

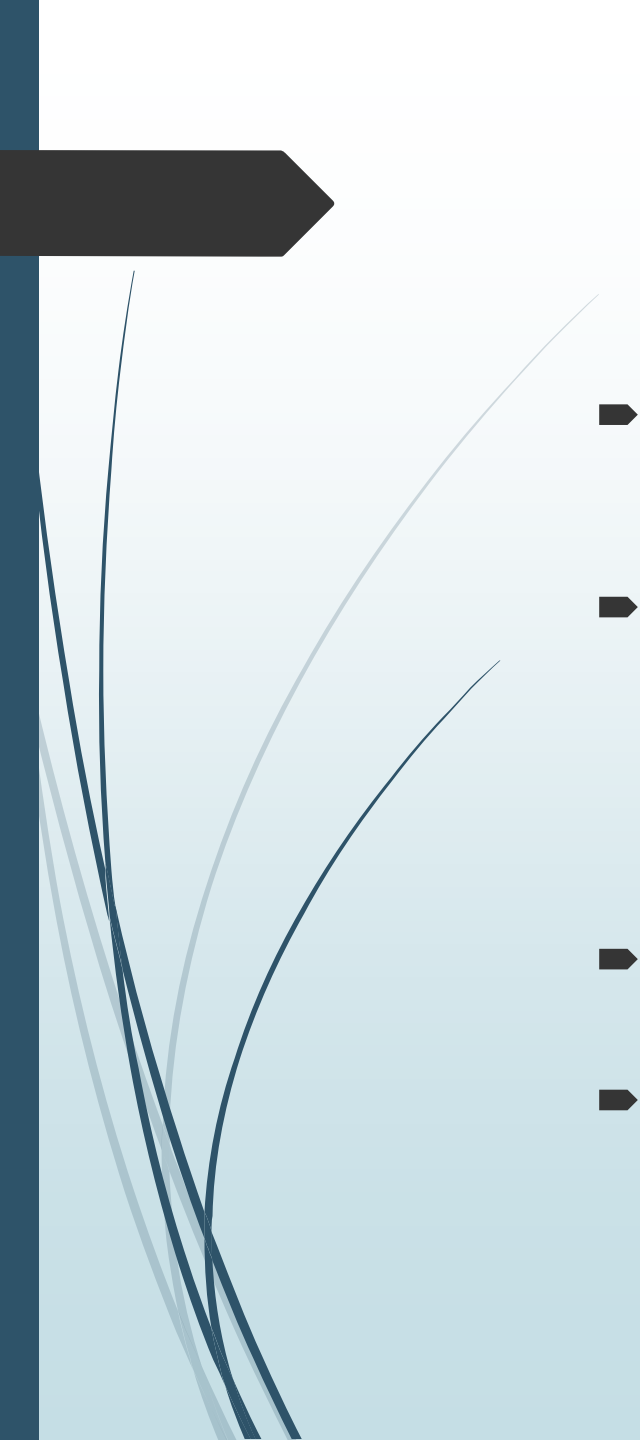


FarmaNews n.6

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

NOVEMBRE-DICEMBRE 2023

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Topiramato: Nuove restrizioni per prevenire l'esposizione durante la gravidanza**
- **Medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3: aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare**
- **Nota Informativa Importante su Atossisclerol**
- **Il PRAC raccomanda misure per minimizzare il rischio di effetti indesiderati gravi con i medicinali contenenti pseudoefedrina**

02-07.11.2023 **Topiramato: Nuove restrizioni per prevenire l'esposizione durante la gravidanza**

Il topiramato è indicato in monoterapia in adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni con crisi convulsive parziali, con o senza crisi convulsive generalizzate secondarie e crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie; in terapia aggiuntiva in bambini di età pari o superiore a 2 anni, adolescenti e adulti con crisi convulsive a insorgenza parziale, con o senza generalizzazione secondaria, crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie e per il trattamento delle crisi convulsive associate alla sindrome di Lennox-Gastaut e per la profilassi dell'emicrania negli adulti dopo un'attenta valutazione delle possibili opzioni terapeutiche alternative. Topiramato non è indicato per il trattamento acuto.

È già noto che topiramato può causare gravi malformazioni congenite e ritardo della crescita fetale, se utilizzato durante la gravidanza. Dati recenti suggeriscono anche un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (neurodevelopmental disorder, NDD), tra cui disturbi dello spettro autistico, disabilità intellettiva e disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) in seguito all'uso di topiramato durante la gravidanza.

