

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Data di pubblicazione di questo rapporto: Dicembre 2008

Resoconto sulla segnalazione spontanea

Anno 2008 – I semestre

In questo documento vengono analizzate le segnalazioni pervenute nel corso del primo semestre 2008 nelle regioni aderenti al GIF.

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

Nel presente documento viene commentata la situazione della segnalazione spontanea in Italia e in particolare nelle regioni aderenti al GIF nel corso del primo semestre del 2008. Vengono inoltre commentati i segnali più interessanti tra le reazioni pervenute in questo periodo.

Ricordiamo che i gruppi di lavoro nelle regioni del GIF sono diventati Centri Regionali di Farmacovigilanza collaborando periodicamente con l'AIFA nell'analisi dei segnali sul database nazionale.

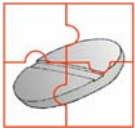
Il contenuto di questo documento, pur riferendosi alle stesse segnalazioni inserite nella Rete Nazionale, analizza solo quelle relative alle regioni del GIF e non rappresenta il parere ufficiale dell'AIFA per quanto riguarda i segnali commentati.

La segnalazione spontanea in Italia e nelle regioni del GIF

Come ogni anno iniziamo il resoconto mostrando la situazione generale della segnalazione spontanea, confrontandola con quella dell'anno precedente, nelle regioni del GIF e nel resto d'Italia.

La tabella 1 mostra il numero delle segnalazioni inserite in Rete Nazionale dal 1 gennaio al 30 giugno 2008 nelle singole regioni del GIF e in tutta l'Italia, suddivise per farmaci e vaccini. La tabella mostra anche il totale relativo all'area GIF e quello relativo all'intero territorio nazionale.

Dopo il forte incremento delle segnalazioni registrato l'anno precedente (+43% nelle regioni GIF) si registra in questo primo semestre un ulteriore incremento del 20% sia nelle regioni del GIF che nel resto d'Italia. I dati raccolti nel momento in cui questo rapporto viene pubblicato mostrano inoltre come questo incremento si mantenga anche nel corso del secondo semestre.



GIF

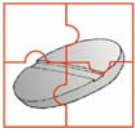
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tabella 1. Numero di segnalazioni e tasso (numero di segnalazioni per milione di abitanti) in Italia e nelle regioni del GIF nel primo semestre 2008 e variazioni rispetto allo stesso periodo nell'anno precedente.

	N. segn. I sem (tasso)	% vaccini	Diff. 2008-2007		
			totale	farmaci	vaccini
Campania	190 (33)	14%	+24%	+25%	+17%
Emilia Romagna	503 (121)	35%	+47%	+63%	+25%
Friuli Venezia Giulia	115 (95)	52%	+4%	-5%	+13%
Lombardia	1932 (206)	12%	+14%	+13%	+18%
Prov. Aut. Trento	72 (145)	26%	+14%	+4%	+58%
Sicilia	296 (59)	30%	+14%	+6%	+39%
Toscana	857 (238)	10%	+21%	+18%	+64%
Veneto	625 (133)	31%	+25%	+27%	+22%
Totale GIF	4590 (134)	19%	+20%	+18%	+26%
Resto d'Italia	1098 (46)	14%	+22%	+28%	-5%
Totale Italia	5688 (97)	18%	+20%	+20%	+20%

Osservando in dettagli i dati riportati in tabella possiamo evidenziare quanto segue:

- L'incremento del numero di segnalazioni è percentualmente più o meno lo stesso in tutte le regioni con le sole eccezioni di Friuli ed Emilia Romagna. Il Friuli è l'unica regione che è ferma ai livelli dell'anno scorso mentre l'Emilia Romagna, dopo alcune difficoltà evidenziate negli anni scorsi mostra in questi primi sei mesi un forte rialzo, soprattutto nelle segnalazioni dei farmaci
- Toscana e Lombardia si confermano come le Regioni con il più alto tasso di segnalazione. Permangono forti differenze tra le regioni; la Campania ha il tasso di segnalazione più basso
- Le segnalazioni da vaccino, dopo la diminuzione osservata l'anno scorso in tutte le regioni, crescono quest'anno nelle regioni del GIF con aumenti percentualmente consistenti in regioni come la Toscana (+64%) dove erano carenti
- Il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF, dove sono attivi i Centri Regionali di Farmacovigilanza è di circa tre volte superiore a quello del resto d'Italia
- L'incremento del numero di segnalazioni, presente in tutto il territorio nazionale, è merito del buon lavoro svolto dalle diverse realtà regionali e locali, ma anche dell'attività di coordinamento dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA dall'AIFA



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La tabella sottostante mostra la provenienza delle segnalazioni in questo primo semestre del 2008 nelle regioni del GIF confrontata con l'anno precedente.

	2007	2008
Medici Territorio	33,3%	31,3%
Medici Ospedale	50,4%	47,6%
Farmacisti	6,7%	12,1%
Infermieri	1,5%	2,8%
Pazienti	0,5%	0,2%
Altro	7,4%	5,8%
Industria	0,2%	0,1%
	100,0%	100,0%

La tabella mostra come vi sia stato in questo primo semestre un aumento rilevante delle segnalazioni dai farmacisti che superano per la prima volta il 10% del totale, confermando l'incremento osservato l'anno precedente. In aumento anche le segnalazioni da infermieri, anche se il numero assoluto di queste segnalazioni rimane comunque basso soprattutto rispetto alle potenzialità.

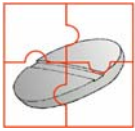
I segnali del primo semestre 2008

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).

Lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco è un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, porta agli studi di farmaco epidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio. Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono quindi come sempre situazioni diverse: alcune sono reazioni non presenti sul foglietto illustrativo e quindi da considerarsi non note, altre sono già state segnalate ma sono probabilmente poco conosciute dai prescrittori, altre ancora riflettono segnali evidenziati da altri Centri Nazionali di Farmacovigilanza.

I segnali evidenziati nel corso del primo semestre 2008 includono:

- **Acitretina e ipertrigliceridemia/ipercolesterolemia)**
- **Allopurinolo e vasculite (allergica)**
- **Atomoxetina e idee suicidarie in pediatria**
- **Clopidogrel e allucinazioni**
- **Etoricoxib e anomalie visive**
- **Coxibi (e Fans) e alterazioni del gusto**
- **Exenatide e pancreatite**
- **Flutamide e tossicità epatica nella donna**
- **Montelukast e disturbi psichiatrici in pediatria**



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- **Moxifloxacina ed epatite / shock anafilattico**
- **Paracetamolo e rhabdmiolisi**
- **Paroxetina e ematuria**
- **Pregabalin e paroniria**
- **Rituximab e leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**
- **Tadalafil e ipertensione**
- **Tetramido e ipersensibilità**
- **Vareniclina e emosperma**

Acitretina e ipertrigliceridemia/ipercolesterolemia

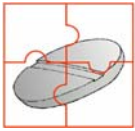
Nel corso del primo semestre 2008 sono arrivate al GIF due segnalazioni di ipertigliceridemia associata all'uso di acitretina, un caso dalla Sicilia (che riportava anche ipercolesterolemia) e uno dall'Emilia Romagna. Un altro caso proveniente dalla Toscana era stato segnalato nel corso del 2007.

