

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Data di pubblicazione di questo rapporto: Giugno 2009

Resoconto annuale sulla segnalazione spontanea

Anno 2008

In questo documento vengono analizzate le segnalazioni pervenute nel corso del 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.

Premessa

I gruppi di lavoro che costituiscono il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza sono anche Centri Regionali di Farmacovigilanza nell'ambito del Sistema Nazionale della Farmacovigilanza italiano.

I Centri Regionali agiscono nella Rete Nazionale come centri di coordinamento scientifico delle attività di farmacovigilanza nelle regioni con lo scopo principale di migliorare l'analisi dei dati raccolti.

Oltre alla validazione dei dati raccolti con particolare riferimento alla codifica i Centri Regionali collaborano 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.

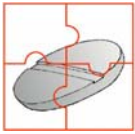
La segnalazione spontanea in Italia e nelle regioni del GIF

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

Nel 2008 le segnalazioni in Italia sono state circa 11.500, con un tasso di segnalazione che ha raggiunto le 193 segnalazioni per milione di abitanti, largamente il valore più alto mai raggiunto nel nostro Paese.

La tabella 1 mostra il tasso di segnalazione del 2008 nelle regioni del GIF e nel resto d'Italia, suddividendo il dato per farmaci e vaccini.

Dopo la forte crescita registrata nel 2007 (+40%), la segnalazione spontanea cresce in Italia anche nel 2008 (+17%). Complessivamente le segnalazioni sono quasi raddoppiate nel giro di due anni.



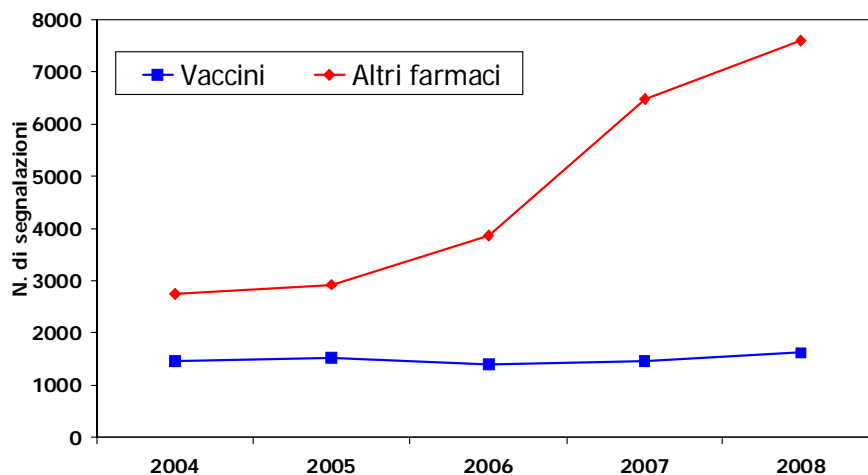
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

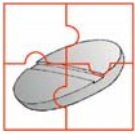
Tabella 1. Tasso di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti) in Italia e nelle regioni del GIF nel 2008 e variazioni rispetto all'anno precedente.

	Tasso 2008	% vaccini	Diff. 2008-2007		
			totale	farmaci	vaccini
Campania	80,9	13%	+71%	+77%	+37%
Emilia Romagna	210,0	35%	+38%	+46%	+24%
Friuli Venezia Giulia	184,1	52%	-2%	+9%	-10%
Lombardia	408,0	10%	+11%	+11%	+12%
Prov. Autonoma Trento	280,5	28%	+16%	+7%	+48%
Sicilia	120,7	30%	+19%	+16%	+24%
Toscana	477,6	10%	+16%	+12%	+63%
Veneto	246,3	28%	+8%	+21%	-16%
Totale GIF	263,5	18%	+16%	+17%	+11%
Resto d'Italia	93,0	15%	+24%	+25%	+19%
Totale Italia	193,1	17%	+18%	+19%	+12%

Per cercare di capire meglio i motivi di questa fortissima crescita bisogna intanto separare le segnalazioni da vaccini rispetto a quelle degli altri farmaci. La figura sottostante mostra il numero di segnalazioni nelle regioni GIF dal 2005 al 2008 separate per farmaci e vaccini. Appare evidente dalla figura come l'aumento delle segnalazioni negli ultimi tre anni abbia coinvolto soprattutto i farmaci.



Ciò è strettamente legato ai progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA. Ricordiamo che con la legge finanziaria 2007 è stato costituito un fondo pari a 25 milioni di euro destinati alle Regioni per progetti di farmacovigilanza attiva. Il dettaglio dei progetti presentati e finanziati nelle diverse regioni è stato pubblicato sul "Bollettino d'Informazione sui Farmaci"



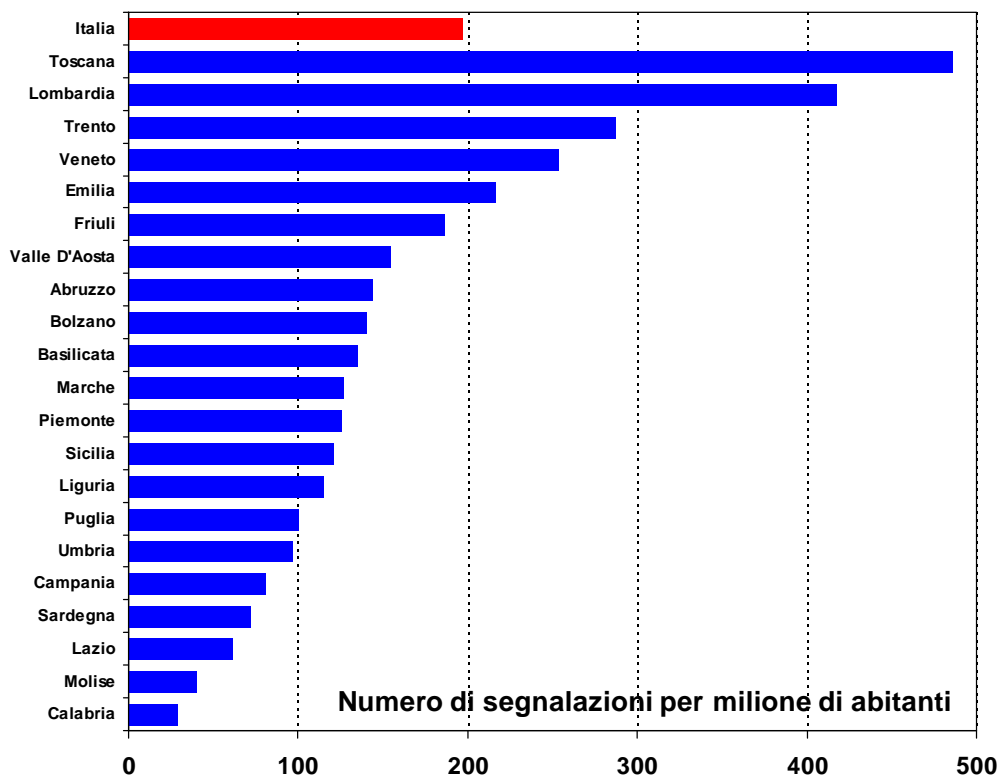
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

edito dall'AIFA nell'ultimo numero del 2008 (disponibile per il download gratuito sul sito www.agenziafarmaco.it).

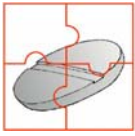
I progetti finanziati hanno riguardato soprattutto i farmaci. In particolare la Lombardia e la Toscana hanno attivato progetti di monitoraggio intensivo ospedaliero che hanno portato ad un forte incremento delle segnalazioni in queste regioni (la Lombardia ha nel 2008 circa un terzo del totale delle segnalazioni italiane). Le attività di finanziamento e di coordinamento dell'AIFA hanno comunque avuto un effetto positivo su tutto il sistema della segnalazione spontanea italiano. Il tasso di segnalazione, con le sole eccezioni del Friuli Venezia Giulia e della Sardegna, è aumentato in tutte le regioni italiane, ma continua a mostrare un'ampia variabilità, passando dalle 478 segnalazioni per milione di abitanti in Toscana alle 29 in Calabria.

La figura sottostante mostra il tasso di segnalazione nelle diverse regioni italiane nel 2008.



Con le sole eccezioni della Sicilia e della Campania le regioni aderenti al GIF sono quelle con il tasso più alto e hanno rappresentato nel 2008 l'80% del complessivo nazionale.

Le segnalazioni italiane sono sempre venute in larghissima parte da medici, suddivise più o meno a metà tra ospedale e territorio, e questo ha sempre costituito un elemento di qualità della banca dati italiana. Le segnalazioni da altri operatori sanitari quali i farmacisti e gli infermieri o quelle dai cittadini non sono certamente inutili ma la competenza medica è molto importante nell'analizzare la relazione causale tra un evento avverso e la terapia

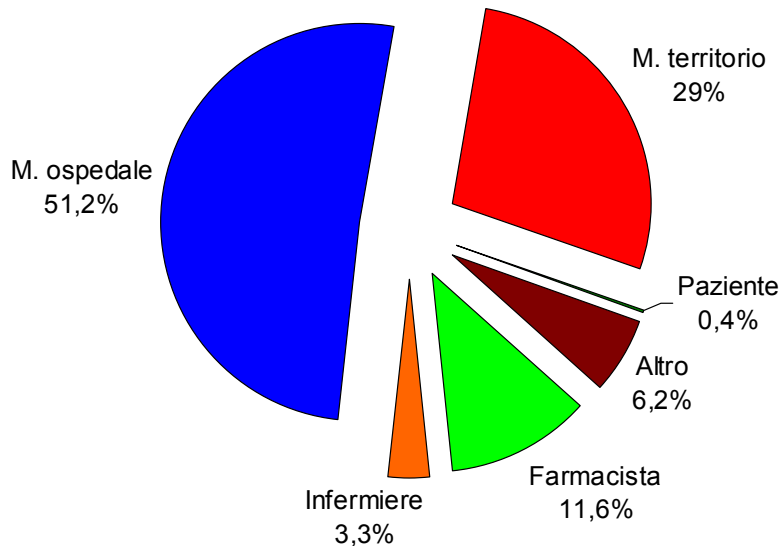


GIF

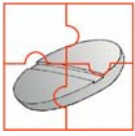
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

farmacologica. La presenza dei numerosi progetti di farmacovigilanza attiva ha influenzato questa situazione.

La figura sottostante mostra la provenienza delle segnalazioni nelle regioni GIF nel 2008.



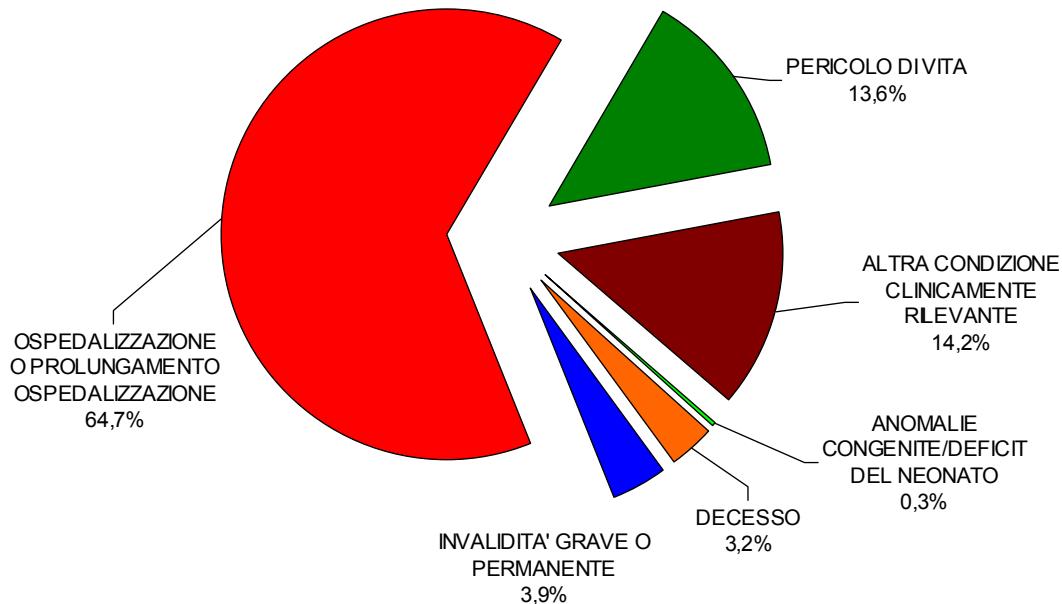
Oltre la metà delle segnalazioni viene da medici dell'ospedale e il 30% da medici del territorio (inclusi gli specialisti operanti nei Distretti Sanitari che sono in gran parte segnati come "altro"). Le segnalazioni da farmacisti sono passate dal 2,3% del 2005 all'11,6% del 2008 con un'alta percentuale di segnalazioni da farmacisti ospedalieri. Se escludiamo però la Lombardia e la Toscana (con una percentuale rispettivamente al 18 e al 19% e con segnalazioni concentrate in pochi segnalatori), tutte le altre regioni GIF hanno nel 2008 percentuali simili con una media del 3% e con segnalazioni provenienti quasi sempre da farmacisti territoriali. Poco sopra il 3% le segnalazioni da parte degli infermieri, sui quali però sono appena iniziati in molte regioni interventi formativi che fanno ben sperare per il futuro. Diversa invece è la situazione per quel che riguarda le segnalazioni dei cittadini. In Italia la segnalazione diretta da parte dei pazienti è consentita su una scheda differente rispetto a quella degli operatori sanitari. Finora però non si è fatto alcun intervento informativo al riguardo e le segnalazioni da cittadini sono pochissime. Altrove la situazione è molto diversa con paesi che da molto tempo hanno consentito la loro partecipazione al sistema della segnalazione spontanea (come gli Stati Uniti) e altri in cui ciò è possibile solo da pochi anni (Regno Unito o Olanda). I dati disponibili indicano comunque una forte crescita di queste segnalazioni. Negli Stati Uniti le segnalazioni da cittadini sono cresciute del 30% nel 2008 rispetto all'anno precedente (e rappresentano il 50% del totale delle segnalazioni), in Olanda sono quasi raddoppiate nel 2007 rispetto al 2006 e rappresentano il 20% del totale delle segnalazioni. Circa il 30% delle segnalazioni ricevute nelle regioni GIF è grave e la figura sottostante mostra il dettaglio e la distribuzione di queste schede.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nella maggior parte dei casi la gravità è legata all'ospedalizzazione o all'aumento dei giorni di ricovero ospedaliero.



