

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Data di pubblicazione di questo rapporto: Maggio 2007

Resoconto semestrale sulla segnalazione spontanea

Anno 2006

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

L'analisi dei segnali 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.

Il box sottostante mostra le caratteristiche attuali della banca dati GIF:

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: 45.673

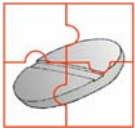
Numero di segnalazioni compilate nel 2006: 5.073

Ricordiamo come negli anni scorso che le segnalazioni del GIF sono le stesse raccolte nel database nazionale di farmacovigilanza.

La riforma del sistema italiano di farmacovigilanza

Prima di commentare i dati relativi al 2006 dobbiamo segnalare le grosse novità che sono avvenute nel corso di quest'anno nel sistema italiano di farmacovigilanza. Queste novità hanno coinvolto i componenti del GIF e avranno evidentemente, come anticipato nel corso del primo semestre, una ricaduta sulle attività future del gruppo.

La struttura del sistema italiano di farmacovigilanza si è sempre basata sui Responsabili locali delle ASL/Aziende Ospedaliere/IRCSS. E' a loro infatti che i segnalatori hanno sempre inviato le schede compilate. Il sistema si è "evoluto" alla fine del 2001 con l'istituzione della Rete Nazionale Telematica e la creazione del database nazionale della segnalazione spontanea. I responsabili locali di farmacovigilanza hanno quindi sempre avuto un doppio ruolo. Da una parte devono avere frequenti contatti con medici, farmacisti e altri operatori sanitari, per stimolare la segnalazione di reazioni avverse, fornendo anche una



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

adeguata informazione di ritorno. Dall'altra devono inserire le segnalazioni ricevute nel database nazionale utilizzando la rete telematica.

Un sistema così frammentato non compare in un nessun altro Paese. I vantaggi di un sistema così capillarmente diffuso sul territorio (sono oltre 400 i Responsabili locali in tutta Italia) sono evidenti, soprattutto per quanto riguarda il contatto con i potenziali segnalatori. Sono però altrettanto evidenti i limiti, legati alla gestione e all'inserimento in rete della scheda.

E' molto difficile e certamente economicamente non produttivo "formare" adeguatamente un numero così alto di operatori sull'utilizzo del programma di inserimento e sulla conoscenza delle complesse terminologie utilizzate per la codifica dei dati presenti nella scheda (direttamente proporzionale all'esperienza acquisita). Questo tipo di problemi hanno una inevitabile ricaduta sulla qualità del dato presente nel database, complicando l'analisi e la ricerca dei segnali in farmacovigilanza.

Per migliorare l'efficienza del sistema è stato quindi deciso dall'AIFA di sfruttare l'opportunità della presenza dei Centri Regionali di farmacovigilanza, già attivi da tempo in alcune regioni italiane.

La normativa attuale prevede (legge del maggio 2003) che le Regioni si possano avvalere per le loro attività anche di appositi Centri di Riferimento Regionali per la Farmacovigilanza, con funzioni principalmente di supporto e di consulenza scientifica alle attività delle ASL. I Centri regionali non avevano però alcun ruolo all'interno della rete nazionale. Alla fine del 2006 l'AIFA, dopo una serie di incontri con le Regioni, ha deciso di inserire i Centri Regionali nella Rete nazionale con questi compiti:

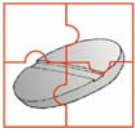
- Verifica della codifica e della qualità dei dati inseriti con valutazione del nesso di causalità farmaco/reazione
- Supporto ai responsabili locali di farmacovigilanza per codifica dei dati ed informazione di ritorno ai segnalatori
- Inserimenti su richiesta in caso di difficoltà dei responsabili locali di farmacovigilanza
- Partecipazione attiva all'analisi periodica dei segnali

Dal momento che sono le Regioni stesse a decidere la loro istituzione, nelle Regioni in cui non siano presenti Centri Regionali di Farmacovigilanza sarà l'AIFA stessa a farsi carico delle suddette attività.

Questa importante riforma interviene solo nella parte relativa alla gestione e inserimento della scheda di segnalazione; per questo motivo nulla cambierà per il segnalatore che avrà sempre come unico riferimento il Responsabile locale di farmacovigilanza delle ASL/Aziende ospedaliere.

La riforma del sistema e il GIF

A seguito della legge del 2003 tutti i gruppi di lavoro che nelle diverse regioni hanno formato il GIF sono diventati Centri Regionali di Farmacovigilanza. Ora, se attivati dalle rispettive Regioni, lavoreranno sui dati della rete nazionale contribuendo attivamente all'analisi dei dati della segnalazione spontanea. Ricordiamo che il GIF era stato costituito nel 1995 proprio con questo scopo.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La riforma è senz'altro positiva e porterà certamente ad una migliore analisi del dato, ma probabilmente anche ad un maggiore tasso di segnalazione. I responsabili locali potranno infatti concentrare i loro sforzi su questo aspetto che rimane componente fondamentale del sistema. Anche la migliore analisi di questo mondo infatti non può prescindere da un numero adeguato di segnalazioni.

La segnalazione spontanea in Italia

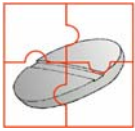
La tabella sottostante mostra il tasso di segnalazione del 2006 nelle regioni del GIF e in tutta l'Italia. I dati sono calcolati sulla Rete Nazionale sulla base della data di insorgenza della reazione. In tabella viene riportato anche il totale relativo all'area GIF e quello relativo all'intero territorio nazionale.

Tabella 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) nelle regioni del GIF nel 2006 e variazioni rispetto all'anno precedente.

	Tasso 2006	% vaccini	Diff. 2006-2005		
			totale	farmaci	vaccini
Campania	30,4	37%	+21%	+34%	+5%
Emilia Romagna	157,8	43%	0%	+3%	-5%
Friuli Venezia Giulia	102,9	39%	-35%	-26%	-45%
Lombardia	194,7	19%	+37%	+54%	-8%
Prov. Autonoma Trento	180,9	28%	-13%	-13%	-11%
Sicilia	88,2	29%	-16%	-9%	-31%
Toscana	236,5	15%	+110%	+120%	+65%
Veneto	181,5	32%	-10%	+2%	-28%
Totale GIF	146,1	35%	+16%	+32%	-16%
Resto d'Italia	53,9	33%	-19%	-18%	-21%

Il dato più importante da commentare è che per la prima volta dal 2001 è in aumento il numero di segnalazioni relative ai farmaci (vaccini esclusi). L'aumento del 32% nelle regioni del GIF è dovuto in gran parte alla Lombardia e alla Toscana. In quest'ultima regione le segnalazioni sono più che raddoppiate rispetto all'anno precedente arrivando al secondo posto come numero assoluto dietro la Lombardia. Anche il piccolo aumento osservato in Veneto e in Emilia Romagna è importante dal momento che viene dopo il calo osservato negli anni precedenti.

La variabilità regionale resta comunque molto alta: il tasso di segnalazione varia dalle 30 schede per milione di abitanti della Campania alle 236 della Toscana. Solo questo numero si avvicina alle 250 segnalazioni per milione di abitanti, valore considerato accettabile a livello internazionale per avere un sistema efficiente. Il valore medio del GIF di 146,1 è quindi da considerare ancora insufficiente.



