

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 adverse reactions of anti-HER-2 drugs for the treatment of HER-2-positive breast cancer based on the FAERS database..... 3
- Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Opioid Users: A Systematic Review and Meta-Analysis on 24,006,367 participants ..... 5
- A real-world pharmacovigilance study of omalizumab using disproportionality analysis in the FDA adverse drug events reporting system database..... 7

#### Novità dalle Autorità Regolatorie

- L'FDA rivede le etichette degli stimolanti per l'ADHD: avviso sul rischio di perdita di peso nei bambini al di sotto dei sei anni..... 9
- L'FDA richiede aggiornamenti sulle informazioni di prescrizione degli oppioidi..... 10

#### Andamento delle segnalazioni

- Aggiornamento luglio 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>

### 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

L  
U  
G  
L  
I  
O  
  
2  
0  
2  
5

*Novità dalla letteratura**Pharmacovigilance study of adverse reactions of anti-HER-2 drugs for the treatment of HER-2-positive breast cancer based on the FAERS database*

Jinming Han et al.

*Breast Cancer Research (2025) 27:54*

Il carcinoma mammario HER-2 positivo rappresenta circa il 20–30% dei casi di tumore al seno ed è considerato il secondo sottotipo più aggressivo. Attualmente, i farmaci bloccanti la via di segnalazione HER-2 utilizzati in tutto il mondo per il trattamento del carcinoma mammario HER-2-positivo includono tre categorie: anticorpi monoclonali - mAb (margetuximab, pertuzumab, trastuzumab), coniugati anticorpo-farmaco (ADC) (trastuzumab deruxtecan, trastuzumab emtansine) e inibitori della tirosin-chinasi (TKI) (lapatinib, neratinib, pirotinib, tucatinib). Queste terapie hanno certamente migliorato la prognosi ma gli eventi avversi ad essi associati necessitano di attenzione clinica.

Lo studio in esame rappresenta un'analisi dettagliata degli eventi avversi (AEs) associati ai farmaci anti-HER-2 utilizzati nel trattamento del tumore al seno HER-2 positivo. Lo studio si basa sui dati del FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) e copre un periodo di 20 anni (dal 2004 al 2024). Sono state analizzate 47.799 segnalazioni relative a mAb [trastuzumab (23.625 casi), pertuzumab (5.584)], ADC [trastuzumab deruxtecan - T-DXd (4.573), trastuzumab emtansine - T-DM1 (3.558)] eTKI [lapatinib (7.225), neratinib (1.338), tucatinib (1.896)]. L'età dei pazienti era compresa tra 45 e 64 anni (85,6% di sesso femminile). I Paesi con il maggior numero di segnalazioni sono stati il Nord America, Europa e Asia dimostrando una maggiore accessibilità di questi Paesi a trattamenti avanzati e all'esistenza di sistemi di farmacovigilanza efficienti.

Gli anticorpi monoclonali sono associati al maggior numero di eventi gravi (pertuzumab 85,9%, trastuzumab 85,5%) ma ad un più basso tasso di mortalità (12,03%); gli ADC, invece, hanno mostrato la più alta mortalità: il 23,9% per T-DXd e il 14,8% per T-DM1; tra i TKI, lapatinib ha registrato una mortalità del 15,7%, mentre neratinib e tucatinib rispettivamente 12,4% e 11,6%.

Gli anticorpi monoclonali, in particolare trastuzumab, si sono confermati significativamente associati a disturbi di tipo cardiaco (ROR - Reporting Odds Ratio pari a 3,51). Il rischio di sviluppare cardiotossicità, insufficienza cardiaca o disfunzioni ventricolari sinistre è risultato particolarmente elevato. Questa associazione è rilevante dal punto di vista clinico, poiché la tossicità cardiaca è una delle limitazioni principali nell'uso a lungo termine di questi farmaci.