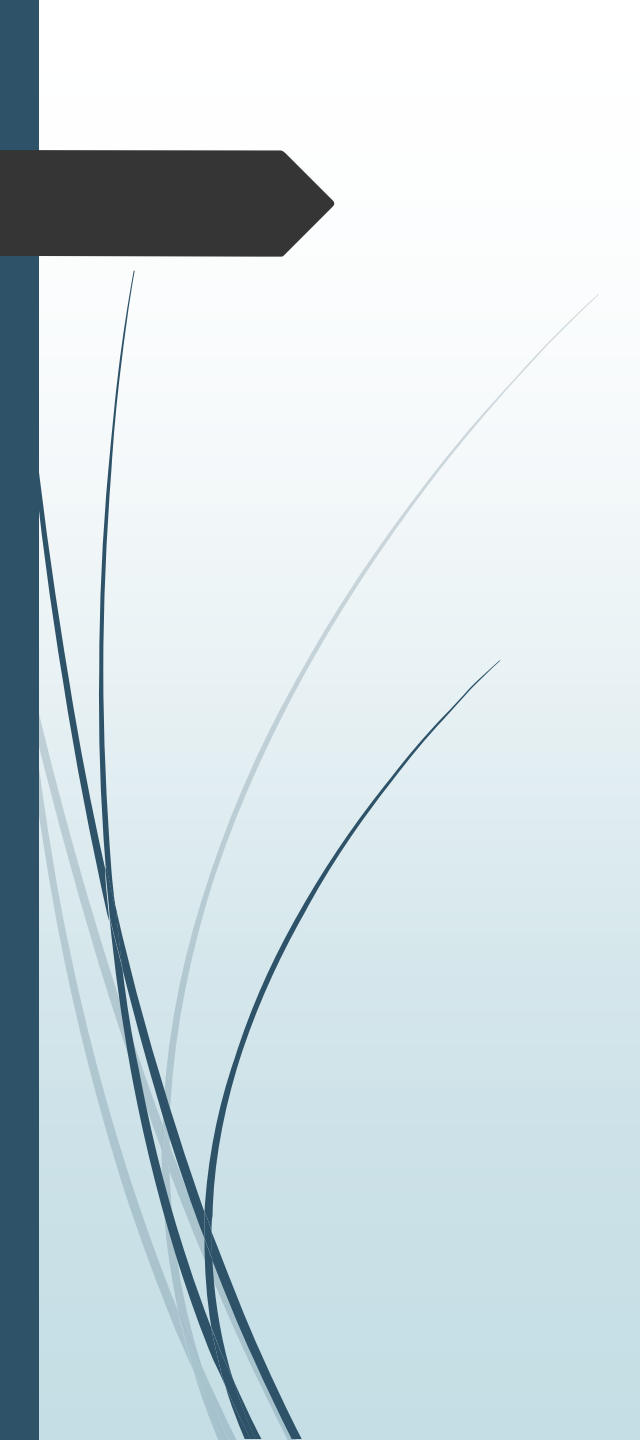
Per prevenire l'esposizione durante la gravidanza sono state introdotte nuove controindicazioni per il trattamento dell'epilessia

- controindicato in gravidanza, a meno che non vi sia alcun trattamento alternativo idoneo;
- controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci. L'unica eccezione è rappresentata da una donna per la quale non esiste un'appropriata alternativa terapeutica, ma che pianifica una gravidanza ed è completamente informata sui rischi associati all'assunzione di topiramato durante la gravidanza.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.11.02_NII_Topiramato_IT.pdf



08.11.2023_Medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3: aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale in pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare

I medicinali contenenti esteri etilici degli omega-3 sono indicati per la riduzione dei livelli di trigliceridi (ipertrigliceridemia) quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche si è rivelata inadeguata.

Il comitato di sicurezza dell'EMA, PRAC, ha valutato i dati di diverse revisioni sistematiche e meta-analisi di ampi studi randomizzati controllati (RCT) da cui è emerso un aumento del rischio dose-dipendente di fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con malattie cardiovascolari accertate o fattori di rischio cardiovascolare che sono stati trattati con medicinali a base di esteri etilici degli acidi omega-3 rispetto a quelli trattati con placebo. Il rischio osservato è risultato più elevato con una dose di 4 g/die.

Se si sviluppano sintomi di fibrillazione atriale ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi al medico e in presenza di fibrillazione atriale il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto definitivamente.

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare reazioni avverse in pazienti che assumono esteri etilici degli acidi omega-3 all'Agenzia italiana del Farmaco in accordo con il sistema nazionale di segnalazione spontanea <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.11.08_NII_omega-3_IT.pdf

29.11.2023_Nota Informativa Importante su Atossisclerol

AIFA rende disponibile una comunicazione rivolta agli operatori sanitari relativa al corretto utilizzo del medicinale Atossisclerol, in particolare della formulazione schiuma.