L'acitretina è un retinoide aromatico di sintesi attualmente usato per il trattamento della psoriasi grave in sostituzione dell'etretinato, di cui rappresenta il principale metabolita attivo, a causa di un profilo farmacocinetico più favorevole in relazione al rischio teratogeno.

Sulla base degli studi effettuati sia sull'animale che nell'uomo presenti in letteratura, questo tipo di reazioni avverse da acitretina risulta scarsamente segnalato, dato che l'iperlipidemia costituisce uno degli effetti avversi di classe dei retinoidi più frequenti [1].

Secondo i dati provenienti dagli studi clinici preregistrativi, l'acitretina presenta un profilo di alterazione del quadro lipidico sovrapponibile a quello del farmaco progenitore etretinato [2]. In 525 pazienti trattati con dosi comprese tra 10 e 75mg/die è stato osservato un incremento dei trigliceridi > 20 mg/dL nel 66% dei soggetti, un incremento del colesterolo > 100% nel 33% ed una riduzione del colesterolo HDL >2 unità in circa il 40%. E' stato ipotizzato che l'iperlipidemia da retinoidi sia causata da alterazioni della produzione di apolipoproteina C-III e dell'attività lipoproteinlipasica indotte dall'espressione di geni attivati da recettori specifici dei retinoidi denominati RAR ed RXR [3].

Tali effetti avversi sono risultati generalmente reversibili alla sospensione del trattamento [4,5], ma possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari in soggetti sottoposti a terapie croniche con acitretina, in particolare obesi, diabetici od alcolisti. In tal senso esistono segnalazioni post-marketing di infarto miocardico e di fenomeni tromboembolici associati all'uso di acitretina (1 caso di infarto miocardio acuto ed 1 caso di embolia polmonare sono attualmente presenti nel database GIF). La scheda tecnica del farmaco suggerisce la valutazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi ogni 1-2 settimane durante le prime 8 settimane dall'inizio della terapia e la sospensione della terapia qualora modificazioni della dieta o aggiustamenti del dosaggio non si rivelino efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bibliografia

1. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S188-94.
2. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis: results of a Nordic Multicentre Study. *Acta Derm Venereol* 1989a; 69:35-40.
3. Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S158-67.
4. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 2):S7-S12.
5. Soriatane [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories; 1997.

Allopurinolo e vasculite (allergica)

L'allopurinolo è un farmaco ampiamente utilizzato nella pratica clinica per il trattamento dell'iperuricemia, della gotta, dei calcoli renali e delle nefropatie. Agisce mediante l'inibizione della formazione di acido urico.

Nella banca dati del GIF sono pervenute, nel primo semestre 2008, due segnalazioni relative a due casi di vasculite allergica in seguito al trattamento con allopurinolo, una dall'Emilia Romagna e una dal Veneto. Ulteriori sette casi di vasculite sono presenti nel resto della banca dati

Nel primo caso si tratta di una reazione non grave in seguito ad un trattamento con allopurinolo della durata di due mesi. La paziente era in terapia anche con altri tre farmaci, furosemide, losartan e simvastatina.

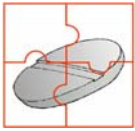
Nel secondo caso invece si tratta di una reazione grave in seguito ad un trattamento di due settimane; anche in questo caso il paziente seguiva una pluriterapia a base di nitroglicerina, beclometasone, ipratropio, lansoprazolo, furosemide, moxifloxacina e epoietina alfa.

Nonostante non siano note interazioni tra questi farmaci, nella banca dati Micromedex sono stati segnalati casi di vasculite anche in seguito al trattamento con furosemide e moxifloxacina, quindi sarebbe opportuno tenere in considerazione anche l'eventuale contributo di questi farmaci nella comparsa della reazione avversa sopra citata [1].

Inoltre è da tener presente che nel caso grave di vasculite allergica sopra riportato, il paziente era in trattamento con 3 farmaci che contemporaneamente potevano dar luogo a casi di vasculite e probabilmente la gravità della reazione è da imputare alle terapie concomitanti.

La vasculite è una reazione avversa prevista dalla scheda tecnica dell'allopurinolo.

In letteratura è riportato un caso di un uomo di 47 anni che ha sviluppato porpora palpabile ricorrente, edema alle estremità, malessere e sudorazioni notturne dopo trattamento con allopurinolo. La biopsia ha evidenziato una vasculite leucocitoclastica, positività agli anticorpi antineutrofili circolanti citoplasmatici e antimieloperossidasi. Il paziente ha mostrato miglioramenti dopo la sospensione del trattamento con allopurinolo [2].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Un altro caso riportato in letteratura descrive una vasculite cerebrale in seguito ad una reazione di ipersensibilità generalizzata all'allopurinolo. In questo caso i sintomi sono iniziati dopo 3 settimane dall'inizio del trattamento con allopurinolo 300 mg/die e si sono risolti alla sospensione del farmaco [3].

Bibliografia

1. Micromedex, ultimo accesso effettuato in data 28 ottobre 2008
2. Choi HK, Merkel PA, Niles JL "ANCA-positive vasculitis associated with allopurinol therapy" Clin Exp Rheumatol 1998 Nov-Dec;16(6):743-4.
3. P. M. Rothwell and R. Grant "Cerebral vasculitis following allopurinol treatment" Postgrad Med J 1996 Feb, 72(844): 119-120

Atomoxetina e idee suicidarie in pediatria

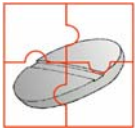
L'atomoxetina è un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina, impiegato nella terapia del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini al di sopra dei 6 anni di età e negli adolescenti. Il meccanismo d'azione del farmaco non è noto, ma sembra sia da ricondurre all'elevata selettività che presenta nell'inibire il trasportatore presinaptico della noradrenalina, neurotrasmettitore coinvolto nei processi di regolazione dei livelli di attività, attenzione ed impulsività.

L'atomoxetina è stata introdotta in commercio nel 2002 negli USA, nel 2004 nel Regno Unito e nel marzo 2007 è stata registrata contemporaneamente in tutti i Paesi della Comunità Europea, con procedura di mutuo riconoscimento, ed ha quindi ottenuto l'approvazione all'immissione in commercio anche in Italia da parte dell'AIFA.