Tra i farmaci ADC, T-DM1 ha mostrato un forte legame con le disfunzioni epatobiliari, mentre T-DXd è principalmente associato a reazioni avverse (ADR) dell'apparato respiratorio, toracico e mediastinico. Quest'ultimo farmaco è stato inoltre associato a un rischio elevato di ospedalizzazione per disturbi endocrini, con un (OR - odds ratio pari a 22,7). Questo dato suggerisce che T-DXd, pur essendo un farmaco efficace e innovativo, richiede una particolare attenzione nella sorveglianza clinica per prevenire complicanze endocrine gravi.

I farmaci appartenenti alla classe dei TKI (lapatinib, neratinib e tucatinib) sono risultati fortemente associati a disturbi gastrointestinali, in particolare diarrea, nausea e vomito. Neratinib ha fatto registrare il segnale più intenso per la diarrea (ROR 7,32) seguito da (lapatinib 5,40) e tucatinib (3,63).

Lo studio ha evidenziato che tutti i farmaci anti-HER-2 possono causare eventi avversi tali da richiedere il ricovero ospedaliero anche se con profili di rischio differenti.

I risultati di questo studio forniscono indicazioni fondamentali per la personalizzazione delle terapie nei pazienti con carcinoma mammario HER-2 positivo. Il monitoraggio delle ADR per ciascuna classe di farmaci può migliorare l'aderenza al trattamento, ridurre la morbilità associata e ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie. Inoltre, i dati possono guidare i clinici nella scelta del farmaco più appropriato per pazienti con comorbidità preesistenti.

*Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Opioid Users: A Systematic Review and Meta-Analysis on 24,006,367 participants*

Menichelli D et al.

*Drug Safety. 2025 May 18*

Gli oppioidi sono farmaci antidolorifici utilizzati in una varietà di contesti clinici, dalla gestione del dolore post-chirurgico al dolore cronico o neoplastico. Nel corso degli anni, le prescrizioni di oppioidi sono aumentate costantemente e gli stessi possono avere effetti sistemici che vanno oltre l'analgesia, influenzando vari sistemi fisiologici. Recenti dati suggeriscono un possibile legame tra l'uso di oppioidi e l'aumento del rischio cardiovascolare in particolare all'insorgenza di fibrillazione atriale (AF) di nuova diagnosi. Gli oppioidi, infatti, agiscono su diversi recettori ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) che, oltre a mediare l'effetto analgesico, influenzano anche la funzione cardiaca. In particolare, l'attivazione dei recettori  $\delta$  potrebbe avere un ruolo protettivo. L'alterazione di questo equilibrio recettoriale, indotta dall'uso di oppioidi esogeni, potrebbe favorire la comparsa di aritmie. Inoltre, gli oppioidi possono bloccare i canali del potassio coinvolti nella ripolarizzazione cardiaca, prolungando il QT e predispongono quindi a stati elettrici eterogenei favorevoli all'instaurarsi della fibrillazione.

In questa revisione sistematica, effettuata seguendo le linee guida PRISMA, sono stati identificati 782 articoli dei quali soltanto 4 sono stati inclusi nell'analisi quantitativa finale per un totale di 24.006.367 partecipanti, 153.734 dei quali utilizzatori di oppioidi. L'endpoint primario era la comparsa di fibrillazione atriale in soggetti senza storia clinica pregressa di AF.

