

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Novembre 2006

## Resoconto semestrale sulla segnalazione spontanea

### Primo semestre 2006

In questo documento vengono analizzate le segnalazioni pervenute nel corso del 2006 nelle regioni aderenti al GIF.

L'analisi è stata fatta sulle segnalazioni provenienti da 7 regioni (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia, Veneto, Toscana e Campania) e dalla Provincia Autonoma di Trento.

La Toscana entra nel GIF proprio da quest'anno, con un tasso di segnalazione che come vedremo è tra i più alti in Italia.

Quest'anno pubblichiamo il resoconto relativo al primo semestre in ritardo di un paio di mesi rispetto agli anni scorsi. Il ritardo è dovuto al lavoro che si sta facendo nella riforma del sistema di farmacovigilanza in Italia. La riforma riguarda essenzialmente l'analisi delle segnalazioni con la ricerca dei segnali. Per questo motivo sono stati attivamente inseriti nel sistema nazionale i Centri Regionali esistenti, che fanno tutti parte del GIF. In questo modo è stata portata all'AIFA tutta l'esperienza e il metodo di lavoro del GIF con l'obiettivo di migliorare in primo luogo la qualità della banca dati ministeriale ma di conseguenza anche l'analisi dei segnali.

Il GIF ha comunque deciso di continuare l'analisi della propria banca dati fino a quando il sistema non mostrerà di essere efficacemente autonomo. Dopo di allora l'obiettivo per il quale il GIF è stato creato, fare una efficace analisi delle segnalazioni inviate dagli operatori sanitari in Italia, verrà raggiunto e l'analisi dei segnali verrà condotta dagli stessi Centri Regionali nell'ambito delle attività dell'AIFA.

La banca dati GIF attualmente ha le seguenti caratteristiche:

Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:

1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento

1993 Lombardia

2000 Emilia-Romagna

1996 Sicilia

2003 Friuli Venezia Giulia

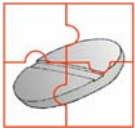
2005 Campania

2006 Toscana

Numero totale di report nel database: 42.720

Numero di segnalazioni compilate nel 2006: 2.765

Ricordiamo come negli anni scorso che le segnalazioni del GIF sono le stesse raccolte nel database ministeriale. La figura 1 mostra il flusso delle



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

segnalazioni nelle regioni del GIF. Il Centro regionale riceve copia cartacea della scheda e inserisce il dato nel database GIF.

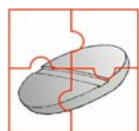
Figura 1. Flusso delle schede nelle regioni del GIF



E' come sempre difficile fare una stima precisa del tasso di segnalazione dell'anno in corso. Come abbiamo anticipato in precedenza pubblichiamo questo resoconto quasi alla fine dell'anno e, pur facendo l'analisi solo del primo semestre abbiamo già un'idea della situazione annuale.

Per questo motivo rimandiamo una analisi più approfondita della situazione della segnalazione spontanea in Italia ai primi mesi dell'anno prossimo., quando analizzeremo tutti i dati pervenuti nel 2006. Alcuni commenti è però possibile farli:

- i dati a livello nazionale sembrano indicare una "tenuta" nel numero complessivo delle segnalazioni. Questo mantenimento viene però dopo il calo consistente degli anni precedenti
- il calo diventa più consistente se escludiamo le segnalazioni da vaccino. Queste infatti, per i motivi ampiamente discussi nei rapporti precedenti, influenzano in modo variabile il tasso di segnalazione degli ultimi anni. Se le escludiamo il tasso di segnalazione cala di oltre il 40% dal 2001 ad oggi
- la situazione è fortemente diversificata nelle diverse regioni. Emilia Romagna e Friuli Venezia Giulia sono le regioni che negli ultimi anni hanno avuto il maggior calo delle segnalazioni, in forte crescita è la Toscana, soprattutto per l'attività dei nuovi Centri Regionali mentre rimangono numericamente ai primi posti le segnalazioni di Lombardia e Veneto. La tabella sottostante mostra le variazioni percentuali nel numero di segnalazioni (totali e separate per vaccini e altri farmaci) nelle regioni del GIF dal 2001 al 2006. Il dato del 2006 è una proiezione del dato dei primi sei mesi)

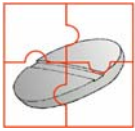


GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tabella. Numero di segnalazioni (suddivise per data di compilazione della scheda) e variazioni percentuali rispetto all'anno precedente nelle regioni del GIF nel periodo 2001-2006

<b>Veneto</b>		<b>Variazione % rispetto all'anno precedente</b>		
	<b>N. segna.</b>	<b>Totale</b>	<b>Vaccini</b>	<b>Altri Farmaci</b>
2001	1361			
2002	1122	-18%	-9%	-18%
2003	959	-15%	+139%	-22%
2004	1061	+11%	+221%	-19%
2005	935	-12%	0%	-18%
2006	750	-20%	-40%	-6%
<b>Toscana</b>		<b>Variazione % rispetto all'anno precedente</b>		
	<b>N. segna.</b>	<b>Totale</b>	<b>Vaccini</b>	<b>Altri Farmaci</b>
2001	473			
2002	426	-10%	-58%	-7%
2003	359	-16%	-23%	-15%
2004	425	+18%	+710%	-1%
2005	401	-6%	-7%	-5%
2006	547	+36%	+33%	+37%
<b>Lombardia</b>		<b>Variazione % rispetto all'anno precedente</b>		
	<b>N. segna.</b>	<b>Totale</b>	<b>Vaccini</b>	<b>Altri Farmaci</b>
2001	1167			
2002	1236	+6%	+115%	0%
2003	1046	-15%	-7%	-16%
2004	1438	+37%	+260%	+9%
2005	1321	-8%	-14%	-6%
2006	1343	+2%	-6%	+5%
<b>Emilia Romagna</b>		<b>Variazione % rispetto all'anno precedente</b>		
	<b>N. segna.</b>	<b>Totale</b>	<b>Vaccini</b>	<b>Altri Farmaci</b>
2001	1183			
2002	1079	-9%	-16%	-7%
2003	813	-25%	-2%	-30%
2004	788	-3%	+34%	-17%
2005	650	-18%	+1%	-29%
2006	562	-14%	-21%	-7%
<b>Friuli Venezia Giulia</b>		<b>Variazione % rispetto all'anno precedente</b>		
	<b>N. segna.</b>	<b>Totale</b>	<b>Vaccini</b>	<b>Altri Farmaci</b>
2001	334			
2002	313	-6%	-42%	-2%
2003	263	-16%	+62%	-22%
2004	184	-30%	+115%	-52%
2005	191	+4%	+21%	-7%
2006	108	-43%	-49%	-39%



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Sicilia		Variazione % rispetto all'anno precedente		
	N. segna.	Totale	Vaccini	Altri Farmaci
2001	280			
2002	265	-5%	+125%	-11%
2003	355	+34%	-7%	+39%
2004	483	+36%	+472%	+3%
2005	512	+6%	+25%	-2%
2006	345	-33%	-48%	-24%

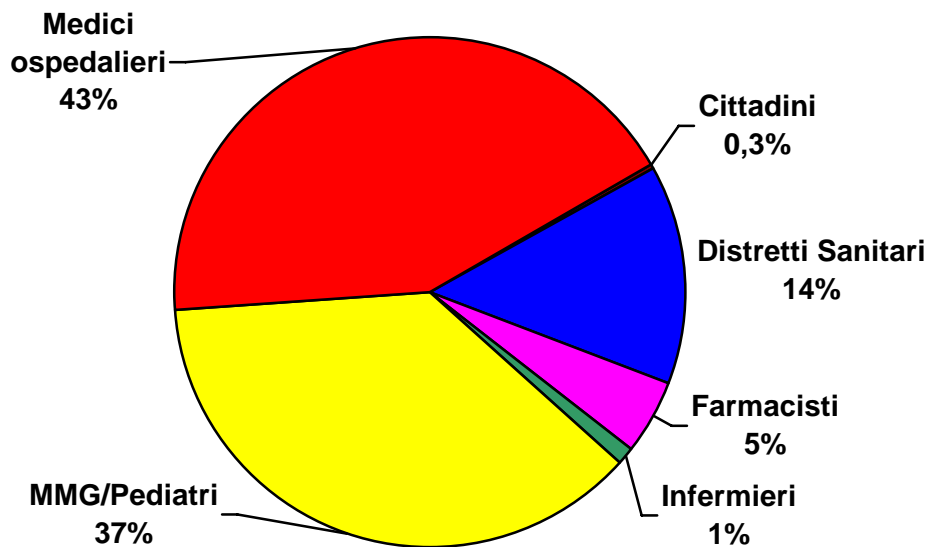
  

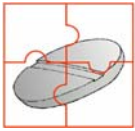
Campania		Variazione % rispetto all'anno precedente		
	N. segna.	Totale	Vaccini	Altri Farmaci
2001	133			
2002	156	+17%	+67%	+15%
2003	155	-1%	+250%	-18%
2004	146	-6%	+26%	-15%
2005	144	-1%	+39%	-19%
2006	147	+2%	+20%	-12%