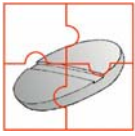
I casi fatali (o ad esito fatale) sono 98, attribuiti a 83 diversi principi attivi. I farmaci più coinvolti sono il warfarin (7 segnalazioni), il drotrecogin alfa (6), l'amiodarone e la ribavirina (4).

Se escludiamo le segnalazioni da vaccino 493 segnalazioni si riferiscono a pazienti in età pediatrica (<18 anni) corrispondenti al 6,4% di queste schede.

All'altro estremo le segnalazioni riferite a pazienti sopra i 65 anni sono 3.030 corrispondenti al 40%.

La tabella sottostante elenca i farmaci con almeno 40 segnalazioni nel corso del 2008 nelle regioni GIF, con la percentuale di segnalazioni gravi.

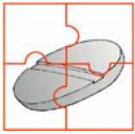
Principio attivo	N. segn	% gravi
vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino epatitico B + vaccino poliomielite inattivato+ vaccino Haemophilus influenzae B coniugato (al tossoide tetanico)	460	7%
amoxicillina + acido clavulanico	317	22%
vaccino pneumococcico polisaccaridico	313	9%
vaccino morbillo, parotite e rosolia vivo	266	13%
oxaliplatino	247	13%
ribavirina	243	80%
acido acetilsalicilico	209	52%
amoxicillina	208	23%
vaccino meningococcico gruppo C coniugato con Corynebacterium diphtheriae CRM 197	204	7%
vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	184	4%



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ketoprofene	170	27%
warfarin	160	36%
erlotinib	158	5%
interferone alfa-2a	147	94%
nimesulide	145	46%
paracetamolo	133	34%
sunitinib	131	11%
levofloxacina	126	29%
diclofenac	108	44%
exenatide	107	7%
iomeprolo	106	30%
vaccino difterico e tetanico adsorbito per adulti ed adolescenti	100	2%
ibuprofene	98	29%
ticlopidina	98	57%
cetuximab	96	8%
bevacizumab	90	23%
ceftriaxone	88	47%
peginterferone alfa-2a	87	57%
ciprofloxacina	84	27%
sorafenib	78	21%
claritromicina	77	27%
infliximab	74	39%
tramadolo	71	30%
vaccino Papillomavirus umano (tipi 6,11,16,18)	70	7%
iopromide	67	36%
lansoprazolo	67	15%
etanercept	62	63%
paclitaxel	58	38%
vaccino Papillomavirus umano (tipi 16,18)	56	9%
clopidogrel	49	47%
vaccino varicella vivo	48	6%
enoxaparina sodica	47	45%
trastuzumab	47	15%
vaccino morbillo, parotite, rosolia e varicella vivo	47	19%
allopurinolo	46	61%
moxifloxacina	46	48%
vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare da biotecnologia	46	9%
amiodarone	44	68%
etoricoxib	43	37%
lenalidomide	42	38%
paracetamolo + codeina	42	19%
natalizumab	41	7%
acido zoledronico	40	80%
simvastatina	40	20%



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Ai primi posti, oltre ai vaccini, troviamo i soliti farmaci di largo consumo quali l'amoxicillina (da sola o in associazione con l'acido clavulanico), l'acido acetilsalicilico o il warfarin. Sono però anche presenti farmaci inclusi nei programmi di monitoraggio attivati con i registri AIFA o con altri tipi di monitoraggio quali l'oxaliplatino o la ribavirina. La percentuale di segnalazioni gravi, bassa per le segnalazioni da vaccini, ha un'ampia variabilità in funzione del tipo di farmaco e del tipo di monitoraggio.

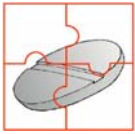
I segnali del 2008

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 Bate A, Evans SJ., Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Apr 8 epub).

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.

Di seguito vengono elencati i segnali commentati nel corso del 2008. Alcuni di questi si riferiscono al primo semestre (gennaio-giugno) e sono stati commentati nel precedente resoconto (disponibile per il download).

- **Acido folico e carcinoma**
- **Acido ranelico e amnesia**
- **Acitretina e ipertrigliceridemia/ipercolesterolemia) - I semestre**
- **Adalimumab e infarto del miocardio**
- **Adalimumab e sindrome nefrosica**
- **Allopurinolo e vasculite (allergica) - I semestre**
- **Atomoxetina e eventi epatici e cardiovascolari**
- **Atomoxetina e idee suicidarie in pediatria - I semestre**
- **Atovaquone-proguanil e reazioni psichiatriche (incluse ideazioni suicidarie)**
- **Bevacizumab e disturbi della memoria**
- **Bifosfonati e ipertensione**
- **Capecitabina e insufficienza renale**
- **Ceftriaxone e convulsioni**
- **Claritromicina e allucinazioni**
- **Clopidogrel e allucinazioni - I semestre**
- **Coxibi (e Fans) e alterazioni del gusto - I semestre**
- **Etanercept e disturbi oculari**
- **Etoricoxib e anomalie visive - I semestre**



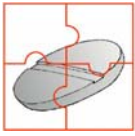
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

- Exenatide e pancreatite - I semestre
- Flutamide e tossicità epatica nella donna - I semestre
- Glitazoni e fratture
- Idrossiclorochina e diminuzione dell'udito
- Inibitori della 5-fosfodiesterasi (tadalafil, sildenafil e vardenafil) e piastrinopenia
- Inibitori di Pompa Protonica (PPI) e reazioni psichiatriche
- Ketoprofene: incremento delle segnalazioni (e uso dei FANS in pediatria)
- Lenalidomide: casi fatali e profilo generale di tossicità
- Montelukast e disturbi psichiatrici in pediatria - I semestre
- Moxifloxacina ed epatite / shock anafilattico - I semestre
- Natalizumab e anomalie della visione
- Paracetamolo-codeina e disturbi gastrointestinali
- Paracetamolo e rhabdmiolisi - I semestre
- Paroxetina e ematuria - I semestre
- Pregabalin e paroniria - I semestre
- Quetiapina e sindrome neurolettica maligna
- Rituximab e leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) - I semestre
- Sildenafil e amnesia
- Sitagliptin e exenatide (incretine) e disturbi psichiatrici
- Sorafenib e disturbi visivi
- Sunitinib e ipercheratosi
- Tadalafil e ipertensione - I semestre
- Tetramido e ipersensibilità - I semestre
- Ticlopidina e reazioni psichiatriche
- Vareniclina e emosperma - I semestre
- Vareniclina e reazioni psichiatriche

Acido folico e carcinoma

L'acido folico è una vitamina del gruppo B (B9) idrosolubile approvata come farmaco antianemico. Interviene in numerose reazioni biochimiche come trasportatore di unità monocarboniose in forma attivata. La carenza di acido folico dà luogo ad anemia macrocitica e leucopenia [1]. Trova molte applicazioni terapeutiche che hanno riscontrato evidenze di efficacia tra cui omocisteinemia, stati di carenza di acido folico e prevenzione delle malformazioni neonatali, particolarmente di quelle a carico del tubo neurale, che si possono originare nelle prime fasi dello sviluppo embrionale. Ci sono tuttavia altre applicazioni in cui non ci sono evidenze conclusive come ad esempio prevenzione di tumori, profilassi di eventi cerebrovascolari e disturbi cognitivi.[2]



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

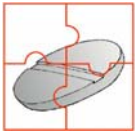
Sono pervenuti al GIF nel corso del 2008 tre casi di sviluppo di tumori a seguito di utilizzo di acido folico. Le segnalazioni provengono dalla Toscana e sono state effettuate dallo stesso segnalatore. La tabella sottostante riporta le tipologie di reazione avverse, le caratteristiche dei pazienti, il tempo di latenza e l'esito della reazione.

Indicazione terapeutica	ADR	Età	Sesso	Latenza	Esito	Farmaci concomitanti
Iperomocisteinemia in pz eterozigote per mutazione di C-T MTHFR	Adenocarcinoma colon	56	M	4 anni	Risoluzione con postumi	Acido acetilsalicilico, perindopril
Iperomocisteinemia	Tumore maligno (carcinoma prostata e retto)	62	M	31 mesi (carcinoma prostata); 41 mesi (carcinoma retto)	Risoluzione con postumi	Nessuno
Iperomocisteinemia in pz trombofilico	Carcinoma dell'esofago	76	M	32 mesi	Decesso	Ramipril, teofillina, warfarin, doxazosina

In tutti e tre i casi il farmaco è stato assunto alla dose di 5 mg/die. Nel primo caso il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico con apparente guarigione; nel secondo caso a brachiterapia e in seguito a resezione del retto; nel terzo caso ad intervento chirurgico e terapia palliativa. Il segnalatore sottolinea che in nessuno dei tre casi erano presenti fattori di rischio per le relative neoplasie.

Secondo la scheda tecnica delle specialità medicinali contenenti acido folico l'insorgenza di tumori risulta inattesa.

La chemioterapia con agenti anti-folato come metotressato e fluorouracile riduce la proliferazione neoplastica e la sintesi di DNA. Paradossalmente dati epidemiologici suggeriscono una relazione inversa tra il consumo di folato e l'incidenza di cancro coloretale. Sulla base di questi dati e di altri benefici presumibilmente associati all'uso di acido folico circa il 35% della popolazione nord americana lo assume come supplemento alla normale dieta a base di cereali e farine integrali. Recentemente trials randomizzati controllati relativi ad acido folico come prevenzione secondaria dello sviluppo di cancro coloretale hanno confermato gli studi animali, indicanti effetti opposti circa il tempo di esposizione al farmaco in relazione allo sviluppo della neoplasia. È stato proposto un meccanismo di doppia modulazione dell'acido folico nella carcinogenesi coloretale, nel quale un moderato aumento nella dieta effettuato prima della diagnosi di neoplasia ha un effetto protettivo, mentre un aumento o eccessivo consumo una volta che è stata individuata la lesione neoplastica favorisce la carcinogenesi.[3] Una carenza di acido folico in presenza di una mucosa colonrettale normale sembra predisporre allo sviluppo



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

di trasformazioni neoplastiche, livelli modesti di acido folico sopprimono il rischio, mentre dosi supplementari sopra fisiologiche aumentano lo sviluppo.[4] Un recente studio condotto all'Università della California[5] ha evidenziato che uomini che assumono 1 mg/die di acido folico come supplemento hanno più del doppio del rischio di sviluppare tumore alla prostata rispetto ai pazienti che assumono placebo. Questi dati provengono da una analisi secondaria dello "Aspirin-Folate Polyp Prevention Study" (AFPP), uno studio condotto tra il 1994 e il 2006 placebo controllato randomizzato per valutare l'effetto di aspirina ed acido folico in uomini e donne ad elevato rischio di polipi del colon e nel quale è stato evidenziato che aspirina riduce il rischio di polipi del colon mentre un effetto opposto si associa ad acido folico. In una seconda analisi relativamente all'incidenza di cancro della prostata sono stati analizzati 643 uomini randomizzati ad 1 mg di acido folico o placebo e arruolati in uno studio di follow up esteso. Il rischio di cancro della prostata a 10 anni dall'assunzione è stato di 9.7% negli uomini assegnati a acido folico e 3.3% in quelli assegnati a placebo (HR aggiustato per età: 2.63, 95% CI = 1.23-5.65, P =0.01). In contrasto la concentrazione plasmatica e l'assunzione di folato con la dieta nei non utilizzatori di supporti vitaminici mostrano un trend di riduzione del rischio, anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa.[5]

I 3 casi segnalati in Italia costituiscono un segnale di rischio piuttosto debole in quanto provengono da un unico segnalatore. Tuttavia, in ragione di alcune delle informazioni riportate in letteratura, sarebbe opportuno un monitoraggio attento dei pazienti, soprattutto quelli non oncologici, che ricevono terapia con acido folico.

Bibliografia

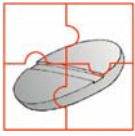
1. Fonte Farmadati. Ultimo accesso 07/04/2009
2. Micromedex, DRUGDEX® Evaluations Folic acid Ultimo accesso 07/04/2009
3. Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention. Br J Cancer. 2009 27;100(2):233-9.
4. Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence based critical review. Mol Nutr Food Res. 2007;51:267-92
5. Figueiredo JC et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2009;101(6):432-5

Acido ranelico e amnesia

Nel resoconto GIF dell'anno 2006 sono stati commentati due casi di insonnia insorta durante trattamento con acido ranelico (ranelato di stronzio) per la cura dell'osteoporosi.

Nel corso del 2008 sono giunte altre segnalazioni al GIF relative a reazioni legate al System Organ psichiatrico, incluso un caso di amnesia. Un altro caso di amnesia è presente in rete Nazionale, proveniente dalla regione Lazio nel 2007.

La tabella sottostante elenca il dettaglio dei due casi segnalati.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Regione	Reazioni	Eta'	Latenza	Sesso	Esito	Farmaci concomitanti
Lazio	Disturbo della memoria	86 anni	5 giorni	F	ND	Ac. acetilsalicilico Ramipril
Lombardia	Amnesia anterograda e amnesia retrograda	67 anni	78 giorni	F	ND	Amlodipina Colecalciferolo/ Calcio citrato

Nella banca dati OMS sono riportati 18 casi di disturbi della memoria associati all'acido ranelico (8 di amnesia), di cui 4 associati a stato confusionale.

Nella scheda tecnica del farmaco la perdita di memoria è riportata tra le alterazioni del sistema nervoso e osservata negli studi di fase III nel corso di 5 anni, con una frequenza maggiore in pazienti trattati con ranelato di stronzio (2.5%) rispetto al placebo (2.0%).[1]

Gli stessi dati di incidenza della reazione avversa sono quelli che si possono ritrovare in letteratura: disordini a carico del sistema nervoso sono stati riscontrati nel 20.9% delle pazienti trattate con ranelato di stronzio contro il 18.9% del gruppo placebo ed in particolare, si è osservato una maggiore incidenza di perdita della memoria (2.4% contro 1.9%) [2]. In uno studio recente pubblicato sul British Journal of Clinical Pharmacology, nell'ambito di una valutazione sull'efficacia ed utilità della raccolta di eventi avversi attraverso l'utilizzo del database inglese GPRD, sono stati confermati questi dati relativi al tasso di incidenza di perdita della memoria associata ad acido ranelico [3]. L' Health Technology Assessment Programme [4] inglese del 2007 sottolinea, tra l'altro, l'aumento del rischio di tromboembolismo venoso e di disturbi a carico del SNC, compresa la perdita di memoria, raccomandando la sorveglianza postmarketing rispetto a questi due tipi di tossicità.