A evidenziarlo è una revisione sistematica con metanalisi che ha preso in esame quattro studi per un totale di 24.006.367 partecipanti, 153.734 dei quali utilizzatori di oppioidi. Durante il periodo di follow-up, sono stati documentati 991.263 casi di fibrillazione atriale di nuova insorgenza in soggetti senza storia pregressa di aritmie. L'analisi aggregata dei dati ha mostrato che l'uso di oppioidi è associato a un rischio significativamente aumentato di sviluppare AF di nuova insorgenza (Hazard Ratio - HR pari a 1,96; IC 95%: 1,43-2,69), indicando un rischio quasi raddoppiato di fibrillazione atriale nei pazienti che utilizzano oppioidi rispetto a quelli che non li assumono. Tuttavia, l'analisi ha rilevato un'elevata eterogeneità statistica tra gli studi inclusi ( $I^2 = 97\%$ ), dovuta probabilmente alla varietà delle popolazioni studiate, dei contesti clinici e delle indicazioni per l'uso degli oppioidi. In termini di impatto clinico, si stima che l'incidenza assoluta di AF di nuova insorgenza aumenti da circa 42 casi ogni 1.000 soggetti nei non utilizzatori a 80 casi ogni 1.000 tra gli utilizzatori di oppioidi, con un intervallo di confidenza compreso tra 59 e 108 casi per 1.000.

I risultati sottolineano l'importanza di valutare attentamente il profilo di rischio cardiovascolare prima di prescrivere oppioidi, specialmente in soggetti anziani o affetti da condizioni predisponenti (BPCO, ipertiroidismo, insufficienza cardiaca, tumori, etc.). Nei pazienti ad alto rischio è preferibile impiegare analgesici alternativi, come paracetamolo o alcuni FANS, e pianificare un follow-up più accurato.

*A real-world pharmacovigilance study of omalizumab using disproportionality analysis in the FDA adverse drug events reporting system database*

Yongfu Song et al.

*Scientific Reports 2025 Mar 7;15:8045*

Omalizumab è un anticorpo monoclonale impiegato per la gestione di condizioni allergiche come asma, orticaria cronica spontanea e poliposi nasale. Sebbene la sua efficacia sia ben consolidata, il suo profilo di sicurezza deriva, principalmente, da studi clinici con campioni di dimensioni limitate.

Per condurre una valutazione completa della sua sicurezza in popolazioni più ampie, uno studio ha condotto un'analisi approfondita dei dati provenienti dal sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FAERS) americana, con l'obiettivo di individuare gli eventi avversi associati a omalizumab in contesti reali, estraendo i dati dal primo trimestre del 2004 al secondo trimestre del 2024.

L'analisi ha incluso 49.456 segnalazioni di eventi avversi a omalizumab, dei quali 357 correlati al farmaco. Questi eventi avversi comprendevano diverse reazioni comunemente segnalate e note, tra cui le reazioni anafilattiche (ROR: 17,28, 95%CI:16,62-17,96) e l'asma (ROR:19,24, 95%CI:18,74-19,76), oltre a reazioni non note come la crisi asmatica (ROR: 47,3, 95%CI: 43-52,03) e la congestione delle basse vie respiratorie (ROR: 35,68, 95%CI: 30,42-41,84). Inoltre, i risultati dell'analisi hanno indicato che gli eventi avversi correlati a omalizumab presentavano significative disparità di genere (donne 65,7% dei casi, contro il 24,5% degli uomini). In entrambi i sessi, l'asma era l'evento più frequentemente segnalato. Tuttavia, negli uomini erano più comuni eventi come tosse, rinite, ipertensione e tachicardia, mentre nelle donne prevalevano bronchite, angioedema, infezioni del tratto respiratorio inferiore e variazioni della pressione diastolica. La fascia d'età più rappresentata nelle segnalazioni era quella tra i 18 e i 64 anni, mentre i bambini e gli anziani rappresentavano una percentuale minore. Tuttavia, per oltre la metà delle segnalazioni l'età non era disponibile.

Il tempo mediano di insorgenza di tutti gli eventi avversi documentati è stato di circa 145 giorni, con una percentuale considerevole che si è verificata dopo un anno di trattamento. Circa il 23,5% degli eventi si verificava nel primo mese di trattamento, con un rapido declino nei mesi successivi fino al sesto mese. Tuttavia, oltre il 30% degli eventi avversi si verificava dopo un anno dall'inizio della terapia, suggerendo la necessità di un monitoraggio a lungo termine. L'analisi logistica ha mostrato che il sesso maschile e l'età avanzata (>65 anni) erano associati a un rischio significativamente più elevato di insorgenza di reazioni avverse. In particolare, l'età avanzata presentava un odds ratio (OR) di 1.75.

