

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

## Resoconto semestrale sulla segnalazione spontanea

### Primo semestre 2003

Lo schema della segnalazione spontanea in Italia è stato quest'anno modificato dal decreto n. 95 dello scorso aprile. Lo schema è riportato nella Figura 1.

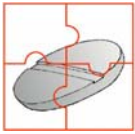
Figura 1



Le strutture incaricate (ASL o Direzioni Sanitarie) inseriscono le segnalazioni ricevute nel database ministeriale e, tramite questo, le inviano alle ditte farmaceutiche e alle Regioni.

Alcune Regioni però lavoravano già da molti anni nel campo della segnalazione spontanea e hanno continuato la loro attività come Centri Regionali di Farmacovigilanza. Come descritto nel precedente rapporto il sistema della segnalazione rimane essenziale nella generazione dei segnali d'allarme sui farmaci, soprattutto se riguarda una popolazione sufficientemente ampia per individuare le reazioni rare, se è abbastanza utilizzato dai medici, e se contiene informazioni di buona qualità su eventi clinicamente rilevanti.

Per contribuire ad una migliore analisi dei dati della segnalazione spontanea è nato il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF). Nelle regioni che fanno parte di questo gruppo le ASL continuano ad inviare copia cartacea della scheda di segnalazione alla regione. Le regioni del GIF hanno istituito Centri regionali di Farmacovigilanza, che inseriscono le segnalazioni in un database comune, diverso da quello ministeriale. Ogni sei mesi questo database viene



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

analizzato per l'identificazione dei "segnali" più rilevanti combinando l'analisi "scheda per scheda" con la metodologia di ricerca automatizzata del Proportional Reporting Ratio (Drug Safety 2003;26 (3) 159-186).

La Figura 2 mostra l'attuale composizione del database interregionale. Ricordiamo che, come annunciato dal precedente rapporto, a partite dal 2003 si è aggiunta alle regioni del GIF la Sicilia.

Figura 2. Il database del GIF

Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:
1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento
1993 Lombardia
2000 Emilia-Romagna
2003 Sicilia
Numero totale di report nel database: 28.117
Numero di segnalazioni nel 2003 (al 01/09/2003): 1.898
Percentuale di segnalazioni gravi: 47%

Attualmente il database raccoglie nel suo complesso oltre 28.000 segnalazioni. Nel corso del 2003 (fino al 01/09/2003) sono pervenute ai Centri Regionali del gruppo 1.898 segnalazioni di reazioni avverse. Considerati i tempi tecnici di invio delle segnalazioni dalle ASL ai Centri Regionali e l'inserimento nel database interregionale queste segnalazioni corrispondono a quanto segnalato nel primo semestre del 2003.

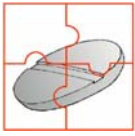
Il 47% delle schede pervenute si riferisce ad eventi gravi. Ricordiamo che sono considerate gravi le segnalazioni con almeno una reazione inserita nella Critical Term list dell'OMS oppure una segnalazione con almeno uno dei seguenti criteri: esito fatale, ricovero ospedaliero (o prolungamento del ricovero), invalidità grave o permanente, pericolo di vita per il paziente.

Dato che vi sono schede che arrivano ai Centri Regionali con notevole ritardo rispetto alla data di compilazione del medico indichiamo nuovamente il tasso di segnalazione, espresso come numero di segnalazione per milione di abitanti, fino al 2002 nelle regioni del GIF (Figura 3).

Il tasso di segnalazione è rimasto pressoché inalterato rispetto al 2001 tranne che nel Veneto. A tale riguardo va però ricordato che in questa regione le segnalazioni da vaccino, che seguono un percorso diverso da quelle dei farmaci, arrivano molto in ritardo (anche più di un anno) e quindi è possibile che il tasso sia in realtà più alto di quello rappresentato nel grafico (Figura 4).

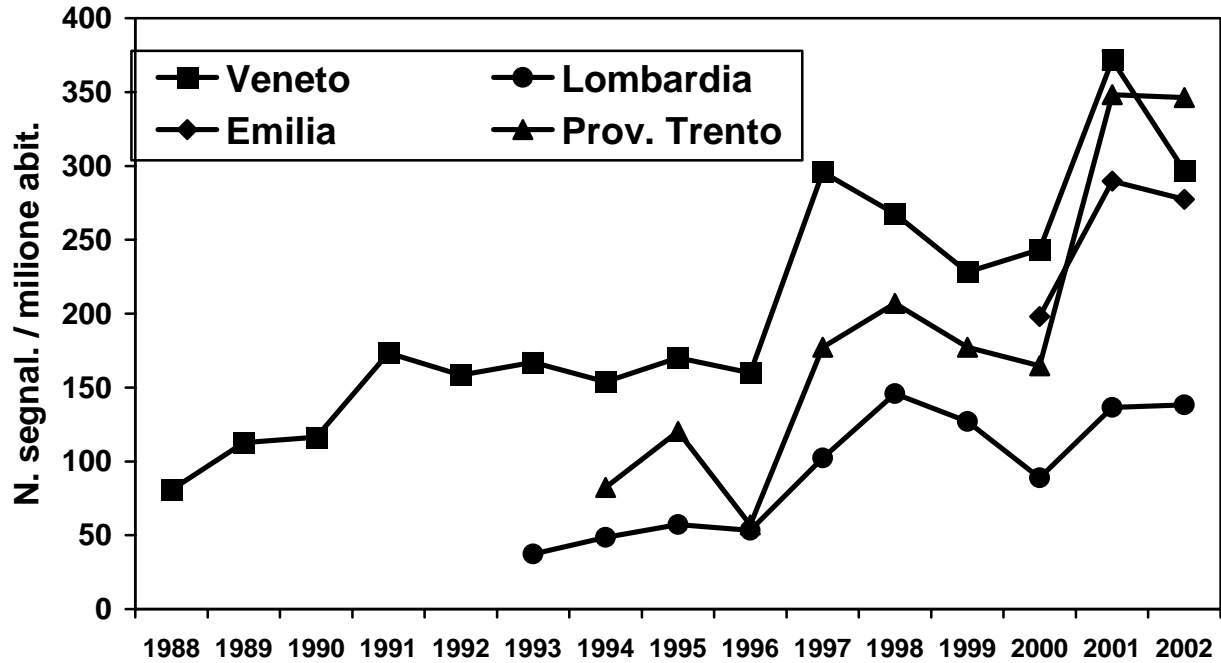
I dati del primo semestre 2003 sembrano indicare un mantenimento di questo dato, anche se bisognerà valutare i dati di fine anno alla luce degli effetti che avrà l'introduzione del decreto dello scorso maggio, con l'inserimento da parte del ministero delle linee guida sulla segnalazione spontanea.