Provincia Aut. Trento		Variazione % rispetto all'anno precedente		
	N. segna.	Totale	Vaccini	Altri Farmaci
2001	162			
2002	161	-1%	+100%	-2%
2003	157	-2%	+800%	-23%
2004	122	-22%	+31%	-38%
2005	103	-16%	-40%	0%
2006	74	-28%	-5%	-37%

Provenienza delle segnalazioni nel GIF nel 2006





GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- il calo delle segnalazioni è legato al minor numero di medici segnalatori. Le altre figure professionali sono numericamente marginali. Questo calo è comune anche ad altri Paesi, dove però si è investito maggiormente nell'incentivare nuove figure professionali quali gli infermieri. La figura nella pagina precedente mostra la distribuzione delle segnalazioni del 2006 per provenienza.

Il calo progressivo del tasso di segnalazione (in costante diminuzione dal 2001 se escludiamo i vaccini) non può che essere preoccupante.

Per poter essere utile nell'identificazione di problemi un sistema di farmacovigilanza ha bisogno di un adeguato numero di segnalazioni, altrimenti i segnali che vengono evidenziati rischiano di essere inattendibili. Bisogna quindi impegnarsi per stimolare i segnalatori, e speriamo che anche la diffusione di questi dati possa contribuire in tal senso.

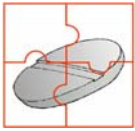
## I segnali del primo semestre 2006

Il database del GIF viene analizzato ogni 6 mesi alla ricerca di possibili "segnali". L'analisi comprende sia una valutazione caso per caso (case-by-case assessment) sia con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR= Proportional Reporting Ratio, per approfondire vedi anche i rapporti precedenti del GIF o Hauben et al, The role of data mining in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf 2005; 4(5):929-48).

Non tutte le coppie farmaco-reazione avversa selezionate nell'analisi dei segnali corrispondono alla classica definizione di segnale (reazione non nota in precedenza). Alcune rappresentano associazioni farmaco-evento già identificate da altri sistemi di farmacovigilanza. Tuttavia queste pur "note" reazioni sono probabilmente poco conosciute dai medici e, talvolta, evidenziano situazioni dove un uso più razionale dei farmaci potrebbe limitarne la comparsa.

I segnali evidenziati in questo primo semestre 2006 includono:

- **Adalimumab e patologie polmonari**
- **Amoxicillina (e altre penicilline) e anomalie della visione**
- **Aripiprazolo e suicidio**
- **Atorvastatina e epatite col estatica**
- **Osteonecrosi e bifosfonati nell'osteoporosi**
- **Bupivacaina ed inefficacia del farmaco**
- **Ciprofloxacina ed ischemia miocardica**
- **Ciprofloxacina e rottura del tendine**
- **Domperidone e anomalie visive**
- **Interazione fenitoina-donepezil**
- **Levofloxacina e disfonia**
- **Metformina + glibenclamide ed epatite**
- **Oxaliplatino e flutter striale**
- **Paracetamolo e raddomiolisi**
- **Tamsulosina e iride a bandiera**
- **Telitromicina e epatite**



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

## Adalimumab e patologie polmonari

Nel corso di questo semestre sono pervenute al GIF 3 segnalazioni di reazioni respiratorie da adalimumab (due polmoniti con versamento pleurico e una riacutizzazione di BPCO). In totale la banca dati raccoglie 15 segnalazioni associate a questo farmaco.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale che lega selettivamente il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori di membrana p55 e p75. Il meccanismo di azione di questo farmaco consiste anche nella modulazione delle risposte biologiche indotte o regolate dal TFN, inclusi i cambiamenti dei livelli dei fattori di adesione responsabili della migrazione dei leucociti. I pazienti trattati con questo anticorpo hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematochimici tipici degli stati infiammatori cronici.

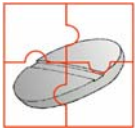
Per quanto riguarda l'apparato respiratorio, in scheda tecnica gli eventi avversi di tipo *comune* sono: tosse, dolore a carico del cavo nasofaringeo, congestione nasale, rinite, sinusite, bronchite, infezioni delle vie aeree superiori, peggioramento della tosse e polmonite. Quelli di tipo *non comune* sono: dispnea, asma, disfonia, crepitii polmonari, ulcere nasali, congestione delle vie respiratorie superiori, eritema faringeo, rantoli. [Riassunto delle caratteristiche del prodotto Humira®].

Dalla ricerca effettuata con Micromedex® risulta che sono stati comunemente osservati casi di infezioni delle vie respiratorie analogamente a quanto accade con altri anticorpi monoclonali inibitori del TNF [1].

Da uno studio di fase III risulta che Adalimumab è stato ritenuto causa di insorgenza di infezioni nel 17% dei pazienti contro il 13% dei soggetti trattati con placebo [2]. In una *review* del 2004, pubblicata su *Drug Safety* tali percentuali salgono al 52,7% nei pazienti trattati con l'anticorpo contro il 46,7% del gruppo trattato con placebo. L'incidenza di infezioni di maggiore gravità è stata osservata rispettivamente nell'1,7% dei pazienti trattati col farmaco contro l'1,4% dei soggetti trattati con placebo [3].

Da una analisi della banca dati dell'AIFA risultano esserci state 3 segnalazioni di ADR a Adalimumab nel 2004; fra queste troviamo una infezione della cute, una meningoencefalite ed una reazione di ipersensibilità. Nel 2005 le segnalazioni sono state 9 fra cui 3 infezioni; di queste tre, una è stata codificata come infezione polmonare. Infine nel 2006 le segnalazioni sono state 8, delle quali 3 con coinvolgimento dell'apparato respiratorio. Queste provengono dalla Lombardia (una BPCO con polmonite ed un versamento pleurico) e dalla Toscana (una polmonite con versamento pleurico).

Il farmaco era stato somministrato in un caso per via sottocutanea al dosaggio di 40 mg per due volte al mese; in un altro caso 20 mg per via intramuscolo due volte a settimana; nella segnalazione effettuata in Toscana con la stessa via di somministrazione e stesso dosaggio, il farmaco veniva assunto dalla paziente ogni quindici giorni. Nelle 2 segnalazioni della Lombardia un caso si è



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

risolto autonomamente, uno dopo terapia antibiotica. Anche nel caso toscano la risoluzione dell'evento si è avuta dopo terapia antibiotica.

L'analisi della banca dati Lareb [4], database di ADRs olandese che mette a disposizione le proprie segnalazioni di ADR, riporta 7 segnalazioni di ADR all'Adalimumab, ed in particolare in una donna di età compresa fra 50-60 anni (non specificato) viene registrata una infezione polmonare.

In letteratura sono riportati casi di fibrosi polmonare e di esacerbazione della stessa associati all'uso di adalimumab [5, 6, 7].

#### *Bibliografia:*

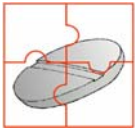
1. Micromedex®.
2. Patel T, Gordon KB. Adalimumab : efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy*. 2004; 17(5): 427–31. Review
3. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Safety* 2004; 27(5): 307-24. Review
4. Banca dati Lareb <http://www.lareb.nl/home/index.asp>.
5. Allanore Y, Devos-Francois G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun; 65(6):834-5. Review.
6. Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15; 55(1):157-9.
7. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004; 329:1266.

### **Amoxicillina (e altre penicilline) e anomalie della visione**

Nel corso del primo semestre del 2006 nella banca dati GIF sono pervenute 3 segnalazioni di congiuntivite associate all'uso di amoxicillina, di sultamicillina e di piperacillina + tazobactam, e una segnalazione di uveite associata all'uso di amoxicillina + acido clavulanico.

Per quanto riguarda i casi di congiuntivite, questa reazione è comparsa in un caso insieme ad eritema, edema palpebrale e del volto, in un altro caso insieme ad edema palpebrale e nel terzo caso insieme ad eritema del volto. In quest'ultimo caso era stato assunto in concomitanza paracetamolo. Nel caso dell'uveite, la reazione è comparsa insieme a tossidermia e nefrite interstiziale in una paziente di 65 anni che aveva assunto amoxicillina + acido clavulanico per via orale per cinque giorni alla dose giornaliera di 1 g. Non erano stati assunti altri farmaci concomitanti.

