

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

CLASSE

LANSOPRAZOLO E RABDOMIOLISI

Il lansoprazolo e gli altri Inibitori di Pompa Protonica (IPP) sono farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo e dell'ulcera peptica.

Nel 2009 sono pervenute alla RNF 2 segnalazioni di rabdomiolisi in corso di terapia con lansoprazolo.

Il primo caso riguarda una donna di 66 anni che ha sviluppato la reazione (CPK 29.273 UI/L) dopo circa 3 anni di trattamento con il farmaco alla dose di 30 mg/die, per dispepsia. La paziente era affetta anche da artrite reumatoide e assumeva idrossiclorochina (200 mg/die), sempre da 3 anni. A seguito dell'ospedalizzazione e della sospensione di entrambi i farmaci, la reazione si è risolta entro 10 giorni.

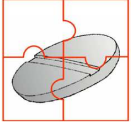
Un secondo caso di rabdomiolisi con insufficienza renale acuta (creatinina 8,86 mg/dl, CPK-MB 5.510 U/L) si è sviluppato in un soggetto di 79 anni, in terapia da più di 2 anni con lansoprazolo (30 mg/die) per profilassi dell'ulcera peptica, insieme con simvastatina (40 mg/die) per ipercolesterolemia e con olmesartan-idroclorotiazide (20 mg/die) per ipertensione. Altri 6 farmaci assunti dal paziente non sono stati considerati sospetti dal segnalatore. Durante l'ospedalizzazione sono stati sospesi i 3 farmaci ed è stata effettuata una terapia infusiva e diuretica; dopo circa 10 giorni si è avuta una completa risoluzione della reazione.

Nella RNF è presente un altro caso di rabdomiolisi con insufficienza renale acuta, correlato all'uso di omeprazolo, in un soggetto diabetico di 52 anni, in trattamento anche con glibenclamide-metformina da 17 mesi; ulteriori informazioni non sono riportate nella scheda, tranne quella relativa alla guarigione del paziente.

Complessivamente, incluse le 3 rabdomiolisi, la RNF contiene 53 segnalazioni relative a disturbi muscolari comparsi durante trattamento con IPP: 23 con esomeprazolo, 10 con lansoprazolo, 8 con omeprazolo, 7 con rabeprazolo, 5 con pantoprazolo. Le reazioni riguardano: 37 mialgie, 8 crampi muscolari, 3 dolori agli arti inferiori e 2 casi di debolezza muscolare.

L'età media dei pazienti è di 59 anni (range 24-87) ed il 54,7% sono donne.

Le reazioni si sono sviluppate entro la prima settimana di trattamento in 19 pazienti (3 delle quali entro i primi 3 giorni), in 18 casi tra la seconda settimana ed un mese di terapia, in 9 entro un anno ed in 2 casi dopo oltre 2 anni; la latenza non è riportata in 5 segnalazioni. Solo 6 reazioni sono state considerate gravi (oltre alle 3 rabdomiolisi, 2 mialgie ed una miopatia con aumento della CPK), che si sono risolte in 5 casi (di cui una con postumi non specificati), mentre in 1 caso la reazione era ancora in corso al momento della segnalazione.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nell'85% delle schede (45) l'IPP costituisce l'unico farmaco sospetto, mentre in 4 casi è segnalato insieme ad un altro principio attivo (enalapril, idrossiclorochina, venlafaxina, metformina-glibenclamide) e nei restanti 4 insieme ad altri 2 farmaci (claritromicina in due segnalazioni, simvastatina, olmesartan-idroclorotiazide, amoxicillina da sola e con acido clavulanico, quinapril).

Gli IPP sono in genere ben tollerati e presentano effetti indesiderati di lieve o moderata entità e di breve durata, con una frequenza compresa tra 1-3% [1]. Nella scheda tecnica dei diversi principi attivi della classe le reazioni avverse a carico del sistema muscolo-scheletrico (artralgia, mialgia, debolezza muscolare, crampi alle gambe) sono riportate come non comuni, rare, o molto rare.