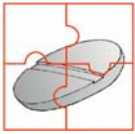
Si ricorda inoltre la modifica del foglietto illustrativo e del riassunto delle caratteristiche del ranelato di stronzio del gennaio 2009 in seguito a 21 segnalazioni di "stato confusionale".

Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/osseor/H-561-PI-it.pdf>
2. O'Donnel S et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev Jul19;3:CD005326, 2006
3. A.Grosso, I.Douglas, A.Hingorani, R.MacAllister & L.Smeeth. Post-marketig assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. British Journal of Clinical Pharmacology 2008;66(5),689-694.

Adalimumab e infarto del miocardio

Nella banca dati GIF sono contenute due segnalazioni di infarto del miocardio (una nel 2008). Una ulteriore segnalazione di infarto è presente in Rete Nazionale. Gli eventi cardiovascolari descritti nel RCP sono: arresto cardiaco,



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

insufficienza coronarica, angina pectoris, versamento pericardico, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni.

I tre casi, che provengono da Sicilia, Lombardia e Puglia, riguardano donne affette da artrite reumatoide (AR) di età pari, rispettivamente, a 44, 70 e 49 anni. Il tempo di latenza dell'evento è stato di 5 e 7 mesi in 2 casi, e di oltre due anni nell'altro. Tutte le pazienti assumevano altri farmaci (es. glucocorticoidi, FANS, COXIB, ecc.) che non possono essere esclusi come causa alternativa della reazione avversa osservata. Tra l'altro, anche l'AR rappresenta di per se un fattore di rischio ben noto per problemi cardiovascolari [1].

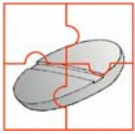
In ogni caso, la potenziale cardiotossicità dei farmaci biologici è stata di recente discussa in ambito scientifico. Il ruolo dell'inibizione del TNF-alfa nel rischio cardiovascolare dei pazienti con AR è piuttosto controverso [2]. Il TNF-alfa promuove le risposte infiammatorie che sono alla base della patogenesi e progressione dell'AR ed interviene come mediatore del danno cardiaco attraverso una varietà di meccanismi biologici, contribuendo in maniera rilevante alla progressione dell'insufficienza cardiaca. Contrariamente alle aspettative, negli ultimi anni la FDA ha ricevuto numerosi report relativi a peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti trattati con inibitori del TNF-alfa per AR [3].

Uno studio pubblicato nel 2008 [4], che aveva l'obiettivo di determinare la frequenza di eventi cardiovascolari da farmaci immunosoppressori in pazienti affetti da AR, ha dimostrato che, rispetto alla terapia di riferimento con metotrexato, i farmaci biologici non aumentano il rischio di ospedalizzazione per patologie cardiovascolari, mentre l'uso di glucocorticoidi orali o di farmaci citotossici è associato ad aumento significativo di tali eventi.

Durante alcuni trial clinici, per una piccola percentuale (<1%) dei pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati eventi cardiaci, quali dolore toracico, encefalopatia ipertensiva, infarto del miocardio, tachicardia sinusale, fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca congestizia. La relazione causale con tali eventi non è stata però chiarita. Sono dunque necessarie ulteriori indagini per valutare l'effettivo contributo degli inibitori del TNF- α nell'insorgenza di problemi cardiaci.

Bibliografia

- 1.Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2612-21.
- 2.Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 637-40.
- 3.Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-9.
- 4.Solomon DH, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3790-8.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Adalimumab e sindrome nefrosica

Nella RNF sono presenti due segnalazioni di sindrome nefrosica da adalimumab. I disturbi dell'apparato renale e urinario descritti nel RCP del farmaco sono i seguenti: ematuria, insufficienza renale, sintomatologia a carico della vescica e dell'uretra (non comuni); proteinuria, dolori renali (rari). Questa reazione può essere quindi considerata inattesa.

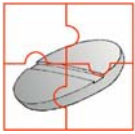
I due casi segnalati, di cui due provengono dal Piemonte e dal Veneto, riguardano un uomo ed una donna affetti da artrite reumatoide (AR) di età pari, rispettivamente, a 60 e 40 anni. Le schede di segnalazione indicano la comparsa di sindrome nefrosica con lesione di glomerulonefrite membranosa durante trattamento con adalimumab, regredita alla sospensione del farmaco. Per la paziente di sesso femminile la diagnosi è stata confermata da biopsia renale e la proteinuria è risultata di 2,8 gr/24 ore; la donna assumeva in concomitanza prednisone e metotrexato.

L'insorgenza di una disfunzione renale nei pazienti affetti da AR può rappresentare una forma di nefropatia primaria correlata alla malattia reumatica o derivare da complicazioni farmacologiche.

È stato supposto un ruolo eziologico dei farmaci anti TNF-alfa nella comparsa di patologie glomerulari. Questa ipotesi è supportata dalla pubblicazione di alcuni case report [1-3], dei quali alcuni riguardanti adalimumab [4, 5]. Secondo gli autori, è possibile che la terapia con farmaci anti TNF-alfa provochi l'induzione di una nefropatia correlata all'AR oppure la comparsa di un nuovo disordine autoimmune secondario ad una disregolazione immune provocata dal farmaco biologico stesso. Alcuni studi in vitro hanno mostrato che il fattore di necrosi tumorale può incrementare la permeabilità glomerulare, probabilmente mediante induzione della formazione di radicali liberi dell'ossigeno [6]. È stata inoltre accertata la presenza del TNF-alfa nelle cellule epiteliali viscerali glomerulari nella nefropatia membranosa [7].

Bibliografia

1. Stokes MB, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-6.
2. Doulton TWR, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clinical Nephrology* 2004; 62:234-8
3. Kemp E, et al. Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 87-88
4. den Broeder AA, et al. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003; 61:137-141
5. Portuesi MG, Perosa P. Nephrotic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a case report. *Reumatismo*. 2008; 60(1): 61-3.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

6. McCarthy ET, et al. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:433-8.

7. Neale TJ, et al. Tumor necrosis factor alpha is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am J Pathol* 1995;146:1444-54.

Atomoxetina ed eventi epatici e cardiovascolari

Eventi epatici

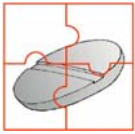
L'aumento di rischio di sintomi psichiatrici tra cui l'ideazione suicidaria nei bambini che assumono atomoxetina è stato commentato nel resoconto GIF del I semestre ed è tuttora oggetto di attenzione da parte delle agenzie regolatorie.

Nell'anno 2008 sono pervenuti al GIF tre casi di reazioni epatiche associate all'atomoxetina, identificate come grave alterazione degli enzimi epatici, grave epatomegalia ed ittero. Due schede provengono dalla Campania e una dalla Toscana; l'età dei pazienti che assumevano atomoxetina era rispettivamente di 8, 14 e 17 anni. Nel primo caso il farmaco è stato assunto per un periodo di 10 mesi, la reazione è insorta dopo 2 mesi dalla sospensione e l'esito è stata una risoluzione completa dell'evento avverso; nel secondo caso la terapia è durata 7 mesi e l'insorgenza della reazione avversa ha portato alla sospensione del farmaco con conseguente miglioramento delle condizioni del paziente. Infine anche nel caso della comparsa di ittero, un mese dopo l'inizio della terapia, il farmaco è stato sospeso e la reazione è migliorata.

L'effetto epatotossico dell'atomoxetina non era emerso durante la sperimentazione clinica, ma dal momento della sua commercializzazione sono stati pubblicati casi di epatiti in bambini trattati con atomoxetina [1-2]. Una revisione dei dati ha identificato 41 casi di eventi epatobiliari su circa 8000 pazienti trattati durante gli studi clinici e 351 segnalazioni spontanee di eventi avversi epatici nei primi 4 anni di commercializzazione. Di questi ultimi, gran parte contenevano elementi confondenti o non risultavano correlati ma in tre pazienti l'atomoxetina era probabilmente causa del disordine epatico e in uno di questi c'era stato un rechallenge positivo [3].

Il meccanismo di tale tossicità non è ancora stato dimostrato, tuttavia l'evidenza di una possibile associazione tra atomoxetina ed insufficienza epatica di tipo idiosincrasico ha portato negli USA ad una prima revisione del foglietto illustrativo del prodotto del 2004 e successivamente, nel 2007, ad un'ulteriore modifica con l'inserimento del rischio di grave danno epatico nella sezione "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" [4]. Entrambe queste modifiche sono presenti anche nel foglietto italiano.

Recentemente l'FDA ha dato comunicazione di 6 report di danno epatico grave, ricevuti nel periodo compreso fra gennaio 2005 e marzo 2008 [5], che vanno ad aggiungersi a 2 case report notificati in precedenza [1].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Eventi cardiovascolari

Un altro tipo di rischio associato ai farmaci stimolanti impiegati per l'ADHD tra cui l'atomoxetina, riguarda l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Secondo dati dell'FDA dal 1999 al 2004, 19 bambini in terapia con farmaci per l'ADHD sono morti e 26 hanno avuto eventi cardiovascolari gravi tra cui infarto, arresto cardiaco e palpitazioni [6]. In seguito a questa allerta è stato inserito un box warning nella scheda tecnica di questi farmaci, anche in quello italiano.

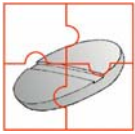
Nel secondo semestre del 2008 sono state inviate al GIF 3 segnalazioni di eventi cardiovascolari associati a atomoxetina. Un ulteriore caso è presente in Rete Nazionale ed è proveniente dal Lazio. Le segnalazioni includono un allungamento del tratto QT, due casi di tachicardia (di cui uno associato a prolasso della valvola mitralica) ed uno di ECG anormale. I pazienti sono bambini, di età compresa fra gli 8 e i 14 anni e le reazioni sono insorte dopo 7, 3, 1 e 4 mesi rispettivamente. In due casi si è avuto un miglioramento mentre per l'ECG anormale e per la tachicardia non è stato possibile avere informazioni sull'esito della reazione.

In letteratura è stato pubblicato nel 2006 un case report [7] di insorgenza di alterazioni dell'elettrocardiogramma e palpitazioni in un bimbo di 11 anni in terapia con atomoxetina per il trattamento dell'ADH, con miglioramento dopo la sospensione del farmaco.

Gli eventi avversi cardiovascolari sono riportati nella scheda tecnica del farmaco [4], nella sezione degli effetti indesiderati, con un rimando alla parte sulle speciali avvertenze e precauzioni per l'uso relative all'allungamento del QT. Viene anche consigliato un monitoraggio dell'ECG nei pazienti in terapia.

.Bibliografia

- 1.Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, Molleston JP. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *Journal of Pediatrics* 2006Jun;148(6):831-4.
- 2.Stojanovski SD, Casavant MJ, Mousa HM, Baker P, Nahata MC. Atomoxetine-induced hepatitis in a child. *Clin Toxicol* 2007;45(1):51-5.
- 3.Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, Regev A, Wernicke JF. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Safety* 2008;31(4):345-54
- 4.DRUGDEX System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically
- 5.FDA Drug Safety Newsletter 2009. Atomoxetine (marked as Strattera): Serious liver injury
- 6.ADHD patients should have ECGs. *Scrip* 2008; No 3358, 21
- 7.Rajesh AS, Bates G, Wright JG. Atomoxetine-induced electrocardiogram changes. *Arch Dis Child*. 2006 Dec;91(12):1023-4



GIF

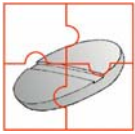
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Atovaquone-proguanil e reazioni psichiatriche (incluse ideazioni suicidarie)

Nella banca dati GIF sono presenti due segnalazioni di reazioni psichiatriche dall'associazione atovaquone + proguanil (allucinazioni visive e difficoltà di concentrazione). Altre due segnalazioni di ideazione suicidaria associate a incubi e depressione sono presenti in Rete Nazionale provenienti dal Piemonte. L'associazione a dose fissa di atovaquone e proguanil è indicata per il trattamento e la profilassi della malaria. Nel RCP del farmaco non sono descritte reazioni avverse di tipo psichiatrico. A differenza della meflochina, altro farmaco impiegato per la profilassi della malaria, l'associazione atovaquone-proguanil sembra essere meglio tollerata ed altrettanto efficace; in particolare, l'elevata incidenza di eventi indesiderati psichiatrici, associati all'impiego della meflochina, non si è osservata con l'uso dell'associazione atovaquone-proguanil, anche se durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati alcuni eventi di tipo psichiatrico, quali incubi, insonnia, ansia e depressione correlati all'utilizzo del suddetto farmaco [RCP del farmaco]. In letteratura non sono descritti casi di suicidio o tentativo di suicidio da questa associazione.

Bevacizumab e disturbi della memoria

Dall'analisi delle segnalazioni pervenute alla banca dati GIF nel corso del 2008 sono emersi due casi di effetti avversi psichiatrici correlati alla somministrazione di bevacizumab in associazione a chemioterapia con cisplatino ed etoposide nel trattamento del carcinoma polmonare metastatico. Il primo caso riguarda un uomo di 68 anni che ha sviluppato progressiva perdita della memoria e non-reattività psicomotoria undici giorni dopo il quinto ciclo di bevacizumab 485mg e.v. Nel secondo caso si sono presentate manifestazioni cliniche molto simili, in una donna di 72 anni, 3 giorni dopo la somministrazione del quinto ciclo di bevacizumab 370mg e.v. Nonostante la sospensione della chemioterapia in atto ed una terapia a base di farmaci antidepressivi non specificati, al momento delle segnalazioni le condizioni cliniche dei pazienti non apparivano migliorate. In entrambi i pazienti TAC e RMN encefaliche non hanno evidenziato lesioni metastatiche secondarie a livello cerebrale o edemi riconducibili ad una leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), sindrome raramente associata all'uso di bevacizumab, che avrebbe potuto spiegare la sintomatologia osservata [1]. Bevacizumab è stato il primo anticorpo monoclonale capace di bloccare il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) ad essere approvato in numerosi Paesi per la terapia antitumorale. Impedendo il legame del VEGF ai suoi recettori, posti sulla superficie delle cellule endoteliali, riduce la vascolarizzazione della massa tumorale, arrestandone la crescita. È attualmente autorizzato in Italia per il trattamento di prima linea di diversi di diversi tipi di carcinoma avanzato metastatico (colon-retto, mammella, polmone e rene) in associazione ad altri chemioterapici antitumorali.