L'uveite è di solito dovuta a cause infettive o immunologiche, ma in alcuni casi può essere causata anche da farmaci sistemici o locali. I farmaci possono causare uveite mediante meccanismi diretti o indiretti. Uno dei possibili meccanismi indiretti con cui può comparire l'uveite è rappresentato dalla reazione immunitaria stimolata dagli antibiotici liberando antigeni dai



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

microrganismi morti che si possono trovare all'interno dell'occhio. Tra i farmaci che sono stati associati a casi di uveite non viene elencata l'amoxicillina né le altre penicilline. [1]

Attualmente nella banca dati GIF sono raccolte 15 segnalazioni di disturbi visivi associati a trattamento con antibiotici appartenenti al gruppo delle penicilline. Oltre ad altri casi di congiuntivite sono stati riportati un caso di visione annebbiata, 4 di offuscamento della visione e uno di calo del visus. Le reazioni avverse e i farmaci a cui sono state associate sono elencati nella tabella sottostante.

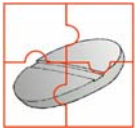
Principio attivo	Reazione avversa	N. segn.
amoxicillina	CONGIUNTIVITE	3
amoxicillina	VISIONE ANNEBBIATA	1
amoxicillina	CALO DEL VISUS	1
amoxicillina + acido clavulanico	CONGIUNTIVITE	1
amoxicillina + acido clavulanico	UVEITE	1
amoxicillina + acido clavulanico	OFFUSCAMENTO VISIONE	3
amoxicillina + acido clavulanico	CALO DEL VISUS	1
ampicillina anidra	CONGIUNTIVITE	1
piperacillina + tazobactam	CONGIUNTIVITE	1
sultamicillina	CONGIUNTIVITE	2

Nella banca dati del Lareb [2] sono state raccolte 8 segnalazioni di reazioni avverse visive anche gravi associate all'uso di amoxicillina (una di emorragia congiuntivale, occhio secco, visione offuscata, disturbo visivo, acuità visiva ridotta, fotopsia e due di congiuntivite) e 6 segnalazioni associate all'uso di amoxicillina + acido clavulanico (una di cecità transitoria, midriasi, disordine della lacrimazione, e due di diplopia).

I disturbi visivi non sono riportati tra gli effetti indesiderati nella scheda tecnica di questo gruppo di farmaci. In letteratura non sono descritti casi specifici di alterazioni della visione o danni a carico dell'apparato oculare correlati all'uso di amoxicillina da sola o in associazione con l'acido clavulanico, né di altre penicilline.

In oftalmologia raramente ci sono dati scientifici sulla causalità di un evento oculare avverso farmaco-correlato. I meccanismi con cui i farmaci sistemici causano effetti collaterali visivi rimangono per la gran parte sconosciuti; nella maggior parte dei casi viene ritenuta responsabile una combinazione di meccanismi. [3] In letteratura le penicilline non sono riportate tra i farmaci che causano tossicità oculare. [4, 5]

Tuttavia vengono citati alcuni danni oculari (come gonfiore delle palpebre e della congiuntiva, congiuntivite essudativa, cheratite e sindrome dell'occhio secco) associati all'uso delle penicilline in quanto manifestazioni di reazioni allergiche (edema angioneurotico, shock anafilattico e sindrome di Stevens-Johnson) o di neurotossicità dose-correlata (come neurite ottica, miopia o strabismo). [6]



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

#### Bibliografia

1. Moorthy RS, Valluri S et Jampol LM. Drug-Induced Uveitis. Survey of Ophthalmology 1998; 42 (6):557-570
2. <http://www.lareb.nl/home/index.asp>
3. Moorthy RS and Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. Current Opinion in Ophthalmology 1999; 10:438-446
4. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse Ocular Drug Reactions Recently Identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. Ophthalmology 2004; 111:1275-1279
5. [www.eyedrugregistry.com](http://www.eyedrugregistry.com)
6. [www.optometry.co.uk](http://www.optometry.co.uk)

#### Aripiprazolo e suicidio

Nel database del GIF sono presenti 2 segnalazioni di suicidio ed una di tentato suicidio durante trattamento con aripiprazolo per schizofrenia. Nei primi due casi il farmaco era stato assunto rispettivamente alla dose di 25 mg/die per circa 3 mesi (in sostituzione ad olanzapina) e di 10 mg/die per 40 giorni con successivo aumento della dose a 22,5 mg/die per tre giorni (in sostituzione a quetiapina). Il terzo paziente era stato trattato con 10 mg al giorno per due settimane.

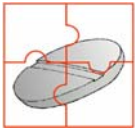
Il riassunto delle caratteristiche del prodotto<sup>1</sup> riporta tra le Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego che "l'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o lo switch di una terapia antipsicotica, incluso il trattamento con aripiprazolo". Pertanto "una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica". Inoltre, tra gli effetti indesiderati di tipo psichiatrico vengono riportati casi di tentato suicidio, ideazione suicidaria e suicidio completo dopo la commercializzazione del farmaco.

In letteratura è stata riportata la possibile associazione tra ideazione e tentativo di suicidio ed assunzione di aripiprazolo in pazienti schizofrenici<sup>2</sup>.

Scholten et al.<sup>3</sup> hanno descritto 3 casi di tentato suicidio e 2 di ideazione suicidaria durante il trattamento con aripiprazolo. Due pazienti non avevano assunto alcun trattamento antipsicotico in precedenza, mentre nei 3 casi restanti aripiprazolo aveva sostituito altri antipsicotici. In tutti i soggetti l'ideazione suicidaria o il tentativo di suicidio non si erano manifestati prima del trattamento con aripiprazolo e comunque sono scomparsi alla sua sospensione.

Un recente report<sup>4</sup> descrive un caso di tentato suicidio in una paziente di 19 anni passata dal trattamento con risperidone ad aripiprazolo. La paziente non aveva mostrato in precedenza comportamenti aggressivi verso se stessa e l'ideazione suicidaria è scomparsa dopo la sospensione del farmaco. Sebbene la tendenza al suicidio sia nota in pazienti affetti da schizofrenia<sup>5</sup>, la sequenza temporale ha indotto gli Autori a considerare che l'uso di aripiprazolo possa aver aumentato il rischio di suicidio.

Un possibile meccanismo alla base dell'associazione tra aripiprazolo e suicidio (insieme ad acatisia e disturbi del sonno) è stato recentemente indagato da



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Beers et al.<sup>6</sup>. Nei soggetti schizofrenici la riduzione dei livelli di dopamina nella corteccia prefrontale viene considerata la causa dei sintomi negativi quali apatia, tono depresso dell'umore, inattività<sup>7</sup>. Aripiprazolo agirebbe aumentando la concentrazione di dopamina nella corteccia prefrontale, con conseguente riduzione dei sintomi negativi e miglioramento delle funzioni cognitive ed emozionali dei pazienti. In tal modo aumenterebbero la spinta motivazionale all'azione<sup>8-10</sup>, da cui anche la comparsa di irrequietezza, insonnia e ideazione o tentato suicidio.

### Bibliografia

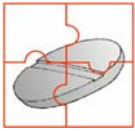
1. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/H-471-PI-it.pdf>
2. Micromedex, Vol 130, 2006.
3. Scholten MR, Selten JP. Suicidal ideations and suicide attempts after starting on aripiprazole, a new antipsychotic drug. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006; 150: 401-402.
4. Holzer L, Eap CB. Aripiprazole and suicidality. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21: 125-6.
5. Kim CH et al. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res.* 2003; 60: 71-80.
6. Beers E et al. Aripiprazole in association with acathisia, sleep disorders and suicide – a possible mechanism. *Atti del 6° Annual Meeting dell'IsoP; Liegi (Belgio), 11-13 Ottobre 2006.*
7. Stahl SM. *Essential psychopharmacology.* Second Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
8. Scientific discussion Abilify®.  
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>. Access date 13-06-2006.
9. Loonen AJM. Effecten van atypische antipsychotica (II): werkingsmechanisme. *Patient Care Neuropsychiatrie Gedragsneurologie.* 2005; 3: 121-8.
10. Langen-Wouterse JJ et al. Anticiperen op bijwerkingen aripiprazol. Pro-actieve bewaking van geneesmiddelenveiligheid. *Pharm Weekblad.* 2004; 139: 550-4.