Dall'inizio della sua commercializzazione negli USA, sono stati condotti vari studi sull'efficacia e la sicurezza dell'atomoxetina ed in particolare nel 2005 sia l'EMA che l'FDA hanno portato all'attenzione di medici e pazienti l'aumento del rischio di insorgenza di comportamento suicidario (ideazione suicida e tentativi di suicidio) in bambini e adolescenti in terapia con questo farmaco.

Attualmente nel database dell'OMS sono presenti 290 report di ideazione suicidaria. Nella banca dati GIF non sono presenti segnalazioni di suicidio (è presente un caso di alterazione della personalità con aumento dell'aggressività proveniente dall'Emilia Romagna). Nella Rete Nazionale sono invece riportate 2 segnalazioni (una proveniente dal Piemonte e una dalla Sardegna), entrambe pervenute nel corso del 2008. Nel primo caso sono stati segnalati "piani di suicidio" in una bimba di 9 anni, in trattamento con atomoxetina da 7 mesi; l'esito non è disponibile. Al contrario, nel caso segnalato in Sardegna uno stato di "agitazione psicomotoria ed idea suicida" hanno portato all'ospedalizzazione di un bimbo di 10 anni in trattamento con lo stesso farmaco da 10 mesi; in questo caso l'esito è stato una risoluzione completa.

Nella scheda tecnica del farmaco [1], l'insorgenza di comportamento suicidario viene riportata sia nella sezione degli effetti indesiderati (come reazione non comune in bambini ed adolescenti e come "esperienza dopo commercializzazione" negli adulti) sia nelle speciali avvertenze e precauzioni



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

per l'uso, dove vengono riportati i dati relativi a studi clinici in doppio cieco, condotti su pazienti di età compresa tra i 7 e i 12 anni.

L'aumento del rischio suicidario è stato confermato in una recente metanalisi [2], in cui sono stati esaminati quattordici studi eseguiti su pazienti pediatriche: si sono verificati comportamenti suicidari con una frequenza dello 0.37% nei pazienti trattati con atomoxetina (5 su 1357) contro lo 0% nel gruppo di pazienti trattati con placebo (n=851). L'insorgenza di ideazione suicidaria sembra quindi essere significativamente più frequente nei bambini in terapia con atomoxetina rispetto a quelli trattati con placebo.

In letteratura è inoltre presente un case report [3], di insorgenza di ideazione suicidaria in una ragazza di 18 anni in trattamento con atomoxetina.

A fronte di queste informazioni e della controversia sulla prescrizione di farmaci stimolanti nell'ADHD, è importante richiamare l'attenzione su un continuo monitoraggio del quadro clinico psichiatrico e di eventuali alterazioni del comportamento nei bambini in terapia con atomoxetina.

Bibliografia

- 1) Scheda tecnica REFI e Banca Dati MICROMEDEX
- 2) Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine.
- 3) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008 Feb;47(2):209-18.

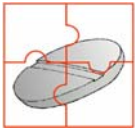
Clopidogrel e allucinazioni

Vari studi clinici [1,2] hanno confermato l'importanza del clopidogrel nel trattamento farmacologico dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (in associazione con ASA), sottoposti a angioplastica percutanea con applicazione di stent (PTCA), come terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto (in associazione con ASA) e a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus (in pazienti per i quali esiste controindicazione ad ASA o ticlopidina).

Oltre ai ben noti effetti avversi gastrointestinali, gli eventi avversi più raramente riportati con l'uso del clopidogrel includono complicazioni emorragiche, aplasia midollare, porpora trombocitopenica idiopatica, porpora trombocitopenica trombotica/sindrome uremico-litica.

Dall'analisi delle segnalazioni pervenute nella banca dati del GIF sono emersi 2 casi (uno nel corso del 2008) di pazienti che, trattati con clopidogrel, hanno avuto allucinazioni.

Nel primo caso il paziente aveva 81 anni ed il clopidogrel gli è stato prescritto dopo un intervento di angioplastica coronarica. Trascorsi 3 mesi circa dall'inizio della terapia, il paziente ha raccontato al medico di medicina generale di aver avuto allucinazioni intrusive visive, prevalentemente nei risvegli notturni. Tra i farmaci concomitanti che il soggetto ha assunto è riportato il timololo collirio. È noto che i beta bloccanti possano indurre disturbi psichiatrici. Nella banca dati Micromedex le allucinazioni sono riportate come evento che si verifica nell'11%



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

dei soggetti che assumono il timololo per via oculare, e in letteratura è possibile reperire un articolo che ha trattato la correlazione tra timololo e allucinazioni [3].

È quindi possibile che l'uso concomitante del timololo possa aver contribuito alla comparsa delle allucinazioni.

L'altro caso riguarda invece un uomo di 78 anni che ha avuto allucinazioni, sudorazione abbondante e agitazione psicomotoria. Il soggetto assumeva anche altri farmaci oltre al clopidogrel, ma per nessuno di questi è presente in letteratura una correlazione causale con le allucinazioni.

In entrambi i casi la reazione si è risolta alla sospensione del farmaco.

Nella scheda tecnica del Plavix, unica specialità medicinale a base di clopidogrel, le allucinazioni sono riportate tra i disturbi psichiatrici emersi dall'esperienza post-marketing. Tale reazione avversa è riportata anche nella banca dati Micromedex (ultimo accesso effettuato il 27 ottobre 2008).

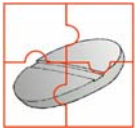
Dall'analisi della letteratura, non è stato possibile reperire articoli che si fossero occupati dell'associazione clopidogrel/allucinazioni, ma solo un case report relativo a un soggetto di 58 anni sottoposto a trattamento con clopidogrel dopo un intervento di angioplastica coronarica. Il paziente ha ricevuto una dose di carico da 600 mg di clopidogrel 2 giorni prima dell'intervento e 75 mg al giorno come terapia post-operatoria. Egli assumeva anche alcuni farmaci concomitanti tra cui bisoprololo, atorvastatina, isosorbide monidrato, furosemide, ramipril, insulina. Inoltre, per contrastare il dolore neuropatico causato dal diabete, il soggetto era in terapia con il gabapentin. Le allucinazioni, sia diurne che notturne, sono comparse dopo 48 ore dalla assunzione della prima dose e si sono manifestate con apparizioni di fantasmi. Il paziente ha interrotto di sua spontanea volontà l'assunzione del clopidogrel e, una volta raccontato quanto accaduto al suo medico, quest'ultimo lo ha messo in terapia con la ticlopidina. Alla sospensione del clopidogrel, le allucinazioni sono scomparse. Anche in questo caso, tra i farmaci concomitanti ne compare uno, il gabapentin, il cui utilizzo è stato associato alla comparsa di allucinazioni [4].