Un aumento rilevante nelle segnalazioni rispetto al 2002 si sta osservando in Sicilia, dove però il tasso di segnalazione era particolarmente basso. Questo aumento è verosimilmente legato all'attività del nuovo Centro Regionale di Farmacovigilanza.



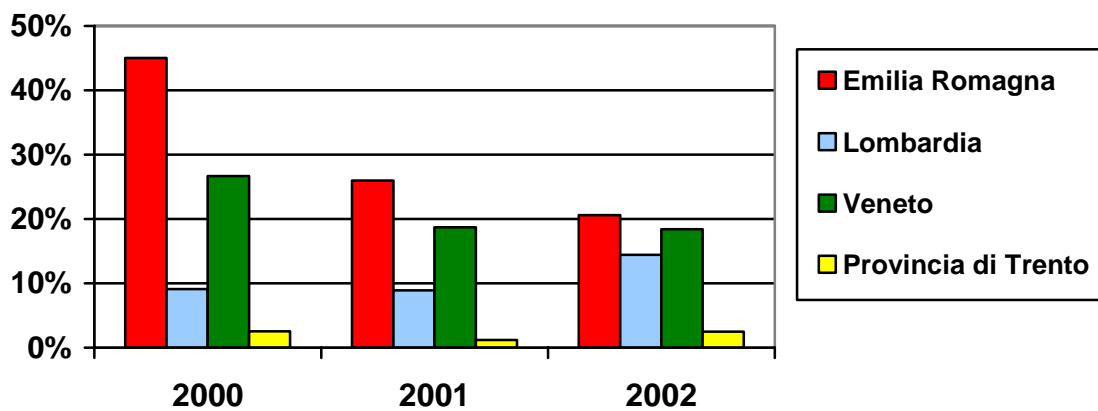
# GIF Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

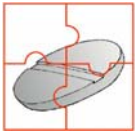
Figura 3. Tassi di segnalazione nelle regioni del GIF dal 1988



Ricordiamo anche che, con l'inserimento della Sicilia, le segnalazioni inserite nel database rappresentano ben oltre il 50% del totale delle segnalazioni in Italia.

Figura 4. Percentuale di segnalazioni da vaccini rispetto al totale delle segnalazioni nelle regioni del GIF dal 2000 al 2002.



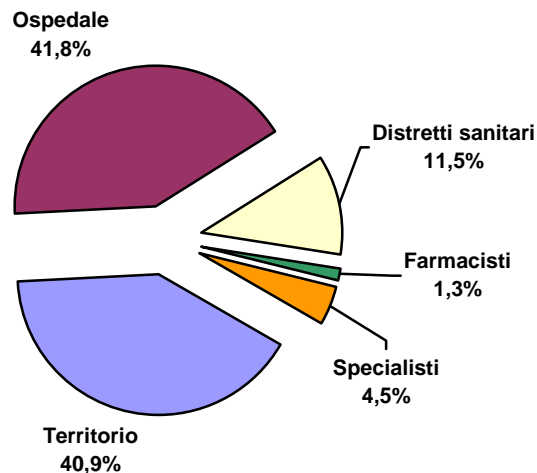


# GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

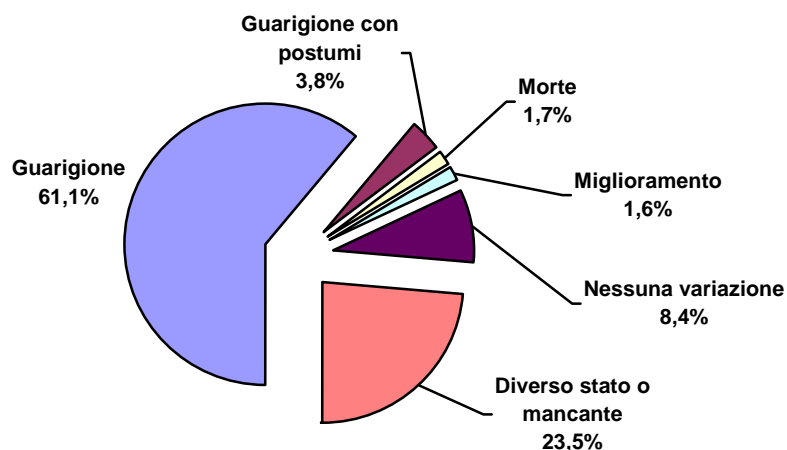
Le segnalazioni provengono in gran parte dai medici di medicina generale e dai medici ospedalieri. In leggero aumento sono le segnalazioni dai farmacisti (Figura 5).