Risultati preliminari di uno studio in corso post-autorizzativo di sicurezza (PASS – Post Authorization Safety Study) hanno evidenziato un ingiustificato ampio uso off-label del medicinale Atossisclerol in pazienti che si sottopongono a terapia sclerosante. Il medicinale Atossisclerol nella forma di schiuma deve essere somministrato solo nella concentrazione al 3%, solo nell'indicazione approvata dall'AIFA, nello specifico terapia sclerosante di vene grandi

safene (VGS) con dimensioni da 4-8 mm, e con il metodo di preparazione descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Il medicinale Atossisclerol nella formulazione liquida deve essere utilizzato nelle concentrazioni e nelle seguenti indicazioni autorizzate dall'AIFA, seguendo le raccomandazioni contenute nel RCP:

ATOSSISCLEROL 0,25% e 0,5% Terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e di teleangectasie.

ATOSSISCLEROL 1% Terapia sclerosante di piccole varici (varici reticolari) e del ramo centrale delle teleangectasie.

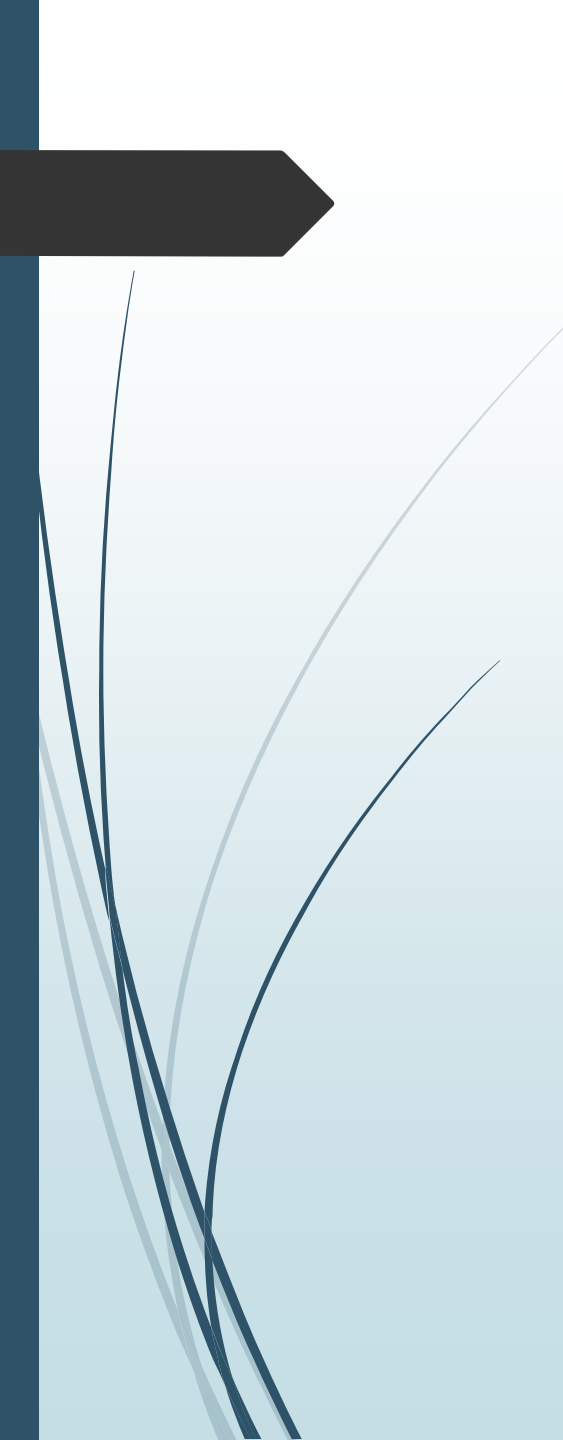
ATOSSISCLEROL 2% Terapia sclerosante di varici di medio calibro.

ATOSSISCLEROL 3% Terapia sclerosante di varici di grosso calibro e di emorroidi (di primo e secondo grado).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.11.08_NII_omega-3_IT.pdf



29.11.2023_Il PRAC raccomanda misure per minimizzare il rischio di effetti indesiderati gravi con i medicinali contenenti pseudoefedrina

Il Comitato per la sicurezza dell'EMA, PRAC, ha raccomandato nuove misure per i medicinali contenenti pseudoefedrina per ridurre al minimo i rischi di Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) e di Sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome - RCVS).

La PRES e la RCVS sono condizioni rare che possono comportare un ridotto afflusso di sangue al cervello, causando potenzialmente complicazioni gravi e pericolose per la vita. Con una diagnosi e un trattamento tempestivi, i sintomi della PRES e della RCVS di solito si risolvono.