Il clopidogrel è un farmaco ampiamente utilizzato nella pratica clinica, e ciò ha permesso l'individuazione di reazioni avverse rare (<1/10.000) come le allucinazioni.

Secondo alcuni autori, una possibile spiegazione delle allucinazioni da clopidogrel potrebbe essere la formazione di metaboliti minori che, a differenza di quelli già noti, sarebbero in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE). Ciò spiegherebbe la rapida comparsa delle allucinazioni dopo la prima assunzione e la altrettanto rapida scomparsa della sintomatologia alla sospensione del farmaco.

Bibliografia

1. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108 (14):1682-7.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39.
3. Psychiatric side effects from topical ocular timolol, a beta-adrenergic blocker Shore JH, Fraunfelder FT, Meyer SM.
4. Case report: An unusual complication of clopidogrel Evangelos Founztopoulous, Chrysostomos Mavroudis, Sunil K. Nadar, Mark G. Gunning.

Etoricoxib e anomalie visive

Nella banca dati GIF sono stati segnalati 7 casi di anomalie visive da etoricoxib (emorragia congiuntivale, fotofobia, visione offuscata, disturbi del visus) associati ad etoricoxib, con 6 dechallenge ed 1 rechallenge positivi. Un ulteriore caso è presente in Rete Nazionale proveniente dal Piemonte. I pazienti sono di età compresa tra 44 e 74 anni e prevalentemente di sesso femminile. Il tempo di latenza medio degli eventi è stato di 4,1 giorni.

Questi disturbi non sono citati nel RCP del farmaco, ad eccezione della visione offuscata. La comparsa di disturbi visivi è già nota per i FANS ed altri COXIB [1-2] ed è probabilmente legata all'inibizione di prostanoidei che regolano il flusso sanguigno retinico. L'endotelio vascolare dei vasi sanguigni della retina produce, infatti, composti, come le prostacicline, che possono incrementare il flusso sanguigno ed altri, come il trombossano A2 e la prostaglandina H2, che lo possono ridurre. Sia la COX1 che la COX2 regolano la sintesi di prostacicline ed altri prostanoidei vasoattivi.

Uno studio recente [3] ha evidenziato una correlazione specifica tra l'uso degli inibitori della COX2 e visione offuscata o congiuntivite, eventi che potrebbero spiegarsi sulla base delle caratteristiche proprietà sulfonamidiche di questi farmaci e della loro eliminazione attraverso i dotti lacrimali.

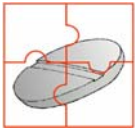
Bibliografia

1. Lund BC, Neiman RF. Visual disturbance associated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 2001;21: 114-5.
2. Tullio CJ. Ibuprofen-induced visual disturbance. *Am J Hosp Pharm* 1981;38: 1362.
3. Fraunfelder FW, et al. Ocular adverse effects associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 277-9.

Coxibi (e Fans) e alterazioni del gusto

Nel corso del primo semestre 2008 è pervenuta al GIF una segnalazione di disgeusia da etoricoxib (due nel totale della banca dati). Altre due segnalazioni della stessa reazione sono attribuite al celecoxib e al rofecoxib.

In tutte quattro le segnalazioni il farmaco sospetto è l'unico farmaco usato dai pazienti e l'alterazione del gusto compare in un periodo prossimo alla somministrazione del farmaco, dato in accordo con la letteratura.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nel database OMS sono presenti 33 segnalazioni di alterazione del gusto da etoricoxib, 78 da celocoxib e 89 da rofecoxib.

La disgeusia (alterazione del gusto) è riportata nella scheda tecnica dei 3 farmaci come effetto collaterale non comune. Tuttavia non sono presenti a nostra conoscenza case report pubblicati in letteratura. Alterazioni del gusto sono invece riportate per i Fans tradizionali (es. ketorolac) [1].

Un articolo pubblicato parecchi anni fa ipotizza un meccanismo d'azione legato alla chelazione dello zinco e all'alterazione dei flussi ionici implicati nella neurotrasmissione [1]. Una recente review sulle alterazioni del gusto causate dai farmaci [2] descrive casi di disgeusia associati all'uso di diversi farmaci (anti-ipertensivi, antimicrobici, antidepressivi, anti-infiammatori steroidei) ma nessun accenno viene fatto sui Fans o sui COX-2 inibitori..

Bibliografia

1. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (3): 482-496
2. Richard L. Doty, Muhammad Shad and Steven Bromley. Drug-Induced Taste Disorder. *Drug Safety* 2008; 31 (3): 199-215

Exenatide e pancreatite

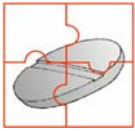
Nel 2007 la FDA ha riportato 30 casi di pancreatite acuta, di cui alcuni fatali, in pazienti trattati con l'antidiabetico exenatide. Recentemente, l'agenzia americana ha comunicato la segnalazione di altri 6 casi di pancreatite emorragica o necrotizzante.

In Italia è stato segnalato solo un caso di pancreatite da exenatide, segnalazione proveniente quest'anno dalla Lombardia e riguardante una donna di 76 anni, andata incontro alla reazione dopo 1 mese di terapia con il farmaco alla dose di 10 mcg/die per diabete di tipo 2. Il medico segnalatore riferisce di aver eseguito l'esame EGDS che ha mostrato la presenza di gastrite cronica e reflusso biliare. La paziente riferiva da 2 giorni prima del ricovero, la comparsa di dolore epigastrico irradiato al dorso e nausea. La sintomatologia è perdurata per 48 ore dopo la dimissione. La paziente assumeva terapia antiaggregante ed antipertensiva per la presenza di cardiopatia ischemica ed in particolare dal 2001 atenololo, acido acetilsalicilico, atorvastatina e dal 2003 metformina, pantoprazolo, ramipril e pregabalin. La reazione si è risolta alla sospensione del farmaco. Il tempo di latenza della reazione avversa risulta sovrapponibile a quello mediano pari a 34 giorni riportato nei casi della FDA.

In base a quanto suggerito dalla FDA, i pazienti in trattamento con exenatide dovrebbero consultare il proprio medico se si dovesse sviluppare un severo dolore addominale persistente che può anche irradiarsi verso la schiena ed essere accompagnato da nausea e vomito. Se si sospetta una pancreatite, bisogna sospendere immediatamente il farmaco.

Bibliografia

1. Kuehn BM. Exenatide risk. *JAMA* 2008; 300: 1403.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

2. Prescrire Rédaction. "exénatide – Byetta. Diabète de type 2: poor quelques patients en surpoids"" Rev Prescrire 2007; 27: 485-489.

Flutamide e tossicità epatica

Nel primo semestre del 2008 è pervenuta alla banca dati del GIF una segnalazione di epatite acuta con ittero, comparsa in una donna in trattamento con flutamide per alopecia. La paziente, di 49 anni, in terapia con il farmaco da 4 mesi, è stata ricoverata e al momento della segnalazione la reazione risultava persistente.