Inoltre, un peso corporeo superiore ai 50 kg si associava a un rischio minore, mentre una durata della terapia superiore a 360 giorni era significativamente correlata a un aumento della probabilità di eventi gravi (OR: 1.38).

I dati emersi suggeriscono che, sebbene omalizumab sia generalmente ben tollerato, la sua somministrazione non è esente da rischi, alcuni dei quali clinicamente rilevanti. La presenza di un'elevata incidenza di reazioni avverse gravi, l'identificazione di segnali nuovi come la crisi asmatica e la congestione delle basse vie respiratorie, e gli eventi tardivi che insorgono anche dopo un anno di trattamento, sottolineano la necessità di un attento e prolungato monitoraggio clinico. Inoltre, le differenze osservate nei sottogruppi di genere ed età indicano che il profilo di rischio di omalizumab non è uniforme e richiede un approccio orientato alla personalizzazione del trattamento.



### *Novità dalle Autorità Regolatorie*

*L'FDA rivede le etichette degli stimolanti per l'ADHD: avviso sul rischio di perdita di peso nei bambini al di sotto dei sei anni*

Gli stimolanti a rilascio prolungato a base di amfetamina e metilfenidato sono farmaci prescritti principalmente per il trattamento dell'ADHD (disturbo da deficit di attenzione/iperattività) come terapia di prima linea. L'ADHD è un disturbo infantile comune che compromette la capacità di prestare attenzione, seguire le istruzioni e portare a termine i compiti e che può persistere fino all'età adulta. Si stima che 7 milioni (11,4%) di bambini statunitensi di età compresa tra 3 e 17 anni abbiano ricevuto una diagnosi di ADHD, con una probabilità maggiore per i maschi (15%) rispetto alle femmine (8%). Gli stimolanti a rilascio prolungato sono disponibili in diverse forme farmaceutiche, tra cui compresse, capsule, cerotti transdermici e sospensioni liquide. La maggior parte di essi è formulata per essere assunta una volta al giorno. Le reazioni avverse comuni includono perdita di appetito, perdita di peso e insonnia. Sebbene tali medicinali non siano approvati per i bambini sotto i 6 anni di età, è prassi che i medici li prescrivano in off-label. L'FDA ha esaminato dati clinici che indicano come i bambini in questa fascia d'età sperimentino livelli plasmatici più elevati del farmaco e un'incidenza maggiore di effetti collaterali rispetto ai bambini più grandi a parità di dosaggio.

Tra gli effetti segnalati, studi a breve e lungo termine, hanno permesso di individuare una significativa perdita di peso (almeno una riduzione del 10% nel percentile di peso Centers for Disease Control and Prevention - CDC). Per questi motivi, i benefici degli stimolanti a rilascio prolungato potrebbero non superare i rischi nei pazienti di età inferiore ai 6 anni con ADHD ed i clinici, in fase di prescrizione devono tenere in considerazione tali aspetti. Alla luce di quanto sopra, l'FDA ha richiesto la modifica delle etichette di tutti questi farmaci per includere un'avvertenza sul rischio di perdita di peso e altri effetti avversi nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-expanded-labeling-about-weight-loss-risk-patients-younger-6-years-taking-extended>

<https://www.fda.gov/media/187347/download?attachment>

### *L'FDA richiede aggiornamenti sulle informazioni di prescrizione degli oppioidi*

Gli antidolorifici oppioidi sono generalmente utilizzati per trattare il dolore che non risponde ad altri trattamenti. L'impiego di questi farmaci può essere legato a rischio di uso improprio, abuso, dipendenza, sovradosaggio e morte.