### Atorvastatina e epatite colestatica

In questo semestre sono pervenute al GIF 3 segnalazioni di epatite colestatica da atorvastatina. Il problema delle reazioni epatiche da statine era stato affrontato in passato (vedi rapporti del 2004) in particolare per la fluvastatina. La situazione aggiornata a questo semestre continua a far vedere una disproporzione a sfavore della fluvastatina.

Attualmente la situazione del database comprende:

Principio attivo	n. segn	Epat. Totali	%	Epat. Gravi	%
atorvastatina	431	47	11%	11	23%
ezetimibe + simvastatina	8	0	0%	0	
fluvastatina	226	80	35%	37	46%
lovastatina	5	0	0%	0	
pravastatina	193	18	9%	5	28%



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

rosuvastatina	125	8	6%	5	63%
simvastatina	488	56	11%	18	32%

## Osteonecrosi e bifosfonati nell'osteoporosi

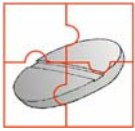
I bifosfonati sono farmaci utilizzati in medicina per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso, ma i loro benefici si manifestano anche in altre condizioni patologiche come l'osteoporosi ed il morbo di Paget.

I principali effetti avversi che si possono verificare consistono in diarrea, nausea, dolori addominali, irritazione esofagea e gastrica. Negli ultimi anni vi sono stati diversi casi riportati in letteratura che suggeriscono una possibile correlazione tra utilizzo di bifosfonati e comparsa di osteonecrosi della mandibola. Nella maggior parte dei casi questo evento avverso si è verificato in pazienti oncologici che assumevano pamidronato e/o zoledronato per via endovenosa, ma alcune segnalazioni sono relative all'assunzione di tali principi attivi per via orale nel trattamento dell'osteoporosi<sup>1</sup>.

Le lesioni della mandibola sono state evidenziate a seguito di una estrazione dentale (80% dei casi circa), di una infezione orale locale, dopo un trauma o spontaneamente. La maggior parte dei pazienti trattati con bifosfonati che hanno presentato una necrosi della mascella riceveva anche un trattamento chemioterapico e corticosteroidico. Altri fattori di predisposizione sembrano essere il mieloma multiplo o altri tumori maligni, un'igiene orale trascurata, ipoproteinemia, l'insufficienza renale da patologie o da farmaci. L'osteonecrosi della mascella da bifosfonati si presenta solitamente con dolore a livello della mascella o dolore dentario in generale, esposizione dell'osso, alterazione della sensibilità e ricorrenti infezioni dei tessuti molli.

Ad oggi, le strategie per limitare questo effetto avverso prevedono l'uso discontinuo di bifosfonati, il trattamento a lungo termine con antibiotici, la terapia iperbarica e la chirurgia maxillofacciale, anche se l'intervento è difficoltoso dal momento che i bifosfonati colpiscono l'intero scheletro per cui può risultare impossibile localizzare i margini del tessuto osseo vitale. Le possibilità di guarigione sono estremamente basse e i medici dovrebbero prestare attenzione a questo nuovo tipo di effetto avverso dato dalla terapia con bifosfonati.

Il meccanismo con cui i bifosfonati determinano l'insorgenza di osteonecrosi della mascella (osteonecrosis of the jaws ,ONJ) non è ben chiaro ma sembra possa essere implicata una carenza nel rifornimento di sangue. In condizioni fisiologiche infatti la mandibola e l'osso della mascella offrono alta resistenza all'insorgenza di infezioni portate dai microrganismi del cavo orale a seguito per esempio di estrazioni dentali o qualora un corpo estraneo (es. un impianto) venga inserito. Questa resistenza alle infezioni, unita ad un rapida capacità di guarigione, sembra essere permessa dall'elevato flusso sanguigno che



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

interessa l'osso mandibolare e mascellare. I bifosfonati causano una marcata diminuzione del flusso sanguigno all'interno dell'osso. Questo effetto è stato a lungo tempo attribuito all'inibizione diretta della funzionalità osteoclastica data dai bifosfonati. Inoltre gli studi in vitro e quelli animali dimostrano che il pamidronato e in particolare lo zoledronato hanno effetti diretti antiangiogenetici sulle cellule endoteliali e ciò può contribuire all'effetto benefico da bifosfonati nei pazienti con metastasi ossee o mieloma. Tuttavia è probabile che questo non sia l'unico meccanismo alla base dell'osteonecrosi della mandibola. In conclusione, la diminuzione del turnover osseo, la relativa ischemia ossea, la chemioterapia e l'assunzione di glucocorticoidi sono fattori che possono favorire l'insorgenza di infezioni ossee e necrosi, soprattutto se i pazienti trattati con bifosfonati si sottopongono ad interventi di chirurgia dentale.

Il database del GIF contiene diverse segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati per e.v., ma anche alcune segnalazioni di osteonecrosi da bifosfonati per via orale. In particolare, 5 casi da alendronato (PRR 27,7; CI 95% 11,7-65,5) e 1 caso da risedronato (PRR 17,0; CI 95% 2,3-125,9).

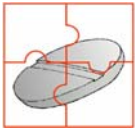
La tabella sottostante accorpa i preferred term "osteite", "osteomielite" ed "osteonecrosi" per i vari bifosfonati in funzione della via di somministrazione.

Principio attivo	Mancante	EV	OS
acido alendronico			8
acido pamidronico		32	
acido risedronico			1
acido zoledronico	1	62	

Nel 2006 sono stati effettuati due studi clinici controllati il cui proposito è stato quello di determinare il profilo di sicurezza dei bifosfonati per via orale. Lo studio 1 ha valutato l'effetto dell'alendronato sull'osso alveolare. I pazienti (162 uomini e 173 donne di età compresa tra i 30 e i 79 anni per un totale di 335 soggetti) sono stati randomizzati a ricevere 70 mg di alendronato una volta a settimana o il placebo. Gli effetti dell'alendronato sulla salute e la sicurezza dell'osso alveolare sono stati valutati per un periodo superiore a 2 anni. Lo studio 2 è stato di tipo controllato, longitudinale, in singolo cieco ed ha valutato il successo dell'impianto in 50 pazienti (210 impianti): 25 pazienti hanno ricevuto bifosfonati mentre i restanti 25 erano i controlli. Il successo e la sicurezza degli impianti, inclusa l'incidenza di osteonecrosi della mandibola, sono stati valutati per almeno 3 anni. Nello studio 1, non sono stati osservati casi di ONJ in nessuno dei gruppi di trattamento. Inoltre è stato osservato un trend di diminuzione dell'incidenza delle infezioni/perdite dentali nel gruppo trattato con alendronato. Nello studio 2 non ci sono stati casi di ONJ in entrambi i gruppi e il successo degli impianti è stato superiore al 99%. Sulla base dei due studi clinici controllati, l'uso di bifosfonati orali non è stato associato con l'insorgenza di ONJ2.

### Bibliografia

1 J Am Dent Assoc. 2006 Aug; 137(8):1115-9.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2 Int J Oral Maxillofac Implants. 2006 May-Jun; 21(3): 349-53.

### **Bupivacaina ed inefficacia del farmaco**

Dieci segnalazioni in più rispetto a quanto descritto nel rapporto 2005.

Rimandiamo a quanto scritto allora per il commento. Le segnalazioni sono così suddivise:

<b>Principio attivo</b>	<b>EFFETTO TERAPEUTICO INATTESO</b>	<b>MEDICINA INEFFICACE</b>	<b>RISPOSTA TERAPEUTICA RIDOTTA</b>
bupivacaina	2	22	6
bupivacaina + adrenalina		1	

### **Ciprofloxacina ed ischemia miocardica**

Nella banca dati del GIF sono stati evidenziati 2 casi di ischemia miocardica alla somministrazione di ciprofloxacina.

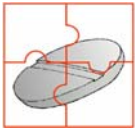
Nel primo caso, una donna di 77 anni era in terapia da tre giorni con ciprofloxacina 500 mg/die per iperpiressia e manifestava una reazione molto grave caratterizzata da ischemia miocardica e cerebrale, insufficienza renale acuta ed ittero emolitico. Nella scheda non erano descritte condizioni predisponenti. L'unico farmaco concomitante era rappresentato da un immunostimolante costituito da frazioni ribosomiali di *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*.

Nel secondo caso, la paziente di 80 anni, in terapia da 4 giorni con ciprofloxacina 200 mg/die per polmonite e da circa 2 mesi e mezzo giorni con quetiapina per demenza senile, manifestava ischemia miocardica con insufficienza renale acuta. La donna aveva sofferto in precedenza di un episodio di crisi ipoglicemica con insufficienza renale ed era in terapia con enalapril, glibenclamide + metformina, levodopa+benserazide, propafenone.