Nella banca dati GIF sono presenti 21 segnalazioni con reazioni epatiche da flutamide, 6 delle quali riferite a donne. In 2 casi la reazione ha avuto un esito fatale, entrambi riguardanti pazienti di sesso maschile.

La flutamide è un antiandrogeno, antagonista del testosterone, indicato da solo o in associazione per il trattamento del cancro della prostata. Tuttavia, il farmaco viene spesso prescritto nella donna per la terapia di acne, irsutismo ed alopecia, in particolare in presenza di sindrome dell'ovaio policistico.

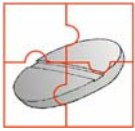
La scheda tecnica della flutamide riporta la possibile comparsa di epatotossicità durante il trattamento e raccomanda la necessità di effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica prima e durante la terapia. La disfunzione epatica in genere si manifesta con un aumento degli enzimi, di solito reversibile con la sospensione del trattamento o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, sono stati segnalati numerosi casi di ittero colestatico e di epatite acuta, alcuni dei quali ad esito fatale.

Dopo l'approvazione della flutamide negli Stati Uniti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatizzato, dal febbraio 1989 al dicembre 1994 sono stati segnalati alla FDA 20 casi di morte per epatotossicità correlata all'uso del farmaco [1].

Sebbene il meccanismo d'insorgenza del danno epatico non sia stato completamente chiarito, si ipotizza un effetto idiosincrasico oppure un coinvolgimento del sistema del citocromo P450 [2,3].

E' nota la possibile insorgenza di danni epatici anche in donne trattate con flutamide per gli effetti antiandrogeni [4,5]. Un recente case report ha descritto la comparsa di grave danno epatico e morte in una donna di 18 anni in trattamento con flutamide per acne ed irsutismo al dosaggio di 375 mg/die per un mese e di 250 mg/die per i 3 mesi successivi. L'epatossicità si è manifestata a distanza di circa 5 mesi dall'inizio della terapia con segni e sintomi progressivamente ingravescenti che hanno reso necessari 2 interventi di trapianto di fegato, entrambi senza successo. La morte è sopravvenuta 2 mesi dopo il ricovero per complicanze emorragiche e setticemiche [5].

I dati di prescrizione in Regione Lombardia riferiti al primo semestre 2008 indicano che le confezioni prescritte a donne rappresentano il 9,2% del totale, quota inferiore a quella rilevata in una precedente analisi lombarda (15%, anno 2002-I semestre 2003) [6] ed in linea con quanto evidenziato in uno studio della Regione Umbria (7%, anno 2002) [7].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate deve essere oggetto di attento monitoraggio, in quanto generalmente in questi casi non sono disponibili dati sufficienti a garantire un ragionevole margine di sicurezza per i pazienti. Anche in considerazione della possibile insorgenza di gravi reazioni epatiche che possono mettere in pericolo la vita del paziente, è opportuno che i medici siano consapevoli del diverso rapporto rischio-beneficio dell'uso della flutamide nel trattamento del carcinoma prostatico rispetto al suo impiego per gli effetti antiandrogeni nelle donne, nonostante questa indicazione sia riportata in letteratura.

Bibliografia

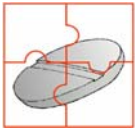
1. Wysowski DK et al. Flutamide hepatotoxicity. J Urol 1996; 155: 209-12.
2. Garcia Cortes M et al. Flutamide-induced hepatotoxicity: report of a case series. Res Esp Enferm Dig Jul 2001; 93: 423-32.
3. Ozono S et al. Caffeine test in predicting flutamide-induced hepatic injury in patients with prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; 5: 128-31.
4. Duques de Amorim MF et al. Flutamide-induced hepatotoxicity during treatment of acne – A case report. An Bras Dermatol 2005; 80: 381-4.
5. Osculati A et al. Fatal liver complications with flutamide. Lancet 2006; 367: 1140-1.
6. Rapporto GIF I semestre 2003.
7. Farmacovigilanza News N° 5-6 gennaio 2004.

Montelukast e disturbi psichiatrici in pediatria

Nella banca dati del GIF sono presenti 20 casi di disturbi psichiatrici correlati alla somministrazione del farmaco antiasma montelukast, di cui 12 (60%) riguardano bambini. Le 12 segnalazioni sono riferite a 4 femmine e 8 maschi di età compresa tra 1 e 13 anni e riguardano i seguenti sintomi: 1) irritabilità; 2) inappetenza, insonnia; 3) irritabilità, aggressività, disturbi dell'umore; 4) perdita della funzione onirica; 5) insonnia; 6) disturbi del sonno, aggressività; 7) agitazione, reazione aggressiva; 8) disturbi della personalità, insonnia, nervosismo; 9) amnesia, disturbi della concentrazione; 10) amnesia, disturbi della concentrazione, incubi; 11) disturbi della concentrazione e dell'apprendimento; 12) sonnolenza.

Nella scheda tecnica del montelukast sono descritti alcuni disturbi psichiatrici tra quelli segnalati, quali alterazione dell'attività onirica, sonnolenza, insonnia, irritabilità, agitazione incluso comportamento aggressivo, irrequietezza e viene sottolineato come con il trattamento prolungato il profilo di sicurezza si mantenga immutato nei pazienti pediatrici ed in quelli adulti.

Nel marzo 2008 la FDA ha comunicato di aver dato avvio alla revisione di sicurezza riguardo al Montelukast che sarà conclusa entro la fine dell'anno [1]. L'Agenzia federale statunitense sta esaminando in particolare la possibile associazione tra l'antagonista del recettore dei leucotrieni ed i cambiamenti comportamentali e dell'umore, tendenze suicide (pensieri e comportamenti



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

suicidari) ed il suicidio, le cui segnalazioni sono emerse nella fase post-marketing.

Da una recente analisi del database svedese di segnalazione spontanea [2], è stato stimato che, tra le 30 classi terapeutiche più utilizzate nei bambini, gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, ed in modo particolare il montelukast, sono i farmaci maggior causa di reazioni avverse in questa popolazione, soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 5 anni. E' stato osservato un numero molto elevato e sproporzionale di reazioni psichiatriche da montelukast. Gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi per confermare o contraddire questo segnale.