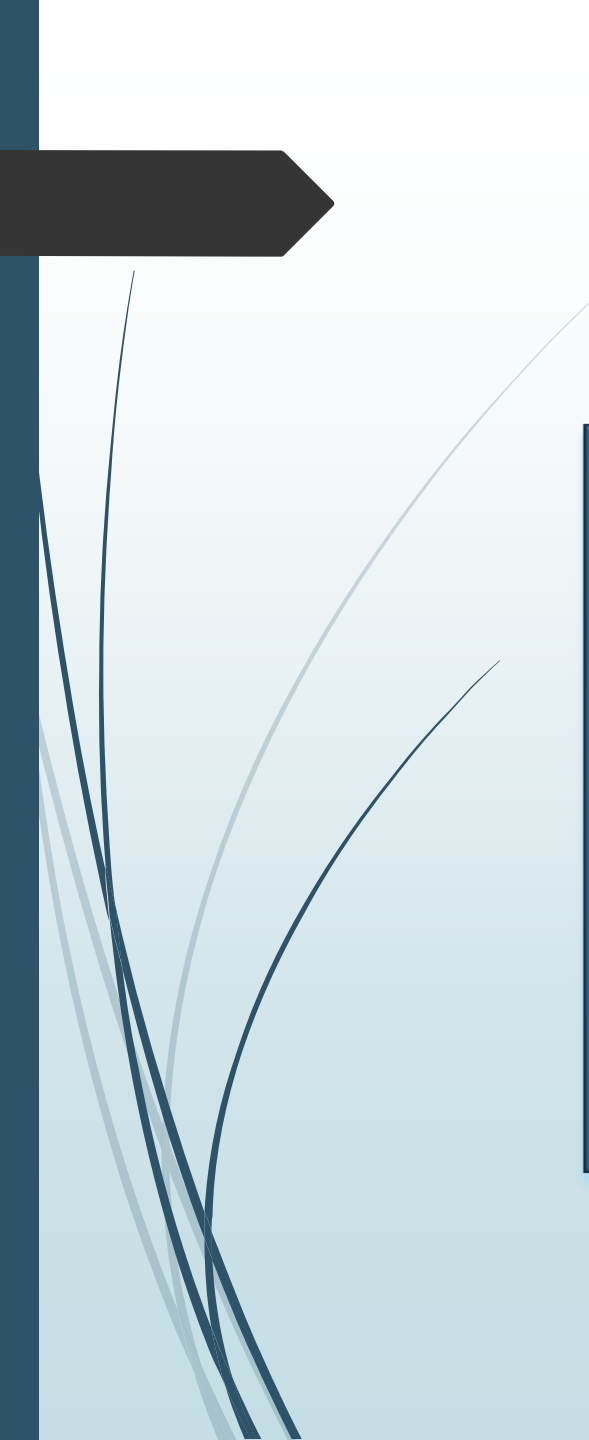
Il PRAC ha raccomandato che i medicinali contenenti pseudoefedrina non debbano essere utilizzati in pazienti con ipertensione arteriosa grave o non controllata (non in trattamento o resistente al trattamento), o con malattia renale o insufficienza renale acuta (improvvisa) o cronica (a lungo termine).

Il PRAC ha inoltre raccomandato agli operatori sanitari di consigliare ai pazienti di interrompere immediatamente l'uso di questi medicinali e di rivolgersi a un medico se sviluppano i sintomi di PRES o di RCVS, come cefalea grave con esordio improvviso, sensazione di malessere, vomito, confusione, convulsioni e disturbi visivi.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/Com_EMA_PRAC_pseudoefedrina_IT_01.12.2023.pdf



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Antipsychotic-Related DRESS Syndrome: Analysis of Individual Case Safety Reports of the WHO Pharmacovigilance Database

R De Filippis, G.Schoetsanis, C. Gastaldon, et al.
Drug Safety
<https://doi.org/10.1007/s40264-024-01431-7>

A cura di Ilenia De Carlo

Sindrome DRESS correlata agli antipsicotici: analisi dei rapporti individuali di sicurezza dal database di farmacovigilanza dell'OMS