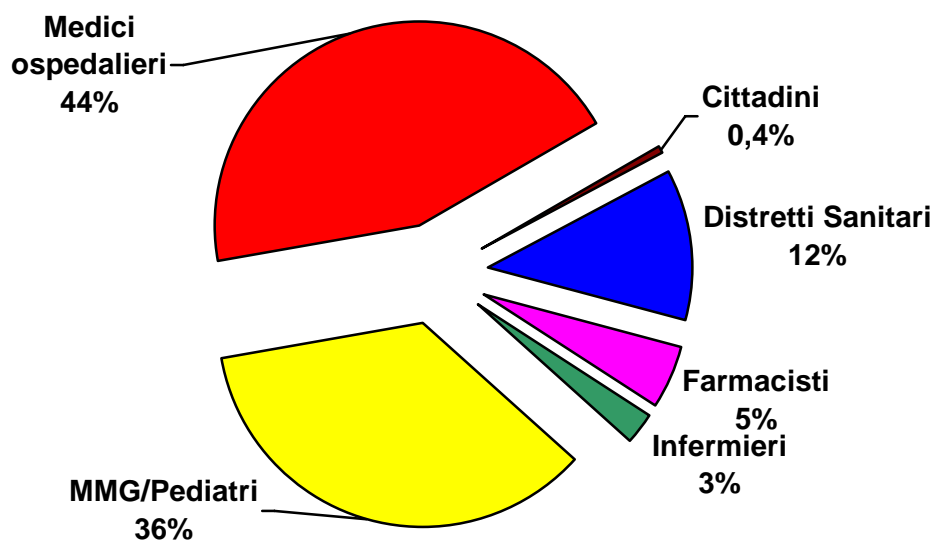
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

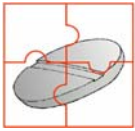
Per quanto riguarda i vaccini la situazione generale sembra aver esaurito l'impulso dato dalla legge del 2003, dall'unificazione della scheda di segnalazione e dal cambiamento del flusso delle schede.

I dati mostrano inoltre che per poter avere un tasso di segnalazione adeguato è fondamentale un continuo impegno di formazione e di stimolo sui segnalatori. Ciò appare evidente se si confrontano il numero delle segnalazioni nelle regioni del GIF, dove sono attivi i Centri Regionali rispetto al resto d'Italia. Ma anche dall'interno del GIF vengono dati in tal senso: in Friuli Venezia Giulia, dove negli ultimi anni per problemi di carenza di personale il Centro Regionale ha avuto seri problemi, il tasso di segnalazione continua a calare passando dalle 282 segnalazioni per milione di abitanti alle 103 del 2006. La Sicilia si ferma dopo gli aumenti degli anni precedenti, ma ad un valore ancora troppo basso, mentre in Campania l'aumento riscontrato non deve far dimenticare le difficoltà passate testimoniate dal basso tasso di segnalazione.

La figura sottostante mostra la provenienza delle segnalazioni nelle regioni del GIF.



Da un punto di vista generale va rilevato che la maggioranza delle schede provengono da medici, suddivisi a metà tra medici ospedalieri e del territorio. La buona notizia dell'anno appena trascorso è il forte aumento delle segnalazioni dei farmacisti e degli infermieri. I primi sono passati dalle 89 segnalazioni del 2005 alle 242 del 2006 mentre i secondi passano dalle 18 segnalazioni del 2005 alle 142 del 2006. Abbiamo più volte ribadito negli anni passati l'importanza di coinvolgere queste figure professionali nel sistema e speriamo che questo dato sia il punto di partenza di un ulteriore incremento nel futuro. Va segnalato comunque che l'aumento degli infermieri è dovuto in gran parte alla Lombardia mentre quello dei farmacisti alla Toscana, legato in



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

entrambi i casi al forte impegno di singoli segnalatori. E' sperabile che questi fungano da esempio per i colleghi.

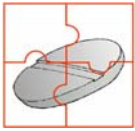
La tabella elenca i principi attivi più segnalati (più di 30 segnalazioni) nel 2006 con la percentuale di segnalazioni gravi e le variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale) rispetto all'anno scorso.

Principio attivo	N. segn.	% gravi	Delta 2006-05 *
amoxicillina + acido clavulanico	144	49%	+11%
levofloxacina	95	57%	0%
acido acetilsalicilico	92	76%	+44%
amoxicillina	89	51%	+18%
iomeprolo	86	40%	+29%
nimesulide	83	72%	+16%
ticlopidina	75	79%	+3%
ceftriaxone	71	72%	-25%
pregabalin	59	12%	+67%
ketoprofene	54	63%	+7%
acido zoledronico	53	72%	-65%
paclitaxel	51	51%	+22%
oxaliplatino	48	69%	+32%
claritromicina	46	50%	-9%
moxifloxacina	46	78%	+16%
paracetamolo	45	60%	-9%
diclofenac	43	65%	+14%
lansoprazolo	40	35%	+81%
tramadolo	38	37%	+10%
amiodarone	37	76%	+20%
ciprofloxacina	36	50%	-15%
simvastatina	36	44%	+22%
rosuvastatina	36	22%	-110%
warfarin	35	83%	+75%
etanercept	34	56%	+22%
ibuprofene	33	61%	+28%
atorvastatina	31	48%	-43%

* variazioni in percentuale del reporting rate (numero di segnalazioni rispetto al totale annuale).

Ai primi posti troviamo come sempre farmaci di largo consumo. Le differenze maggiori rispetto all'anno precedente sono spesso legate ad un aumento dell'utilizzo del farmaco. Esempi in tal senso sono il pregabalin e il lansoprazolo (secondo il rapporto Osmed di gennaio-settembre 2006 il primo è passato da una spesa di mezzo milione di euro del 2005 ai 52 milioni del 2006, il secondo ha avuto un aumento nel 2006 delle DDD del 61,7%).

I cali più consistenti sono della rosuvastatina e dell'acido zoledronico.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

I segnali del 2006

Il database del GIF viene analizzato ogni 6 mesi alla ricerca di possibili "segnali". 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.

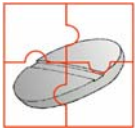
Di seguito vengono elencati i segnali evidenziati nel 2006: quelli relativi al primo semestre sono commentati nel relativo rapporto:

I semestre

- Adalimumab e patologie polmonari
- Aripiprazolo e suicidio
- Amoxicillina (e altre penicilline) e anomalie della visione
- Atorvastatina e epatite colestatica
- 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 atriale
- Paracetamolo e rhabdomiolisi
- Tamsulosina e iride a bandiera
- Telitromicina e epatite

II semestre

- Acido ranelico (ranelato di stronzio) e insonnia
- Ceftriaxone e vasculite
- Contraccettivi orali ed adenoma epatico
- Glitazoni e miopatia
- Ibuprofene e CID (coagulazione intravascolare disseminata)
- Infliximab e reazioni avverse cardiache
- Inibitori di pompa (omeprazolo, lansoprazolo) e reazioni anafilattiche
- Levofloxacina (e altri fluorochinoloni) e disturbi visivi
- Moxifloxacina (e altri fluorochinoloni) e shock anafilattico
- Nimesulide e balanopostite
- Oxcarbazepina e diminuzione del T4
- Prulifloxacina e rottura del tendine
- Rabeprazolo e reazioni psichiatriche
- Sartani e impotenza
- Ticlopidina e reazioni epatiche
- Tiocolchicoside e shock anafilattico



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Acido ranelico (ranelato di stronzio) e insonnia

Il ranelato di stronzio è utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale ed esplica la sua azione aumentando la formazione dell'osso, la replicazione dei precursori degli osteoblasti e la sintesi del collagene, e diminuendo il riassorbimento dell'osso attraverso la riduzione della differenziazione degli osteoclasti e della loro attività di riassorbimento.

Sono pervenute al GIF nel 2006 due segnalazioni di insonnia associata a trattamento con ranelato di stronzio. La tabella sottostante elenca la tipologia di reazione avversa, le caratteristiche dei pazienti, il tempo di latenza e l'esito della reazione.

Caratteristiche delle segnalazioni di insonnia associata a trattamento con ranelato di stronzio presenti nel database GIF

Caso	Reazioni	Età	Sesso	Latenza	Farmaci concomitanti	Esito
1	Insonnia	59	F	15 giorni	levotiroxina, olmesartan medoxomil	Nessuna variazione
2	Insonnia, cefalea, inappetenza, depressione, alterazione del carattere, nausea, indebolimento dei capelli	84	F	2 giorni	digossina, furosemide, ramipril, glimepiride, metformina, allopurinolo	Guarigione

Nel primo caso il farmaco non viene sospeso, mentre nel secondo il dechallenge è positivo, cioè si è avuto un miglioramento alla sospensione del trattamento

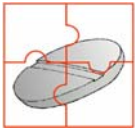
L'insonnia non è riportata tra gli effetti indesiderati nella scheda tecnica delle specialità medicinali contenenti ranelato di stronzio, pertanto è da considerarsi inattesa. In letteratura non sono descritti casi specifici di disturbi del sonno associati a trattamento con ranelato di stronzio.