Bibliografia

1. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast.htm
2. Brunlöf G, et al. Individual case safety reports (ICSR) in children in commonly used drug groups – signal detection. BMC Clin Pharmacol. 2008; 8:1

Moxifloxacina ed epatite / shock anafilattico

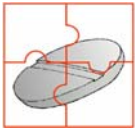
Epatite

Nel corso del 2008 sono pervenute 2 segnalazioni riguardanti reazioni avverse epatiche associate alla moxifloxacina: una segnalazione di epatite e una di epatite colestatica. Nel primo caso la segnalazione di epatite acuta ha riguardato un paziente di 57 anni in trattamento concomitante con moxifloxacina e amoxicillina + acido clavulanico per un broncopolmonite. Il medico segnalatore ha descritto l'andamento della ADR "in miglioramento". Non emergono cause concomitanti. La seconda segnalazione ha riguardato una paziente di 80 anni affetta da broncopolmonite in trattamento con moxifloxacina che ha sviluppato una epatite colestatica con ittero dopo 6 giorni di terapia. La reazione avversa si è risolta completamente. In questo caso, la paziente era in trattamento concomitante con lansoprazolo, tramadolo, furosemide ed enoxaparina. Entrambe le segnalazioni sono da considerare gravi dato che si è avuta ospedalizzazione.

Nella scheda tecnica della specialità medicinale oggetto della segnalazione è riportata l'eventualità di epatite prevalentemente colestatica ma anche di epatite fulminante pericolosa per la vita (Scheda tecnica AVALOX, revisione testo di cui alla determinazione AIFA del novembre 2007^{1,2}).

Nel caso del paziente di 57 anni, si nota come la terapia con moxifloxacina sia stata associata all'amoxicillina + acido clavulanico, a sua volta possibile causa di reazioni avverse epatiche. La reazione avversa è insorta l'8 settembre 2008 e i due trattamenti sono stati effettuati dal 25 luglio al 2 agosto 2008 (moxifloxacina) e dal 21 luglio all'1 agosto 2008 (amoxicillina + acido clavulanico). Quindi, non è da escludere che l'epatite acuta segnalata si sia verificata per una sorta di sinergismo d'azione tra due molecole a carico del fegato.

Nella seconda scheda vengono segnalati diversi farmaci concomitanti ma non è possibile stabilire se la somministrazione sia stata contestuale con uno o più di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

essi. Da sottolineare, che le schede tecniche dei farmaci concomitanti riportate tra le reazioni avverse note la tossicità epatica.

In ogni caso, prima di avviare una politerapia o prima di aggiungere un nuovo medicinale ad una terapia preesistente, si ribadisce la necessità di consultare le schede tecniche dei singoli medicinali per escludere potenziali interazioni tra farmaci, essendo queste ultime sempre più spesso causa di reazioni avverse.

Un terzo caso di epatite acuta, con ittero e citolisi epatica in una donna di 93 anni era stato segnalato lo scorso anno. La moxifloxacina era tra i farmaci sospetti assieme alla levofloxacina e al ceftriaxone

Si fa presente che l'ultima versione della scheda tecnica riporta che "per insufficienza di dati clinici la moxifloxacina è controindicata anche nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child Pugh C) e nei pazienti con incremento delle transaminasi > 5 x il limite superiore di normalità."

Shock anafilattico

L'associazione tra moxifloxacina e shock anafilattico è stata già commentata nei segnali GIF nel 2006 e nel 2005, a cui si rimanda per maggiori dettagli. Nel corso del 2008 sono pervenute 5 segnalazioni di shock anafilattico da moxifloxacina che continua ad essere il fluorochinolone maggiormente connesso a reazioni avverse gravi di questo tipo.

Bibliografia

1 Avalox_RCP_febbraio 2008.

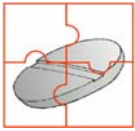
http://www.agenziafarmaco.it./allegati/riassunto_caratteristiche_prodotto_120208.pdf

2 Nota informativa importante. http://www.agenziafarmaco.it./allegati/nota_moxifloxacina_120208.pdf

Paracetamolo e rhabdomiolisi

Nel I semestre del 2008 sono pervenute 2 segnalazioni di rhabdomiolisi comparse in corso di trattamento con paracetamolo.

Il primo caso riguarda un paziente di 46 anni che ha sviluppato la reazione 4 giorni dopo la sospensione della terapia con paracetamolo alla dose di 1 g/die per due giorni e di 4 g/die per i due giorni successivi, assunto insieme ad azitromicina 500 mg/die per malessere generale, febbre e diarrea. Durante il ricovero avvenuto per comparsa di astenia, dispnea e mialgia ingravescenti, è stato riscontrato un aumento dei livelli di CPK (6902 U/L), CK-MB (111,5 ng/ml), mioglobina (6074 ng/ml) con mioglobinuria, LDH (570 U/L), transaminasi e leucociti (14500/mm³). Un ecocardiogramma ha inoltre evidenziato la presenza di versamento pericardico sinistro di 1 cm. La terapia specifica intrapresa ha riguardato idratazione, alcalinizzazione e trattamento antibiotico. Il paziente è stato dimesso dopo 8 giorni con risoluzione della sintomatologia e normalizzazione degli esami ematochimici.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Il secondo caso ha comportato l'ospedalizzazione di una donna di 42 anni in terapia con paracetamolo da 3 giorni (500 mg/die per due giorni e 2 g/die il giorno successivo) per febbre. Sono stati riscontrati valori elevati di CPK (10787 U/L), LDH (1224 U/L), mioglobina (10416 ng/ml), AST (243 U/L) e la comparsa di acidosi metabolica. La paziente ha riferito un pregresso episodio di mialgia conseguente all'assunzione di paracetamolo. E' stata intrapresa terapia specifica per il riequilibrio idroelettrolitico e la correzione dell'acidosi metabolica ed è stata eseguita una fasciotomia decompressiva agli arti inferiori. Al momento della segnalazione la reazione risultava persistente.

Nella banca dati del GIF è presente un'altra segnalazione di rhabdmiolisi ad esito fatale comparsa in un bambino di 3 anni dopo assunzione di paracetamolo (250 mg per via rettale) e cefaclor, oggetto di un precedente approfondimento [1].

La rhabdmiolisi non è riportata nella scheda tecnica di paracetamolo ed in letteratura sono limitati i dati relativi alla comparsa di questo evento in seguito all'assunzione del farmaco a dosi terapeutiche [2,3].

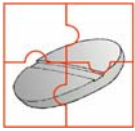
Si segnala in particolare un caso di rhabdmiolisi da ipersensibilità al paracetamolo in un paziente di 17 anni che aveva assunto il farmaco per via orale a dosi terapeutiche (400 mg) e che aveva manifestato in precedenza episodi di allergia ad antibiotici e paracetamolo [2]. Non era stato possibile definire, 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 [4-7].

La letteratura riporta la comparsa di rhabdmiolisi con dosi tossiche di paracetamolo assunto anche a scopo suicida [8-11] ed è stato ipotizzato un possibile effetto tossico diretto del farmaco o di suoi metaboliti [11].

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 ed autoimmunitarie, farmaci e tossine [12-16].