In sintesi

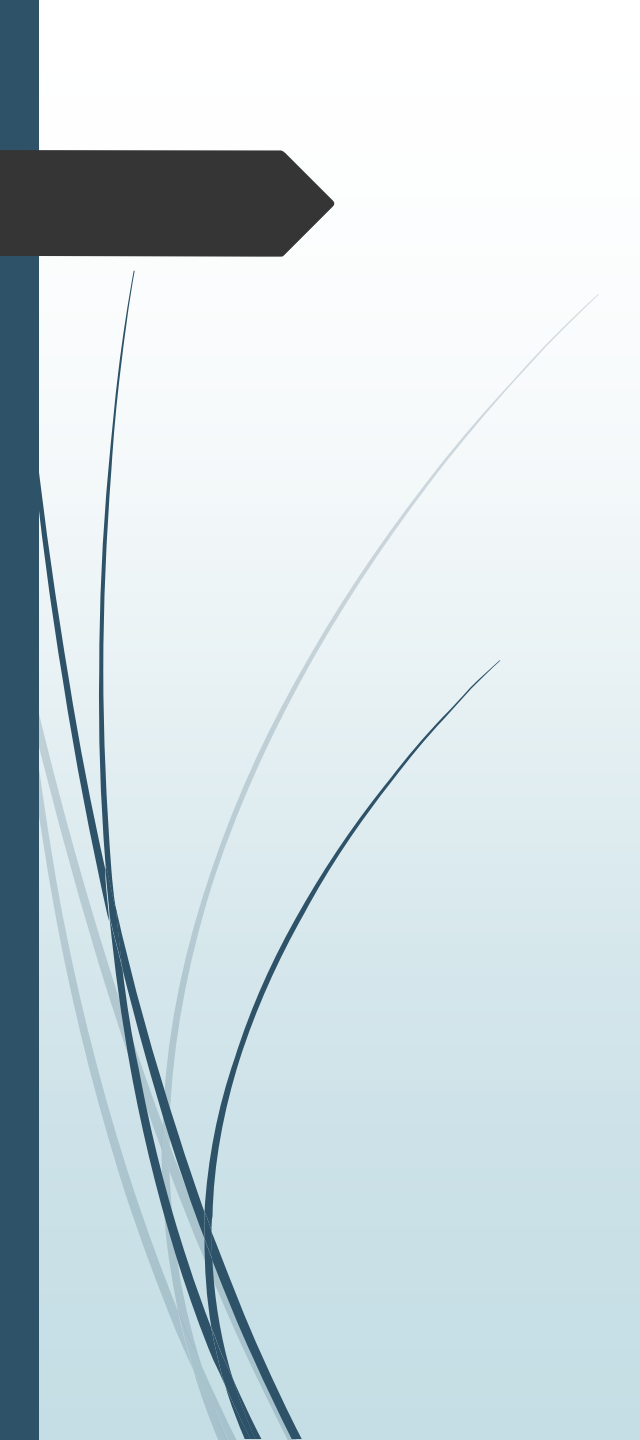
Lo studio ha trovato associazione tra la sindrome DRESS e tre antipsicotici di entrambe le classi, tipici (clorpromazina e ciamemazina) e atipici (clozapina). E' stato anche osservato che soggetti di sesso maschile con una maggiore durata dei sintomi e co-prescrizione di antibiotici erano più a rischio di reazioni gravi. La dose media era inferiore alla DDD sia nei casi gravi che non gravi, suggerendo che la DRESS potrebbe essersi verificata durante la titolazione degli antipsicotici.

La letteratura supporta l'idea che il rischio di sindrome DRESS correlata agli antipsicotici possa aumentare nei pazienti che assumono più farmaci. Le associazioni di più di due antipsicotici erano più comuni nei casi gravi di DRESS.

La reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), nota anche come sindrome da ipersensibilità indotta da farmaci (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) è stata descritta per la prima volta nel 1950. Sebbene la sua patogenesi sia ancora dibattuta, la sindrome DRESS ha generalmente un decorso grave e prolungato, e fino a tassi di mortalità del 10% se diagnosticata erroneamente e non trattata. A causa della eterogeneità delle manifestazioni cliniche (febbre, rash cutaneo, reperti ematologici, interessamento d'organi interni e linfadenopatia) e della bassa incidenza, stimata tra 1/1.000 e 1/10.000 per esposizioni a farmaci antiepilettici, la sindrome DRESS è considerata una condizione rara e imprevedibile, nota come evento medico designato (DME), generalmente grave e imputabile a farmaci, pertanto i casi clinici e l'analisi dei database di farmacovigilanza rappresentano fonti cruciali di dati del mondo reale per il monitoraggio post-marketing e la caratterizzazione della stessa reazione avversa (ADR).

La sindrome DRESS è classificata tra le reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), e considerando la presentazione clinica simile e i probabili meccanismi patogenici sovrapposti con la sindrome da ipersensibilità indotta da farmaci (DiHS), è stato proposto di fare riferimento a questa condizione come sindrome DiHS/DRESS.

La sindrome DRESS è stata segnalata dopo l'esposizione a diversi farmaci ed è stata associata principalmente ad antiepilettici, allopurinolo, sulfamidici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e alcuni antibiotici. Più recentemente la sindrome DRESS è stata riportata dopo l'esposizione a farmaci antipsicotici, principalmente dopo l'uso di clozapina con un quadro clinico peculiare (cioè febbre, eosinofilia e coinvolgimento degli organi interni).



Le manifestazioni possono essere eterogenee in base al tipo di farmaco coinvolto rendendone più difficoltosa l'identificazione tempestiva.

Molti fattori di rischio, demografici, clinici, caratteristiche terapeutiche e prognostiche della sindrome DRESS potrebbero essere stati ancora trascurati; inoltre, non è disponibile una completa analisi dei farmaci con una forte associazione con la sindrome DRESS, a causa delle limitate evidenze scientifiche. A questo proposito, le conoscenze sugli antipsicotici, diversi dalla clozapina, che sono potenzialmente legati alla sindrome DRESS, sono molto scarse e limitate a pochi casi clinici o sporadici dati di letteratura.