Figura 5. Provenienza delle segnalazioni nel 2003

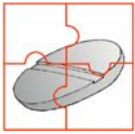


Il 61% delle segnalazioni ha un esito favorevole. Evidenziamo le 28 segnalazioni con esito fatale (1,7% del totale) (Figura 6).

Figura 6. Esito delle segnalazioni



La Tabella 1 mostra i principi attivi con più di 20 segnalazioni (esclusi i vaccini).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tabella 1. Farmaci con il maggior numero di segnalazioni nel primo semestre 2003

Farmaco	N. segnalazioni	% reaz. gravi
amoxicillina + acido clavulanico	58	47%
levofloxacina	48	54%
amoxicillina	37	57%
nimesulide	36	83%
simvastatina	35	40%
celecoxib	32	28%
claritromicina	32	53%
atorvastatina	30	23%
moxifloxacina	29	31%
fluvastatina	28	32%
rofecoxib	28	54%
ticlopidina	25	76%
tramadolo	24	25%

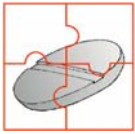
### La ricerca del segnale

Ricordiamo ancora una volta che l'obiettivo principale della segnalazione spontanea è quello di identificare nuovi "segnali", indicando con questo termine nuove reazioni avverse da farmaci o una aumentata frequenza di reazioni gravi già note.

E' già stato discusso nel rapporto precedente come si cerca di arrivare all'identificazione di questi segnali. E' comunque importante ribadire che la segnalazione spontanea, per i suoi limiti, difficilmente arriva a risposte definitive sul profilo di sicurezza dei farmaci, ma in genere identifica dei problemi o solleva domande che debbono trovare risposta e conferma attraverso altre metodologie della farmacoepidemiologia.

L'analisi dei dati del 2003 ha evidenziato queste coppie farmaco-evento che vengono discusse in dettaglio:

- ◆ **Allopurinolo e necrosi epidermica**
- ◆ **Amiodarone e tossicità polmonare**
- ◆ **Carbamazepina e reazioni ematologiche**
- ◆ **Cefalosporine e anemia emolitica**
- ◆ **Citalopram e aumento degli enzimi epatici**
- ◆ **Fenobarbital, contrattura di Dupuytren e sindrome del tunnel carpale**
- ◆ **Flutamide e tossicità epatica**
- ◆ **Levofloxacina e disfonia**
- ◆ **Metamizolo (dipirone) e vasculite**



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- ◆ **Montelukast e reazioni neuropsichiatriche**
- ◆ **Nimesulide, insufficienza renale e oligoidramnios**
- ◆ **Pantoprazolo, anomalie della visione e diplopia**
- ◆ **Paracetamolo e necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)**
- ◆ **Rofecoxib e alterazioni del ciclo mestruale**
- ◆ **Teicoplanina e agranulocitosi**
- ◆ **Telitromicina e trombocitopenia**
- ◆ **Ticlopidina e gravi reazioni ematiche**

### **Allopurinolo e necrolisi epidermica**

Nel primo semestre 2003, nelle regioni aderenti al GIF sono state segnalate 17 sospette reazioni avverse da allopurinolo di cui 6 gravi (35%). Quattro di queste si riferiscono a casi di necrolisi epidermica tossica (o sindrome di Lyell) (13 nel totale della banca dati), uno dei quali ad esito fatale.

Tali dati confermano la correlazione tra allopurinolo e necrolisi epidermica tossica, già nota e documentata in letteratura.

Considerata la gravità della reazione ed il delicato profilo rischio/beneficio del farmaco, si ritiene opportuno richiamare alcune considerazioni tratte dal Harrison's "Principi di Medicina Interna", 15° ed.

L'iperuricemia è presente in circa il 5% della popolazione e la grande maggioranza degli individui affetti risulta asintomatica.

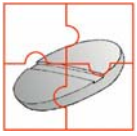
In passato vi era la tendenza a trattare anche i soggetti asintomatici; l'orientamento attuale prevede il trattamento dei soli soggetti in terapia citolitica con farmaci antineoplastici allo scopo di prevenire la nefropatia da acido urico. Il trattamento profilattico dell'iperuricemia asintomatica non è indicato: il rischio di artrite gottosa è basso in quanto nella maggior parte degli iperuricemici non si svilupperà mai tale malattia.

Inoltre, né il danno strutturale renale né i tofi sono identificabili prima che si verifichi il primo attacco; la riduzione della funzionalità renale non può essere attribuita all'iperuricemia asintomatica e il trattamento di quest'ultima non modifica la progressione della disfunzione renale nei pazienti con malattia renale.

Quindi, poiché il trattamento con allopurinolo può comportare reazioni avverse anche gravi, il trattamento di routine dell'iperuricemia asintomatica non può essere giustificato se non nella prevenzione della nefropatia acuta da acido urico.

#### *Bibliografia*

- 1) Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin.* 2000 Jul; 18(3): 485-495.
- 2) Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol.* 2000 Nov-Dec; 1(6): 349-360.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

### **Amiodarone e tossicità polmonare**

Nel primo semestre del 2003, sono state segnalate alcune segnalazioni di tossicità polmonare da amiodarone, tra cui una sindrome da distress respiratorio, una fibrosi polmonare e tre infiltrati polmonari. Le reazioni sono già segnalate in letteratura.

Le manifestazioni della tossicità polmonare da amiodarone, descritte in letteratura, comprendono: bronchiolite obliterante con o senza segni di organizzazione polmonare, polmonite interstiziale cronica con o senza fibrosi, masse polmonari solitarie o multiple e sindrome da distress respiratorio (1).