Gli effetti più frequentemente riscontrati, alla dose di 2 g/die, sono disturbi gastrointestinali (diarrea e nausea) e del sistema vascolare (tromboembolismo, embolia polmonare). Tra quelli a carico del sistema nervoso centrale vengono riportati cefalea, convulsioni e perdita di memoria.[1, 2]

Bibliografia

[1] Reginster JY et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 90, 2816, 2005

[2] O'Donnel S et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev Jul 19;3:CD005326, 2006



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Ceftriaxone e vasculite

Nel database del GIF sono presenti 5 segnalazioni di sospetta vasculite comparsa durante l'uso di ceftriaxone per il trattamento di patologie infettive (4 pervenute nel 2006).

In 3 casi il farmaco era stato assunto per via intramuscolare alla dose di 1 g/die per un periodo compreso tra 4 e 9 giorni. In un altro paziente la dose iniziale di 1 g per via intramuscolare era stata successivamente aumentata a 2 g per un trattamento complessivo di 6 giorni. Nell'ultimo caso, relativo ad un'infezione delle vie urinarie, il farmaco era stato somministrato per via endovenosa alla dose di 2 g/die per 9 giorni.

In 4 pazienti la reazione si è risolta o è migliorata alla sospensione del trattamento, mentre per 1 paziente l'esito non è disponibile.

Il riassunto delle caratteristiche del farmaco riporta la possibile comparsa di reazioni da ipersensibilità durante il trattamento. In letteratura, tali reazioni sono state descritte nel 2,7% dei pazienti in terapia con ceftriaxone per via parenterale, sotto forma di rash cutaneo, prurito, febbre, brividi o malattia da siero¹.

E' noto che la vasculite da ipersensibilità può correlarsi all'uso di farmaci, associarsi a diverse patologie come le infezioni virali e batteriche (ad esempio, epatite B e C, HIV, endocarditi) oppure si può manifestare in forma idiopatica.

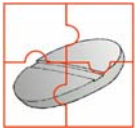
La vasculite indotta da farmaci di solito si presenta con prevalente interessamento cutaneo, sotto forma di petecchie o porpora palpabile, generalizzata o localizzata alle estremità inferiori o ad altre aree del corpo; si possono anche osservare lesioni orticarioidi, ulcere e vescicole emorragiche. Oltre alle manifestazioni cutanee, possono comparire febbre, senso di malessere e poliartralgie².

La vasculite da ipersensibilità in passato era indotta prevalentemente dalla somministrazione di sieri eterologhi, da cui è derivato il termine di 'malattia da siero'. Attualmente si ritiene che i farmaci implicati nell'insorgenza di vasculite agiscano come apteni stimolando una reazione immunitaria antigene-anticorpo. Numerosi farmaci possono causare vasculite da ipersensibilità e tra questi, in particolare, penicilline, cefalosporine, sulfonamidi, fenitoina ed allopurinolo^{3,4}. Nella maggior parte dei casi i sintomi insorgono da 7 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, tempo necessario per la produzione di sufficienti livelli anticorpali; il periodo di latenza può essere inferiore (2-7 giorni) nelle esposizioni secondarie o maggiore (2 settimane o più) con farmaci a lunga durata d'azione⁵.

Le 5 segnalazioni presenti nel database del GIF riportano una latenza compatibile con quella indicata in letteratura (da 5 a 9 giorni). Da segnalare inoltre che tra i farmaci sospetti sono stati riportati in 2 casi anche allopurinolo e cotrimossazolo, per i quali è nota l'associazione con vasculite da ipersensibilità.

Bibliografia

1. Micromedex, Vol 132, 2007.
2. Harrison. *Principi di medicina interna*. 15 Edizione. Milano, 2002.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

3. Calabrese LH, Duna GF. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 34.
4. Martinez-Taboada VM et al. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997; 102: 186.
5. UpToDate 2007

Contraccettivi orali ed adenoma epatico

Nella banca dati del GIF sono presenti 2 casi di adenoma epatico ed uno di iperplasia nodulare focale epatica (pervenuto nel 2006) correlati ad uso di contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo, in associazione, rispettivamente a desogestrel, gestodene e drospirenone. La possibilità di insorgenza di tale evento è descritta nella scheda tecnica di questi farmaci.

E' infatti noto che l'uso di contraccettivi orali combinati risulta, seppur raramente, associato a tumori epatici, sia benigni (adenomi epatici ed iperplasia nodulare focale) (1) che maligni (carcinoma epatocellulare) (1-2).

Studi antecedenti relativi all'adenoma epatico evidenziavano un aumento del rischio in base alla durata d'impiego dei contraccettivi; tale rischio sembrava essere più elevato nelle donne che hanno utilizzato preparazioni con elevato contenuto estrogenico. Un altro fattore di rischio che sembra incidere sull'insorgenza dell'adenoma è costituito dal fumo.

I dati relativi alle formulazioni progestiniche sono invece limitati.

Da alcuni case-reports (3) risulta che l'adenoma regrediva subito dopo la sospensione dei contraccettivi.

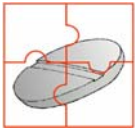
Per quanto riguarda l'iperplasia nodulare focale, è stato effettuato uno studio caso-controllo che evidenzia un aumento del rischio della sua insorgenza dopo 10 anni o più di terapia contraccettiva (4). Altri studi escludono invece un contributo dei contraccettivi all'insorgenza di tale patologia (5).

I carcinomi epatocellulari sono stati associati al virus dell'epatite B e sono più frequenti nei paesi dove l'epatite B è endemica. Nei paesi in cui la prevalenza dell'epatite B risultava inferiore, è stata però individuata una correlazione, seppur rara, con l'uso a lungo termine dei contraccettivi (6).

Sebbene l'adenoma epatico sia una reazione notoriamente associata ai contraccettivi, le segnalazioni riportate sono comunque interessanti poiché offrono la possibilità di chiarire meglio il profilo di rischio delle nuove associazioni contraccettive a minor contenuto estrogenico.

Bibliografia

1. WHO. Oral contraceptives and neoplasia: report of a WHO scientific group. WHO Tech Rep Ser 817 1992.
2. La Vecchia C, et al. Oral contraceptives and cancer: a review of the evidence. *Drug Safety* 1996; 14: 260-72.
3. Aseni P, et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 234-6.
4. Heinemann LAJ, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German benign liver tumor case--control study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3: 194-200.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

5. Mathieu D, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 560-4.
6. La Vecchia C, et al. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Safety* 2001; 24: 741-54.

Glitazoni e miopatia

I glitazoni sono una classe, relativamente nuova, di farmaci ipoglicemizzanti orali strutturalmente non correlati agli antidiabetici classici (biguanidi e sulfaniluree); i glitazoni agiscono con un diverso meccanismo d'azione diminuendo, nel diabete mellito di tipo 2, l'insulinoresistenza a livello del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico oltre che a livello epatico. Il capostipite di questa categoria farmacologica è il troglitazone, ritirato volontariamente dalla ditta produttrice in Inghilterra dopo soli due mesi dalla commercializzazione (1997), a causa della sua grave epatotossicità. In Italia, dal 2001, sono disponibili per l'uso clinico due glitazoni: rosiglitazone (da solo o in combinazione con metformina) e pioglitazone.

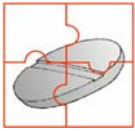
Questi ultimi, appartenenti al gruppo dei tiazolidindioni (TZD), sono farmaci di elevata potenza. Una formulazione che combina pioglitazone e metformina ha ricevuto recentemente autorizzazione all'immissione in commercio in alcuni paesi, suggerendo una tendenza verso la riduzione della politerapia proprio grazie alle associazioni ^[1].