L'ischemia cardiaca è dovuta all'inadeguato flusso sanguigno, e conseguente ossigenazione, causata da una costrizione o ostruzione dei vasi sanguigni. L'ischemia cardiaca è causata essenzialmente da aterosclerosi (placche lipidiche che ostruiscono il lume delle coronarie) o, molto raramente, da spasmo coronarico (angina variabile di Prinzmetal). Altre cause meno comuni sono rappresentate da tachicardia, ipotensione, tromboembolia.

I fattori legati al paziente che più influenzano la percentuale di rischio di insorgenza di ischemia miocardica sono rappresentati dall'età, dalla funzione ventricolare sinistra, dallo stato di salute generale e dalla presenza di patologie associate (in particolare vasculopatia periferica, diabete mellito, insufficienza renale e/o respiratoria).

Nella scheda tecnica della ciprofloxacina (2004), gli eventi riportati a carico dell'apparato cardiovascolare, manifestati in meno dell'1% dei pazienti sono:



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

tachicardia, emicrania, sincope, vasodilatazione (vampata di calore), ipotensione, ipertensione, tromboflebite, flutter atriale, angina pectoris, infarto del miocardio, arresto cardiopolmonare, trombosi, prolungamento del tratto QT.

Angina ed infarto sono quindi già stati riportati in letteratura e, come noto, sono patologie conseguenti ad un'ischemia miocardica. Dalle ricerche effettuate, sembra però ancora poco chiaro il meccanismo con cui il farmaco possa causare tali eventi.

L'analisi della banca dati del GIF, aveva già evidenziato l'associazione tra ciprofloxacina e ischemia cerebrale (vedi analisi del I semestre 2005). Attualmente le segnalazioni includono:

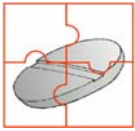
Regione	Anno	ADR
LOMBARDIA	2001	ISCHEMIA CEREBRALE
LOMBARDIA	2001	ISCHEMIA MIOCARDICA
LOMBARDIA	2002	ICTUS EMORRAGICO
LOMBARDIA	2005	INFARTO ROSSO CEREBRALE
SICILIA	2005	ICTUS CON EMIPARESI
LOMBARDIA	2006	ISCHEMIA CARDIACA

Come detto nel caso precedente, un meccanismo ipotizzabile alla base delle reazioni avverse registrate potrebbe essere collegato all'azione collagenolitica dei chinoloni (1). Infatti, come noto, tutti i fluorochinoloni possono causare rottura del tendine d'Achille per la loro capacità di "attaccare" il collagene tendineo, causandone un progressivo indebolimento che può indurre la rottura (2,3). Dal momento che la parte fibrosa della placca aterosclerotica è in gran parte costituita da una matrice di collagene extracellulare (4), è probabile che i fluorochinoloni indeboliscano la parte fibrosa distruggendo il collagene aterosclerotico con conseguente fissurazione o rottura della placca, momenti patogenetici fondamentali per trombosi nel primo caso od embolia nel secondo. Ciò potrebbe risultare in un aumento degli eventi cardiovascolari, incluso lo stroke ischemico e ischemia cardiaca.

In conclusione, dall'osservazione di questi ultimi dati sembra possibile l'implicazione della ciprofloxacina negli eventi avversi di tipo ischemico. Tali eventi sembrano particolarmente rilevanti nei pazienti anziani e con presenza di fattori predisponenti. Secondo la nostra ipotesi, la ciprofloxacina potrebbe rappresentare un potenziale "trigger", un fattore precipitante per patologie ischemiche, solo in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

### Bibliografia

1. Williams R.J.; Attia E.; Wickiewicz T.L.; Hannafin J.A. "The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism" Am J Sports Med 2000; 28: 364-369.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- van der Linden P.D., van Puijenbroek E.P., Feenstra J. "Tendon disorders attributed to fluoroquinolones a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998" *Arthritis Rheum* 2001; 45: 235-239.
- Movin T.; Gad A.; Guntner P., "Pathology of the Achilles tendon in association with ciprofloxacin treatment" *Foot Ankle Int* 1997; 18: 297-299.
- Lee R.T.; Libby P. "The unstable atheroma" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1859-1867.

## Ciprofloxacin e rottura del tendine

Nel corso di questo semestre sono giunte al GIF due segnalazioni di rottura del tendine d'Achille da ciprofloxacin. Abbiamo già commentato in passato questa reazione, ipotizzando però un diverso rischio per la rottura del tendine associato alla levofloxacin rispetto agli altri fluorochinoloni (vedi rapporto GIF 2003). Riproponiamo ora la situazione attuale per quanto riguarda questa grave reazione:

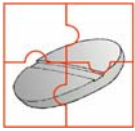
Principio attivo	Numero segnalazioni	TENDINE: PATOLOGIE	TENDINE: ROTTURA	TENDINITE
ciprofloxacin	495	6	5	30
levofloxacin	565	27	26	91
lomefloxacin	195	2	1	9
moxifloxacin	223	2	1	8
norfloxacin	130	3		11
ofloxacin	85			3
pefloxacin	103	9		14
prulifloxacin	17	1		
rufloxacin	121			3

Non è possibile dai dati della segnalazione spontanea avere certezze riguardo l'incidenza di una reazione avversa ma rimane il sospetto di rischio maggiore per la levofloxacin rispetto agli altri fluorochinoloni.

## Domperidone e anomalie visive

Domperidone è un farmaco antagonista dopaminergico impiegato principalmente nel trattamento di disturbi della motilità gastrointestinale e vomito[1].

Il GIF ha ricevuto nel primo semestre 2006 una segnalazione di anomalie visive associate a trattamento con domperidone. Attualmente la banca dati contiene 3 segnalazioni di disturbi visivi sviluppati durante terapia con domperidone. La tabella sottostante elenca la tipologia di reazione avversa, le caratteristiche dei pazienti, il tempo di latenza e l'esito della reazione.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

	ADR	Età	Sesso	Latenza	Esito
Caso 1	Anomalie visive	57	F	5 anni	Miglioramento
Caso 2	Midriasi e difficoltà nella messa a fuoco	55	M	2 giorni	Guarigione
Caso 3	Diplopia	10	F	-	Guarigione

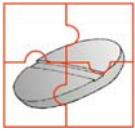
Nei casi 1 e 2 il dechallenge è risultato positivo. Non sono disponibili informazioni sul rechallenge. Nel caso numero 1 la reazione si è verificata contemporaneamente allo sviluppo di gonfiore e prurito al seno. Le analisi ematochimiche hanno evidenziato iperprolattinemia che si è risolta con la sospensione del trattamento. La risonanza magnetica ha evidenziato uno svuotamento della sella turcica. Tra i farmaci concomitanti sono stati usati penicillamina, nifedipina e betametasona nel caso 1 e paracetamolo nel caso 3. Anomalie della visione non sono riportate tra gli effetti indesiderati nella scheda tecnica delle specialità medicinali contenenti domperidone. Pertanto questa reazione avversa è da considerarsi inattesa. In letteratura non sono descritti casi specifici di disturbi della visione indotta da domperidone. L'analisi del database Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) rivela 8 segnalazioni relative a disturbi oculari associati a trattamento con domperidone: 2 disturbi della visione, 1 visione offuscata, 1 fotopsia, 3 crisi oculogire e 1 disturbo binoculare del movimento degli occhi.

Ipotizzare un possibile meccanismo farmacologico per queste reazioni avverse risulta difficile. Già negli anni 80 esperimenti effettuati sul coniglio e sul gatto confermarono che domperidone è un agente ipotensivo oculare [2, 3]. Sebbene l'abbassamento della pressione oculare possa spiegare le anomalie visive descritte, i dati a sostegno di questi effetti associati all'uso di domperidone sono attualmente scarsi.

Particolarmente interessante è l'osservazione dello svuotamento della sella turcica nel caso 1. La sella vuota primaria è una condizione neurologica caratterizzata dal riempimento della sella turcica con liquido cerebrospinale (con conseguente compressione dell'ipofisi) in assenza di altri processi patologici o di storia di chirurgia ipofisaria, radioterapia o apoplezia. Il quadro clinico può essere asintomatico, tuttavia possono osservarsi anomalie aspecifiche della visione dovute probabilmente alla pressione esercitata dal fluido sul chiasma ottico [4]. Non è stato possibile individuare indicazioni in letteratura che ci permettano di correlare questo disturbo all'uso di domperidone.