Le alterazioni polmonari da amiodarone si risolvono con la sospensione della terapia, anche senza l'ausilio dei corticosteroidi (2,3). La sintomatologia tende a risolversi dopo 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento, mentre i segni radiologici scompaiono in un periodo di tempo compreso tra 3 e 18 mesi (4). L'esecuzione periodica dei test di funzionalità respiratoria non aiuta nella valutazione dello stato di progressione della malattia, mentre la frequenza delle complicanze polmonari può essere ridotta dalla ricerca della dose minima efficace, con riduzioni periodiche del dosaggio (2).

Un grosso trial clinico canadese (CAMIAT) (5) ha riportato che il 3,8% dei 606 pazienti trattati per un periodo di 1,79 anni ha abbandonato il trial per reazioni avverse polmonari, ma non si è verificato alcun decesso.

Un secondo trial clinico europeo (EMIAT) (6) ha riportato che lo 0,8% dei 743 pazienti trattati ha sospeso la terapia a causa di eventi avversi polmonari, mentre le reazioni gravi polmonari hanno colpito il 5,2% dei trattati. Il 3,9% dei pazienti è morto per cause respiratorie.

Una metanalisi (7) ha analizzato i dati di quattro trial clinici, per un totale di 1465 pazienti trattati con almeno 400 mg/die di amiodarone. Gli autori hanno sottolineato un certo trend in aumento delle patologie polmonari nel gruppo trattato con amiodarone rispetto al placebo (OR 2.0, 95% IC 0,9-5,3), ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,07$ ).

Anche la nostra banca dati conferma la possibilità di sviluppare tossicità polmonare a seguito della somministrazione di amiodarone.

Ricordiamo infine che il Ministero della Salute ha recentemente modificato il foglietto illustrativo dell'amiodarone per evidenziare la sua tossicità polmonare.

#### *Bibliografia*

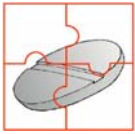
1) Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis. Chest 1988; 93: 1067-1075.

2) Rakita L, Sobol SM. Amiodarone in the treatment of refractory ventricular arrhythmias. JAMA 1983; 250: 1293-1295.

3) Dan M, Greif J. Amiodarone and pneumonitis (letter). Ann Intern Med 1983; 99: 732.

4) Vernhet H et al: Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. Eur Radiol 2001; 11 :1697-1703.

5) Cairns JA et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Lancet 1997; 349: 675-682.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

6) Julian DG et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.

7) Vorperian VR et al. Adverse effects with low-dose amiodarone - a meta-analysis. *J Am Coll Card* 1997; 30: 791-798.

### **Carbamazepina e reazioni ematologiche**

Nel corso di questo semestre sono state segnalate tre granulocitopenie (tredici nell'intera banca dati) e due leucopenie (quattro nell'intera banca dati) da carbamazepina.

La tossicità ematopoietica da carbamazepina è ampiamente riportata in letteratura. Sono segnalate neutropenia, trombocitopenia, anemia aplastica, pancitopenia, leucopenia, leucocitosi, eosinofilia, agranulocitosi, discrasie ematiche, anemia emolitica. L'agranulocitosi è uno degli effetti più gravi ed è riportata da 5 a 8 volte più frequentemente in pazienti trattati con carbamazepina. La reazione non sembra essere legata alla dose o al periodo di esposizione e sembra essere una risposta idiosincrasia (1-2). L'anemia aplastica è più rara anche se sembra che l'incremento di rischio sia il medesimo. Si ricorda l'opportunità di tenere sotto controllo la crasi ematica in pazienti che fanno uso di questo farmaco.

#### *Bibliografia*

1) Product Information: Tegretol(R), carbamazepine. Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, 2002.

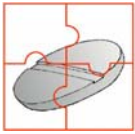
2) Tohen M, Castillo PHJ, Baldessarini RJ et al. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-418.

### **Cefalosporine e anemia emolitica**

L'anemia emolitica da farmaci è una reazione avversa immuno-mediata o geneticamente determinata (ad esempio nei pazienti con carenza di G6PD), non comune ma spesso grave, che può determinare insufficienza renale, coagulazione intravasale disseminata e morte. Le cefalosporine, in particolare di seconda e terza generazione, sono annoverate tra le classi di farmaci potenzialmente responsabili di tale tossicità (1,2).

Nella banca dati del GIF, in questo primo semestre, sono presenti due segnalazioni di sospetta anemia emolitica da cefalosporine, una da cefotetan (sei segnalazioni in tutta la banca dati) e una da cefepime. Inoltre, mentre la scheda tecnica dei medicinali a base di cefotetan prevede tale possibilità (positività al test di Coombs), quella dei medicinali a base di cefepime non menziona tale rischio.

Nonostante in letteratura siano presenti diversi case-report e case-series riguardanti tale reazione avversa (in particolare a carico di cefotetan e, più in generale, per le cefalosporine di II e III generazione), non esistono delle



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

precise stime di incidenza. Una possibile raccomandazione può essere quella di Stroncek (1), secondo cui "non è facile distinguere una emolisi iatrogena da altre cause di anemia emolitica, ad esempio quella di origine trasfusionale. Se l'anemia emolitica dovesse manifestarsi sarebbe necessario eseguire un'anamnesi farmacologica completa del paziente oltre che effettuare immediatamente un test per la ricerca di anticorpi farmaco-dipendenti. Inoltre, considerando che in questi pazienti vi può essere reattività crociata tra gli anticorpi indotti dal cefotetan con la cefalessina, in futuro bisognerà evitare l'esposizione allo stesso cefotetan e suoi analoghi e, più in generale, alle cefalosporine".

### *Bibliografia*

- 1) Stroncek D, Procter JL, Johnson J. Drug-induced hemolysis: cefotetan-dependent hemolytic anemia mimicking an acute intravascular immune transfusion reaction. *Am J Hematol.* 2000 May; 64(1): 67-70.
- 2) Viraraghavan R, Chakravarty AG, Soreth J. Cefotetan-induced haemolytic anaemia. A review of 85 cases. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002; 21(1-2): 101-107.