Ipotizzando che la frequenza di sindrome DRESS correlata agli antipsicotici sia sottostimata e in considerazione del fatto che il ricorso a questa classe di farmaci si è molto ampliato con il contesto pandemico del 2019, sia nella popolazione adulta sia nella popolazione pediatrica, c'è un imperativo urgente per comprendere meglio se e in che misura l'esposizione agli antipsicotici, come classe farmacologica e individualmente, sia associato alla sindrome DRESS.

L'analisi di disproporzionalità condotta nel presente studio è stata realizzata con disegno caso/controllo includendo le sospette ADR segnalate al database globale dell'OMS, Vigibase®, il più ampio database disponibile al mondo fondato nel 1968 e gestito dal Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC).

Sono state identificate 1534 segnalazioni di sindrome DRESS e antipsicotici, con un trend di segnalazione in aumento nel corso degli anni (48,9% dei casi riportati negli ultimi 10 anni, 2013–2022). Di questi, 164 sono stati casi mortali (10,7%).

Per i casi di DRESS, l'età mediana era di 41,0 anni (IQR 29,0–54,0), con una prevalenza leggermente più alta per il genere maschile (n di maschi = 892, 58,1%), l'indice di massa corporea (BMI) mediano era 23,9 kg/m² (IQR 21,3–28,4), la dose mediana riportata di antipsicotico era di 0,7 DDD (IQR 0,2–1,3) e la durata mediana del trattamento antipsicotico è stata di 22,0 giorni (IQR 12,0–52,0). La durata media dei sintomi DRESS era di 11,0 giorni (IQR 5,0–25,0). La via di somministrazione più utilizzata è stata la via orale (998 casi, 65,1%). I casi in cui era contemporaneamente prescritto un altro farmaco concomitante potenzialmente legato a DRESS erano 691 (45,0%), di cui: 547 casi avevano un anticonvulsivante (35,7%), 91 avevano un antibiotico (5,9%), mentre 53 presentavano altri farmaci (ibuprofene, ramipril, sulfasalazina, allopurinolo) (3,5%).

Le segnalazioni erano per lo più effettuate dagli Stati Uniti (n = 391, 25,5%) e la principale fonte di segnalazione era il medico (n = 698, 45,5%).

L'analisi non ha riscontrato una disproporzione delle segnalazioni per l'intera classe degli antipsicotici rispetto al totale dei farmaci segnalati (ROR 1.0, IC 95% 0,9–1,1; IC 0.0, IC 95% da -0,1 a 0,1), bensì una marginale disproporzionalità per i casi relativi agli antipsicotici atipici rispetto a tutti gli altri farmaci (ROR 1.1, IC 95% 1,0–1,2; IC 0.1, IC 95% CI 0,0-0,2), ma non per gli antipsicotici tipici (ROR 0.9, IC al 95% 0,8–1,0; IC -0.2, IC 95% - da 0,4 a 0,0).

E' stata riscontrata disproporzione per tre molecole, la clozapina (ROR 2.3, IC 95% 2,1–2,5; IC 1.2, IC 95% 1,1–1,3), la ciamemazina (ROR 2.3, IC 95% 1,5–3,5; IC 1.2, IC 95% 0,5–1,7) e la clorpromazina (ROR 1.5, IC 95% 1,1–2,1; IC 0.6, 95% CI 0,1–1,0). (Figura 1; tabella 2)