I TZD sono agonisti del recettore nucleare PPAR γ , che è prevalentemente espresso nel tessuto adiposo. Questi farmaci sono in grado di ridurre la liberazione di acidi grassi non esterificati, di citochine infiammatorie, quali il TNF α , e di resistina nel plasma. Inoltre essi stimolano il rilascio di adiponectina, un mediatore con potere antinfiammatorio, dal tessuto adiposo. Il naturale risultato di tali cambiamenti è una riduzione della resistenza insulinica nel muscolo e nel fegato e la mitigazione degli stati pro-aggreganti e pro-infiammatori ^[2,3].

Per quanto riguarda le reazioni avverse riportate in letteratura a carico dei TZD, queste sono analoghe per tutti i principi attivi e comprendono aumento di peso, infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea e ipoglicemia. Sono stati riportati alcuni casi di ritenzione idrica ed edema con conseguenti complicazioni a carico del cuore e dei polmoni. Non sono note interazioni dei TZD con altri farmaci ipoglicemizzanti^[4].

La miopatia farmaco-indotta e la rhabdomiolisi da TDZ sono reazioni avverse rare. Questi effetti indesiderati si presentano generalmente pochi giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche durante l'assunzione prolungata nel tempo. Il soggetto colpito presenta debolezza muscolare e/o mialgie. Si osserva anche un innalzamento dell'enzima CPK, fino a 10 volte il livello basale per la rhabdomiolisi. Si può anche avere necrosi muscolare con comparsa di insufficienza renale causa potenziale di decesso.

Il primo caso di rhabdomiolisi associato a trattamento con glitazoni è stato descritto nel 2000 per troglitazone, farmaco ritirato dal commercio per problemi di tossicità epatica^[5]. Casi sporadici di aumento dei livelli di



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

creatinfosfochinasi sono stati registrati in studi clinici condotti in pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati con pioglitazone nel 2003^[6,7]. Le informazioni attualmente disponibili in letteratura non consentono stime accurate di incidenza. Mialgia è ritenuta attesa con frequenza non comune in associazione al trattamento con rosiglitazone e sulfaniluree. Per pioglitazone l'artralgia è considerata attesa e frequente. Non sono riportate in scheda tecnica miopatie e/o aumento del CPK.

In letteratura sono descritti alcuni casi di aumento di creatinfosfochinasi (CPK) e miopatia associati a trattamento con glitazoni. Un caso di miopatia acuta (CPK: 6897 U/L) è stato osservato in un uomo di 75 anni trattato con rosiglitazone, metformina e fenofibrato^[8]. Un altro caso descrive un aumento del CPK (746 U/L) in un paziente in trattamento con rosiglitazone con rechallenge positivo^[9]. L'ultimo caso pubblicato (Marzo 2007) descrive un aumento CPK (1671 U/L) e mialgia in un paziente di 42 anni dopo 5 mesi di terapia con rosiglitazone con rechallenge positivo, effettuato 3 anni dopo il primo episodio^[10].

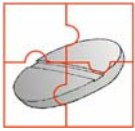
Fattori di rischio potenziali identificati attraverso la valutazione dei casi pubblicati sembrano essere rappresentati da terapie concomitanti con fibrati, abuso di alcool, storia di aumento asintomatico di CPK, presenza di nefropatia o polineuropatie. Gli eventi più lievi sembrano risolversi con la sospensione del trattamento mentre nei casi più gravi (rabdomiolisi con complicazioni renali) può essere necessario ricorrere a diuresi forzata, idratazione ed anche emodialisi. Alcuni autori consigliano un monitoraggio periodico del CPK nei pazienti che potrebbe essere particolarmente indicato nei pazienti a rischio.

Tra il 2002 ed il 2007 nel database GIF sono state registrate 10 segnalazioni contenenti reazioni avverse che indicano una possibile tossicità muscolare associata all'uso dei glitazoni. I pazienti hanno un'età compresa tra 44 e 66 anni. Sono descritti per rosiglitazone 2 casi di aumento di CPK (615 U/L e 263 U/L, rispettivamente) entrambi con dechallenge positivo. Un caso di aumento di CPK (2574 U/L) e mialgia con dechallenge positivo è stato associato alla combinazione rosiglitazone + metformina. Per pioglitazone in monoterapia sono descritti un caso di aumento del CPK (337 U/L) associato a mialgia e per il quale è riportato dechallenge positivo; un caso di aumento CPK non specificato, proveniente da un trial clinico, con informazioni di dechallenge non disponibili in cui era presente una situazione di alterazione tiroidea che potrebbe aver contribuito all'evento; 3 casi di mialgia o crampi, due con dechallenge positivo ed uno non disponibile.

In nessuno dei casi descritti sono riportati farmaci riconosciuti come miotossici tra i concomitanti.

Bibliografia:

- [1] Grundy S.M. *Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy*. Nat Rev. Drug Discov. 5, 295, 2006
- [2] Micromedex ®
- [3] Guida Uso Farmaci 2005
- [4] Aronson JK *Meyler's side effects of drugs* 15th ed Elsevier Amsterdam 2006



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- [5] Yokoama M, Izumiya Y. Acute rhabdomyolysis associated with troglitazone. *Diabetes care* 2000;23:421-2
- [6] Hayashi Y et al. Clinical evaluation of pioglitazone in patients with type 2 diabetes using alpha-glucosidase inhibitors and examination of its efficacy profile. *Diabetes Obes Metab* 5, 58, 2003
- [7] Seino H et al. Clinical effect of combination therapy of pioglitazone and an alpha-glucosidase inhibitor. *Curr Med Res Opin* 19, 675, 2003
- [8] Ledl M et al. Acute myopathy in a type 2 diabetic patient on combination therapy with metformin, fenofibrate and rosiglitazone. *Diabetologia* 48, 1996, 2005
- [9] Sahin M et al. Creatine kinase elevation in a patient taking rosiglitazone. *Diabetic Med* 22, 1624, 2005
- [10] Kennie N et al. Elevated creatine kinase and myalgia in a patient taking rosiglitazone. *Ann Pharmacother* 41, 521, 2007

Ibuprofene e CID (Coagulazione intravasale disseminata)

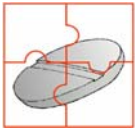
Nella banca dati del GIF è stato segnalato nel 2006 un caso fatale di CID in un bambino di 2 anni, che il giorno precedente alla morte era stato trattato con ibuprofene per una rinofaringite associata a febbre di origine non ben definita. La sintomatologia insorta dopo la somministrazione del farmaco comprendeva sequenzialmente: un ulteriore aggravamento della febbre, vomito, arresto cardio-circolatorio, coma e CID. Mancando il referto autoptico, è difficile comprendere la causa dell'evento e stabilire se e come il farmaco possa aver contribuito all'insorgenza della CID.

Nella scheda tecnica del farmaco non sono riportati eventi gravi di tipo ematologico, inclusa la CID. In alcuni studi è stato però affrontato il potenziale ruolo favorente dei FANS nelle complicanze infettive dei bambini.

La coagulazione intravascolare disseminata generalmente consegue all'ingresso o alla formazione nel circolo ematico di materiale con attività di fattore tissutale (TFA), che dà inizio alla coagulazione. Di solito la CID si verifica in corso di: complicanze ostetriche, traumi massivi, infezioni (soprattutto da batteri Gram-), in presenza di neoplasia o di shock da qualsiasi causa. Anche i pazienti con malattie epatiche sono predisposti a sviluppare una CID correlabile ad una condizione di "ipercoagulabilità".

L'ibuprofene, come gli altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di sanguinamento, soprattutto in pazienti con preesistenti coagulopatie o in terapia con anticoagulanti. A differenza dell'aspirina, esercita però un'inibizione reversibile sul processo della coagulazione e quindi tale effetto dovrebbe permanere nell'organismo per il tempo che il farmaco resta in circolo. In letteratura viene comunque descritto un caso di CID da ibuprofene in una donna di 46 anni non atopica. La reazione scompariva alla sospensione del farmaco (1).