#### Bibliografia

1. Barone JA. "Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist." *Ann Pharmacother* 33, 429, 1999
2. Chiou GC, Chen YJ. "Effects of dopamine agonist bromocriptine, and some dopamine antagonists on ocular blood flow". *J Ocul Pharmacol* 8, 285, 1992
3. Chiou GC. "Reduction of intraocular pressure by domperidone". *J Ocul Pharmacol* 2, 131, 1986



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Del Monte P. et al. Primary "empty sella" in adults: endocrine findings. *Endocr J.* 2006 Sep 19; [Epub ahead of print]

### **Interazione fenitoina-donepezil**

Sono pervenute al GIF nel 2006 2 segnalazioni di aumento dei livelli plasmatici di fenitoina in pazienti in terapia concomitante con donepezil.

Il primo caso riguarda una paziente di 87 anni che assumeva fenitoina (300 mg/die) da due anni e donepezil da circa un anno; nella settimana precedente la comparsa della reazione, il dosaggio di donepezil era stato aumentato da 5 a 10 mg/die. La paziente ha manifestato atassia e turbe dell'equilibrio correlabili ad un quadro di intossicazione da fenitoina, con una concentrazione plasmatica di 39 mcg/ml (intervallo terapeutico 10-20 mcg/ml). La reazione si è risolta dopo qualche giorno a seguito della riduzione del dosaggio di fenitoina a 100 mg/die.

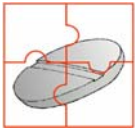
Il secondo caso si riferisce ad un lieve aumento della concentrazione plasmatica di fenitoina (21 mcg/ml) senza manifestazioni cliniche in una paziente di 73 anni in terapia con il farmaco da 3 anni (250 mg/die) che contemporaneamente assumeva donepezil da circa 2 mesi alla dose di 5 mg/die. I livelli plasmatici si sono normalizzati dopo la sospensione di donepezil.

In letteratura non sono riportati casi di aumento dei livelli plasmatici di fenitoina con l'uso contemporaneo di donepezil. L'unica interazione farmacocinetica riportata tra i due principi attivi, presente nella scheda tecnica di donepezil, riguarda al contrario la possibile riduzione dei livelli plasmatici di questo farmaco a seguito della contemporanea somministrazione di induttori del sistema del enzimatico del citocromo P450 come fenitoina.

Sulla base dei dati disponibili, pertanto, non sembra possibile individuare una correlazione diretta tra aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina e donepezil. Altri fattori (non riportati nelle segnalazioni) potrebbero aver contribuito all'innalzamento dei livelli plasmatici nei casi descritti.

E' noto del resto il complesso profilo farmacocinetico della fenitoina, i cui livelli plasmatici possono aumentare in diverse condizioni patologiche (ad esempio, ipoalbuminemia e uremia) e con la contemporanea assunzione di farmaci (ad esempio, acido valproico). E' opportuno ricordare che le caratteristiche farmacocinetiche della fenitoina sono notevolmente influenzate dal suo legame con le proteine seriche, dalla non linearità della cinetica di eliminazione e dal metabolismo da parte del sistema del citocromo P450. Nel sangue la fenitoina è legata in alta percentuale (circa il 90%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina; la rimanente quota è costituita da fenitoina libera (farmacologicamente attiva). Il farmaco è caratterizzato da una cinetica di saturazione in base alla quale l'esaurimento del sistema enzimatico preposto al suo metabolismo provoca accumulo della forma libera con conseguente comparsa di fenomeni tossici.

Bibliografia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

1. Goodman & Gilman. Le Basi Farmacologiche della terapia. McGraw-Hill 10 ed., 2003.
2. Micromedex, Vol 130, 2006.
3. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol; 2006; 61:246-55.

### **Levofloxacin e disfonia**

Nel corso di questo primo semestre 2006 sono giunte al GIF altre due segnalazioni di disfonia da levofloxacin (8 nel totale della banca dati). Abbiamo commentato questa associazione nel 2003 e nel 2005 (vedi rapporti GIF precedenti). La reazione non è nota e non è riportata nel foglietto illustrativo del farmaco.

La reazione avviene sempre subito dopo la somministrazione del farmaco ed è sempre riportata assieme ad altre reazioni riconducibili ad un quadro di reazione allergica.

Nell'ultimo caso segnalato la paziente assume la compressa alle 14:45, ritorna in ambulatorio perché è diventata afona e riferisce "senso di grattamento in gola". Sviluppa subito dopo una reazione anafilattoide che la porta in ospedale. Tra gli eventi avversi neurologici osservati durante i trials clinici sono stati riportati "speech disorder" [1] e anche disfonia (con una percentuale di 0,1%-0,9%) [2].

La disfonia è però riportata tra gli eventi avversi segnalati durante l'esperienza mondiale post-marketing in molti siti web dedicati alle informazioni sui farmaci [1-6].

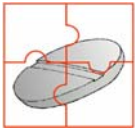
Bibliografia

1. [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)
2. [http://www.dpa.com.hk/pdf/product/Cravit\\_IV\\_250mg\\_Tabs\\_20041229.pdf](http://www.dpa.com.hk/pdf/product/Cravit_IV_250mg_Tabs_20041229.pdf)
3. [www.rxcarecanada.com](http://www.rxcarecanada.com)
4. [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)
5. [http://www.dpa.com.hk/pdf/product/Cravit\\_IV\\_250mg\\_Tabs\\_20041229.pdf](http://www.dpa.com.hk/pdf/product/Cravit_IV_250mg_Tabs_20041229.pdf)
6. <http://www.future-drugs.com/doi/pdf/10.1586/14787210.1.3.371>

### **Metformina + glibenclamide ed epatite**

Nel corso del primo semestre 2006, la banca dati del GIF ha ricevuto una segnalazione di epatite con insufficienza epatica da metformina + glibenclamide e una segnalazione di epatite da metformina. La tabella sottostante elenca le reazioni epatiche da metformina o glibenclamide presenti nella banca dati GIF.

Tra gli effetti avversi riportati nella scheda tecnica dell'associazione metformina + glibenclamide non si fa menzione di possibile epatotossicità e anche in letteratura non esistono informazioni a tale proposito. Tuttavia esistono delle evidenze di possibile epatotossicità per i singoli principi attivi.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La glibenclamide (sulfanilurea di seconda generazione) può a volte causare disturbi della funzionalità epatica che di rado portano a ittero colestatico, epatite e insufficienza epatica<sup>1, 2</sup>

Per la metformina esistono pochi casi segnalati di pazienti che hanno manifestato danno epatocellulare e colestatico dopo alcune settimane di trattamento<sup>3</sup>.

La scarsa documentazione in merito all'epatotossicità dell'associazione, unita all'ampio utilizzo del farmaco, impone un certo grado di attenzione nell'uso del farmaco e nel monitoraggio dei parametri epatici.

Principio attivo	ADR
fenformina + glibenclamide	EPATITE COLOSTATICA
fenformina + glibenclamide	EPATOPATIA
metformina	INCREMENTO TRANSAMINASI EPATICHE
metformina	EPATITE ACUTA
metformina + glibenclamide	DANNO EPATICO (INNALZAMENTO DELLE TRANSAMINASI DI 10 VOLTE IL LIMITE)
metformina + glibenclamide	EPATITE ACUTA
metformina + glibenclamide	EPATITE ACUTA CON INSUFFICIENZA EPATICA

### Bibliografia

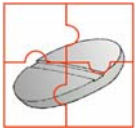
1. Krivoy N, et al. Fatal toxic intrahepatic cholestasis secondary to glibenclamide. *Diabetes Care* 1996; 19: 385-6.
2. Tholakanahalli VN, et al. Glibenclamide-induced cholestasis. *West J Med* 1998; 168: 274-7. (PubMed id:9584675)
- 3 *Am J Geriatr Pharmacother* 2005 Dec; 3(4): 270-3

### Oxaliplatino e flutter atriale

Nel 2006 è pervenuta una segnalazione di flutter atriale associato a somministrazione di oxaliplatino. Sono in tutto presenti 2 segnalazioni riguardanti flutter atriale da oxaliplatino in associazione a 5-fluorouracile in un caso e gemcitabina nell'altro.

Il primo caso si riferisce ad un paziente di 60 anni andato incontro a flutter atriale in seguito a somministrazione di 5-fluorouracile (dose totale 2400 mg per 48 ore), oxaliplatino e acido folinico per il trattamento di un adenocarcinoma del colon destro G2 localmente avanzato (pT2 N1 M0). La reazione, giudicata grave ha causato l'ospedalizzazione del paziente ed è migliorata dopo la sospensione; è stata trattata con amiodarone per via endovenosa e si è risolta completamente dopo 8 giorni. I farmaci sono stati successivamente ri-somministrati ripresi senza che si manifestassero nuovamente anomalie del ritmo cardiaco. Il paziente non presentava condizioni concomitanti predisponenti per la reazione.

