8% e 54,4% rispettivamente in FAERS. I dati, pertanto, indicano un rischio significativamente più alto di eventi neurologici per aducanumab rispetto a lecanemab. Le altre categorie SOC (System Organ Class) più rappresentate per lecanemab sono state i disturbi generali e le reazioni nel sito di somministrazione (22,6% in VigiAccess, 21,5% in FAERS) e i disturbi gastrointestinali (8,2% e 7,4%), che risultano molto meno rappresentati per aducanumab. Al contrario, per quest'ultimo, oltre ai disturbi neurologici, emergono anche disturbi psichiatrici e complicazioni da procedure mediche.

I risultati evidenziano che aducanumab è significativamente associato a un aumento del rischio di eventi avversi gravi a carico del sistema nervoso, in particolare ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) e emorragie cerebrali, con ROR (Reporting Odds Ratio) superiore a 1.

Inoltre, nei pazienti trattati con aducanumab è emersa, secondo i dati FAERS, una maggiore incidenza di ospedalizzazioni (18,5% vs 13,9%) e mortalità (5,5% vs 2,4%) rispetto a lecanemab, suggerendo un impatto clinico più severo. Al contrario, lecanemab ha mostrato un profilo di eventi avversi maggiormente incentrato su cefalea (9,4% dei casi in VigiAccess e 8,96% in FAERS), nausea, reazioni correlate all'infusione e disturbi gastrointestinali, di gravità moderata.

L'analisi di regressione logistica ha confermato che aducanumab comporta un rischio significativamente più elevato di disturbi neurologici rispetto a lecanemab (OR > 4.72, IC 95% 3,53-6,39, $p < 0.001$); entrambi i farmaci presentano reazioni avverse riconducibili alla loro classe terapeutica, ma con intensità e frequenza diverse. In conclusione, pur riconoscendo i benefici potenziali dei trattamenti anti-amiloide nella malattia di Alzheimer, questo studio evidenzia differenze sostanziali nei profili di sicurezza tra aducanumab e lecanemab. I dati suggeriscono che lecanemab, pur non esente da rischi, appare attualmente la scelta preferibile per i pazienti con Alzheimer soprattutto per pazienti fragili o con comorbidità neurologiche e cardiovascolari, grazie a un migliore equilibrio tra efficacia e sicurezza. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, possibilmente randomizzati e di lungo periodo, per confermare la sostenibilità del suo profilo nel tempo e per perfezionare le strategie di trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche individuali del paziente.

Late Adverse Events After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Patients With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma

Camacho-Arteaga L et al.

JAMA Netw Open. 2025 Feb 25;8(2)

La terapia con cellule T con recettore antigenico chimerico (CAR-T) ha migliorato la prognosi dei pazienti con linfoma aggressivo a grandi cellule B (LBCL) recidivante o refrattario. Tuttavia, mentre gli eventi avversi a breve termine sono stati ampiamente descritti, l'incidenza e le caratteristiche di quelli tardivi, che si verificano oltre le prime settimane dopo l'infusione, non sono documentate con altrettanta precisione.

Uno studio di coorte prospettico osservazionale condotto tra il 2018 e il 2022 ha valutato l'insorgenza di eventi avversi tardivi in pazienti adulti affetti da linfoma aggressivo non Hodgkin a cellule B (LBCL) trattati con cellule CAR-T mirate a CD19 disponibili in commercio (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) in sei ospedali spagnoli.

Lo studio ha arruolato 172 pazienti (età media 58,5 anni; 101 uomini [58,7%]). Di questi, il 68% ha ricevuto axicabtagene ciloleucel e il restante 32% tisagenlecleucel. I pazienti trattati con tisagenlecleucel erano mediamente più anziani (66 anni vs 60 anni) e presentavano una minore incidenza di malattia primariamente refrattaria (12,7% vs 29,9%). Durante il follow-up mediano di 13,9 mesi, il 76,7% dei pazienti era in remissione completa al momento dell'inclusione nello studio (3 mesi post-infusione), mentre alla fine del periodo di osservazione il 69,2% rimaneva in remissione completa. I dati sono stati raccolti fino a quando i pazienti hanno ricevuto una nuova terapia antilinfoma, sono stati persi al follow-up, sono deceduti o hanno raggiunto i 24 mesi dopo l'infusione. Inoltre, l'analisi dei pazienti è iniziata al terzo mese dopo l'infusione e ha incluso sia gli eventi avversi di nuova insorgenza che quelli persistenti manifestatisi in precedenza e non risolti.