L'FDA raccomanda particolare cautela nell'uso dei FANS soprattutto in bambini. E' stato osservato infatti che la popolazione pediatrica sperimenta un numero significativo di ADR, che talvolta differiscono per tipologia e frequenza da



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

quelle degli adulti (2). Due ampi studi in doppio cieco che hanno confrontato l'incidenza di gravi eventi avversi da ibuprofene e paracetamolo in bambini di 2-12 anni con febbre, trattati rispettivamente con ibuprofene o paracetamolo, hanno riportato che il rischio di ospedalizzazione non variava in funzione dell'antipiretico assegnato (3,4).

A seguito della segnalazione di 3 casi di shock settico in bambini trattati con FANS per febbre e/o dolore (1 ad evoluzione fatale, 1 con postumi di insufficienza renale ed 1 guarito), l'Autorità regolatoria dei medicinali francese (Afssaps) (avviso del 15 luglio 2004) ha condotto un'indagine di farmacovigilanza, per tutti i FANS indicati nell'infanzia, al fine di valutare il loro rischio nelle complicanze infettive gravi. Questa indagine ha trovato, fra i bambini affetti da varicella e trattati con FANS, episodi di complicanze infettive sotto forma di lesioni cutanee (ascessi cutanei, cellulite, fascite, fascite necrosante, necrosi cutanea, piodermite, piodermite gangrenosa). Tuttavia, i rari studi che hanno affrontato il ruolo favorente dei FANS in queste complicanze infettive non permettono al momento né di confermare né di escludere tale ipotesi.

L'ibuprofene rimane comunque tra i FANS anche in pediatria quello con il miglior rapporto rischio beneficio.

Bibliografia

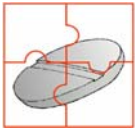
1. Butterfield JH, et al. Severe generalized reactions to ibuprofen: report of a case. *J Rheumatol* 1986; 13: 649-50.
2. Impicciatore P, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83.
3. Lesko SM, Mitchell AA. The assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-933.
4. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104: e39.

Infliximab e reazioni avverse cardiache

L'infliximab è un inibitore del TNF α ampiamente utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn. Le reazioni avverse più comuni riportate includono febbre, mal di testa, nausea e affaticamento. Nel corso del 2006, nella banca dati del GIF, è pervenuta una segnalazione di infarto miocardico e una segnalazione di trombosi coronarica.

Nella letteratura scientifica sono disponibili alcuni case report sulla possibile correlazione tra infusione di infliximab e infarto miocardico acuto, tuttavia i dati riportati sono controversi.

Un case report riferisce il caso di una paziente, senza patologie cardiache pregresse, che in seguito a somministrazione di infliximab ha mostrato elevati livelli di enzimi cardiaci e cambiamenti dell'elettrocardiogramma successivi all'infusione. Gli stessi autori evidenziano che la comparsa di danni cardiaci è stata descritta in soggetti trattati con qualunque inibitore del TNF α , tuttavia in



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

studi clinici randomizzati tale evento si è verificato con una minore frequenza rispetto al gruppo trattato con placebo (<0,2% nel gruppo trattato con anti-TNF α , 0,7-2,1% nel gruppo con placebo) ¹.

Lo studio ATTACH², il cui obiettivo era quello di dimostrare che bloccando i livelli elevati di TNF α nei pazienti con CHF si potesse ottenere un miglioramento della patologia, è stato interrotto prematuramente a causa della comparsa di eventi avversi quali ospedalizzazione (21,6% infliximab, 10,2% placebo) decesso (5,9% infliximab, 0% placebo) o mancanza di efficacia. I pazienti ricevevano 10 mg/kg di farmaco tramite infusione endovenosa 3 volte al giorno per un periodo di tempo superiore alle 6 settimane. Alla luce dei risultati ottenuti, gli autori hanno suggerito che gli antagonisti del TNF- α possono aumentare, anziché diminuire, la tossicità cardiaca del TNF- α .

Al contrario, uno studio pubblicato sull'American Journal of Medicine nel 2004³, che aveva l'obiettivo di determinare la frequenza di attacchi cardiaci in pazienti affetti da artrite reumatoide e il potenziale beneficio correlato all'utilizzo di inibitori del TNF α (infliximab ed etanercept), ha dimostrato che gli attacchi cardiaci erano significativamente meno frequenti ($p < 0,05$) nei pazienti trattati con i farmaci (3.1% [180/5832]) rispetto ai restanti pazienti (3.8% [281/7339]). Gli autori precisano inoltre che in assenza di patologie cardiache pre-esistenti, il rischio di avere un attacco cardiaco è stato basso (0.4% [24/6251]) e non correlato al trattamento. Sulla base di questi risultati gli autori hanno concluso che l'artrite reumatoide aumenta il rischio di danni cardiaci, i quali potrebbero essere ridotti dalla terapia a base di anti TNF α .

Si sottolinea, infine, che la scheda tecnica dell'infliximab riporta tra le controindicazioni l'insufficienza cardiaca da moderata a severa e consiglia particolari precauzioni in quei soggetti con insufficienza cardiaca di grado lieve.

Bibliografia

1 Cardiology in Review 2006;14: 50-52

2 Circulation. 2003;107:3133-3140.

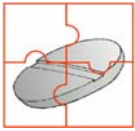
3 Am J Med. 2004 Mar 1;116(5):305-11.

Inibitori di pompa (omeprazolo, lansoprazolo) e reazioni anafilattiche

Nella banca dati del GIF sono pervenute nel 2006 2 segnalazioni di shock anafilattico da omeprazolo (3 nell'intera banca dati) e una da lansoprazolo (2 nel totale della banca dati). La banca dati contiene inoltre 25 segnalazioni di angioedema dai vari PPI.

Le informazioni riportate in letteratura relative all'associazione tra shock anafilattico e trattamento con PPI sono scarse e non tali da poter stabilire se gli inibitori di pompa abbiano una maggiore probabilità di causare reazioni anafilattiche rispetto ad altri farmaci comunemente usati nella pratica clinica.

Una donna di 54 anni, che aveva già assunto omeprazolo in passato, ha sviluppato edema periorbitale, edema cutaneo, prurito, nausea e vomito trascorsi 45 minuti dall'assunzione di 40 mg di omeprazolo. Cinque mesi più tardi è stata trattata con 30 mg di pantoprazolo, ma la reazione che ha avuto è stata ancora più grave della precedente: prurito e orticaria in tutto il corpo,



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

edema facciale e perdita della coscienza. Una simile reazione è avvenuta in un uomo di 61 anni che, dopo aver assunto 40 mg di pantoprazolo per la prima volta, ha avvertito malessere, prurito generalizzato e orticaria, edema della lingua e degli occhi, sudorazione diffusa e calo della pressione fino a raggiungere i 75/50 mmHg. Tali reazioni, sulla base della rapida insorgenza dei sintomi e della stretta associazione temporale con l'assunzione del farmaco, sono state classificate come shock anafilattico da PPI ¹.

Gli inibitori di pompa protonica sono tutti derivati benzimidazolici e perciò strettamente correlati tra loro dal punto di vista chimico. Le segnalazioni riportate in letteratura, tra cui anche il primo dei casi descritti sopra, suggeriscono l'ipotesi che con questa classe di farmaci possa verificarsi ipersensibilità crociata. Il centro nazionale svedese per la farmacovigilanza al maggio '99 aveva raccolto 42 segnalazioni relative a reazioni anafilattiche o shock anafilattico da PPI. Queste segnalazioni riguardavano lo 0,2% del totale delle segnalazioni da inibitori di pompa protonica e lo 0,8% di tutte le segnalazioni da reazioni anafilattiche presenti nel database.