Il secondo caso si riferisce ad un paziente di 68 anni che manifestava flutter atriale, dopo qualche giorno dal termine dei cicli di terapia con gemcitabina ed oxaliplatino per carcinoma polmonare. La reazione è migliorata, ma non si è



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

risolta completamente. Il paziente presentava una storia clinica positiva per fibrillazione atriale.

La tabella sottostante mostra i disturbi del ritmo segnalati al GIF in associazione all'oxaliplatino.

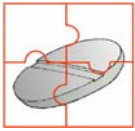
ADR	n. segn.
ARRESTO CARDIACO	1
RISCONTRO DI BRADIARITMIA	1
FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE	1
TACHICARDIA	6
FLUTTER ATRIALE	2

Per quanto riguarda la prima segnalazione, la possibilità che il 5-fluorouracile causi reazioni avverse cardiache è ben documentata e l'argomento è stato anche oggetto di recenti rassegne (1-4). Nella scheda tecnica del 5-fluorouracile sono riportati eventi avversi a livello del sistema cardiovascolare, quali angina, ischemia miocardica ed, infine, segnalati in rari casi isolati, dolori precordiali e modificazioni transitorie dell'ECG.

Da quanto riportato in letteratura, l'incidenza di manifestazioni cardiotossiche da 5-fluorouracile varia dall'1,2 al 7,6% dei trattati; esse possono consistere in alterazioni elettrocardiografiche asintomatiche, franche aritmie, dolore anginoso, infarto miocardico e morte cardiaca improvvisa; tuttavia, raramente, in meno dell'1% dei casi, si osserva una cardiotossicità tale da mettere in pericolo la vita del paziente.

Il meccanismo della tossicità cardiaca del 5-fluorouracile è stato ricondotto all'ischemia miocardica, da vasospasmo coronarico, sulla scorta delle alterazioni elettrocardiografiche che possono essere osservate durante la somministrazione dell'agente e di altre osservazioni. Studi sperimentali hanno suggerito una tossicità diretta dell'agente sull'endotelio vascolare legata ad un effetto sulla NO sintesi endoteliale, con comparsa di spasmi coronarici, oppure a vasocostrizione endotelio-indipendente per intervento della proteina chinasi C. Sono stati chiamati in causa anche effetti di tipo reologico, come anche la responsabilità di metaboliti (alfa-fluoro-beta-alanina) o di prodotti di degradazione del 5-fluorouracile, inclini a formarsi nei regimi che prevedono infusioni particolarmente prolungate del composto (per tempi superiori ai due giorni). Come fattori di rischio sono proposti l'esistenza di una patologia coronarica o altre malattie cardiache, l'insufficienza renale e alterazioni su base genetica dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (critico nel metabolismo del 5-fluorouracile). E' stato suggerito che nei regimi infusionali di 48 ore, le sindromi coronariche acute da 5-fluorouracile insorgano soprattutto durante la notte, in accordo al ritmo circadiano dell'attività dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi.

Non sono invece riportati, sia in letteratura che nella scheda tecnica, casi di aritmia indotta da oxaliplatino somministrato singolarmente. Molto raramente è stato segnalato qualche caso di aritmia in associazione agli analoghi cisplatino e carboplatino (5). Un argomento aperto è se la co-somministrazione di



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

oxaliplatino possa aumentare il rischio di cardiotoxicità da 5-fluorouracile o dal suo profarmaco capecitabina, considerando anche la capacità del derivato del platino di interferire con la funzione dei canali del sodio (6).

Anche nella seconda segnalazione, è ipotizzabile un contributo maggiore della gemcitabina rispetto all'oxaliplatino nell'insorgenza del flutter atriale. In letteratura esistono, infatti, seppur rare, segnalazioni di aritmie da gemcitabina (7-8). Nella scheda tecnica della gemcitabina, si riporta l'osservazione di pochi casi di ipotensione, infarto del miocardio, scompenso cardiaco ed aritmie, dei quali non esiste una chiara correlazione tra la somministrazione della gemcitabina ed una tossicità cardiaca.

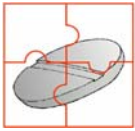
In conclusione, per entrambi i casi segnalati nella banca dati del GIF, sembra improbabile una maggiore responsabilità dell'oxaliplatino. Resta, però, importante approfondire la possibilità che l'oxaliplatino possa sensibilizzare l'azione cardiotossica di altri antitumorali, considerando che esso è in grado di interferire con la funzione dei canali del sodio. Sarebbe, inoltre, necessario chiarire tali eventi cardiotossici che, per quanto noti in letteratura in relazione ad alcuni antitumorali, non sono chiaramente definiti nelle corrispondenti schede tecniche.

### Bibliografia

1. Meydan N., Kundak I., Yavuzsen T., Oztop I., Barutca S., Yilmaz U., Alakavuklar M.N. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35, 265-270, 2005.
2. Alter P., Herzum M., Soufi M., Schaefer J.R., Maish B. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovascular Hematol. Agents Med. Chem.* 4, 1-5, 2006.
3. Tsibiribi P., Descotes J., Lombard-Bohas C., Barel C., Bui-Xuan B., Belkhiria M., Tabib B., Timour Q. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull. Cancer* 93, E27-30, 2006.
4. Jensen S.A., Sorensen J.B. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* In corso di stampa, 2006.
5. Tassinari D, Sartori S, Drudi G, Panzini I, Gianni L, Pasquini E, Abbasciano V, Ravaioli A, Iorio D. Cardiac arrhythmias after cisplatin infusion: three case reports and a review of the literature. *Ann Oncol.* 1997 Dec;8(12):1263-7.
6. Morrow P.K., Hoff P.M. Does the addition of oxaliplatin increase the risk of capecitabine-induced cardiotoxicity? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 3, 77-77, 2006.
7. Santini D. et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann. Oncol.* 11, 479-481, 2000.
8. Ferrari D. et al Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs.* 17: 359-61, 2006.

### Paracetamolo e raddomiolisi

Nel 2006 è pervenuta una segnalazione di raddomiolisi ad esito fatale in un bambino di 3 anni a cui erano state somministrate dai genitori, senza prescrizione medica, una dose di paracetamolo (250 mg per via rettale) ed una



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

di cefaclor per una sospetta infezione in atto. Dopo qualche ora dall'assunzione il paziente è stato ricoverato per ipotonia, astenia e dolori muscolari diffusi; gli esami ematologici hanno rivelato un aumento dei livelli di CPK (39900 U/L), di LDH (3256 U/L) e degli enzimi epatici ALT (179 U/L) e AST (919 U/L). Le azioni intraprese hanno riguardato la somministrazione di fisiologica e di un diuretico, l'esecuzione di un ECG (nella norma) e di una visita neurologica, che ha evidenziato iporeattività in assenza di deficit focali, riduzione della motilità spontanea e dei riflessi osteo-tendinei. Il quadro clinico è rapidamente peggiorato e il bambino è deceduto per comparsa di fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

La rhabdmiolisi non è riportata nelle schede tecniche di paracetamolo e cefaclor ed in letteratura sono limitati i dati relativi alla comparsa di questo evento in associazione all'uso dei due farmaci.

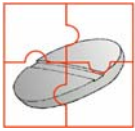
In particolare, si segnala un unico caso di rhabdmiolisi da ipersensibilità al paracetamolo<sup>1</sup> in un paziente di 17 anni che aveva assunto il farmaco per via orale a dosi terapeutiche (400 mg) e che aveva manifestato in precedenza episodi di allergia ad antibiotici e paracetamolo. Non era stato possibile definire, a giudizio degli Autori, il meccanismo immunologico alla base dell'insorgenza di questa reazione. E' opportuno sottolineare del resto che le reazioni da ipersensibilità a paracetamolo sono rare ed in genere coinvolgono la cute ed il sistema respiratorio (soprattutto orticaria e angioedema); con minor frequenza si manifesta shock anafilattico<sup>2-5</sup>.

D'altro canto, in letteratura, dosi tossiche di paracetamolo sono state associate alla comparsa di rhabdmiolisi in pazienti che avevano assunto il farmaco anche a scopo suicida; in alcuni casi è stato ipotizzato un effetto tossico diretto del paracetamolo o di suoi metabolici<sup>6-8</sup>.

E' opportuno ricordare infine che le possibili cause di rhabdmiolisi sono numerose; tra queste si segnalano le infezioni batteriche e virali (ad esempio le miositi virali in età pediatrica), alcune malattie endocrine e patologie autoimmunitarie<sup>9-12</sup>.