Dei pazienti arruolati, 135 (78,5%) hanno manifestato almeno un evento avverso tardivo su un totale di 442 eventi totali registrati. Le infezioni sono state gli eventi più frequenti riscontrate in 79 pazienti (45,9%) con l'incidenza più elevata (5,6 per 100 mesi-persona [IC al 95%, 4,5-7,0 per 100 mesi-persona]), seguiti da neutropenia con 93 episodi in 69 pazienti (40,1%) e incidenza di 3,6 per 100 mesi-persona [IC al 95%, 2,9-4,5 per 100 mesi-persona]) e trombocitopenia 58 episodi in 46 pazienti (incidenza 2,2 per 100 mesi-persona [IC al 95%, 1,7-3,0 per 100 mesi-persona]) e anemia (53 episodi in 44 pazienti) con eventi di grado ≥ 3 rispettivamente nel 12,8% e 8,1% dei pazienti. L'incidenza di episodi infettivi è rimasta stabile durante l'intero periodo di studio, mentre le citopenie sono diminuite oltre i 6 mesi dopo l'infusione. Tutti i casi di mortalità non correlata a recidiva erano dovuti a infezioni (polmonite da COVID-19 in 3 pazienti e sepsi o polmonite batterica in 4 pazienti).

Oltre alle infezioni e alle citopenie, sono stati riportati anche eventi avversi dermatologici, tutti lievi (nel 13,4% dei pazienti), neurologici (8,7%), cardiovascolari (5,8%) e cinque casi di neoplasie secondarie (2,3%), senza però alcuna evidenza di neoplasie maligne a cellule T.

La terapia CAR T-cell anti-CD19 mostra un buon profilo di sicurezza a lungo termine nei pazienti con LBCL anche se alcuni eventi avversi, quali infezioni e citopenie tardive, restano rilevanti. Inoltre, possono emergere complicanze neurologiche, cardiache e neoplastiche, seppur con minore frequenza, anche oltre un anno dall'infusione. Lo studio sottolinea l'importanza di un follow-up prolungato per intercettare precocemente tali tossicità, evidenziando i limiti dei follow-up prestabiliti.

Real-World pharmacovigilance analysis of drug-related conjunctivitis using the FDA Adverse Event Reporting System database

Xiang Li, Yi-qing Sun, Miao-miao Liu¹ & Jia-feng Tang

Scientific Reports (2025) 15:13407

La congiuntivite è un'inflammatione della congiuntiva causata da agenti infettivi, allergie, sostanze irritanti o farmaci. Alcuni farmaci, sia topici (es. colliri) sia sistemici, possono provocare congiuntivite attraverso effetti tossici o reazioni allergiche. Si tratta di una condizione molto comune, con circa 6 milioni di casi all'anno negli Stati Uniti e notevoli costi sanitari e sociali.

Questo studio ha preso in esame i dati FAERS dal 2004 al 2024 per indagare l'associazione tra farmaci e congiuntivite. L'obiettivo era identificare i medicinali che, nel contesto reale, determinano una maggiore incidenza di reazioni avverse (ADR) oculari, in particolare congiuntivite, e analizzare quanto rapidamente questi eventi si manifestano dopo l'inizio della terapia.

Sono stati analizzati oltre 17 milioni di report dai quali sono stati isolati 6.603 pazienti che hanno manifestato congiuntivite da farmaco. Il picco di segnalazioni si è registrato nel 2022 con 923 casi. L'età media dei pazienti era di 47.41 ± 22.84 anni, con una leggera predominanza nel sesso femminile.

Sono stati identificati 38 medicinali che hanno determinato il maggior numero di segnalazioni di congiuntivite. I farmaci con i valori più alti di ROR, ovvero con le associazioni più forti, sono stati tralokinumab (83.30, 95%CI=47.78—145.20), brimonidina (23.04, 95%CI=17.99—29.52), dupilumab (18.92, 95%CI=17.97—19.92), latanoprost (10.55, 95%CI=7.36—15.12) e allopurinolo (5.04, 95%CI=3.40—7.46). Tralokinumab, brimonidina e dupilumab hanno anche mostrato i valori BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network) più alti, confermando l'elevato rischio di congiuntivite associato al loro uso.