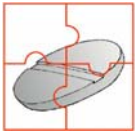
GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

In letteratura non risultano evidenze cliniche direttamente riconducibili alla sindrome descritta nei due casi segnalati. Un caso di amnesia globale transitoria in un paziente di 71 anni dopo iniezione intravitreale di bevacizumab [2] è stato correlato ad una possibile vasocostrizione a livello cerebrale per ridotta produzione di ossido nitrico a livello arteriolare indotta dal farmaco [3]. Tuttavia, alcuni studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato che VEGF, inizialmente considerato un fattore di crescita specifico per le cellule endoteliali, può esercitare un'attività diretta su diversi tipi di neuroni e cellule gliali, stimolandone la crescita e la sopravvivenza e favorendo la rigenerazione assonale [4]. In pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è stata rilevata una disregolazione della sintesi e del rilascio di VEGF, basale ed in risposta a stimoli induttori quali l'ipossia [5]. Inoltre, la somministrazione di VEGF in modelli animali evidenzierebbe un ruolo del VEGF come possibile agente terapeutico per la SLA [6]. In linea teorica, quindi, può essere ipotizzata una tossicità attribuibile all'inibizione del VEGF a livello del SNC oltre che periferico, come già emerso in studi clinici effettuati su bevacizumab [7]. Su 287 pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto è stata osservata neuropatia sensitiva di grado da 3 a 5 nel 17% dei trattati con 5-fluorouracile/leucovorina/oxaliplatino (FOLFOX4) in associazione a bevacizumab, nell'1% dei trattati con bevacizumab in monoterapia e nel 9% dei trattati solamente con FOLFOX4. In uno studio clinico effettuato su 772 donne affette da carcinoma metastatico della mammella si è manifestata neuropatia sensitiva nel 24% delle pazienti trattate con bevacizumab in associazione a paclitaxel rispetto al 17,5% delle trattate con paclitaxel in monoterapia. Nella banca dati GIF sono presenti attualmente 7 casi di parestesia associati alla somministrazione di bevacizumab, 3 dei quali segnalati nel corso del 2008.

Bibliografia

1. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 980-2.
2. Byeon SH, Kwon OW, Lee SC. Transient global amnesia following intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol.* 2008 Jun 5. [Epub ahead of print].
3. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007 Jun 18;96(12):1788-95.
4. Carmeliet P, Storkebaum E. Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2002;13(1):39-53.
5. Moreau C, Devos D, Brunaud-Danel V et al. Paradoxical response of VEGF expression to hypoxia in CSF of patients with ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2): 255-7.
6. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci.* 2005; 8(1): 85-92.
7. Micromedex®, ultimo accesso in data 06/04/2009.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bifosfonati e ipertensione

Nell'anno 2008 sono stati segnalati in Italia due casi di ipertensione associata a trattamento con bifosfonati, in particolare con acido zoledronico ed acido clodronico.

Il primo caso proviene dal Piemonte e fa riferimento ad una donna di 83 anni in cui è stata riscontrata ipertensione (ed edema polmonare) dopo 3 mesi e mezzo di terapia con acido zoledronico, assunto per metastasi ossee; il farmaco è stato sospeso ma non è stato possibile avere maggiori informazioni sull'esito della reazione. La seconda segnalazione proviene da un medico delle Marche che descrive l'insorgenza di ipertensione dopo 22 giorni di trattamento con acido clodronico in una donna di 83 anni; il farmaco è stato sospeso e la reazione è migliorata.

In entrambi i casi, il medico segnalatore riporta come unico farmaco sospetto il bifosfonato; le pazienti assumevano tuttavia altri farmaci: nel primo caso rituximab e corticosteroidi per il trattamento di un linfoma e nel secondo caso telmisartan, idroclorotiazide e bisoprololo.

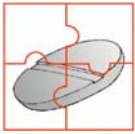
Queste segnalazioni si aggiungono ad altri tre casi presenti nella banca dati GIF, due casi dalla regione Veneto, nel 2004 e 2006, riferiti ad una possibile associazione tra ipertensione ed acido clodronico insorta rispettivamente 17 e 70 giorni dopo l'inizio della terapia. Le pazienti, di 74 e 71 anni, assumevano acido clodronico per diagnosi di osteoporosi in concomitanza con altri farmaci quali statine, amiodarone, repaglinide, alfuzosina e acido acetilsalicilico nel primo caso e atenololo, lorazepam e calcio carbonato nel secondo caso. Importanti, ai fini della valutazione del nesso di causalità farmaco-reazione, risultano essere i dati sul rechallenge positivo avutosi nel secondo report: in seguito ad una seconda somministrazione del farmaco sono infatti ricomparsi i sintomi della reazione riportata.

Un caso di ipertensione da acido alendronico viene infine dalla Sicilia nel 1992. Nella scheda tecnica dei farmaci in esame non è presente l'ipertensione tra gli effetti cardiovascolari e da un'analisi della letteratura non sono emerse pubblicazioni che trattino di questa possibile associazione. Tuttavia nella banca dati OMS sono registrati 428 report di ipertensione e bifosfonati, 94 delle quali segnalate nel 2008.

Capecitabina e insufficienza renale

La capecitabina, profarmaco del 5-fluorouracile, destinato alla somministrazione orale anziché endovenosa e disponibile in Italia dal 2001, è indicata sia per la terapia adiuvante che metastatica in pazienti con carcinoma del colon-retto, per il tumore gastrico in combinazione con un regime a base di platino e nel tumore mammario in associazione o in monoterapia a seconda dello stadio della malattia.

Nella banca dati del GIF sono presenti 3 casi di insufficienza renale acuta (uno nel 2008) e un caso di peggioramento della funzionalità renale da capecitabina.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La segnalazione del 2008 proveniente dalla Lombardia e riguarda una donna di 67 anni in terapia con un regime a base di capecitabina e oxaliplatino per il trattamento di un carcinoma del colon. La paziente assumeva diversi altri farmaci concomitanti (atenololo, verapamil, ASA, lisinopril, desametasone, granisetron).

Gli altri due casi di insufficienza renale sono associati a vomito e diarrea e provengono rispettivamente dalla Campania nel 2007 (donna di 66 anni in terapia per carcinoma mammario senza altri farmaci riportati) e dalla Lombardia nel 2000 (uomo di 73 anni in terapia per carcinoma del colon anche in questo caso senza altri farmaci riportati).

Infine il peggioramento della funzione renale è riportato in Lombardia nel 2004 in una paziente di 56 anni in terapia anche con allopurinolo e tirosina.

L'insufficienza renale è una reazione avversa non riportata nella scheda tecnica dell'unico prodotto a base di capecitabina attualmente commercializzato nel nostro paese (Xeloda), nella quale tale patologia rappresenta solo una controindicazione alla prescrizione del farmaco.

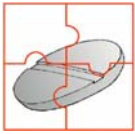
In letteratura non vi sono casi analoghi a quelli appena descritti, mentre reazioni di nefrotossicità sono segnalate per l'oxaliplatino (per cui nel primo caso non è da escludere un eventuale ruolo di questo farmaco).

Ceftriaxone e convulsioni

Nella banca dati GIF sono presenti 6 segnalazioni di convulsioni da ceftriaxone, di cui 2 ricevute nel secondo semestre 2008 dalla Campania e riguardanti bambini. In 4 pazienti le convulsioni rappresentano l'unico sintomo osservato, mentre nei restanti casi esse sono comprese in un quadro di anafilassi. Una segnalazione si riferisce ad una donna anziana affetta da Alzheimer.

La reazione avversa non è riportata nei foglietti illustrativi delle varie specialità di ceftriaxone. La neurotossicità da cefalosporine è comunque già riportata in letteratura [1], sebbene non vi siano articoli specifici in riferimento al ceftriaxone. Essa può manifestarsi in svariate forme cliniche, che vanno da encefalopatia o cambiamenti dello stato mentale a mioclono, convulsioni, stato epilettico non convulsivo, fino al coma. I pazienti maggiormente a rischio di effetti neurotossici da cefalosporine sono gli anziani, quelli affetti da insufficienza renale o con pregresse malattie neurologiche. La neurotossicità da cefalosporine, potenzialmente fatale, è reversibile con la sospensione del farmaco e tramite l'adozione di appropriate strategie di trattamento (emodialisi in soggetti con insufficienza renale, uso di antiepilettici in soggetti con stato epilettico, ecc.) e può essere evitata nei pazienti ad alto rischio tramite adeguati aggiustamenti di dosaggio e monitoraggio delle concentrazioni seriche.

In letteratura sono stati pubblicati numerosi case-report relativi ad effetti neurologici indotti da cefepime e ceftazidime [2]. Gli eventi più comuni sono stati la confusione con disorientamento temporo-spaziale (96% dei pazienti), il mioclono (33%) e le convulsioni (13%). Da molto tempo è stata dimostrata



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

l'azione convulsivante della somministrazione intra-ventricolare dei beta-lattami negli animali [3, 4]. Relativamente alle cefalosporine, è stato ipotizzato che l'effetto si basi sulla similitudine strutturale di queste molecole alla bicucullina, un potente inibitore del GABA.

Bibliografia

- 1.Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother.* 2008;42(12):1843-50.
- 2.Chow KM, et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy.* 2003; 23 (3): 369-73.
- 3.De Sarro, D. et al. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 232-7.
- 4.S.E. Schliamser. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: Experimental kinetic and neurophysiological studies. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988; 55: 1-61.

Claritromicina ed allucinazioni

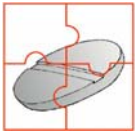
Nella banca dati GIF sono presenti 15 casi di allucinazione in pazienti che assumevano claritromicina, 2 dei quali inviati nel 2008. La scheda tecnica riporta svariati disturbi psichiatrici associati alla claritromicina tra i quali: ansia, insonnia, allucinazioni, psicosi, disorientamento, incubi, confusione e depersonalizzazione. Le allucinazioni sono previste anche per altri macrolidi, quali eritromicina (4 casi nella banca dati GIF), roxitromicina (2 casi) e telitromicina (1 caso).

La claritromicina è stata associata a mania (antibiomania), psicosi e delirio [1-4]. Questi eventi avversi potrebbero essere collegati all'azione di un metabolita attivo liposolubile del farmaco (14-idrossiclaritromicina) che penetra più facilmente del progenitore nel sistema nervoso centrale [5]. Altre ipotesi che implicano un'azione diretta della claritromicina riguardano la sua capacità di interagire sul sistema gabaergico e glutammaergico [2,5,6].

I casi riportati nel 2008 riguardano pazienti che hanno assunto il farmaco per sinusite e bronchite acuta alle dosi di 1 gr/die. In letteratura è comunque riportato un episodio di psicosi (con allucinazioni) in un paziente trattato con 500 mg/die di claritromicina [7]. La familiarità per problemi psichiatrici sembra un fattore importante per manifestare queste reazioni, anche se le allucinazioni possono comunque verificarsi in pazienti con anamnesi personale e familiare negativa per tali eventi [7].

Un case report riportante allucinazioni da claritromicina è stato pubblicato sul numero del bollettino Focus Farmacovigilanza nel giugno 2009 e riporta un caso segnalato nel corso di quest'anno [8].

Bibliografia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

1. Abouesh A, et al. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 71–81.
2. Warner A. Clarithromycin - a precipitant for acute psychotic stress. *Psychosomatics* 2000; 41: 539.
3. Nightingale SD, et al. Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1563–4.
4. Mermelstein HT. Clarithromycin-induced delirium in a general hospital. *Psychosomatics* 1998; 39: 540–2.
5. Steinman MH, Steinman TI. Clarithromycin associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:143–6.
6. Pollak PT, et al. Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 486–8.
7. Kouvelou E, et al. Acute psychosis induced by clarithromycin in a healthy adult?. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 579-80.
8. Bollettino Focus Farmacovigilanza, giugno 2009 www.sfm.univr.it

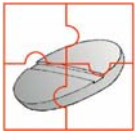
Etanercept e disturbi oculari

Nel corso del 2008 sono stati segnalati alla rete GIF 2 casi di disturbi oculari associati alla somministrazione di etanercept. Un caso sempre del 2008 è presente in rete nazionale proveniente dalle Marche. In totale nella banca dati sono presenti ad oggi 5 segnalazioni, riportate nella seguente tabella :

Regione	ADR	Età	Sesso	Latenza
Lombardia	Neurite ottica	39	F	7 mesi
Sardegna	Demiellinizzazione nervo ottico	35	F	3 anni 6 mesi
Marche	Disturbi della visione	63	F	2 anni
Toscana	Uveite	62	F	8 giorni
Veneto	Disturbi della visione	41	F	6 mesi

Etanercept è un recettore solubile dimerico che inibisce competitivamente il legame dei fattori di necrosi tumorale TNF α e TNF β ai propri recettori cellulari superficiali, bloccandone l'attività biologica e modulando le risposte controllate da citochine, molecole di adesione e proteinasi da essi indotte o regolate. In Italia è stato commercializzato nel 1999 con indicazione al trattamento dell'artrite reumatoide e delle fasi di gravità moderata-severa dell'artrite psoriasica, dell'artrite cronica giovanile e della spondilite anchilosante. Successivamente è stato approvato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo.

Etanercept, come gli altri inibitori del TNF α , è stato coinvolto nella patogenesi sia di patologie oculari demielinizzanti, quali la neurite ottica, che infiammatorie (uveiti, scleriti, miositi orbitali). Nonostante il TNF α sembri esplicare un ruolo patogenetico importante nei processi di demielinizzazione della sclerosi multipla (MS) [1], l'uso di inibitori del TNF α si è rivelato inefficace nel trattamento di tale patologia [2] ed è stato, talvolta, associato ad



GIF

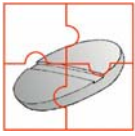
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

esacerbazione e/o nuova insorgenza di MS. Rari casi di neurite ottica sono stati riportati in associazione al trattamento con etanercept [3-5]. Una revisione della letteratura del 2007 [6] riporta 15 casi di neurite ottica in utilizzatori di inibitori del TNF α (8 associati ad infliximab, 5 ad etanercept e 2 ad adalimumab). La scheda tecnica di etanercept raccomanda un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio del farmaco in pazienti con patologie demielinizzanti pregresse od in atto [7].