### **Citalopram e aumento degli enzimi epatici**

I dati disponibili in letteratura indicano il citalopram come farmaco antidepressivo ben tollerato e che, a dosaggi terapeutici (20-40 mg/die), possiede un effetto poco rilevante sul sistema enzimatico del citocromo P450. Per tali ragioni, esso viene indicato come trattamento di prima scelta negli anziani e nei pazienti con patologie renali od epatiche di lieve entità (1).

Da una meta-analisi di alcuni studi clinici pre-marketing che hanno coinvolto più di 1000 pazienti depressi in trattamento con citalopram, non sono stati riscontrati casi significativi di tossicità epatica (2).

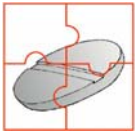
Inoltre, una recente analisi delle segnalazioni presenti nella banca dati dell'OMS relativa a reazioni epatiche gravi da SSRI (incluso il citalopram), venlafaxina e nefazodone, ha messo in evidenza una correlazione statisticamente significativa di tali eventi esclusivamente con l'uso del nefazodone (3).

Ciò nonostante, l'aumento delle transaminasi seriche da citalopram è un evento avverso descritto in alcuni case-report, nei quali l'associazione farmaco-ADR risulta comunque dubbia (4,5).

Dall'analisi dei dati provenienti dalla banca dati del GIF si è riscontrata nel primo semestre del 2003 la presenza di 2 segnalazioni relative ad aumento degli enzimi epatici da citalopram (4 in totale nella banca dati). L'associazione tra tossicità epatica ed uso di citalopram richiede pertanto ulteriori verifiche, tenendo anche in debita considerazione l'influenza di eventuali condizioni predisponenti e delle interazioni farmacologiche nei pazienti in politerapia.

### *Bibliografia*

- 1) Nemeroff CB. Overview of the safety of citalopram 2003; 37(1): 96-121.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2) Milne RJ & Goa KL: Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991; 41: 450-477.

3) Spigset O, Hagg S, Bate A. Hepatic injury and pancreatitis during treatment with serotonin reuptake inhibitors: data from the World Health Organization (WHO) database of Adverse drug reactions. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18 (3): 157-161.

4) de Wilde J, Mertens C, Overo KF et al. Citalopram versus mianserin: a controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 89-96.

5) Pedersen OL, Kragh-Sorensen P, Bjerre M et al. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor: clinical antidepressive and long-term effect - a phase II study. *Psychopharmacology* 1982; 77: 199-204.

### **Fenobarbital, contrattura di Dupuytren e sindrome del tunnel carpale**

Nella banca dati interregionale sono presenti 5 casi di contrattura di Dupuytren (1 nell'ultimo semestre), una volta associata alla sindrome del tunnel carpale. Ricordiamo che la contrattura di Dupuytren consiste nella progressiva retrazione dell'aponeurosi palmare, il tessuto fibroso situato tra la pelle del palmo della mano e i tendini flessori. Si instaura progressivamente e colpisce sovente le due mani, estendendosi prevalentemente alle dita anulare e mignolo.

In letteratura sono riportati disordini del tessuto connettivo (1,2) anche se le segnalazioni di contrattura di Dupuytren sono poche. Nella banca dati dell'OMS che raccoglie oltre tre milioni di segnalazioni sono presenti 12 segnalazioni di contrattura di Dupuytren legate al fenobarbital (due italiane). Ricordiamo infine che è consigliabile in pazienti che ricevono barbiturici e che presentino segni di problemi muscolo-scheletrici, spostare la terapia ad altri antiepilettici quali la carbamazepina, la fenitoina o l'acido valproico.

#### *Bibliografia*

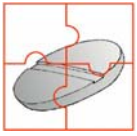
1) Coral P, Zanatta A, Teive HA, Correa Neto Y, Novak EM, Werneck LC. Dupuytren's and Ledderhose's diseases associated with chronic use of anticonvulsants. Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999 Sep; 57(3B): 860-2.

2) Arafa M, Noble J, Royle SG, Trail IA, Allen J. Dupuytren's and epilepsy revisited. *J Hand Surg (Br).* 1992 Apr; 17(2): 221-224.

3) Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med.* 1989 Apr; 149(4): 911-914.

### **Flutamide e tossicità epatica**

Nel primo semestre del 2003 sono state segnalate tre reazioni epatiche da flutamide. Due di queste riguardavano donne. Una donna di 24 anni, ha assunto 200 mg/die di flutamide per alopecia. Dopo circa due mesi è stata ricoverata per astenia, iperbilirubinemia (4N), ipertransaminasemia (ALT= 8N).



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

A tre settimane dalla comparsa della sintomatologia si presentava un quadro progressivo di encefalopatia epatica ad andamento subfulminante fino a coma epatico 3 e necessità di trapianto epatico urgente. Ripristino della coscienza a 12 ore dalla riperfusione del neofegato. Completa regressione del quadro neurologico entro 24 ore dal trapianto. Dimessa in ottime condizioni in 16° giornata.

Nella totale della banca dati sono presenti 19 segnalazioni con reazioni epatiche da flutamide, tre delle quali riferite a donne. Due i casi fatali, entrambi in soggetti maschi.

La flutamide è un antiandrogeno, antagonista del testosterone, indicato da solo o in associazione per il trattamento del cancro della prostata. Altri trattamenti non sono approvati in Italia. L'epatotossicità è un evento grave ben conosciuto del farmaco.