I farmaci analizzati sono stati suddivisi in due categorie in base al loro uso terapeutico principale: oftalmici (2 farmaci) e non oftalmici (8 farmaci). È stato quindi analizzato il tempo medio di insorgenza della congiuntivite correlata al farmaco. L'analisi ha mostrato che i farmaci oftalmici provocano congiuntivite in tempi significativamente più brevi rispetto a quelli sistemici: in media 125,9 giorni contro 298,4 giorni. Questa differenza indica che la somministrazione diretta a livello oculare accelera la comparsa degli effetti avversi.

Tra i farmaci analizzati, quelli oftalmici quali brimonidina e latanoprost sono risultati particolarmente rilevanti. In particolare, brimonidina è stata associata a lesioni congiuntivali atipiche e proliferative in pazienti con uso prolungato, suggerendo una possibile reazione allergica mentre latanoprost è generalmente ben tollerato nonostante i colliri contengano in genere conservanti come il benzalconio cloruro (BAC), noti per danneggiare la superficie oculare. Tra i farmaci non oftalmici, tralokinumab e dupilumab hanno comunque mostrato tempi relativamente brevi (101.4 e 145.6 giorni rispettivamente). Lo studio ha anche preso in considerazione farmaci con associazioni più deboli ma clinicamente rilevanti, come allopurinolo, cetuximab, ondansetron, canakinumab, lamotrigina ed erlotinib. L'allopurinolo ha determinato l'esordio dei sintomi in tempi abbastanza rapidi (14 giorni in media) ed è fortemente associato alla sindrome di Stevens-Johnson (SJS) di cui la congiuntivite può essere un sintomo iniziale.

Cetuximab ed erlotinib possono indurre infiammazioni mucosali e congiuntivite. In particolare, cetuximab è stato associato a congiuntivite nel 10% dei pazienti in uno studio controllato, mentre un caso clinico ha riportato la comparsa del disturbo entro quattro giorni dall'assunzione di erlotinib. Canakinumab può aumentare il rischio di infezioni oculari, mentre ondansetron è stato coinvolto in crisi oculogire nei bambini, suggerendo un possibile legame con disturbi dopaminergici dell'occhio.

L'analisi del database FAERS ha permesso di individuare farmaci potenzialmente associati alla congiuntivite, evidenziando la necessità di strategie di farmacovigilanza mirate.

Novità dalle Autorità Regolatorie

Nota Informativa Importante su medicinali a base di risperidone

Il risperidone, antipsicotico atipico di seconda generazione, è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richieda un trattamento farmacologico.

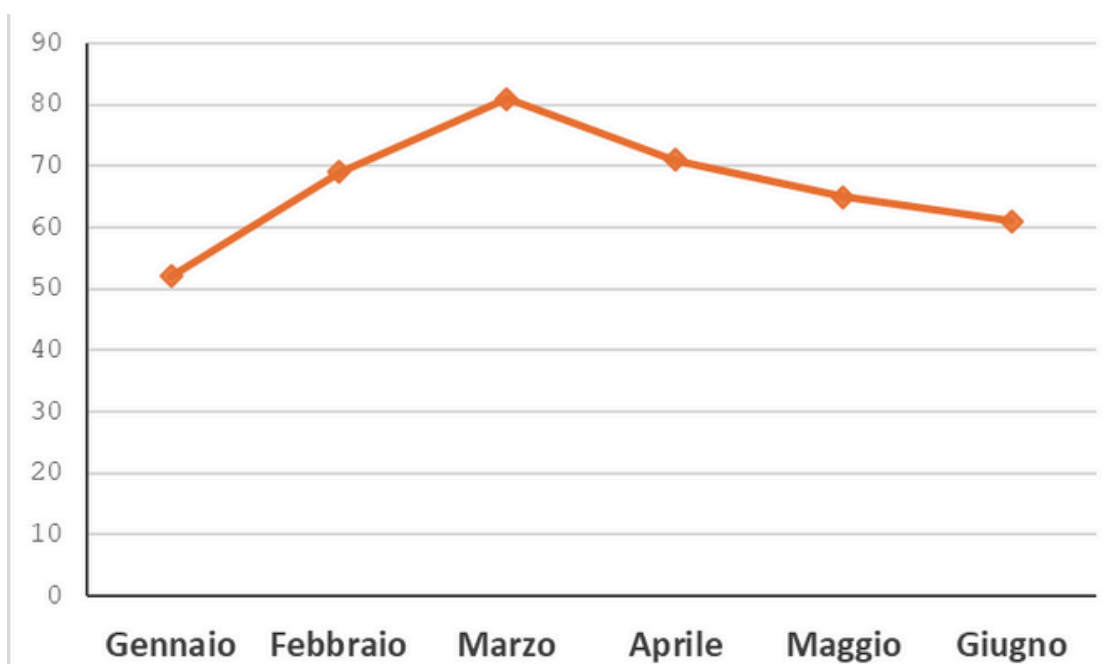
Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha avviato, a livello europeo, una procedura a seguito di segnalazioni di sovradosaggio accidentale in pazienti pediatrici che assumevano risperidone 1 mg/mL soluzione orale. Tali errori terapeutici sono stati attribuiti ad una erronea interpretazione della scala graduata del dispositivo di dosaggio. Circa il 74% dei casi riportati erano di grado severo, con dosi somministrate fino a 10 volte superiori a quelle prescritte. I sintomi osservati, come sonnolenza, sedazione, tachicardia, sintomi extrapiramidali, prolungamento del QT e convulsioni, erano coerenti con quelli descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) relativi al sovradosaggio.