Questi dati indicano che i PPI possono causare reazioni anafilattiche sebbene in una percentuale relativamente bassa, anche tenendo in considerazione che le reazioni anafilattiche da farmaci sono imprevedibili e possono verificarsi con qualsiasi classe di farmaci.

Bibliografia

1 The Annals of Pharmacology 2000 April; 34: 474-476

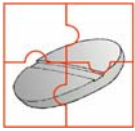
Levofloxacina (e altri fluorochinoloni) e disturbi visivi

Nella Banca Dati del GIF sono presenti 15 segnalazioni di disturbi visivi comparsi durante il trattamento con levofloxacina per via sistemica, tre delle quali pervenute nel 2006 riportanti:

- una segnalazione di cecità transitoria in un paziente di 84 anni dopo una somministrazione di 500 mg di levofloxacina risoltasi alla sospensione del farmaco
- una segnalazione di amaurosi transitoria in una donna di 31 anni dopo due giorni di terapia con levofloxacina 500 mg per cistite
- una segnalazione di diplopia con perdita della vista e sospetta lesione del nervo ottico in un paziente di 83 anni dopo terapia con 250 mg di levofloxacina

In totale sono presenti nella banca dati 52 casi di reazioni oculari da fluorochinoloni, le cui reazioni sono riportate nella tabella sottostante:

	ciproflo	levoflo	lomeflo	moxiflo	norflo	oflo	peflo	ruflo
AMAUOSI TRANSITORIA		1						
CALO DEL VISUS	2	2	1	5	2			
CECITA' TEMPORANEA		1						1
CONGIUNTIVITE	1	3	2	1		1	1	
DIPLOPIA	1	1			1			
FOTOFobia		2						
STRABISMO		1						



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

VISIONE OFFUSCATA	3	2		7		1	2	
ANOMALIE VISIVE	1	1		3	1			
ALTRE REAZIONI OCUL.	1	1	1				1	
Totale complessivo	9	15	4	16	4	2	4	1

Le reazioni variano da casi non gravi di annebbiamento visivo o congiuntivite fino ai casi gravi sopra descritti.

Il caso di perdita temporanea della vista da rufloxacin è stato segnalato da una farmacista in Lombardia nel 1998 ed è relativo ad una bambina di 6 anni trattata con rufloxacin (controindicata in pediatria) per una cistite.

Quasi sempre le reazioni oculari avvengono subito dopo le prime somministrazioni dell'antibiotico e hanno dechallenge positivo.

La comparsa di disturbi visivi e di fotosensibilizzazione con levofloxacin per uso sistemico è riportata nella Scheda tecnica italiana del prodotto come evento molto raro (incidenza inferiore allo 0,01%). Anomalie della visione, dolore oculare e congiuntivite, indipendentemente dal rapporto di causalità, sono riportati con un'incidenza compresa tra lo 0,1% e lo 0,9% nei trials clinici con levofloxacin per via sistemica¹. Per altri fluorochinoloni invece le reazioni oculari non figurano tra quelle previste nel foglietto.

Segnalazioni di cecità sono riportate nella banca dati dell'OMS per tutti i fluorochinoloni. I canadesi nel 2002 riportano nel Canadian Adverse Reaction Newsletter un caso di neurite ottica dopo una somministrazione di moxifloxacin in una paziente di 21 anni.²

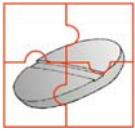
Un primo case report relativo ad offuscamento della visione da levofloxacin, associato a disturbi del gusto, risale al 2004. Esso riguarda la comparsa di una sospetta neuropatia ottica in una paziente di 21 anni dopo 12 ore dall'inizio del trattamento con 500 mg di levofloxacin per via orale per una tonsillite febbrile.³ La reazione si è risolta dopo circa 10 giorni dalla sospensione del farmaco. Gli Autori hanno ipotizzato che il meccanismo d'insorgenza sia correlato ad un'attivazione dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) da parte della levofloxacin, che, come gli altri fluorochinoloni, presenta un'analogia strutturale con l'acido chinurenico (agonista di questi recettori).

Numerosi lavori in letteratura riportano danni gravi alla vista legati all'uso di fluorochinoloni nel gatto. Inoltre i fluorochinoloni hanno mostrato in vitro di inibire con un meccanismo dose-dipendente la proliferazione e la migrazione delle cellule epiteliali oculari.

Infine va ricordato che la struttura chimica di base dei fluorochinoloni proviene dall'acido nalidissico, un derivato prodotto dalla sintesi della cloroquina, farmaco antimalarico frequentemente associato in letteratura a tossicità oculare.

Bibliografia

1. Prod Info LEVAQUIN® (www.fda.gov/medwatch).
2. Canadian Adverse Reaction Newsletter. Volume 12 · Issue 4 · October 2002
3. Gallelli L. et al. Levofloxacin-induced taste perversion, blurred vision and dyspnoea in a young woman. Clin Drug Invest 2004; 24: 487-9.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

4. Matsumoto S, Way W, Tarlo K, Short B. Comparative toxicity of fluoroquinolone antibiotics on corneal cells in vitro. *Cornea*. 2006 Oct;25(9 Suppl 2):S1-7

Moxifloxacin (e altri fluorochinoloni) e shock anafilattico

Sono pervenute al GIF nel corso del 2006 11 segnalazioni di shock anafilattico da fluorochinoloni (31 nel totale della banca dati), 8 delle quali da moxifloxacin (13 nel totale della banca dati). Considerando anche il Preferred Term "Reazioni anafilattoidi" la situazione relativa ai fluorochinoloni è la seguente (considerando solo i farmaci con almeno 80 segnalazioni):

Attualmente la banca dati contiene in totale 31 segnalazioni. Nella banca dati GIF sono presenti 4 segnalazioni relative a reazioni genitali

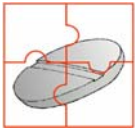
	N. segn. totali	Reazione anafilattoide	Shock anafilattico
Ciprofloxacina	519	4	4
Levofloxacina	602	7	11
Lomefloxacina	196	2	0
Moxifloxacina	248	4	13
Norfloxacina	133	3	1
Ofloxacina	86	0	0
Pefloxacina	105	1	0
Rufloxacina	122	0	2

Lo shock anafilattico da fluorochinoloni è noto in letteratura ed è riportato nel foglietto illustrativo di questi farmaci. Nel resoconto GIF del primo semestre 2005 avevamo già commentato questa associazione (e rimandiamo anche a quanto commentato allora). Riprendiamo il problema nell'analisi di quest'anno alla luce delle numerose segnalazioni di shock da moxifloxacina che ha ora il maggiore reporting rate per questa reazione (anche se è molto difficile arrivare a conclusioni definitive solo sulla base di questi dati). D'altra parte bisogna segnalare che anche una recente analisi basata sui dati della segnalazione spontanea in Germania indicava la moxifloxacina come il fluorochinolone maggiormente responsabile di shock anafilattico

La moxifloxacina è stata introdotta nel mercato italiano nel 2000 ed è stato nel 2005 il terzo fluorochinolone utilizzato dopo la levofloxacina e la ciprofloxacina.

Bibliografia

1. Sachs B, Riegel S, Seebeck J et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Safety* 2006; 29:1087-100



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nimesulide e balanopostite

Nella banca dati GIF sono presenti 4 segnalazioni relative a reazioni genitali maschili causate dalla nimesulide, una pervenuta nel corso del 2006. Le reazioni includono due balanopostiti, una chiazza infiltrata granulomatosa del prepuzio con fimosi e un eritema fisso in sede balano-prepuziale in 4 pazienti maschi di 29, 42, 52 e 64 anni.

La balanopostite non è riportata tra le reazioni del foglietto e nulla si trova al riguardo in letteratura. Diverso è invece il discorso relativo all'eritema fisso.

L'eritema fisso da farmaco è spesso localizzato a livello genitale. Una recente analisi ha mostrato come il farmaco che provoca più frequentemente eritema fisso a livello della mucosa genitale sia il cotrimossazolo^{1,2}. I FANS (naproxene e oxicami) hanno come sede preferita le labbra mentre il metamizolo il tronco e le estremità.