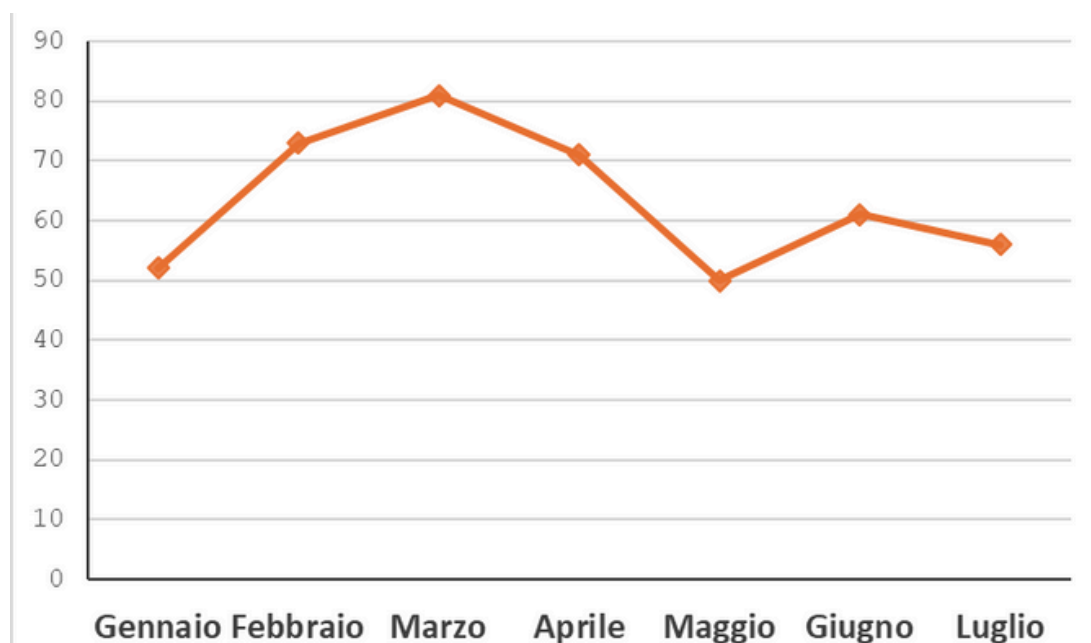
La *Food and Drug Administration* (FDA) ha chiesto ai produttori di medicinali a base di oppioidi di aggiornare le informazioni di prescrizione al fine di comunicare in maniera esplicativa i rischi legati all'uso a lungo termine. La decisione è basata su due studi osservazionali: PMR 3033-1 e PMR 3033-2, che forniscono nuovi dati su abuso, dipendenza e sovradosaggio. Nello specifico, lo studio PMR 3033-1, condotto tra il 2017 e il 2021 ha monitorato i pazienti in trattamento cronico con oppioidi dimostrando che, in un anno, circa il 22% ha fatto un uso improprio del farmaco, il 9% ha mostrato abuso, e tra l'1% e il 6% ha sviluppato dipendenza. Il principale fattore di rischio era una storia di disturbo da uso di sostanze. Lo studio PMR 3033-2, condotto invece tra il 2006 e il 2016, ha analizzato i rischi di sovradosaggio: entro cinque anni, l'incidenza variava tra l'1,5% e il 4%, con il 17% dei primi episodi risultati fatali. Un dosaggio iniziale elevato aumentava il rischio.

L'FDA ha stabilito che queste nuove informazioni dovrebbero essere incluse nell'etichettatura dei farmaci per comprendere meglio il profilo beneficio-rischio dell'uso di oppioidi a lungo termine. In particolare, l'Agenzia ha richiesto ai produttori di eliminare la frase *"periodo di trattamento prolungato"* nella sezione "Indicazioni e Uso", di sottolineare che dosi più elevate sono associate ad un aumento del rischio di gravi danni e che tali rischi persistono per tutta la durata della terapia; di includere una breve descrizione dei risultati dei due studi post-marketing fornendo stime quantitative dei rischi di dipendenza, abuso, uso improprio e sovradosaggio.