I dati sulla prescrizione in Regione Lombardia (dati 2002 e primo semestre 2003) indicano che le confezioni prescritte ad assistiti di sesso femminile sono il 15% del totale (2.800 su 18.800), ma riguardano il 28% degli esposti (687 su 2431). Infatti i maschi ricevono in media 9,2 rispetto alle 4,1 confezioni/anno delle femmine.

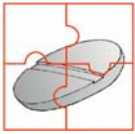
La gravità dei casi segnalati conferma la possibilità da parte della flutamide di provocare gravi reazioni epatiche. Le segnalazioni in soggetti di sesso femminile fanno supporre una diffusa inappropriata d'uso del farmaco. E' importante che i medici siano a conoscenza della pericolosità delle epatiti da flutamide e del rischio di trattamenti off-label in donne fertili per patologie di modesta importanza.

### **Levofloxacina e disfonia**

Nella banca dati del GIF per l'anno 2003 è presente una segnalazione di disfonia da levofloxacina (4 nell'intera banca dati). La reazione non è grave e non è prevista nella scheda tecnica delle specialità medicinali a base di levofloxacina (mentre sono riportate diverse altre reazioni avverse neurologiche). Anche nella banca dati Micromedex vol. 118 e in PubMed non si reperiscono informazioni a riguardo. Nella banca dati dell'OMS sono presenti 20 segnalazioni di disfonia da levofloxacina, 12 delle quali vengono dagli Stati Uniti (nessuna dall'Italia). La presenza di altre segnalazioni simili potrebbe indicare una associazione causa-effetto tra farmaco ed evento.

### **Metamizolo (dipirone) e vasculite**

Sono presenti nel database del GIF due segnalazioni di vasculite da metamizolo (una nell'ultimo semestre). Il metamizolo è noto per provocare gravi reazioni ematologiche. L'incidenza dell'agranulocitosi (di cui abbiamo nel database 4 segnalazioni, una delle quali fatale) è però molto discussa e varia negli studi pubblicati da 1 a 3000 a 1 a 1.000.000. Questo ultimo dato pubblicato dalla IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Studies) parla però



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

di una incidenza di 1 su 1.000.000 di settimane/utente che quindi corrisponde ad una incidenza annua ben più alta (1 su 20.000 utenti).

Molto più elevato sembra essere invece il rischio di vasculite con una mortalità che può arrivare al 30-50%, con distruzione dell'endotelio vascolare mediata dalla reazione di ipersensibilità. La vasculite non è riportata sul foglietto illustrativo del farmaco ne è riportata da Micromedex, anche se più di un lavoro in letteratura riporta questa reazione attribuita al metamizolo. Il rischio di vasculite così come di altre gravi reazioni da metamizolo dovrebbe essere tenuto presente dai medici nella valutazione rischio/beneficio del farmaco. Ricordiamo peraltro che, anche se il farmaco dovrebbe essere venduto solo tramite prescrizione medica può in pratica essere comperato facilmente in farmacia senza ricetta (farmaci "under the counter").

#### *Bibliografia*

1) Commento pubblicato su

<http://www.essentialdrugs.org/edrug/archive/199904/msg00014.php> e su

<http://www.healthskepticism.org/reports/dipyrone.htm> accesso il 7/11/2003

Rif. Bib. Internistische Praxis 1999; 39: 184-185.

2) Schonhofer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk? Lancet 2003 Mar 15; 361(9361): 968-969.

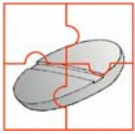
3) Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002 Jul; 58(4): 265-274.

4) The international agranulocytosis and aplastic anemia study (1986) Risks of agranulocytosis and aplastic anaemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 256: 1749-1757.

#### **Montelukast e reazioni neuropsichiatriche**

Dall'analisi dei segnali provenienti dalla banca dati del GIF del primo semestre del 2003, sono state individuate sei segnalazioni di reazioni neuropsichiatriche da montelukast. In particolare nel database risultano: 2 reazioni di anomalie del pensiero, 2 di amnesia, 1 di alterazioni della coordinazione ed 1 di paroniria.

Il rischio di sviluppare reazioni avverse neuropsichiatriche durante il trattamento con montelukast è riportato sul foglietto illustrativo del farmaco. In particolare, tra le reazioni avverse a carico del SNC, vengono descritte: cefalea, insonnia, capogiri, sonnolenza, alterazione dell'attività onirica, irritabilità ed irrequietezza. Escludendo la cefalea, i capogiri e l'insonnia, che sono state evidenziate nel corso dei trial clinici pre-marketing con una incidenza superiore all'1%, tutte le altre reazioni sono state riscontrate dopo la commercializzazione del farmaco. I dati disponibili in proposito in letteratura sono scarsi. In Inghilterra (1), dopo un anno dalla commercializzazione del farmaco (1998) il CSM/MCA aveva già riportato 44 report di insonnia, ma non di altre reazioni neuropsichiatriche. Zapatero et al. (2) nel 2000 hanno descritto il caso di un bambino di nove anni, trattato con montelukast e



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

budesonide per rinite ed asma bronchiale che, dopo 4 giorni di terapia, ha manifestato cefalea, sensazione di oggetti che gli cadevano addosso, agitazione, aggressività e terrore notturno. I sintomi si sono risolti a seguito della sospensione del montelukast. Secondo i dati forniti dalla banca dati dell'OMS presso l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) sono pervenuti 497 report di reazioni neuropsichiatriche da montelukast, per un totale di 680 ADR. Quelle più frequentemente segnalate sono state: insonnia (107), nervosismo (52), sonnolenza (47) e paroniria (41). Sono inoltre presenti 8 report di amnesia e 7 di anomalie del pensiero.