In letteratura sono presenti 8 casi di eritema fisso da nimesulide ma non è stato possibile avere informazioni sulla sede di queste lesioni.

La banca dati dell'OMS riporta un altro caso di fimosi da nimesulide segnalato in Svizzera nel 2006 in un paziente di 61 anni.

Bibliografia

1. Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. J Am Acad Dermatol. 2003 Dec;49(6):1003-7
2. Gaffoor PM, George WM. Fixed drug eruptions occurring on the male genitals. Cutis. 1990 Apr;45(4):242-4

Oxcarbazepina e diminuzione del T4

Nella banca dati del GIF sono stati evidenziati 2 casi di riduzione dei livelli del T4 correlati alla somministrazione di oxcarbazepina, verificatisi in 2 fratelli di età pari a 14 e 16 anni in terapia con il farmaco per disturbo dell'umore. La reazione si è manifestata a distanza di 9 e 8 mesi, rispettivamente, dall'inizio della somministrazione dell'oxcarbazepina. Nelle schede di segnalazione non sono riportate informazioni sull'esito della reazione oppure sulle conseguenze di una eventuale risomministrazione del farmaco.

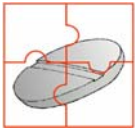
Nella scheda tecnica dell'oxcarbazepina, le alterazioni della funzionalità tiroidea non sono indicate tra gli effetti indesiderati.

Esistono però alcuni studi in letteratura che dimostrano l'associazione tra l'impiego a lungo termine di farmaci antiepilettici tradizionali e disturbi tiroidei.

L'uso di oxcarbazepina è stato correlato a riduzione dei livelli di T4, ma non di quelli di T3 o del TSH (Thyroid Stimulating Hormone) (1).

In uno studio eseguito su ragazze con epilessia trattate con vari antiepilettici (2) è stato osservato che sia la carbamazepina che l'oxcarbazepina sono in grado di ridurre la tiroxina serica (T4) e la tiroxina libera (FT4). Tali effetti sono generalmente reversibili a seguito della sospensione della terapia.

Un successivo studio pubblicato nel 2006 (3) ha evidenziato come nei bambini, tali alterazioni della funzione tiroidea si verificano non soltanto in corso di trattamento con antiepilettici (valproato e oxcarbazepina) a lungo termine, ma



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

anche in soggetti che li assumono per brevi periodi. E' stato escluso un meccanismo autoimmunitario alla base di queste alterazioni metaboliche.

E' stato inoltre osservato che, considerando la terapia a lungo termine con oxcarbazepina, i livelli serici di T4 ed FT4 si riducevano nel 50% dei pazienti pediatrici e nel 24% di quelli adulti. Nella fase iniziale della terapia, queste alterazioni non si verificano negli adulti.

Anche se in passato queste sembravano le ipotesi più accreditate, negli studi più recenti sono state escluse correlazioni tra i livelli degli enzimi epatici o il dosaggio di oxcarbazepina e l'assetto ormonale tiroideo.

Bibliografia

1. Prod Info Trileptal(R), 2003.
2. Vainionpaa LK, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004; 45: 197-203.
3. Cansu A, et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia*. 2006; 47: 1855-9.

Prulifloxacin e rottura del tendine

Nel 2006 sono pervenute al GIF una segnalazione di tendinite e una più grave di rottura del tendine da prulifloxacin. L'argomento delle tendiniti da fluorochinoloni è stato più volte trattato in passato.

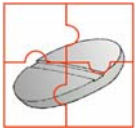
Da sottolineare che il foglio illustrativo della prulifloxacin non riporta la tendinite tra gli effetti indesiderati ma solo come avvertenza riferendola agli altri fluorochinoloni.

La tabella sottostante riporta le segnalazioni presenti nel database GIF.

Principio attivo	TENDINE: PATOLOGIE	TENDINE: ROTTURA	TENDINITE
ciprofloxacina	6	5	32
levofloxacina	28	27	96
lomefloxacina	2	1	9
moxifloxacina	2	1	8
norfloxacina	3	1	11
ofloxacina			4
pefloxacina	9		14
prulifloxacina	1	1	
rufloxacina			3

Rabeprazolo e reazioni psichiatriche

Nella banca dati del GIF sono stati evidenziati 4 casi riguardanti disturbi psichiatrici correlati alla somministrazione di rabeprazolo (uno nel corso del 2006. Le 4 segnalazioni, provenienti da Lombardia, Sicilia (2) e Veneto, sono riferite a 3 donne ed un uomo di età compresa tra 42 e 67 anni e descrivono,



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

rispettivamente, i seguenti sintomi: 1) ansia, agitazione, dispnea e tremore; 2) confusione, disorientamento ed attacchi di panico; 3) agitazione e tremore 4) insonnia con dolore addominale e stipsi. Le reazioni avverse si sono risolte alla sospensione del rabeprazolo; nel primo caso il rechallenge è stato positivo ed in un altro caso il rabeprazolo è stato sostituito con esomeprazolo, senza alcuna ricomparsa dei sintomi.

Nella scheda tecnica del farmaco sono descritti alcuni disturbi psichiatrici, quali insonnia, sonnolenza, nervosismo e depressione. Altri eventi segnalati sporadicamente durante l'esperienza post-marketing, ma senza alcuna conferma sul nesso di causalità, includono: ansia, convulsioni, tremori, confusione, amnesia, disorientamento e delirio¹. Anche nelle schede tecniche di esomeprazolo ed omeprazolo sono descritte reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico.

Da una ricerca effettuata sulla banca dati dell'OMS relativamente a disturbi neuropsichiatrici da rabeprazolo, risultano segnalati altri 6 casi riguardanti ansia e/o attacchi di panico da tale farmaco. Inoltre, è stato pubblicato un case-report² riferito a disturbi neuropsichiatrici indotti da rabeprazolo, includenti mialgia, capogiri, tremori e ansia.

Un possibile meccanismo alla base degli eventi psichiatrici da rabeprazolo potrebbe essere legato all'ipergastrinemia indotta da tale farmaco, che risulta tra gli inibitori di pompa quello che la produce in maniera più marcata³. Recenti studi hanno infatti messo in evidenza il possibile ruolo dei recettori del GRP (Gastrin-Releasing Peptide), localizzati a livello di ippocampo ed amigdala dorsale, nell'insorgenza di disturbi da panico o ansia⁴.

Bibliografia

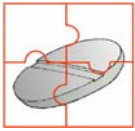
1. Product Information: Aciphex(R), rabeprazole. Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan. PI rev-11 ver-1, revised August 2003.
2. Alfonzo CA, Bobo WV, Almond MD. Not a usual suspect; rabeprazole therapy presenting as a severe neuropsychiatric illness: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:311-5.
3. Warrington S, Baisley K, Boyce M, Tejura B, Morocutti A, Miller N. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1301-7.
4. Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5:197-204.

Sartani e impotenza

Nella banca dati del GIF sono presenti 9 segnalazioni di impotenza comparsi durante il trattamento con sartani, di cui 2 nel 2006. L'impotenza era associata a diminuzione della libido in due casi ed a deficit di erezione in un caso.

I pazienti coinvolti hanno un'età compresa fra i 43 e i 65 anni. Il dechallenge è positivo in 7 casi. In 5 casi l'antagonista del recettore dell'angiotensina II era associato all'idroclorotiazide.

Nella tabella sottostante elenchiamo i principi attivi coinvolti:



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

PRINCIPIO ATTIVO	N. segn.
candesartan	1
irbesartan + idroclorotiazide	1
losartan	3
losartan + idroclorotiazide	1
valsartan + idroclorotiazide	3

La comparsa di impotenza o disfunzione sessuale con sartani è riportata nella scheda tecnica solo per il losartan e il losartan, ma non per gli altri principi attivi appartenenti a questa classe di farmaci. La comparsa di impotenza è prevista anche nella scheda tecnica dell'idroclorotiazide (1).