Figura 1

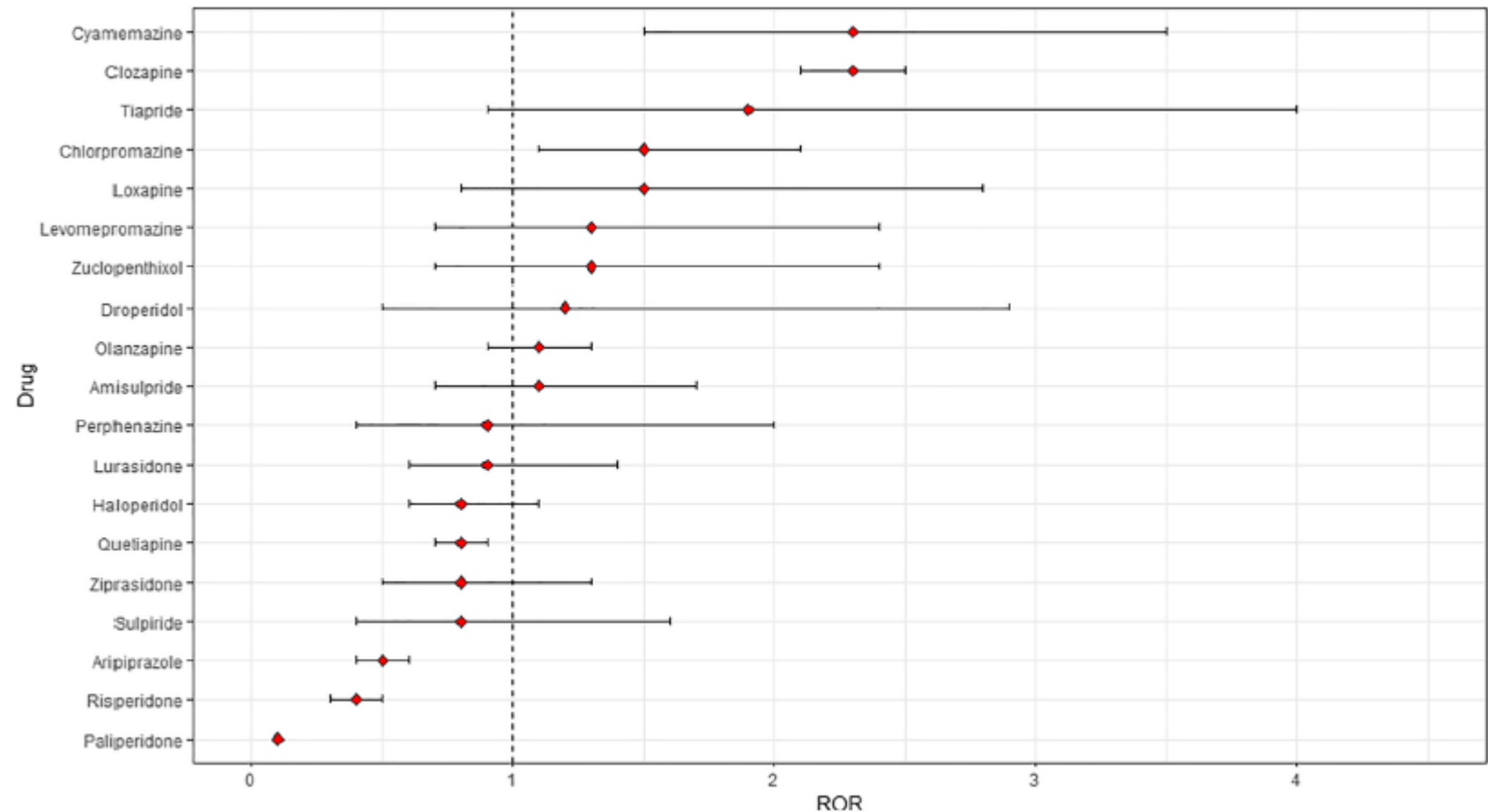


Table 2. RORs and IC for DRESS syndrome by class of antipsychotic and for individual antipsychotics

Drug	<i>n</i> DRESS syndrome cases	<i>n</i> all ADRs	ROR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	IC	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Antipsychotics	1,356	728,105	1.0	0.9	1.1	0.0	−0.1	0.1
Atypical	1,224	595,520	1.1*	1.0	1.2	0.1*	0.0	0.2
Typical	175	101,520	0.9	0.8	1.0	−0.2	−0.4	0.0
Typical antipsychotics								
Haloperidol	57	35,870	0.8	0.6	1.1	−0.3	−0.7	0.0
Chlorpromazine	37	12,636	1.5*	1.1	2.1	0.6*	0.1	1.0
Cyamemazine	23	5188	2.3*	1.5	3.5	1.2*	0.5	1.7
Levomepromazine	13	5368	1.3	0.7	2.4	0.3	−0.6	1.0
Loxapine	11	3775	1.5	0.8	2.8	0.6	−0.4	1.3
Zuclopenthixol	11	4359	1.3	0.7	2.4	0.4	−0.6	1.1
Perphenazine	6	3323	0.9	0.4	2.0	−0.1	−1.5	0.8
Droperidol	5	2197	1.2	0.5	2.9	0.2	−1.3	1.2
Atypical antipsychotics								
Clozapine	800	184,094	2.3*	2.1	2.5	1.2*	1.1	1.3
Olanzapine	152	71,859	1.1	0.9	1.3	0.1	−0.1	0.3
Quetiapine	134	87,822	0.8	0.7	0.9	−0.3	−0.6	−0.1
Risperidone	89	114,334	0.4	0.3	0.5	−1.3	−1.6	−1.1
Aripiprazole	61	70,082	0.5	0.4	0.6	−1.1	−1.5	−0.8
Lurasidone	23	13,145	0.9	0.6	1.4	−0.1	−0.8	0.4
Ziprasidone	23	14,911	0.8	0.5	1.3	−0.3	−1.0	0.2
Amisulpride	16	7725	1.1	0.7	1.7	0.1	−0.7	0.7
Paliperidone	12	47,633	0.1	0.1	0.1	−2.9	−3.8	−2.2
Sulpiride	7	4861	0.8	0.4	1.6	−0.4	−1.6	0.5
Tiapride	7	1922	1.9	0.9	4.0	0.8	−0.4	1.7

RORs are considered statistically significant when the lower CI limit is > 1 and ICs are considered statistically significant when the lower CI limit is > 0

ADR adverse drug reaction, *CI* confidence interval, *DRESS* drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *IC* information component, *n* number, *ROR* reporting odds ratio

*Significant



Lo studio ha, evidenziato una tendenza di maggior rischio di gravità della sindrome DRESS per il genere maschile (odds ratio 1.87, 95% CI 0.93–3.86; $p = 0.07$).