Il ruolo del TNF α nella patogenesi di varie forme di uveite, ampiamente studiato in modelli animali, ha fornito il razionale per il trattamento di tale patologia con gli inibitori del TNF α , la cui efficacia è stata confermata da alcuni studi clinici [8]. Paradossalmente in letteratura sono riportati anche diversi casi di insorgenza e/o riacutizzazione di uveite in corso di terapia con inibitori del TNF α , evidenziatisi sia durante il corso di studi [2] che durante la normale pratica clinica [9]. E' stato ipotizzato che l'insorgenza di uveite associata a terapia con anti-TNF α sia dovuta al fatto che, in particolari pazienti, il TNF α possa non costituire la principale citochina responsabile dello stato infiammatorio oculare: esperimenti condotti su topi nelle uveiti indotte da endotossine, modello sperimentale che induce uno stato infiammatorio acuto neutrofilo-mediato, testimoniano un effetto protettivo del TNF α ed una esacerbazione della patologia oculare in seguito al trattamento con inibitori del TNF α [10]. In uno studio effettuato sulle segnalazioni spontanee di uveite da anti-TNF α riportate nel periodo 1998-2005 negli Stati Uniti, è stata evidenziata una maggiore associazione tra etanercept ed uveite rispetto ad infliximab ed adalimumab, sia in termini assoluti (20 casi da etanercept, 4 da infliximab e 2 da adalimumab) che relativamente al numero di soggetti trattati con ciascun farmaco [10].

Bibliografia

1. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease and disease progression in patients with multiple sclerosis. N Engl J Med 1991; 325: 467-72.
2. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology 1999; 53: 457-65.
3. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy for juvenile arthritis. J AAPOS. 2006; 10(1): 26-9.
4. Noguera-Pons R, Borrás-Blasco J, Romero-Crespo I, Antón-Torres R, Navarro-Ruiz A, González-Ferrandez JA. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. Ann Pharmacother. 2005; 39(12): 2131-5.
5. Tauber T, Daniel D, Barash J, Turetz J, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy in two patients with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(3):405.
6. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-Tumor Necrosis Factor- (alpha) therapy. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66(9):1255-8.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

7. European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Enbrel [online].
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2447-51.
9. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept (enbrel)-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(3):145-50.
10. Kasner L, Chan C-C, Whitcup SM, Gery I. The paradoxical effect of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2911-7.
11. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(10): 3248-52.

Glitazoni e fratture

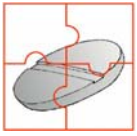
I tiazolidinedioni, più comunemente noti come glitazoni, sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali autorizzati ed indicati nel trattamento del diabete mellito di tipo II, non insulino-dipendente [1]. A questa classe appartengono tre principi attivi, il troglitazone, ritirato dal commercio nel 2000 a causa della sua epatotossicità, il pioglitazone ed il rosiglitazone, attualmente in commercio anche in Italia.

I glitazoni agiscono sul tessuto muscolare, epatico ed adiposo aumentandone la sensibilità all'insulina e conseguentemente abbassando i livelli ematici di glucosio. Il loro meccanismo d'azione consiste nel legarsi come agonisti selettivi al PPAR γ (peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma), il quale, a sua volta, attiva una serie di geni insulino-sensibili che regolano il metabolismo dei carboidrati [2].

Nella banca dati GIF sono presenti 5 segnalazioni di fratture in corso di terapia con glitazoni, 4 delle quali relative a donne in età post-menopausale ed una ad un paziente di sesso maschile.

In particolare, 2 segnalazioni riguardano la stessa paziente di 71 anni in terapia con rosiglitazone da circa un anno, che ha riportato la frattura della rotula dopo caduta da minima altezza, risoltasi con immobilizzazione dell'arto mediante doccia gessata. Il farmaco non è stato sospeso e la paziente, che non presentava storia di osteoporosi post-menopausale, dopo altri 6 mesi di trattamento ha subito una frattura del malleolo esterno conseguente a distorsione della caviglia di lieve entità. La guarigione è avvenuta con la sola immobilizzazione dell'arto, mentre il farmaco è stato sospeso.

Le altre segnalazioni riguardano due donne di 60 e 55 anni che, dopo circa due anni di terapia con rosiglitazone, in un caso associato a metformina, hanno riportato a seguito di un lieve trauma rispettivamente una frattura dell'omero



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ed una del 5° metatarso del piede destro. In entrambe le pazienti il farmaco è stato sospeso.

L'ultima segnalazione descrive la frattura dei primi quattro metatarsi del piede sinistro, anche in questo caso conseguente a modesto trauma, in un uomo di 64 anni in trattamento con pioglitazone da circa 6 anni.

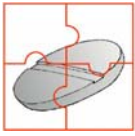
L'associazione tra l'uso dei glitazoni e fratture è nota fin dal dicembre 2006, quando sono stati pubblicati i risultati dello studio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial), che metteva a confronto il controllo glicemico dei pazienti in terapia con rosiglitazone rispetto a quelli in terapia con metformina e gliburide. Nel corso dello studio, durato circa 5 anni, è stato evidenziato un aumento significativo del numero di fratture in donne trattate con rosiglitazone rispetto al gruppo di controllo. La maggior parte delle fratture era a livello degli arti superiori e del piede, sedi non frequenti nelle fratture associate ad osteoporosi post-menopausale (che si manifestano soprattutto a livello dell'anca e della colonna vertebrale). Nello studio ADOPT l'incidenza delle fratture nell'uomo era invece sovrapponibile in entrambi i gruppi [3].

Successivamente è stato condotto un studio clinico randomizzato in doppio cieco con l'obiettivo primario di determinare l'eventuale ruolo del rosiglitazone nell'inibire la formazione ossea e quindi nel favorire l'insorgenza di fratture. Lo studio, condotto su 50 donne in età post-menopausale, ma senza segni di osteoporosi, ha dimostrato che dopo sole 4 settimane di terapia era evidenziabile una riduzione della densità ossea e conseguentemente un maggior rischio di fratture [4].

Una metanalisi condotta nel 2008 ha preso in considerazione gli studi pubblicati sull'argomento, i siti web delle autorità regolatorie, i foglietti illustrativi ed i registri dei trial clinici e degli studi osservazionali delle ditte produttrici [5]. Le conclusioni hanno evidenziato che l'uso prolungato di glitazoni raddoppia il rischio di fratture nelle donne, senza aumentare in modo statisticamente significativo quello negli uomini.

Le Agenzie Regolatorie, tra cui FDA ed EMEA, alla luce dei dati disponibili hanno predisposto alcuni comunicati per allertare gli operatori sanitari sul rischio di fratture associate all'utilizzo di glitazoni. Anche l'AIFA ha emesso nel marzo del 2007 una nota informativa importante sul rosiglitazone sottolineando "un aumento dell'incidenza di fratture nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine".

Dal punto di vista farmacologico, il meccanismo d'azione dei glitazoni può fornire una spiegazione sull'insorgenza di questa reazione avversa [6]: infatti, oltre all'effetto sul metabolismo dei carboidrati, i glitazoni attivano il PPAR γ anche in cellule come quelle della linea staminale-mesenchimale (MSC) nel midollo osseo. Questi precursori possono differenziarsi in linee cellulari diverse, tra le quali gli adipociti e gli osteoblasti, questi ultimi fondamentali per la formazione ed il rimaneggiamento dell'osso. Probabilmente, la stimolazione del PPAR γ da parte dei glitazoni sposta questo equilibrio verso la produzione di adipociti a discapito di quella degli osteoblasti. Quale ne sia il motivo resta tutt'ora ignoto così come l'effetto sugli osteoclasti [7].



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Alla luce di tutte queste evidenze scientifiche, le schede tecniche dei prodotti contenenti rosiglitazone e pioglitazone, sono state aggiornate con l'introduzione dell'aumentata incidenza di fratture tra le reazioni avverse comuni [1].

Le segnalazioni presenti nella banca dati GIF sembrano confermare questi dati. Tuttavia, come evidenziato nel comunicato dell'EMA dell'ottobre 2007 (richiamato dall'AIFA) i benefici dei glitazoni continuano ad essere superiori ai loro rischi.

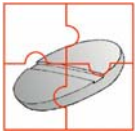
Sebbene siano necessari ulteriori studi 'ad hoc' soprattutto a lungo termine, è possibile concludere che i prescrittori devono essere sensibilizzati sull'aumento del rischio di fratture in soggetti in terapia con questi farmaci, soprattutto di sesso femminile [8].

Bigliografia

- 1- Riassunto delle caratteristiche del prodotto rosiglitazone e pioglitazone
- 2- Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. XI edizione
- 3- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- 4- Grey A, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women. A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-10.
- 5- Loke YK et al. Long term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
- 6- Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ* 2007; 334: 551.
- 7- Rzonca SO, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145: 401-6.
- 8- Schwartz AV, Sellmeyer DE. Editorial: thiazolidinediones: new evidence of bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1232-4

Idrossiclorochina e diminuzione dell'udito

Nella banca dati GIF sono presenti due segnalazioni di ipoacusia associate all'utilizzo di idrossiclorochina, una inviata nel 2008 della Lombardia e una del 2006 dalla Toscana. L'idrossiclorochina è un agente terapeutico impiegato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva e cronica, e nel lupus eritematoso (discoide e disseminato). Gli effetti indesiderati descritti per il farmaco sono prevalentemente a carico del fegato, degli occhi e del tessuto neuromuscolare, ma variano per natura e frequenza a seconda della dose e della durata del trattamento. L'ipoacusia è una reazione avversa riportata nel RCP del farmaco così come nella letteratura scientifica [1-3]; sono stati descritti, infatti, diversi casi di riduzione dell'udito, reversibile ed irreversibile, correlati all'utilizzo della idrossiclorochina impiegata nel trattamento del lupus discoide eritematoso o dell'emosiderosi. Il meccanismo alla base di tale evento,



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ad oggi, non è ancora del tutto chiarito; tuttavia, potrebbe esserci una relazione tra il cinchonismo (tinniti, ipoacusia, alterazione del visus, confusione e sintomi psicotici), effetto indesiderato correlato all'intossicazione da chinino, e composti chimicamente simili, quali l'idrossiclorochina.

Bibliografia

1. Johansen PB & Gran JT: Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. Clin Exp Rheumatol 1998; 16(4):472-474.
2. Coutinho MB & Duarte I: Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. Int J Ped Otorhinolaryngol 2002; 62:53-57.
3. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2000;19(5):203-4.

Inibitori della 5-fosfodiesterasi (tadalafil, sildenafil e vardenafil) e piastrinopenia

Il tadalafil, il sildenafil e il vardenafil sono farmaci utilizzati per il trattamento di pazienti con disfunzione erettile.

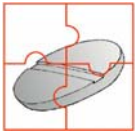
Sono inibitori potenti e selettivi della fosfodiesterasi cGMP-specifica di tipo 5 (PDE-5), presente nei corpi cavernosi dell'uomo. Questi farmaci tramite l'inibizione enzimatica, potenziano notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno, rilasciato in seguito alla stimolazione sessuale. Quando l'ossido di azoto viene liberato, l'inibizione del PDE-5 da parte dei farmaci determina un accumulo dei livelli di cGMP causando un rilassamento della muscolatura liscia e un afflusso di sangue, con conseguente erezione.

Nella banca dati GIF, nell'anno 2008, sono presenti due segnalazioni di piastrinopenia associate una al tadalafil e l'altra al vardenafil. Il primo caso è avvenuto in un paziente di 50 anni che assumeva il farmaco da circa un mese. Non sono riportati farmaci concomitanti. Sono comparse petecchie con grave piastrinopenia. Il farmaco è stato sospeso e la reazione si è risolta. Nel secondo caso si tratta di un uomo di 73 anni. Il paziente assumeva anche altri farmaci, tra cui duloxetina, esomeprazolo, alfuzosina, salmeterolo e tiotropio bromuro, tutti indicati però come farmaci concomitanti. La reazione avversa è avvenuta dopo solo un giorno di terapia e si è risolta spontaneamente.

La piastrinopenia non è riportata nella sezione "Effetti indesiderati" della scheda tecnica delle specialità medicinali a base di vardenafil, sildenafil e tadalafil.

Nella banca dati Micromedex non vi è riportata alcuna informazione riguardo possibili casi di piastrinopenia indotta da tali farmaci.

In letteratura è presente un articolo [1], risalente al 2004, in cui viene esclusa qualsiasi relazione di causalità tra la somministrazione del tadalafil e la trombocitopenia. Tuttavia è stato pubblicato un recente case-report [2], in cui si descrive un caso di trombocitopenia indotta da sildenafil in una donna di 53 anni, alla quale è stato somministrato il farmaco per l'ipertensione polmonare



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

in seguito ad un peggioramento del quadro clinico. Dalla descrizione del caso appare chiaro il nesso di causalità tra la somministrazione del farmaco e la reazione avversa: infatti il sildenafil è stato l'unico farmaco somministrato prima dello sviluppo della trombocitopenia e la sua sospensione ha portato ad un innalzamento del livello delle piastrine. Gli autori del case-report concludono però dicendo che non ci sono dati disponibili riguardo la correlazione tra piastrinopenia e l'uso di sildenafil usato per il trattamento della disfunzione erettile e aggiungono che la trombocitopenia non può essere considerata una reazione di classe per gli inibitori della 5-fosfodiesterasi, ma deve comunque essere presa in considerazione in pazienti che hanno mostrato un primo evento di trombocitopenia in seguito alla somministrazione di tali farmaci.