Bibliografia

1. Rapporto GIF anno 2006.
2. Moneret-Vautrin DA et al. Acetaminophen-induced rhabdomyolysis. *Allergy*. 1999; 54: 1114-23.
3. Kim HJ et al. A case rhabdomyolysis by rare causes: after consumption of common doses of acetaminophen and sauna. *Korean J Nephrol* 2000; 19: 153-7.
4. Boussetta K et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy*. 2005; 60: 1174.
5. 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



GIF

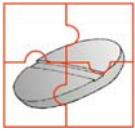
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

6. Daghfous R et al. Allergic reactions to paracetamol. *Therapie*. 2005; 60: 523-6.
7. deParamo BJ et al. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 85: 508-11.
8. Nelson H et al. Rhabdomyolysis and necrotic bowel after acetaminophen and ibuprofen overdose. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 608-12.
9. 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.
10. 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.
11. Yang CC et al. Pancytopenia, hyperglycemia, shock, coma, rhabdomyolysis, and pancreatitis associated with acetaminophen poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2001; 43: 344-8.
12. Huerta-Aladín AL et al. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care*. 2005; 9: 158-69.
13. Mannix R et al. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006; 118: 2119-25.
14. Watemberg N et al. Acute pediatric rhabdomyolysis. *J Child Neurol*. 2000; 15: 222-7.
15. Hue V et al. Acute rhabdomyolysis in the child. *Arch Pediatr*. 1998; 5: 887-95.
16. Mazokopakis EE. Unusual causes of rhabdomyolysis. *Royal Australasian College of Physicians* 2008; 364-7.

Paroxetina ed ematuria

Nel corso del 2008 è pervenuta al GIF una segnalazione di ematuria da paroxetina (due nel totale della banca dati). Si tratta di un caso non grave, manifestatosi in una ragazza di 28 anni dopo 6 giorni di terapia con paroxetina 20 mg die, utilizzata (secondo quanto segnalato) per il trattamento dell'insonnia. L'ematuria non è una reazione avversa nota per la paroxetina. Le patologie renali e urinarie riportate in scheda tecnica prevedono ritenzione ed incontinenza urinarie. Sia la banca dati Micromedex (accesso il 27 ottobre 2008) sia la letteratura internazionale non riportano casi di ematuria da paroxetina. Una recente meta-analisi apparsa su *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [1], che ha valutato il profilo di sicurezza della paroxetina sulla base dei dati degli studi clinici pre-registrativi, senza individuare particolari reazioni avverse a carico del tratto urinario.

In considerazione delle pochissime segnalazioni disponibili e in assenza di ulteriori evidenze a sostegno di questa associazione, non risulta possibile stabilire un nesso di causalità tra paroxetina e ematuria. Da considerare inoltre altre cause possibili di ematuria, come infezioni urinarie, la calcolosi delle vie renali, glomerulonefriti ecc. Si continueranno a monitorare le segnalazione di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ADR da paroxetina al fine di intercettare eventuali nuovi casi e quindi per poter avere dati più ampi per la generazione di un segnale.

Bibliografia

1 Aursnes I, Gjertsen MK. Common adverse events associated with an SSRI: meta-analysis of early paroxetine data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jul;17(7):707-13.

Pregabalin e paroniria

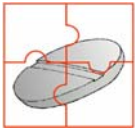
Nei primi sei mesi del 2008 è stato segnalato al GIF un caso di paroniria che si è presentato, insieme a vertigini, confusione ed allucinazioni visive, in una donna di 41 anni dopo 2 giorni di somministrazione di pregabalin 150mg/die per una forma di dolore neuropatico. La banca dati nazionale contiene attualmente un secondo caso di incubi osservato in una donna di 88 anni dopo primo giorno di trattamento alla dose di 300mg/die.

Pregabalin è un analogo strutturale dell'acido γ -ammino butirrico (GABA) commercializzato in Europa e negli Stati Uniti nel 2004, prima per il trattamento delle crisi epilettiche parziali e, successivamente, del dolore neuropatico e del disturbo d'ansia generalizzata. E' caratterizzato da una struttura chimica ed un'attività farmacologica molto simile al gabapentin, in quanto si lega anch'esso alla subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti del Sistema Nervoso Centrale (SNC), stabilizzando il potenziale di membrana e riducendo la liberazione di neurotrasmettitori come il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P, senza agire sui recettori GABAa e GABAb [1].

Sebbene alterazioni dell'attività onirica si manifestino spesso spontaneamente, numerose classi di farmaci sono state correlate in letteratura all'insorgenza di incubi [2]. Dal 1972 al Febbraio 2000 l'ADRAC (Adverse Drug Reaction Advisory Committee) australiano ha ricevuto 891 segnalazioni di incubi di sospetta eziologia iatrogena, principalmente associati ad inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), benzodiazepine e β -bloccanti [3].

La paroniria (definita come sogni alterati) è riportata sulla scheda tecnica di pregabalin come reazione avversa non comune ($> 1/1.000$, $<1/100$) [4] e si inserisce, secondo quanto riportato durante gli studi clinici preregistrativi, in un complesso quadro di alterazioni a carico del SNC che caratterizzano il profilo di tollerabilità del farmaco, tra cui prevalgono sonnolenza, confusione ed atassia [5]. In un recente studio clinico effettuato su 55 pazienti per valutare efficacia e sicurezza di pregabalin a dosaggi variabili nel trattamento di varie forme di dolore neuropatico refrattario ad altre terapie, il trattamento è stato interrotto in tre pazienti che hanno lamentato sonnolenza, confusione ed incubi [6].

L'associazione tra paroniria e pregabalin è documentata anche dai dati di sorveglianza post-marketing presenti nel database del Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Regno Unito, in cui risultano, al 24/08/2008, 10 casi di incubi e 5 di sogni anormali [7].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tra i vari meccanismi proposti, è stata ipotizzata una correlazione tra paroniria e riduzione farmacologica del sonno REM [8]. In studio in doppio cieco portato a termine su volontari sani pregabalin ha dimostrato di accorciare la durata totale del sonno REM rispetto al placebo in misura paragonabile ad alprazolam [9].

Bibliografia

- 1) Fink K, Dooley DJ, Meder WP et al. Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42:229-236.
- 2) Pagel JF, Helfter P. Drug induced nightmares--an etiology based review. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(1):59-67.
- 3) Drug induced nightmares. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 2000; 19:2.
- 4) Prod Info LYRICA(R) oral capsules, 2007.
- 5) Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure.* 2008;17(5):405-21.
- 6) Freynhagen R, Grond S, Schüpfer G et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):1989-96.
- 7) http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/Druganalysisprints/DAP_1222679872031.pdf.
- 8) Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 93-8.
- 9) Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep.* 2005;28(2):187-93.