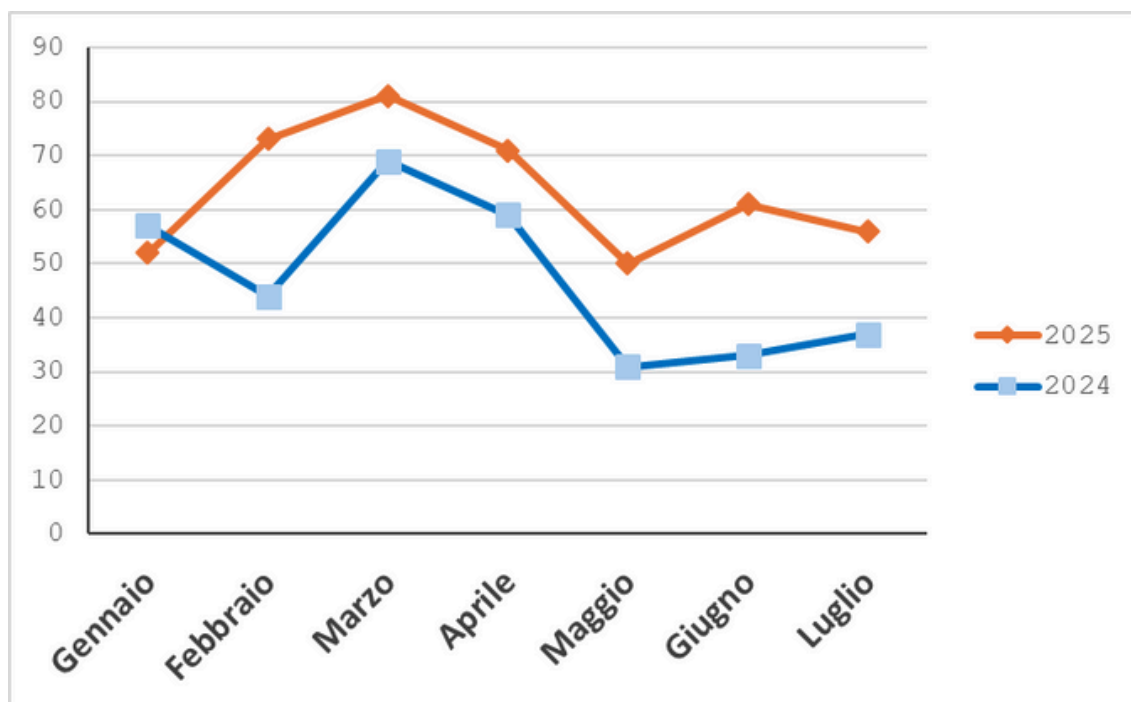
Inoltre, l'FDA ha richiesto di aggiornare l'etichettatura per chiarire che gli oppioidi a rilascio prolungato o a lunga durata d'azione devono essere usati solo quando le terapie alternative, inclusi gli oppioidi a rilascio immediato, sono insufficienti per gestire il dolore grave e persistente e per sottolineare l'importanza di evitare una rapida riduzione della dose o l'interruzione improvvisa del farmaco in pazienti che potrebbero essere dipendenti dal farmaco. Infine, ha chiesto di aggiungere; aggiornamenti sulla disponibilità di agenti inibitori del sovradosaggio di oppioidi, una revisione delle interazioni farmacologiche con i gabapentinoidi, informazioni sulla leucoencefalopatia tossica in caso di sovradosaggio e di modificare le avvertenze sugli effetti gastrointestinali per includere la disfunzione esofagea.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-opioid-pain-medicine-manufacturers-update-prescribing-information-regarding-long-term>

*Andamento della segnalazioni**Aggiornamento luglio 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 31/07/2025).

*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-luglio 2024 e 2025 (dato al 31/07/2025).