In letteratura vengono citati casi di disfunzione sessuale per il losartan, il valsartan e il telmisartan.

Per il losartan, sebbene la relazione causale non può essere stabilita, vi sono casi (<1%) di pazienti arruolati in trial clinici che hanno manifestato impotenza e diminuzione della libido (2).

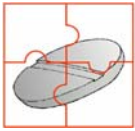
L'1,4% dei pazienti trattati con valsartan ha manifestato diminuzione della libido (3) e meno dello 0,2% ha manifestato impotenza durante gli studi clinici (4). Sono stati riportati casi di disfunzione erettile durante l'esposizione post-marketing con il telmisartan (5).

Un recente studio (6) riporta che il rischio di insorgenza di disfunzione erettile è maggiore nei pazienti che utilizzano gli antagonisti dell'angiotensina II (RR= 2,2; IC 95% 1,0-4,7) rispetto a chi non li utilizza.

D'altra parte vi sono, però, degli studi che indicano come il valsartan e il losartan e più in generale gli antagonisti dell'angiotensina II possono offrire una opzione terapeutica per prevenire o correggere le disfunzioni erettile in pazienti con ipertensione (7-10).

Bibliografia

1. REFI 2006
2. MICROMEDEX
3. Stroedter D, Zeissig I, Heath R, et al: Angiotensin-II-Antagonist cGP 48933 (Valsartan) - Ergebnisse einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Multicenter-Studie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1994; 23:217-220
4. Product Information: Diovan(R), valsartan capsules. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2002
5. Product Information: MICARDIS(R) oral tablets, telmisartan oral tablets. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT, 2006
6. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J, et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2007 Mar-Apr;19(2):208-212
7. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. Am J Hypertens. 2001 Jan;14(1):27-31



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

8. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl.* 2003 Dec;2:29-34
9. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens.* 2003 Aug;17(8):515-521
10. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 Nov-Dec;4(6):424-432a

Ticlopidina e reazioni epatiche

Nel corso del 2006 sono pervenute al GIF 8 segnalazioni di epatite col estatica (44 nel totale della banca dati) e 2 segnalazioni di epatite (21 in totale) associate alla ticlopidina. Due casi hanno avuto esito fatale in passato.

Abbiamo già affrontato in passato il problema della epatotossicità di questo farmaco (rapporto GIF del 2002 e del 2003). Torniamo ora sull'argomento sulla base delle numerose segnalazioni ricevute, e sul fatto che il consumo di questo farmaco è in crescente e costante aumento dal 2000 ad oggi (dalle 1,9 DDD/1,000 abitanti/day del 2000 alle 5,6 del 2006 – dati dei rapporti OSMED).

L'uso della ticlopidina è stato più volte associato ad un aumento degli enzimi epatici e all'insorgenza di epatite, nella maggior parte dei casi, colestatica¹.

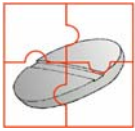
La comparsa dei sintomi si ha generalmente dopo 2-12 settimane dall'inizio della terapia anche se talune reazioni si sono presentate a distanza di 6 mesi. Molti dei pazienti nei quali la reazione avversa è insorta erano anziani (età media: 67,5 anni); il motivo di ciò potrebbe essere attribuito ad una più frequente esposizione di questa categoria di pazienti alla ticlopidina piuttosto che a una maggiore vulnerabilità legata all'età. Il meccanismo d'insorgenza dell'epatite colestatica da ticlopidina è sconosciuto. La predisposizione individuale (idiosincrasia e ipersensibilità) gioca un ruolo importante nella genesi del danno epatico da farmaci. Questo processo sembra essere determinato dalla tossicità diretta che la ticlopidina o un suo metabolita tossico esercitano sulle cellule del fegato, stimolando i linfociti T e determinando quindi una reazione immunitaria².

La sintomatologia presenta una durata variabile da 1 a 3 mesi dopo la sospensione della terapia, fino a un massimo di 6 mesi. In letteratura comunque, non sono riportati casi ad esito fatale o di danni epatici irreversibili. L'unico caso fatale segnalato si è verificato in un paziente affetto contemporaneamente da neutropenia e deceduto per shock settico.

È perciò raccomandabile che i medici effettuino test di funzionalità epatica con regolarità (ad esempio ogni 6 mesi) nei pazienti che ricevono un trattamento con ticlopidina.

Bibliografia

- 1 *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Jan;63(1):73-9.
- 2 *Ann Pharmacother* 2003;37:371-5.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tiocolchicoside e shock anafilattico

Sono pervenute al GIF quest'anno altre due segnalazioni di shock anafilattico a seguito di somministrazione intramuscolare di tiocolchicoside associato a diclofenac. In uno dei due casi la paziente di 78 anni ha avuto un arresto cardiorespiratorio che l'ha messa in serio pericolo di vita, anche se poi entrambi i casi si sono fortunatamente risolti con la guarigione.

Nel totale della banca dati sono presenti attualmente 6 casi di shock anafilattico da tiocolchicoside. In tre casi non era riportato alcun farmaco concomitante, in altri tre era stato somministrato contemporaneamente il diclofenac, in uno il piroxicam

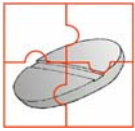
Avevamo già commentato questa associazione nel primo semestre 2004. Pur essendo riportata nel foglietto illustrativo la riproponiamo ora in relazione ai nuovi casi ricevuti e ai dubbi sull'effettiva efficacia di questo vecchio farmaco.

Sono pochi infatti i dati disponibili in letteratura sull'efficacia della tiocolchicoside.

Crediamo sia utile riproporre qui il commento in risposta ad un quesito fatto alla rivista "Informazione sui farmaci", bollettino indipendente che fa parte dell'ISDB (International Society of Drug Bulletin). A nostro parere il commento pur datato di qualche anno resta tuttora valido.

"Tiocolchicoside è un farmaco a cui viene attribuita un'attività miorilassante in virtù di una azione di tipo GABAergico (alla stessa stregua delle benzodiazepine). Non esistono ragioni per affermare che la sua somministrazione insieme ad un FANS in un'unica iniezione possa aumentare l'incidenza delle reazioni avverse. Dal punto di vista farmacodinamico, il tiocolchicoside, non possedendo un meccanismo d'azione di tipo antiprostaglandinico, non potenzia i possibili effetti indesiderati del FANS a carico dell'apparato gastrointestinale e renale. Quanto alla possibile incompatibilità chimico-fisica con altri farmaci, va detto che nella scheda tecnica del Muscoril fiale viene addirittura prevista l'associazione estemporanea nella stessa siringa con specialità per uso parenterale a base di FANS. E' molto improbabile, invece, che il farmaco possa aumentare l'efficacia del FANS. Il tiocolchicoside è un "vecchio" farmaco, in commercio da più di 30 anni solo in Italia, Francia e Spagna, la cui efficacia non risulta documentata da studi clinici controllati, per lo meno quelli che formalmente possono ritenersi tali. Impiegare un farmaco di cui non è dimostrata l'utilità clinica rappresenta di per sé una pratica non corretta che espone il paziente a rischi inutili. Quanto poi ai FANS ai quali viene abitualmente associato il tiocolchicoside, ci sarebbe molto da discutere, proprio in termini di sicurezza, sulla scelta del piroxicam: tutti gli studi sinora condotti lo indicano infatti, in modo inequivocabile, come uno dei composti più gastrolesivi in assoluto". (Informazioni sui Farmaci Anno 2001, n. 2-3).

Bibliografia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

1. Marcel C, Rezvani Y, Revel M. Evaluation du thicolchicoside en monothérapie dans le lumbago douloureux. Résultats d'une étude randomisée contre placebo. Presse Med 19:1133-1136, 1990.
2. Aksoy C et al. Low back pain: results of an open clinical trial comparing the standard treatment alone to the combination of standard treatment and thicolchicosideJ Orthopaed Traumatol (2002) 3:103-108