### *Bibliografia*

- 1) CSM/MCA. Leukotriene antagonists: a new class of asthma treatment. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1998; 24: 14.
- 2) Zapatero L, Martinez Molero MI, Sierra de Grado Z. Adverse reaction to montelukast. *Allergol Immunol Clin* 2000; 15: 198.

### **Nimesulide, insufficienza renale e oligoidramnios**

In questo primo semestre del 2003 sono presenti nel database del GIF 4 segnalazioni di insufficienza renale acuta da nimesulide (16 segnalazioni nel totale della banca dati).

L'insufficienza renale acuta da nimesulide era già stata identificata alcuni anni fa a seguito di segnalazioni ed era stata inserita nella scheda tecnica del farmaco. Le segnalazioni di questo semestre ribadiscono la presenza di questo rischio e confermano la necessità di evitare l'uso di questo farmaco in pazienti a rischio.

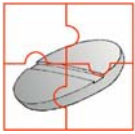
Sempre in questo semestre è stato riportato un caso di anidramnios e trombocitopenia in una donna di 38 anni esposta a nimesulide (200 mg/die per un totale di 25 giorni) per tocolisi. Il bambino che alla nascita presentava difficoltà respiratorie si è comunque totalmente ristabilito. Il case report segnala una reazione nuova per questo farmaco ed è stato pubblicato dai medici del reparto sulla rivista *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*.

### *Bibliografia*

- Leone R, Conforti A, Ghiotto E, Moretti U, Valvo E, Velo GP. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Apr; 55(2): 151-154.
- Paternoster DM, Snijders D, Manganelli F, Torrisi A, Bracciante R. Anhydramnios and maternal thrombocytopenia after prolonged use of nimesulide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 May 1; 108(1): 97-98.

### **Pantoprazolo, anomalie della visione e diplopia**

Le anomalie visive, ed in particolare l'offuscamento della visione, sono presenti nelle schede tecniche dei medicinali a base di pantoprazolo e sono classificate come eventi rari. Tra le segnalazioni del primo semestre 2003 del GIF sono riportate 2 segnalazioni di disturbi visivi e una segnalazione di diplopia. In una



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

recente pubblicazione (1) si riportano alcuni casi di reazione avverse a carico della vista da pantoprazolo, ma nessuna riguardante casi di diplopia. Che i disturbi visivi da pantoprazolo siano eventi rari è confermato da uno studio inglese (2) di farmacovigilanza su oltre 11000 pazienti, con particolare attenzione alla segnalazione di reazioni avverse da pantoprazolo. Su 107 ADRs da pantoprazolo, solo 2 riguardavano disturbi visivi.

#### *Bibliografia*

1) Metz DC, Bochenek WJ; Pantoprazole US GERD Study Group. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan; 17(1): 155-164.

2) Wilton LV, Key C, Shakir SA. The pharmacovigilance of pantoprazole: the results of postmarketing surveillance on 11541 patients in England. *Drug Saf.* 2003; 26(2): 121-132.

### **Paracetamolo e necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)**

In questo semestre è stato segnalato nella banca dati GIF un grave caso di reazione cutanea da paracetamolo. Una bambina di 9 anni viene trasferita da altro Ospedale al reparto di rianimazione di un ospedale milanese per le complicanze di una estesa dermatite, interpretata prima come varicella e successivamente come herpes zoster disseminato. In pochi giorni le lesioni si diffondono a tutto il corpo, con estesa perdita di cute, e successivo shock settico, ipotensione grave, perdita di sangue e liquidi diffusa. La paziente viene dimessa dopo tre mesi con gravi postumi (perdita di estese parti del cuoio capelluto, sinechie palpebrali). Il paracetamolo è stato l'unico farmaco assunto, per 2 giorni.

La necrolisi epidermica tossica da paracetamolo è una reazione già segnalata in letteratura, anche se l'incidenza sembra molto bassa e i casi segnalati molto pochi. Nella banca dati dell'OMS sono presenti 25 segnalazioni di necrolisi epidermica tossica da paracetamolo, uno solo dei quali riferito ad un paziente in età pediatrica (9 anni). In letteratura è segnalato un altro caso in pediatria (una bambina di 7 anni) con rechallenge positivo.

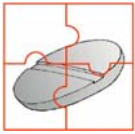
Si ricorda che nonostante la possibilità di avere gravi reazioni cutanee il paracetamolo rimane il farmaco di prima scelta come analgesico e antipiretico in pediatria.

#### *Bibliografia*

Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother.* 2000 Jan; 34(1): 32-34.

### **Rofecoxib e alterazioni del ciclo mestruale**

Nel numero di FOCUS di febbraio 2003 veniva commentato un caso di amenorrea da rofecoxib, ripetutosi a distanza di un anno. La segnalazione era commentata anche nel resoconto del GIF dell'anno 2002. Contemporaneamente è pervenuta una nuova segnalazione di interruzione del



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ciclo mestruale, in una donna di 47 anni che ha assunto rofecoxib 25 mg una sola volta per dismenorrea e cefalea ed ha avuto amenorrea durata 15 giorni. Nella banca dati OMS sono presenti solo 2 segnalazioni (oltre a quelle del GIF) di amenorrea da rofecoxib (entrambe dagli USA). Al contrario su Medline non si hanno informazioni al riguardo. Il "segnale" riportato su Focus viene comunque rinforzato da questa segnalazione.

*Bibliografia*

Focus – febbraio 2003 disponibile su <http://www.sfm.univr.it/if/focus>

### **Teicoplanina e agranulocitosi**

Le reazioni ematologiche da teicoplanina sono note. Sono riportate in letteratura neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia. Non segnalata invece è l'agranulocitosi. Nel primo semestre 2003 è stata segnalata una agranulocitosi da teicoplanina (due nell'intero database). Una analisi condotta sulle principali banche dati (Micromedex, Clinical Pharmacology, RxList, PubMed, Medscape) non ha evidenziato alcuna agranulocitosi da teicoplanina. Nella banca dati dell'OMS sono presenti 8 segnalazioni.