Bibliografia

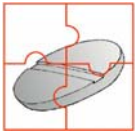
1. "Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction" Montorsi et al., *Europ Urol* 45 (2004) 339-345
2. "Sildenafil-induced thrombocytopenia" Philip et al. *Annals of Internal Medicine*, Sep 2008; Vol. 149 Num. 6

Inibitori di Pompa Protonica (PPI) e reazioni psichiatriche

Dall'analisi della banca dati GIF sono state evidenziate 71 segnalazioni di reazioni avverse psichiatriche associate a PPI, ed in particolare a: esomeprazolo (25 schede), lansoprazolo (24), rabeprazolo (8), pantoprazolo (7), e omeprazolo (7). Le 71 segnalazioni includono i seguenti disturbi psichiatrici (le ADR inattese sono indicate in grassetto):

- Esomeprazolo (25 segnalazioni su 194 totali; 12,9%): Confusione (10 casi); Sonnolenza (6); Insonnia (5); **Agitazione** (3); Aggressività (3) le reazioni più frequenti.
- Lansoprazolo (24 segnalazioni su 486 totali; 4,9%): Insonnia (8 casi); Agitazione/Irrequietezza (7); Confusione (6); Sonnolenza (4) le reazioni più frequenti.
- Rabeprazolo (8 segnalazioni su 93 totali; 8,6%): agitazione (4 casi); **confusione** (2); insonnia (2) le reazioni più frequenti.
- Pantoprazolo (8 segnalazioni su 146 totali; 5,5%): Depressione (2 casi) la reazione più frequente.
- Omeprazolo (7 segnalazioni su 211 totali; 3,3%): Confusione (4 casi) la reazione più frequente. Un bambino di 9 anni dopo 10 giorni di terapia con omeprazolo 20 mg, ben tollerato in precedenza (fino al settembre 2006), ha sviluppato una grave depressione con tentativo di suicidio (reazione inattesa). In assenza dei dati di consumo non è possibile effettuare una valutazione comparativa del profilo di tollerabilità dei PPI; sembra comunque che l'esomeprazolo presenti una maggiore tossicità a livello psichiatrico ($p < 0,001$) rispetto ad altri PPI, seguito dal rabeprazolo.

Numerosi eventi segnalati non sono riportati nelle schede tecniche di questi farmaci ed altri vi sono elencati con una frequenza molto rara. Su Micromedex o altre banche dati sono riferite informazioni lacunose relativamente alla



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

possibile correlazione tra PPI ed eventi psichiatrici. Relativamente all'omeprazolo, vengono indicate alcune alterazioni psichiatriche, quali depressione, aggressività, allucinazioni, confusione, insonnia, apatia, nervosismo, ansia, sonnolenza ed incubi, verificatesi in meno dell'1% dei pazienti trattati col farmaco. Per l'esomeprazolo, durante l'esperienza post-marketing sono stati descritti eventi quali allucinazioni, aggressività, agitazione. La relazione di causalità tra la somministrazione dei farmaci e le reazioni osservate non è stata però ben determinata.

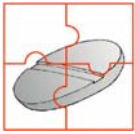
Da una ricerca in letteratura, si evidenziano pochi articoli sull'argomento. Una pubblicazione riporta 3 episodi di confusione mentale dovuta ad interazione tra PPI e benzodiazepine [1]. Un altro studio [2] descrive 3 casi relativi a pazienti utilizzatori di omeprazolo che manifestavano disturbi a carico del SNC risoltisi alla sospensione del farmaco. In particolare, gli eventi descritti erano i seguenti: a) disorientamento (il paziente guidava l'automobile nella corsia opposta) e lieve amnesia; b) amnesia, riduzione della capacità intellettive con compromissione del rendimento lavorativo, confusione lieve; c) disorientamento (instabilità, visione offuscata, comportamenti anomali, amnesia). Un case-report [3] si riferisce ad un uomo di 64 anni che dopo 2 mesi di terapia con omeprazolo sperimenta gravi cambiamenti mentali, con dechallenge e rechallenge positivi.

Bibliografia

1. Andre M, et al. [Mental confusion from interaction of a proton-pump inhibitor with benzodiazepines: 3 cases][Article in French] Therapie. 2000; 55(2): 319-20.
2. Fireman Z, et al. Central nervous system side effects after proton pump inhibitor treatment. J Clin Gastroenterol. 1997; 25: 718.
3. Meeuwisse EJ, et al. Lethargy with omeprazole. BMJ 1997; 314: 481.

Ketoprofene: incremento delle segnalazioni (e uso dei FANS in pediatria)

A seguito dei ripetuti allarmi sulla epatotossicità della nimesulide l'AIFA, pur in assenza di dati della segnalazione spontanea in Italia che confermassero questo allarme, ha deciso di intervenire per ridurre l'uso inappropriato della nimesulide limitando la sua dispensazione da ricetta ripetibile a ricetta non ripetibile. Questa decisione ha avuto come conseguenza una forte riduzione nel consumo di questo farmaco che si è ridotto negli ultimi due anni (2007 e 2008) di oltre il 40%. La riduzione delle vendite della nimesulide ha causato un incremento del consumo di altri FANS, in particolare ketoprofene (+52% rispetto al 2006, 8.3 DDD/1,000 ab/die nel 2008), ibuprofene (+57%, 5.1 DDD/1,000 ab/die nel 2008) e diclofenac (18%, 6.7 DDD/1,000 ab/die nel 2008). Questo spostamento nei consumi ha modificato anche l'andamento delle segnalazioni. Nel corso del 2008 infatti il ketoprofene nel database GIF ha superato come numero di segnalazioni la nimesulide (vedi tabella a pag. 5). Complessivamente in Italia nel 2008 sono pervenute 206 segnalazioni da



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ketoprofene (63 gravi), 156 da nimesulide (71 gravi), 129 da diclofenac (53 gravi) e 122 da ibuprofene (36 gravi).

Complessivamente per i FANS la percentuale di segnalazioni con reazioni gastrointestinali è leggermente aumentata dal 22% nel 2006, al 27% nel 2007 e al 25% nel 2008

Le segnalazioni da ketoprofene includono nel 2008 5 segnalazioni di fotosensibilità dopo trattamento topico, reazione nota ma che è bene ricordare in un paese come il nostro molto esposto al sole.

La banca dati GIF comprende 88 segnalazioni di reazioni avverse da ketoprofene in pazienti con età pediatrica (<18 anni). Ventidue di queste segnalazioni sono pervenute nel corso del 2008 ed includono una sindrome di Stevens-Johnson in un bambino di 8 anni che ha assunto ketoprofene ad una dose di 40 mg /die per una cefalea ed ha sviluppato dopo solo un giorno di trattamento questa grave condizione clinica e un caso di ulcera gastrica con emorragia, ematemesi e melena in un bambino di 6 anni che ha assunto il ketoprofene per 4 gg alla dose di 80 mg/die per un' infiammazione delle vie respiratorie superiori. Due segnalazioni si riferiscono a bambini con meno di 6 anni (in uno di 4 anni il farmaco somministrato per una faringite acuta ha sviluppato ematemesi), età nella quale il ketoprofene è controindicato.

Queste ultime segnalazioni introducono il problema dell'uso degli antiinfiammatori non steroidei in pediatria, problema complesso, ulteriormente complicato da una situazione italiana nella quale nel mercato a disposizione del pediatra troviamo qualche contraddizione.

Ricordiamo che molto spesso i FANS vengono utilizzati in pediatria come analgesici/antipiretici. In questo caso ricordiamo che il farmaco di scelta è il paracetamolo, facendo attenzione al dosaggio legato al rischio di epatotossicità.

Nel caso sia effettivamente necessario un antiinfiammatorio i FANS con uso pediatrico sono quattro: l'acido acetilsalicilico (per età > 1 anno), l'acido niflumico e l'ibuprofene (per età > 6 mesi) e il ketoprofene (per età > 6 anni).

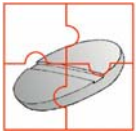
Tra questi l'ibuprofene ha il miglior rapporto rischio-beneficio, come riportato nella Guida all'uso dei farmaci per i bambini edito dal Ministero della Salute ancora nel 2003.

Le segnalazioni presenti nella banca dati GIF mostrano però altri FANS prescritti in pediatria nonostante le controindicazioni.

Lenalidomide, casi fatali e profilo generale di tossicità

La lenalidomide, in associazione con desametasone, è indicata per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

A partire dal marzo 2008, data di immissione in commercio in Italia, fino al dicembre 2008, sono pervenute al GIF 42 segnalazioni di ADR da lenalidomide. Altre 62 segnalazioni sono presenti in Rete, in gran parte provenienti dal



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Piemonte (46 schede), per un totale di 104 segnalazioni, di cui 11 ad esito fatale (7 dal Piemonte, 2 dalla Lombardia e 2 dalla Liguria).

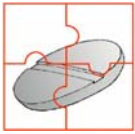
Tra i casi di decesso, 3 report non riportano cause specifiche della morte dei pazienti ed i segnalatori ritengono improbabile la responsabilità del farmaco. Altri due segnalazioni specificano eventi tumorali, che potrebbero essere risultati dalla progressione della malattia (cachessia e metastasi epatiche; cachessia e mielodisplasia). Nelle restanti segnalazioni la causa del decesso viene attribuita a svariate reazioni avverse, quali polmonite (2 casi), ictus ischemico, insufficienza renale acuta, shock settico, cardiopatia ischemica con paraparesi.

Analizzando il profilo generale di tossicità del farmaco, si osserva che le reazioni avverse più frequentemente segnalate per la lenalidomide sono state quelle ematologiche (39 ADR), in particolare neutropenia, trombocitopenia ed anemia, e quelle a carico dell'organismo in toto (20), principalmente febbre ed affaticamento. Numerose sono risultate le reazioni avverse cardiovascolari (17), delle quali alcune relative ad eventi tromboembolici, seguite da quelle gastrointestinali (16) e respiratorie (11). Si osservano inoltre un certo numero di reazioni avverse neurologiche (9), quali neuropatia, paresi, parestesia.

In una recente review [1] sull'uso della lenalidomide nel mieloma multiplo, si osserva come la neutropenia, la trombocitopenia e l'anemia si verificano più frequentemente con l'uso dell'associazione lenalidomide+desametasone rispetto al solo desametasone (rispettivamente 39,4% vs. 6,3%, 18,4% vs. 5,7% e 17,0% vs. 6,3%).

Le reazioni avverse non ematologiche riscontrate più comunemente nel trattamento con lenalidomide e desametasone sono l'affaticamento (27,2%), l'astenia (17,6%), la costipazione (23,5%), i crampi muscolari (20,1%), la diarrea (14,2%) e i rash (10,2%). Altri eventi avversi, come nausea, vertigini, e dispnea sono meno comuni. Come per la talidomide, gli eventi trombotici o tromboembolici, includendo la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, hanno mostrato una frequenza abbastanza elevata (11,3%). L'incidenza di trombosi venosa nei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone è risultata più alta in quelli ricevuti contemporaneamente terapia con agenti eritropoietici (19,2% vs. 6,8%, $P = 0,001$). La lenalidomide sembrerebbe quasi priva di effetti sedativi e gli effetti neuropatici, comuni con la talidomide, sarebbero minimi.

I dati della segnalazione spontanea italiani sono sovrapponibili in gran parte a quanto riportato in letteratura. La maggior parte degli effetti indesiderati segnalati sono descritti nella scheda tecnica del farmaco come ADR comuni e non comuni. Alcuni però sono da considerare eventi inattesi ed includono: neoplasie (3 casi); ischemia intestinale (2) ed infarto miocardico (2), per i quali solo in un caso è stata definita l'origine trombotica; diverticolite (1); eritema multiforme (1). L'indicazione d'uso della lenalidomide costituisce un fattore di confondimento per alcune di queste reazioni avverse, in particolare quelle fatali e le neoplasie. Ulteriori indagini sarebbero quindi necessarie per chiarire la correlazione con tali eventi.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Bibliografia

1.Armoiry X. et al. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review. J. Clin. Pharm. Ther. 2008, 33: 219-26.

Natalizumab e anomalie della visione

Natalizumab è un anticorpo ricombinante umanizzato anti- α 4-integrina prodotto in una linea cellulare murina mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Natalizumab è indicato come monoterapia disease-modifying in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente per prevenire le recidive e rallentare la progressione della disabilità.

Natalizumab fa parte della categoria farmaco terapeutica delle sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva. E' un inibitore selettivo della molecola d'adesione e si lega alla subunità α 4 delle integrine umane che è altamente espressa sulla superficie di tutti i leucociti, ad eccezione dei neutrofili.

In studi controllati con placebo, condotti su 1617 pazienti con sclerosi multipla trattati con natalizumab per periodi fino a 2 anni (placebo: 1135), si sono osservati eventi avversi che hanno portato all'interruzione della terapia nel 5,8% dei pazienti trattati con natalizumab (placebo: 4,8%). Nei 2 anni durante i quali si è svolto lo studio, il 43,5% dei pazienti trattati con natalizumab ha presentato reazioni avverse tra le quali non sono riportate anomalie visive (fonte: Farmadati).

Anomalie visive non sono descritte né in scheda tecnica né in letteratura per natalizumab. E' noto che le disfunzioni visive occorrono in circa l'80% dei pazienti con sclerosi multipla e si manifestano nel 50% dei soggetti [1]. Due studi clinici (fase III) hanno evidenziato che natalizumab riduce in modo significativo la perdita di vista frequentemente osservata, come disturbo neurologico, nei pazienti affetti da sclerosi multipla [2].

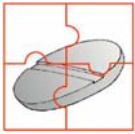
Potrebbe essere interessante notare che le anomalie della visione rientrano, insieme ad altri sintomi (astenia, progressiva debolezza unilaterale, difficoltà nei movimenti degli arti, confusione, alterazione della personalità; Micromedex®) nel quadro clinico della leucoencefalopatia multifocale progressiva, riportata in alcuni pazienti trattati con natalizumab [3]

Dal database delle segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa ai farmaci, nel 2008 è emerso un solo caso in cui è riportata vista parziale associata all'utilizzo di natalizumab in paziente con sclerosi multipla. Nel 2007 erano state segnalate anomalie della visione, più specificatamente annebbiamento della vista e visione offuscata, in due pazienti in trattamento con natalizumab per sclerosi multipla.

Bibliografia

1.Balcer L.J., et al. Contrast letter acuity as visual component for the multiple sclerosis functional composite. Neurology 2003. 61; 1367-1373.