In letteratura sono presenti alcuni casi aneddotici relativi alla possibile associazione tra IPP e gravi disturbi muscolari, spesso come conseguenza di interazioni con altri farmaci [2-4].

Nel database OMS, la frequenza di reazioni muscoloscheletriche è pari al 3,7% di tutte le segnalazioni per gli IPP. Un'analisi nel database del GIF conferma che tali farmaci sono tra le classi più coinvolte nella comparsa di questi eventi [5].

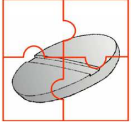
Sebbene i disturbi muscolari siano noti per gli IPP, la correlazione causale è ancora oggetto di indagine, considerando che allo sviluppo di queste reazioni possono contribuire anche altri fattori quali età, dosaggio elevato, malattie renali, interazioni farmacologiche [5].

Nei casi sopra descritti è quindi importante analizzare il ruolo degli altri farmaci sospetti, anche al fine di valutarne le possibili interazioni ed il meccanismo di insorgenza.

Sulla base del riassunto delle caratteristiche del prodotto, per idrossiclorochina, olmesartan, quinapril, claritromicina, venlafaxina e simvastatina è riportata la possibile comparsa di disturbi muscoloscheletrici durante il trattamento, e specificamente la rhabdmiolisi è segnalata per simvastatina e venlafaxina.

E' noto in letteratura che le reazioni muscolari correlate alla somministrazione di IPP con statine o con claritromicina possono dipendere da un'interazione farmacocinetica [3-7]. La concentrazione plasmatica delle statine può risultare aumentata in presenza di omeprazolo o di altri IPP, a causa dell'inibizione da parte di questi ultimi del CYP3A4, normalmente deputato alla metabolizzazione delle statine in composti inattivi [7]. E' stata ipotizzata inoltre un'interazione mediata dall'inibizione della glicoproteina P, che comporta un aumento della biodisponibilità degli IPP e/o delle statine con conseguente maggiore probabilità di insorgenza di reazioni avverse anche a carico del sistema muscolare [3-8].

Nel caso della co-somministrazione di claritromicina, è stato ipotizzato un aumento delle concentrazioni di omeprazolo e di lansoprazolo mediato da un'inibizione sul CYP3A4 da parte del farmaco [9].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Dal momento che gli IPP sono ampiamente utilizzati nella popolazione generale, è opportuno considerare la comparsa durante il trattamento di reazioni muscolari ed in particolare di rhabdmiolisi con possibile evoluzione verso un danno renale. Anche sulla base dei casi sopra descritti, si raccomanda pertanto un attento monitoraggio con dosaggio delle CPK nei pazienti che sviluppano sintomi muscolo-scheletrici anche a distanza di parecchio tempo dall'inizio della terapia, in modo particolare se in associazione con altri farmaci per cui queste reazioni sono note.

Bibliografia

1. Safety of potent gastric acid inhibition. de Argila CM. *Drugs* 2005; 65 (Suppl 1): 97-104.
2. Subacute myopathy during omeprazole therapy (Letter). Garrote FJ et al. *Lancet* 1992; 340: 672.
3. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. Sipe BE et al. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 808-11.
4. Drug points: severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. Troger U et al. *BMJ* 2002; 324: 1497.
5. Musculoskeletal adverse drug reactions: a review of literature and data from ADR spontaneous reporting databases. Conforti A et al. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 47-63.
6. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors. Clark DWJ et al. *Eur J Clin pharmacol* 2006; 62: 473-9.
7. Comparison of inhibitory effect of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Li XQ et al. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-7.
8. Effects of clarithromycin on lansoprazole pharmacokinetics between CYP2C19 genotypes. Saito M et al. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 302-9.
9. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in healthy volunteers. Calabresi L et al. *Pharmacol Res* 2004; 49: 493-9.