### Bibliografia

1. Moneret-Vautrin DA et al. Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. *Allergy*. 1999; 54: 1114-23.
2. Boussetta K et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy*. 2005; 60: 1174.
3. Kidon MI et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics*. 2005; 116: 675-80
4. Daghfous R et al. Allergic reactions to paracetamol. *Therapie*. 2005; 60: 523-6.
5. deParamo BJ et al. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85: 508-11.
6. Yang CC et al. Pancytopenia, hyperglycemia, shock, coma, rhabdomyolysis, and pancreatitis associated with acetaminophen poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2001; 43: 344-8.
7. Michaelis HC et al. Rhabdomyolysis after suicidal ingestion of an overdose of caffeine, acetaminophen and phenazone as a fixed-dose combination (Spalt N). *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991; 29: 521-6.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

8. Skjoto J et al. Hypertermia and rhabdomyolysis in self-poisoning with paracetamol and salicylates. Report of a case. Acta Med Scand. 1979; 205: 473-6.
9. Huerta-Aladín AL et al. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. Critical Care. 2005; 9: 158-69.
10. Mannix R et al. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. Pediatrics. 2006; 118: 2119-25.
11. Watemberg N et al. Acute pediatric rhabdomyolysis. J Child Neurol. 2000; 15: 222-7.
12. Hue V et al. Acute rhabdomyolysis in the child. Arch Pediatr. 1998; 5: 887-95.

### **Tamsulosina e iride a bandiera**

Tamsulosina (Omnice® e Pradif®) è un farmaco antagonista selettivo dei recettori alfa1-adrenergici, con attività prevalente sui sottotipi 1a e 1d, che provoca un rilassamento della muscolatura liscia della prostata e dell'uretra. E' in commercio dal 1997 per i sintomi delle basse vie urinarie associati a ipertrofia prostatica benigna. Secondo il rapporto OSMED 2005, il 18% dei pazienti con diagnosi di ipertrofia prostatica benigna sono trattati con tamsulosina.

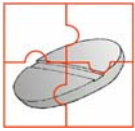
Nel novembre 2005 l'azienda produttrice (Boehringer Ingelheim), in accordo con la FDA, aveva inviato ai medici un'allerta sulla possibile insorgenza di una complicazione chirurgica durante intervento di faco-emulsificazione della cataratta nei pazienti in trattamento con tamsulosina. L'allerta è stata ripresa dall'AIFA nel mese di agosto 2006 e trasmessa ai medici italiani.

Si tratta di una sindrome chiamata iride a bandiera o IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), caratterizzata da una progressiva miosi intra-operatoria e da iride flaccida con probabile prollasso attraverso le incisioni eseguite per la faco-emulsificazione.

L'associazione con tamsulosina è emersa dai dati di uno studio condotto in California attraverso un'analisi retrospettiva sulla percentuale di cataratta e di IFIS in pazienti trattati con antagonisti alfa adrenergici e una analisi prospettica separata sull'incidenza di IFIS e sulla percentuale di pazienti con IFIS che assumevano alfa antagonisti. Nello studio retrospettivo, su 511 pazienti con intervento di cataratta, si sono verificate 10 IFIS, tutte nei pazienti che assumevano la tamsulosina (16 in totale) e nessuna in quelli trattati con altri alfa antagonisti. Nello studio prospettico su 900 interventi di cataratta la prevalenza dell'IFIS era del 2.2%, 94% dei casi in pazienti che avevano assunto o assumevano tamsulosina (1) .

Siamo quindi di fronte ad una complicazione rara, ma fortemente associata al farmaco.

Un più recente studio prospettico su 1786 pazienti sottoposti a faco-emulsificazione, la sindrome dell'iride a bandiera si è manifestata nel 57% dei pazienti in trattamento con tamsulosina rispetto ad una percentuale dell'1% nei pazienti che non la assumevano.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La sospensione del farmaco prima dell'intervento non si è dimostrata di beneficio consistente, mentre viene consigliata la somministrazione di atropina o di fenilefrina intracamerale, secondo un approccio progressivo.

Dall'inizio del 2005 sono state segnalati al GIF 5 casi (4 in questo primo semestre 2006) di sindrome dell'iride a bandiera durante l'intervento di faco-emulsificazione della cataratta, in pazienti che assumevano tamsulosina, generalmente da più di un anno. Tre segnalazioni provengono dal Veneto e due dalla Lombardia, da reparti ospedalieri di oculistica. Non sappiamo se i medici hanno letto il segnale in letteratura e quindi hanno fatto la correlazione con il farmaco, ma di fatto questa associazione è emersa dopo quasi 10 anni di uso del farmaco.

Nella banca dati di segnalazione spontanea olandese Lareb sono presenti 7 segnalazioni associate a tamsulosina e una a alfuzosina e questo segnale è stato commentato in novembre di quest'anno (3).

I chirurghi oftalmologi da noi contattati sembrano al corrente di questa associazione e prendono alcune precauzioni intra-operatorie che però rendono l'intervento più lungo e delicato.

Non sono però ancora chiare le misure efficaci nella prevenzione dell'insorgenza della sindrome dell'iride a bandiera in un paziente che ha in programma un'intervento di cataratta e che potrebbero/dovrebbero essere gestite dal medico di base: se e quanto tempo prima dell'intervento sostituire la tamsulosina con un altro alfa bloccante o con un altro farmaco a diverso meccanismo d'azione oppure se, in previsione di un intervento di cataratta, sospendere qualsiasi trattamento.

### Bibliografia

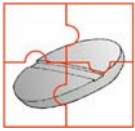
- 1) Chan DF, Campbell JR: Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 31: 664-73, 2005.
- 2) Chadha V et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery : associations and variations Br J Ophthalmol, 2006 Aug 30 Epub ahead of print
- 3) Banca dati Lareb <http://www.lareb.nl/home/index.asp>

## Telitromicina e epatite

La Telitromicina (Ketek) è un antibiotico appartenente alla classe dei ketolidi ed è stato approvato dall'FDA nell'aprile 2004 per il trattamento delle infezioni respiratorie (sinusite, bronchite e polmonite acquisita in comunità) negli adulti causate da diversi tipi di batteri sensibili, tra cui Streptococcus pneumoniae ed Haemophilus influenzae.

In una pubblicazione apparsa di recente<sup>1,2</sup>, sono stati segnalati 3 casi di pazienti che sono andati incontro a grave tossicità epatica dopo assunzione dell'antibiotico.

Entro pochi giorni dopo l'assunzione di telitromicina, i pazienti hanno presentato epatite acuta. In tutti i pazienti si è manifestato ittero e marcata alterazione dei test di funzionalità epatica.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nei casi segnalati la ricerca di virus mediante test sierologici è risultata negativa., un paziente è guarito, uno è stato sottoposto a trapianto di fegato ed uno è morto. Nel caso degli ultimi due, il fegato esaminato in laboratorio mostrava necrosi tissutale massiva. I due pazienti erano risultati etilisti. Tutti e 3 i pazienti in precedenza erano in buona salute e non stavano utilizzando altri farmaci da prescrizione.

Nel corso del primo semestre 2006, alla banca dati del GIF sono pervenute 3 segnalazioni riguardanti 2 casi di epatite (3 nell'intera banca dati) e un caso di epatite colestatica con ittero da telitromicina. Le reazioni epatiche da telitromicina presenti nel GIF includono anche due casi di incremento delle transaminasi

Nella scheda tecnica del farmaco, le anomalie dei test di funzionalità epatica vengono classificati come eventi avversi comuni(1-10% dei pazienti), l'epatite reversibile con o senza ittero colestatico è definita come una reazione avversa rara (0,01-0,1% dei pazienti trattati con telitromicina).

Simili segnalazioni, non-frequenti, di epatotossicità sono presenti nella scheda tecnica degli altri antibiotici macrolidi già in commercio come l'azitromicina e la claritromicina.

A seguito delle nuove informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di gravi danni epatici associati all'uso della telitromicina, il Comitato per le Specialità Medicinali dell'EMA ha chiesto alla ditta produttrice di modificare le informazioni della specialità medicinale per inserire ulteriori avvertenze relativamente alle reazioni epatiche.

In particolare la telitromicina deve essere utilizzata con cautela nei soggetti affetti da epatopatie.

Agli operatori sanitari si suggerisce il monitoraggio mensile della funzionalità epatica a scopo preventivo. I pazienti che notino un ingiallimento a livello oculare o cutaneo o altri problemi come la visione offuscata devono contattare il proprio medico.

### Bibliografia

1 Ann Intern Med 2006 Mar 21;144(6):415-20.

2 Ann Intern Med 2006 Mar 21;144(6):447-48