2.Balcer L.J., et al. Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. Neurology 2007; 68; 1299-1304.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

3. Yousry T.A., et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl J Med* 2006. 354 (9): 924-933.

Paracetamolo-codeina e disturbi gastrointestinali

Nella banca dati del GIF sono presenti 68 segnalazioni di reazioni gastrointestinali comparse in corso di trattamento con l'associazione paracetamolo-codeina (24 nel corso del 2008). Gran parte di queste segnalazioni (35) provengono dalla Lombardia (13 nel 2008). Altre 4 segnalazioni sono presenti in Rete Nazionale provenienti dalle altre regioni (2 nel 2008) per un totale di 72 segnalazioni.

Le reazioni gastrointestinali sono in larga parte non gravi (principalmente nausea e dolore addominale) ma vi sono reazioni gravi quali 3 casi di ulcera gastrica o duodenale, 4 emorragie gastrointestinali e una ematemesi.

Un caso di ulcera gastro-duodenale ha riguardato una donna di 75 anni in trattamento da circa 20 giorni per artralgia con diversi farmaci in successione: paracetamolo-codeina (1 cpr/die) per 3 giorni, tramadolo (100 mg/die) per 4 giorni, naprossene (550 mg/die) per 3 giorni, ketorolac (1 fiala da 30 mg/die) per 6 giorni. Al momento del ricovero la paziente era in terapia solo con ketorolac. Il farmaco è stato sospeso ed è stata effettuata una trasfusione di sangue. Al momento della segnalazione la reazione era in miglioramento.

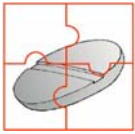
Nella maggior parte dei casi si evidenzia la presenza di diversi fattori concomitanti che possono aver contribuito alla comparsa della reazione avversa. Tra questi, l'età avanzata dei pazienti, una pregressa storia di ulcera peptica, l'assunzione concomitante di farmaci notoriamente gastrolesivi (ad esempio FANS e corticosteroidi) e di farmaci che possono aumentare il rischio di emorragia (ad esempio anticoagulanti ed antiaggreganti piastrinici).

Vi sono però segnalazioni nelle quali il paracetamolo e la codeina sono gli unici farmaci riportati. Ad esempio un caso di ulcera si riferisce alla riattivazione di un'ulcera gastrica in una donna di 74 anni che ha assunto paracetamolo-codeina per 3 giorni (3 cpr/die) per politraumatismo. Non è noto l'esito della reazione.

Un caso di melena con erosione cardiale e anemizzazione (Hb 7,3 g/dl) si è manifestato in un paziente di 88 anni in trattamento antalgico con paracetamolo-codeina (1 cpr/die) da 1 mese. La reazione ha richiesto terapia specifica (trasfusioni e inibitore di pompa protonica) e si è risolta dopo circa 20 giorni.

La scheda tecnica dell'associazione paracetamolo-codeina riporta la possibile comparsa di 'reazioni gastrointestinali' con paracetamolo e di 'nausea e vomito' con codeina [1].

Un recente studio caso-controllo 'nested' ha valutato il rischio di complicanze del tratto gastrointestinale superiore (sanguinamento e perforazione) associate all'uso di paracetamolo nel Regno Unito tra il 1993 e il 1998, confrontandolo con quello riportato in 12 studi pubblicati tra il 1980 ed il 2004 [2]. In tale



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

studio l'uso di paracetamolo è stato associato ad un limitato aumento del rischio (RR 1,3; IC95% 1,1-1,5); tuttavia il rischio è risultato più alto negli assuntori di dosi >2 g/die (RR 3,6; IC95% 2,6-5,1) e nei pazienti che non avevano mai ricevuto una prescrizione di FANS e senza una storia precedente di disturbi del tratto gastrointestinale superiore (RR 5,7; IC95% 2-16,4). Dosi giornaliere <2g non erano associate ad un rischio aumentato. La durata del trattamento non influiva sull'aumento del rischio in funzione della dose. Nei 12 studi esaminati, il RR risultava compreso tra 0,2 e 2, con un rischio complessivo di 1,3 (IC95% 1,2-1,5).

Gli autori hanno concluso tuttavia che sono necessari ulteriori studi per verificare l'eventuale associazione tra alte dosi di paracetamolo ed un aumento del rischio gastrointestinale, di entità rapportabile a quella dei FANS tradizionali. Questo anche in considerazione del fatto che gli studi osservazionali possono evidenziare associazioni spurie, in quanto spesso i pazienti con una storia pregressa di ulcera o dispepsia sono messi in terapia con paracetamolo, data la percezione di una minore gastrolesività del farmaco rispetto ai FANS da parte dei prescrittori [3].

Bibliografia

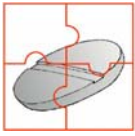
1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Gonzalez-Perez A et al. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006; 98: 297-303.
3. Signorello LB et al. Confounding by indication in epidemiological studies of commonly used analgesics. *Am J Ther* 2002; 9: 199-204.

Quetiapina-sindrome neurolettica maligna

E' noto da tempo che la sindrome neurolettica maligna (SNM) è una reazione avversa associata al trattamento con farmaci antipsicotici. I sintomi essenziali di questa patologia sono rappresentati dalla triade: ipertemia, rigidità ed aumentata concentrazione serica della creatin-fosfochinasi, a cui possono far seguito tachicardia, aritmie, alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. La causa di questa grave reazione avversa è da ricercare nel meccanismo di antagonismo nei confronti dei recettori dopaminergici da parte di questa categoria di farmaci. La SNM è stata associata principalmente all'utilizzo di antipsicotici convenzionali, ma numerosi studi hanno dimostrato che può essere associata anche ai nuovi antipsicotici atipici, anche se con un'incidenza inferiore rispetto ai farmaci più vecchi.

Nella banca dati GIF sono presenti diverse segnalazioni di SNM associata a farmaci antipsicotici che sono riassunte nella tabella sottostante.

Principio attivo	N. segn
Antipsicotici atipici	
aripiprazolo	3
clotiapina	2



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

olanzapina	2
quetiapina	5
risperidone	1
tiapride	1
Altri Antipsicotici	
aloperidolo	4
clorpromazina	4
flufenazina	1
levomepromazina	1
litio carbonato	2
promazina	2
prometazina	1
tioridazina	1
trifluperidolo	1

In particolare, delle 5 segnalazioni da quetiapina, 4 sono pervenute dal GIF e una dalla Liguria.

La SNM è inserita nel foglietto illustrativo delle specialità a base di quetiapina. Recentemente è stato descritto un case report di insorgenza di SNM in un paziente di 34 anni in trattamento con 600 mg/die di quetiapina [1].

Numerosi sono i lavori che recentemente sono stati pubblicati sulla SNM da antipsicotici.

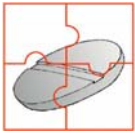
Una review condotta da Khaldi e al.[2] ha raccolto i lavori di maggior interesse pubblicati in MEDLINE nel periodo compreso tra gennaio 1986 e giugno 2005 ed ha così estratto 47 casi di SNM; i farmaci coinvolti erano: clozapina (12 casi), olanzapina (18), associazione olanzapina e clozapina (1), associazione olanzapina e risperidone (1), risperidone (11), associazione risperidone e clozapina (2), quetiapina (3), ziprasidone (1).

Studiosi dell'Università di Sydney hanno identificato e raccolto i più significativi case report e review sistematiche pubblicati in letteratura fino a giugno 2008 e hanno confrontato i seguenti farmaci: olanzapina, risperidone, paliperidone, aripirazolo, ziprasidone, amisulpride e quetiapina [3].

Da entrambe queste revisioni emerge che è ormai evidente l'associazione tra farmaci antipsicotici atipici e SNM e che, dato il largo impiego di questi farmaci, risulta fondamentale un loro continuo monitoraggio e una particolare attenzione alla sintomatologia, alla diagnosi e al trattamento di questa possibile grave reazione avversa.

Bibliografia

1. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Ann Pharmacother. 2009 Apr;43(4):785-91
2. Neuroleptic malignant syndrome and atipica antipsychotics: a brief review. Khaldi S., Kornreich C., Choubani Z., Gourevitch R. Encephale,2008 Dec;34(6): 618-24
3. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics drugs. Trollor JN., Chen X., Sachdev PS. CNS Drugs 2009; 23(6):477-92



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Sildenafil e amnesia

Il sildenafil è un farmaco usato nella pratica clinica per il trattamento di soggetti con disfunzione erettile e per il trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III dell'OMS.

Il farmaco agisce inibendo la fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), un enzima che si trova nel corpo cavernoso, causando un accumulo dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) e un rilassamento della muscolatura liscia, consentendo quindi l'afflusso di sangue determinando l'erezione.

Nella banca dati GIF sono presenti due segnalazioni di amnesia associata a sildenafil. Una è pervenuta nel 2008 ed è relativa ad un caso di amnesia globale transitoria (TGA) in seguito al trattamento con sildenafil in un uomo di 52 anni. La reazione avversa ha avuto durata di un giorno e si è risolta spontaneamente. Un altro caso era stato segnalato nel 2000 in un uomo di 60 anni.

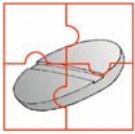
L'amnesia non è riportata nella scheda tecnica delle specialità medicinali a base di sildenafil, attualmente commercializzate in Italia.

È noto tuttavia che il farmaco attraversa la barriera emato-encefalica ed esercita la sua azione di inibizione della PDE-5 con conseguente aumento della concentrazione del cGMP anche a livello dei vasi cerebrali [1]. Inoltre nella banca dati FDA-AERS, il 16% (44/274) delle reazioni avverse da sildenafil, indicato come primo farmaco sospetto della reazione, descrivono casi di amnesia o perdita di coscienza.

In letteratura sono pubblicati diversi case-reports [2,3,4] e anche una review [5] che riferiscono casi di TGA in seguito ad una prima somministrazione di sildenafil. In particolare da questi casi riportati, viene messa in luce la stretta relazione tra pazienti con storia di emicrania e amnesia; sembra infatti che l'emicrania possa essere un fattore di rischio per la TGA e perciò è importante esercitare cautela quando si utilizzano inibitori della PDE-5 in pazienti che soffrono di emicrania.

Bibliografia

- 1.Milman et al. "Neurologic, psychological and aggressive disturbances with sildenafil" *Annals Pharmacother* 2002,36:1129-34
- 2.Savitz et al. "Transient global amnesia after sildenafil (Viagra) use" *Neurology* 2002 ;59 ;778
- 3.Gandolfo et al. "Sildenafil and transient global amnesia" *Neurol Sci* 2003, 24 :145-146
- 4.Shihman et al "Two cases of transient global amnesia (TGA) following sildenafil use" *Harefuah* 2006; 145(9):656-7,703
- 5.Farooq et al. "Role of sildenafil in neurological disorder" *Clin Neuropharmacol* 2008;31:353-362



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Sitagliptin e exenatide (incretine) e disturbi psichiatrici

Le incretine sono farmaci che sono stati sviluppati per migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2: exenatide è un incretino-mimetico analogo del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), mentre sitagliptin è un inibitore della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), come anche vildagliptin (altro inibitore della DPP-4 in commercio in Italia), l'enzima che inattiva la GLP-1 naturale.

Il GLP-1 ed il gastric inhibitory polipeptide (GIP) sono ormoni appartenenti alla classe delle incretine che vengono rilasciati dall'intestino tenue e crasso dopo il pasto e stimolano la secrezione insulinica glucosio-dipendente. Il GLP-1 aumenta in modo significativo la secrezione insulinica glucosio-dipendente ed è in grado di ridurre la secrezione di glucagone, rallentare lo svuotamento gastrico e diminuire l'appetito [1,2]; un suo limite è rappresentato dalla rapida metabolizzazione da parte dell'enzima DPP-4.

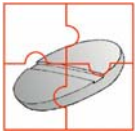
Nella banca dati GIF sono presenti 11 segnalazioni di reazioni psichiatriche associate all'uso di exenatide o sitagliptin. Altre 6 segnalazioni provengono dalle altre regioni per un totale di 14 segnalazioni (12 per l'exenatide, tutte relative a pazienti che non presentavano una storia di sintomi psichiatrici, e 5 per il sitagliptin, in un caso riguardante un paziente affetto da disturbi psichici non specificati).

In 2 segnalazioni con exenatide vengono descritte reazioni riconducibili ad uno stato di "attivazione" del paziente; i sintomi descritti includono in un caso agitazione e nervosismo (previsto in scheda tecnica come reazione comune), e nell'altro insonnia. Quest'ultimo sintomo non è riportato nella scheda tecnica che, al contrario, in base ai dati provenienti dall'esperienza post-marketing prevede la comparsa di sonnolenza (riportata in due schede).

Sono inoltre presenti un caso di stato confusionale, dissociazione temporo-spaziale e dislalia, ed uno di umore depresso ed astenia. Si rileva che né lo stato confusionale né la depressione sono riportati nella scheda tecnica del farmaco. In letteratura è descritto un solo caso di ricomparsa di sintomi depressivi con exenatide in una donna di 70 anni affetta da depressione maggiore stabilizzata da oltre 10 anni con fluoxetina. La valutazione del nesso di causalità attraverso l'algoritmo di Naranjo ha portato gli autori a definire l'associazione tra exenatide e reazione avversa come altamente probabile in quanto era presente un rechallenge positivo [3].

Le 5 segnalazioni con sitagliptin riguardano 2 casi di sonnolenza (prevista in scheda tecnica come reazione non comune) un peggioramento di disturbi psichici non meglio precisati in un paziente in trattamento con un inibitore delle MAO-B, un caso di riduzione dell'appetito e un caso di confusione associato a deficit sensoriale.

Per quanto riguarda le possibili basi farmacodinamiche delle reazioni psichiatriche e nervose indotte da incretine analoghe del GLP-1, è opportuno rilevare che è stato ipotizzato un loro effetto sul sistema nervoso centrale mediato da specifici recettori cerebrali [4]. Inoltre, è stato dimostrato che



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

sitagliptin si lega ai recettori serotoninergici e che nei cani a dosi elevate ha provocato disturbi neurologici e muscolari [5].

In base alle scarse indicazioni reperite in letteratura, l'associazione tra incretine e disturbi psichiatrici è meritevole di un ulteriore approfondimento, stante l'opportunità di ottenere utili indicazioni aggiuntive sul loro profilo rischio-beneficio anche attraverso il sistema di monitoraggio intensivo cui sono sottoposti da AIFA [2].