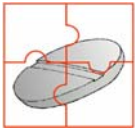
Rituximab e leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Uno dei primi anticorpi monoclonali ad essere utilizzato in terapia per i linfomi è stato il rituximab; l'autorizzazione all'immissione in commercio fu data dalla FDA nel 1997 per il trattamento dei linfomi Hodgking e non-Hodgking.

In Italia è commercializzato dal 1998. Si tratta di una IgG monoclonale umana-murina (frammento Fc umano) che si lega alle molecole di CD20 sui linfociti B normali e neoplastici ed il suo uso è approvato per la terapia dei pazienti affetti da forme recidivanti o refrattarie ai linfoma non Hodgking a cellule follicolari.

Il meccanismo d'azione comprende la lisi mediata dal complemento, citotossicità anticorpo dipendente ed induzione ad apoptosi nelle cellule linfomatose.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, dall'inglese Progressive multifocal leukoencephalopathy), è una malattia virale rara e per lo più fatale caratterizzata da un danno progressivo o da un processo di infiammazione



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

della sostanza bianca cerebrale in posizioni multiple. La malattia insorge quasi esclusivamente nei pazienti che soffrono di grave immunodeficienza, come ad esempio in pazienti trapiantati in trattamento con immunosoppressori o pazienti affetti da AIDS.

In Italia sono stati segnalati dal 2001 ad oggi tre casi di PML: uno risalente al 2002 e proveniente dalla Lombardia (pubblicato sulla rivista Blood) e due nel primo semestre del 2008, uno dalla Toscana ed uno dalla Veneto (ad esito fatale).

Nella banca dati dell' OMS sono riportati 47 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Anche l'AIFA nell'Aprile del 2007 ha inviato una nota informativa per segnalare i casi di PML dopo il trattamento con rituximab.

Tadalafil e ipertensione

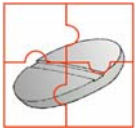
Nella banca dati GIF sono stati segnalati 3 casi di ipertensione da tadalafil (2 nel corso del 2008). Le 3 segnalazioni, provenienti da Lombardia e Campania, sono riferite a 3 uomini di età compresa tra 52 e 64 anni e descrivono, rispettivamente, i seguenti sintomi: 1) ipertensione, dispnea, diarrea, vomito, broncospasmo; 2) ipertensione, dispnea, emicrania, parestesia, tremori, vertigini; 3) ipertensione. Nella Rete Nazionale sono presenti anche 4 schede di ipertensione associata a sildenafil. Sebbene da svariati studi non siano state registrate variazioni significative di pressione arteriosa, ritmo cardiaco o ECG in seguito all'uso del tadalafil, l'analisi di uno studio di fase 3 controllato vs placebo aveva mostrato una maggiore incidenza di ipertensione nel gruppo dei trattati (1%). L'evento è descritto nel RCP, ma la relazione causale non è stata ancora chiarita, anche alla luce del fatto che gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 sono per lo più associati ad ipotensione.

Bibliografia

- 1 Porst H: IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. Int J Impot Res 2002; 14: S57-S64.
- 2 K Hatzimouratidis, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors: The Day After. European Urology 51 (2007) 75-89.

Tetramido e ipersensibilità

Il tetramido è un colloide artificiale per la sostituzione di volume plasmatico, utilizzato per via endovenosa nel trattamento e nella profilassi dell'ipovolemia e dello shock [1]. Rientra quindi nella categoria dei "plasma expanders", macromolecole metabolizzate lentamente, che, grazie ad un meccanismo oncotico, mantengono il volume plasmatico circolante in caso di shock ipovolemico da ustione e/o sepsi. Questi farmaci sono anche usati in emergenza per curare l'emorragia e sostenere le funzioni vitali, in attesa di avere a disposizione del sangue [2].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nel I semestre 2008 sono pervenute alla banca dati del GIF tre segnalazioni di reazioni avverse associate alla somministrazione di tetramido, effettuate dallo stesso medico e riferite al medesimo lotto del farmaco. In tutti i casi il quadro clinico era riconducibile a manifestazioni di ipersensibilità: brivido, cefalea, febbre (in una donna di 25 anni); brivido e parestesia agli arti superiori (in una donna di 62 anni); brivido, ipotensione, parestesia alle mani (in un uomo di 61 anni). Le reazioni si sono verificate dopo 5 minuti dall'infusione del farmaco, utilizzato in corso di plasmaferesi terapeutica, e si sono risolte dopo somministrazione di calcio gluconato (in due pazienti) e di betametasona per via endovenosa (in un paziente). Farmaci concomitanti erano riportati in due casi (prednisone 5 mg/die per os; furosemide per os).

La scheda tecnica del tetramido riporta la possibile, ma rara, insorgenza di reazioni anafilattiche di intensità variabile, sebbene le reazioni avverse più frequenti siano quelle direttamente correlate agli effetti terapeutici del farmaco, come una emodiluizione determinata dall'espansione della volemia senza concomitante somministrazione di componenti del sangue. Si può anche verificare una diluizione dei fattori della coagulazione.

E' noto che alcuni "plasma expanders" stimolano la secrezione di istamina direttamente dai mastociti anche senza una preventiva sensibilizzazione, fenomeno può essere responsabile di reazioni anafilattiche inaspettate [3].

Data la gravità delle reazioni anafilattiche che possono insorgere in seguito alla somministrazione di tetramido, è raccomandabile tenere sotto stretto controllo medico il paziente in trattamento. Nel caso in cui si verifichi una reazione anafilattica, è necessario interrompere immediatamente l'infusione e provvedere ad un trattamento di emergenza volto a sostenere le funzioni vitali. Non esistono test per prevedere l'insorgenza delle reazioni anafilattiche né la gravità e l'esito delle stesse.

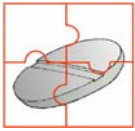
Bibliografia

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. AIFA. Guida all'uso dei farmaci; 4; 2007.
3. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. X edizione..

Vareniclina ed emospermia

La vareniclina è un agonista parziale del recettore $\alpha 4\beta 2$ nicotinic, approvato per la cessazione dell'abitudine al fumo. In Italia è stato segnalato nel 2008 il caso di un uomo di 38 anni che, dopo 2 giorni di terapia con vareniclina, ha sviluppato emospermia. Il paziente non aveva altre cause predisponenti all'evento, che si è risolto entro 48 ore dalla sospensione del farmaco. Nel database non sono stati individuati casi di prostatite e uretriti, possibili cause di emospermia, da vareniclina.

Nel RCP della vareniclina, le alterazioni spermatiche vengono citate tra le reazioni avverse, ma la loro correlazione con il farmaco non è stata chiarita. Da una ricerca in letteratura, non sono stati indicati casi di emospermia con



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

vareniclina, sebbene le anomalie spermatiche siano state rilevate in pazienti che assumevano nicotina.