Le cause principali determinanti l'errore terapeutico sono state identificate nella difficoltà nella lettura e interpretazione delle tacche del dispositivo di dosaggio, in particolare per volumi piccoli (0,25-1,5 mL), e nella variabilità dei dispositivi di dosaggio tra i diversi prodotti di risperidone in soluzione orale.

Il PRAC ha stabilito che tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di risperidone 1 mg/mL soluzione orale devono fornire dispositivi di dosaggio con intervalli di 0,25 mL chiaramente leggibili e che i fogli illustrativi devono essere modificati per includere illustrazioni chiare su come misurare correttamente i volumi più piccoli.

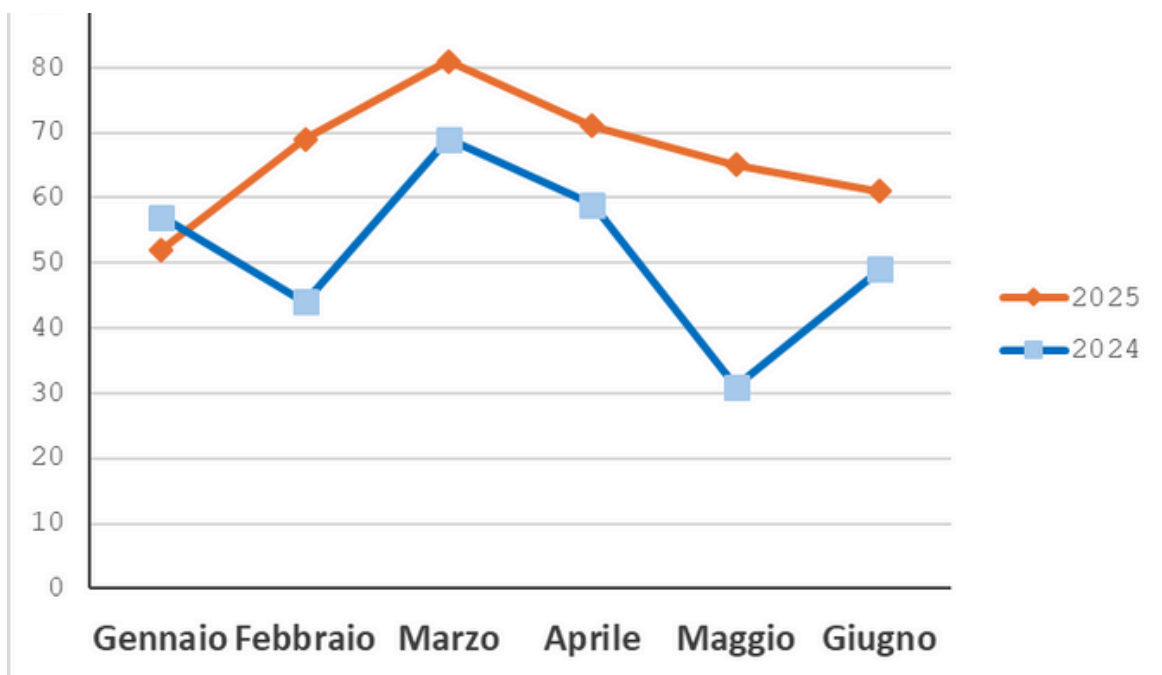
Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2690608/2025.07.16_NII_risperidone_IT.pdf

*Andamento della segnalazioni**Aggiornamento giugno 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 30/06/2025).

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-giugno 2024 e 2025 (dato al 30/06/2025).