*Bibliografia*

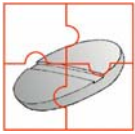
de Lalla F, Tramarin A. A risk-benefit assessment of teicoplanin in the treatment of infections. *Drug Saf.* 1995 Nov; 13(5): 317-328.

### **Telitromicina e trombocitopenia**

Nel corso del primo semestre 2003 sono pervenute due segnalazioni di sospetta trombocitopenia da telitromicina. Tale reazione non è contemplata nella scheda tecnica del farmaco, che riporta come reazione avversa ematica l'eosinofilia (reazione non comune 0,1–1% dei pazienti). In un articolo del luglio 2003 (1), riguardante l'efficacia e la tollerabilità della telitromicina nel trattamento della polmonite acquisita in comunità, su 240 pazienti trattati 127 hanno subito una reazione avversa da telitromicina; tra le reazioni avverse che gli autori hanno considerato come possibili, sono stati segnalati 6 casi di trombocitosi e alcuni casi di leucopenia. Sebbene il numero di segnalazioni di reazioni avverse ematiche da telitromicina sia ancora troppo limitato per poter esprimere un giudizio di causalità, è opportuno evidenziare questo potenziale rischio.

*Bibliografia*

Carbon C, Moola S, Velancsics I, Leroy B, Rangaraju M, Decosta P. Telithromycin 800 mg once daily for seven to ten days is an effective and well-tolerated treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Jul; 9(7): 691-703.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

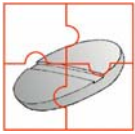
### Ticlopidina e gravi reazioni ematiche

Nel bollettino FOCUS abbiamo già segnalato negli scorsi anni (analisi dei dati del 2001 e del 2002) il problema delle gravi reazioni da ticlopidina, in particolare le reazioni epatiche ed ematologiche. Lo stesso problema è stato discusso nel resoconto del GIF del 2002. Anche nel primo semestre 2003 questo farmaco è tra i principi attivi più segnalati, con un'alta percentuale di segnalazioni gravi, tra cui una aplasia midollare e tre agranulocitosi. Le reazioni sono considerate note in letteratura. D'altra parte il quadro delle reazioni segnalate a livello ematologico pone certamente il problema della sicurezza di questo farmaco.

Attualmente il database del GIF contiene 376 segnalazioni di reazioni avverse da ticlopidina (68% gravi). Le segnalazioni con reazioni ematologiche sono 158 (42% del totale). Su un totale di dodici reazioni fatali da ticlopidina dieci sono dovute a reazioni ematologiche. Le reazioni ematologiche comprendono in ordine decrescente:

reazione avversa	N. segn
leucopenia	51
granulocitopenia	30
trombocitopenia	27
agranulocitosi	24
aplasia midollare	9
porpora trombotica trombocitopenica	9
pancitopenia	6
porpora	6
ematoma	5
porpora trombocitopenica	4
depressione midollare	4
anemia	4
linfadenopatia	2
epistassi	2
anemia emolitica	2
linfopenia	1
linfangite	1
patologia mieloproliferativa	1
anemia megaloblastica	1
anemia emolitica con tad negativo	1

Le gravi reazioni ematologiche riportate comprendono reazioni come l'aplasia midollare o l'agranulocitosi che vengono citate in letteratura come molto rare. Come noto non è possibile dai soli dati della segnalazione spontanea ottenere un dato di incidenza. I dati di prescrizione del Veneto indicano comunque un incremento nelle prescrizioni di questo farmaco negli ultimi due anni. Crediamo



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

sia corretto riproporre il problema del corretto utilizzo di questo farmaco, anche alla luce dei dati della segnalazione spontanea.

Ricordiamo che la ticlopidina è un antiaggregante da utilizzare secondo le indicazioni della CUF (nota n. 9):

- in associazione all'acido acetilsalicilico per il mese successivo ad angioplastica coronaria con impianto di stent;

- trattamento della trombosi della vena centrale della retina;

- in alternativa all'ASA nei pazienti che devono seguire un trattamento antiaggregante e che hanno avuto:

- \* manifestazioni da ipersensibilità all'ASA (orticaria, angioedema, rinite, asma, congiuntivite);

- \* recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA;

- \* ulcera gastroduodenale.

Ricordiamo altresì che il rapporto rischio/beneficio così come il rapporto costo/beneficio è decisamente a favore dell'ASA a basse dosi rispetto alla ticlopidina. I pazienti che comunque ricevono ticlopidina devono essere monitorati clinicamente ed ematologicamente per valutare il rischio di gravi reazioni ematologiche. In presenza di un segnale di questo tipo il farmaco deve essere immediatamente sospeso.

### *Bibliografia*

Bollettino Focus numero di febbraio 2003 e febbraio 2002 disponibile su <http://www.sfm.univr.it/if/focus>.

Dunlop H: Serious hematologic reactions associated with ticlopidine - update. CMAJ 1999; 9(4): 867-868.

Sari R, Sevinc A & Buyukberber S: Ticlopidine-induced severe agranulocytosis after the placement of coronary artery stent. Angiology 2000; 51(7): 591-593.

Sanchez Ayuso J, Fernandez Gonzalez F, Fernandez Rodriguez E. Ticlopidine and bone marrow aplasia. Med Clin (Barc). 1997 Nov 8; 109(16): 649.

Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Seimeni U, Galani A, Giannakoulas N, Fragopanagou E, Tiniakou M, Matsouka P, Zoumbos N. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. Am J Hematol. 2002 Sep; 71(1): 24-32.