Il trattamento antipsicotico ha mostrato un andamento di più lunga durata delle reazioni gravi rispetto a quelle non gravi (22,00 giorni, quartile 1–3 [Q1–Q3] 12,00–46,00, rispetto a 16,00 giorni, Q1–Q3 4:00–23:00, $p = 0,10$) e la maggiore presenza di antibiotici nei casi gravi rispetto ai casi non gravi ($n = 55$, 7,9% rispetto a $n = 0$, 0%, $p = 0,07$); una differenza in termini di gravità è stata riscontrata anche in relazione all'uso concomitante di più antipsicotici (gravi [$n = 245$] 25% vs. non gravi [$n = 3$] 8,6%, $p = 0,03$), mentre questo non è stato trovato in relazione alle formulazioni orali rispetto alle formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione (gravi $n = 577/18$ rispetto a non gravi $n = 16/2$, $p = 0,11$).

In conclusione, lo studio ha mostrato dati statistici notevoli per l'associazione tra la sindrome DRESS e tre antipsicotici di entrambe le classi, tipici (cioè clorpromazina e ciamemazina) e atipici (cioè clozapina). Tuttavia, non è emersa disproporzionalità rispetto alla carbamazepina, farmaco noto induttore della sindrome DRESS.

Tali risultati sono rilevanti considerata l'ampia prescrizione di questi farmaci. Ad oggi, la clozapina rimane l'unico antipsicotico autorizzato per la schizofrenia resistente al trattamento; la clorpromazina è uno dei più comuni antipsicotici prescritti in Cina e nei paesi africani, ma anche in alcuni paesi europei come UK, ed è incluso negli elenchi dei medicinali essenziali (EML) dell'OMS in molti paesi; la ciamemazina è il secondo antipsicotico più frequentemente prescritto in Francia, e il suo uso è anche autorizzato in Portogallo.

Inoltre, questi risultati sono molto rilevanti data la scarsità di dati riportati in letteratura, principalmente focalizzata sulla clozapina. Invece, il ruolo della clorpromazina e della ciamemazina nel causare potenzialmente DRESS è estremamente limitato e non è stato descritto in precedenza.

La ciamemazina è un tipico antipsicotico con attività antagonista sui recettori D2,5-HT2A,5-HT2C e 5-HT3, con proprietà ansiolitiche e una bassa incidenza di effetti extrapiramidali. È interessante notare che la ciamemazina condivide con la clozapina e la clorpromazina una struttura aromatica eterociclica comune a molti altri farmaci correlati alla sindrome DRESS, compresi fenitoina, fenobarbital e carbamazepina.

Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a crfv@aslteramo.it



Sebbene la patogenesi della DRESS sia ancora sconosciuta molte ipotesi supportano il ruolo dei metaboliti intermedi degli anticonvulsivanti aromatici (ad esempio, areneossidi); un'ulteriore ipotesi è quella della risposta cellulo-mediata ritardata, la predisposizione genetica correlata ad alplotipi HLA con meccanismo immunologico, la malattia del trapianto contro l'ospite e l'infezione/riattivazione del virus dell'herpes umano (HHV)-6.

Sebbene la presente analisi non sia conclusiva, probabilmente a causa della mancanza di potenza, sono state individuate alcune tendenze.

Soggetti di sesso maschile con una maggiore durata dei sintomi e co-prescrizione di antibiotici erano più a rischio di reazioni gravi. La dose media era inferiore alla DDD sia nei casi gravi che non gravi, suggerendo che la DRESS potrebbe essersi verificata durante la titolazione degli antipsicotici.

La letteratura supporta l'idea che il rischio di sindrome DRESS correlata agli antipsicotici possa aumentare nei pazienti che assumono più farmaci, indipendentemente dalla dose di antipsicotico e in questa analisi è stata osservata una tendenza simile, poiché nei casi gravi venivano somministrati farmaci concomitanti con anticonvulsivanti, antibiotici e altri farmaci, mentre nei casi non gravi i farmaci concomitanti erano presenti solo in una piccola percentuale. Inoltre, associazioni di più di due antipsicotici erano più comuni nei casi gravi di DRESS che nei casi non gravi.

Infine, il ruolo delle sinergie tra gli antipsicotici deve essere considerato quando si valuta il rischio di DRESS.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it