Tra le segnalazioni sono presenti 4 segnalazioni di riduzione/perdita dell'appetito o anoressia associate all'exenatide oltre a quella riferita al sitagliptin sopra descritta. In queste segnalazioni l'incertina era in associazione con metformina, ad eccezione di un caso. Tali reazioni non sono tuttavia riconducibili a turbe psichiatriche, in quanto quasi sempre sono comparse in associazione a sintomi gastrointestinali quali nausea, dolori addominali, iperacidità. Una sola segnalazione riporta la riduzione dell'appetito associata a perdita di peso senza ulteriori sintomi in grado di consentire un approfondimento clinico del caso.

E' opportuno peraltro rilevare che nelle schede tecniche di exenatide e di sitagliptin sono riportati sia i disturbi gastrointestinali che la riduzione dell'appetito e l'anoressia come reazioni avverse comuni o molto comuni.

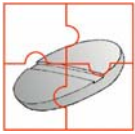
Bibliografia

1. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. XI edizione
2. Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA. BIF XV n. 4 2008.
3. Kohen I., Lester P. Exenatide-induced depression in a geriatric patient. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 443-4.
4. Perry T et al. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302 (3): 881-8.
5. Rev Prescrire June 2007; 27 (284): 413.

Sorafenib e disturbi visivi

Nella banca dati GIF sono presenti tre casi relativi a reazioni avverse a livello oculare da sorafenib, due nelle regioni GIF e uno dal Piemonte. Il primo caso, proveniente dalla Toscana, si riferisce ad un uomo di 61 anni che dopo 11 mesi dall'inizio del trattamento con sorafenib 200 mg/die sviluppa una trombosi vascolare retinica che migliora alla sospensione del farmaco. Il paziente assumeva contemporaneamente acido acetilsalicilico 100 mg/die. Nella scheda di segnalazione non sono presenti informazioni sulle patologie concomitanti.

Il secondo caso, proveniente dal Piemonte, riguarda un uomo di 72 anni che dopo 3 giorni di terapia con sorafenib per metastasi renali manifesta cecità in un occhio ed ipovisione nell'altro. Non sono riportate informazioni circa l'esito della reazione, altri farmaci, patologie o eventuali condizioni predisponenti. Il terzo caso della Lombardia è relativo ad un uomo di 69 anni che assume sorafenib 800 mg/die per carcinoma renale e dopo 20 giorni di terapia



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

manifesta abrasione corneale. A distanza di circa 6 mesi la reazione si risolve completamente.

Queste reazioni avverse non sono inserite nella scheda tecnica del farmaco. Nella letteratura internazionale e su altre banche dati (Micromedex, RxList, Clinical Pharmacology) non sono riportate informazioni su patologie a livello dell'occhio in associazione ad uso di sorafenib.

Relativamente al primo caso, l'uso di acido acetilsalicilico 100 mg induce a pensare all'esistenza di altre cause cardiovascolari predisponenti/determinanti della trombosi vascolare retinica. Una responsabilità del sorafenib potrebbe forse esserci invece nella "abrasione corneale". Il sorafenib infatti, essendo un inibitore multichinasi, sembrerebbe essere anche un inibitore di EGFR. E' stato stimato che tossicità oculari si verificano, come effetto di classe, in circa un terzo dei pazienti sottoposti a terapia a base di inibitori di EGFR (es. erlotinib): tali reazioni avverse oculari possono essere classificate in manifestazioni palpebrali (per es., blefarite squamosa, tricomelia, Meibomite), lacrimali (per es., sindrome da disfunzione lacrimale) e di altro tipo (per es., iridociclite, congiuntivite, alterazioni dell'epitelio corneale). Ulcerazioni della cornea sono state riferite molto raramente nei pazienti trattati con inibitori di EGFR come complicanza di infiammazioni mucocutanee [1].

Bibliografia

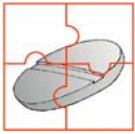
1. Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. *Cancer Nurs.* 2007; 30: 10-16.

Sunitinib e ipercheratosi

Sunitinib è un farmaco della categoria degli agenti antineoplastici, inibitore delle protein-tirosin chinasi. Sunitinib inibisce molteplici recettori delle protein-tirosin chinasi (RTK) che sono coinvolte nella crescita dei tumori, nell'angiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Sunitinib è stato identificato come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosin-chinasi FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor (CSF-1R)) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari.

Il farmaco è indicato per il trattamento di tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) non operabili e/o metastatici dopo fallimento di un trattamento con imatinib mesilato dovuto a resistenza o intolleranza. E' anche indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).

Tra le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego è riportato che l'alterazione del colore della cute, che può essere dovuta al colore del principio attivo (giallo), è un evento avverso comune correlato al trattamento che si verifica in



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

circa il 30% dei pazienti. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con sunitinib può verificarsi anche la depigmentazione dei capelli o della cute. Altri possibili effetti dermatologici possono includere secchezza, ispessimento o screpolatura della cute, bolle o rash cutaneo occasionale del palmo delle mani o della pianta dei piedi.

Nel corso del 2008 è pervenuta al GIF una segnalazione di ipercheratosi da sunitinib. Altre due segnalazioni sono presenti pervenute da altre regioni.

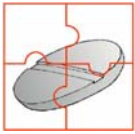
In totale i casi di ipercheratosi da sunitinib sono stati 3, su un totale di 42 segnalazioni riferibili a patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. In particolare 2 segnalazioni (in Puglia) riferiscono cheratosi della cute in pazienti con carcinoma renale. Inoltre è presente un caso in Toscana, riferibile alla reazione in oggetto, che riporta callosità. Anche in questo caso il paziente è affetto da carcinoma renale.

Le reazioni presenti in scheda tecnica relative alla cute e sottocute, osservate in almeno il 2% dei pazienti con tumore stromale maligno del tratto gastrointestinale (GIST), sono riassunte nella tabella sottostante (fonte: Farmadati).

Frequenza	Reazioni avverse	N (%)
Molto comune	Ingiallimento/Alterazione del colore della cute	146 (33,2%)
Molto comune	Eritrodisesteisa palmo-plantare	106 (24,1%)
Molto comune	Alterazione del colore dei capelli	67 (15,2%)
Molto comune	Rash	64 (14,5%)
Comune	Secchezza della cute	41 (9,3%)
Comune	Alopecia	33 (7,5%)
Comune	Dermatite	29 (6,6%)
Comune	Edema periorbitale	20 (4,5%)
Comune	Reazioni cutanee	20 (4,5%)
Comune	Eritema	18 (4,1%)
Comune	Eczema	16 (3,6%)
Comune	Prurito	16 (3,6%)
Comune	Iperpigmentazione della cute	15 (3,4%)
Comune	Esfoliazione cutanea	12 (2,7%)
Comune	Vescicole	10 (2,3%)
Comune	Lesioni della cute	10 (2,3%)

L'ipercheratosi non compare tra le reazioni osservate. Al contrario è riportata nel 4% dei pazienti refrattari alle citochine o con carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) mai precedentemente trattati. La tabella sottostante elenca le reazioni cutanee descritte in questo tipo di pazienti (fonte: Farmadati).

Frequenza	Reazioni avverse	n (%)
Molto comune	Rash	121 (22%)
Molto comune	Secchezza della cute	108 (19,9%)
Molto comune	Alterazione del colore dei capelli	103 (18,9%)



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Molto comune	Alopecia	64 (11,8%)
Comune	Eritema	51 (9,4%)
Comune	Esfoliazione cutanea	47 (8,6%)
Comune	Prurito	40 (7,4%)
Comune	Edema periorbitale	31 (5,7%)
Comune	Dermatite	27 (5,0%)
Comune	Lesione cutanea	26 (4,8%)
Comune	Disturbi/alterazione del colore delle unghie	25 (4,6%)
Comune	Vescicole	23 (4,2%)
Comune	Reazioni cutanee	23 (4,2%)
Comune	Ipercheratosi	22 (4,0%)
Comune	Acne	19 (3,5%)

Pertanto, nei tre casi descritti la reazione di ipercheratosi potrebbe essere considerata attesa, in quanto è riportata in scheda tecnica per i pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).

In letteratura peraltro sono riportate numerose reazioni avverse cutanee da sunitinib [1] ma non emergono casi di ipercheratosi.

Bibliografia

1.Heidary N, et al. Chemotherapeutic agents and the skin. J Am Dermatol. April 2008

Ticlopidina e reazioni psichiatriche

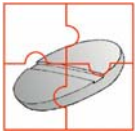
Nella banca dati GIF sono presenti 13 segnalazioni di reazioni psichiatriche da ticlopidina (due pervenute nel 2008).

Un caso del 2008 è relativo alla comparsa di depressione grave, associata a disturbi dell'equilibrio e ad astenia, in un paziente di 69 anni in terapia con ticlopidina (250 mg/die) da 12 giorni per stenosi cerebrovascolare. La reazione è migliorata dopo la sospensione del farmaco. Il paziente era in trattamento anche con lacidipina (4 mg/die), simvastatina (20 mg/die) e con l'associazione salmeterolo-fluticasone per via inalatoria.

La seconda segnalazione del 2008 riguarda l'insorgenza di aggressività, ansia ed alterazioni della personalità in un uomo di 76 anni, ricoverato per crisi lipotimiche, che assumeva ticlopidina (500 mg/die) da circa 2 mesi per aterosclerosi dell'aorta. Il farmaco non è stato sospeso ed al momento della segnalazione i sintomi erano ancora presenti. L'unico trattamento concomitante era rappresentato da amlodipina (5 mg/die), assunta da circa 8 anni per ipertensione.

Le altre segnalazioni includono 6 casi di confusione e tre casi di diminuzione dell'appetito/anoressia.

Sono infine presenti altre due segnalazioni. La prima riguarda uno stato soporoso in un paziente di 76 anni in trattamento con il farmaco da oltre un mese (500 mg/die) per pregresso attacco ischemico transitorio ed aneurisma dell'aorta addominale; alla sospensione la reazione è migliorata ed è ricomparsa alla successiva somministrazione. Le terapie concomitanti erano



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

enalapril, (20 mg/die), amlodipina (5 mg/die) e salmeterolo-fluticasone per via inalatoria.

La seconda descrive la comparsa di agitazione associata a tachicardia in una paziente di 68 anni in terapia da 7 giorni con il farmaco (250 mg/die); anche in questo caso la sospensione del trattamento ha comportato la risoluzione dei sintomi.

I disturbi psichiatrici non sono segnalati in letteratura e neppure nella scheda tecnica della ticlopidina.

Nella valutazione del ruolo della ticlopidina nell'insorgenza delle reazioni sopra descritte, è importante considerare anche il contributo della patologia di base e dei farmaci concomitanti, per alcuni dei quali è nota la possibile comparsa di disturbi psichiatrici e di patologie del sistema nervoso. Nel caso delle statine (prima reazione descritta), si ricorda che un recente studio effettuato sui dati del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza non sembra confermare l'ipotesi di un aumento degli effetti avversi di tipo psichiatrico con l'uso di questi farmaci, evidenziando come unica associazione probabile quella con i disturbi del sonno, che tuttavia richiede ulteriori conferme [1,2].

Sulla base di quanto emerso nell'analisi delle presenti segnalazioni, in assenza di riferimenti di letteratura, si evidenzia la necessità di disporre di ulteriori dati di farmacovigilanza per poter meglio definire l'eventuale associazione tra uso di ticlopidina e reazioni di tipo psichiatrico.

Bibliografia

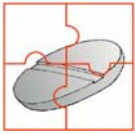
1. Tuccori M, Lapi F, et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Safety* 2008;31:1115-23.
2. Reazioni. AIFA, anno 3, numero 9, febbraio 2009.

Vareniclina e reazioni psichiatriche

La Vareniclina (Champix®) è un farmaco approvato dall'EMA nel settembre 2006 e commercializzato in Italia nella primavera dell'anno successivo, come terapia della dipendenza da nicotina.

Il suo meccanismo d'azione è dovuto ad un legame selettivo al recettore nicotinico $\alpha 4\beta 2$, responsabile del rilascio di dopamina a livello mesolimbico, la cui attivazione sembra vada a mediare i fenomeni di dipendenza, tolleranza e sensibilizzazione del recettore stesso. Attraverso questo legame, la vareniclina è in grado quindi di bloccare in modo efficace la l'attivazione del recettore da parte della nicotina, producendo un moderato abbassamento del livello di dopamina rilasciata e riducendo i sintomi delle crisi di astinenza e il desiderio di fumare.

Nella banca dati GIF sono presenti 2 segnalazioni di reazioni psichiatriche da vareniclina. Altre 4 segnalazioni provengono da altre regioni per un totale di 6 casi segnalati. Le reazioni segnalate includono due casi di impotenza, due attacchi d'ansia/panico un caso di insonnia e una depressione con diminuzione della concentrazione.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nel 2007 l'EMA e l'FDA hanno richiesto la modifica della scheda tecnica del farmaco e hanno così inserito i dati relativi al rischio di gravi sintomi neuropsichiatrici [1]. In seguito, nel febbraio e nell'aprile 2008, le agenzie regolatorie britannica e canadese hanno riportato numerosi casi di depressione, ideazione suicidaria, ansia, insonnia e disturbi del sonno non precisati legati alla vareniclina.

Nel febbraio 2008 è uscita un' allerta dell'FDA [2] che sottolineava l'importanza di una nuova e definitiva revisione del foglietto illustrativo (sezione "Precauzioni ed avvertenze") per rendere conto dei nuovi dati di sicurezza relativi all'aumento del rischio di sintomi psichiatrici in pazienti in terapia con vareniclina.

Attualmente nella banca dati OMS sono registrate 4523 segnalazioni contenenti "disordini psichiatrici" associati alla vareniclina, di cui 287 casi di comportamento anormale, 605 di ansia, 1154 di depressione e 140 di ideazione suicidaria.

Recentemente è stato pubblicato sul Journal of Analytical Toxicology un case report [3] di suicidio di un uomo di 39 anni in terapia con vareniclina da alcuni mesi, nel quale non erano mai stati riscontrati segni di disturbi mentali o depressione. Questa pubblicazione si va ad aggiungere ad altri lavori riportanti reazioni psichiatriche quali episodi di tipo maniacale o peggioramento di uno stato depressivo [4,5].

Bibliografia

1. Micromedex
2. FDA Alert 02/01/2008 www.fda.gov
3. Pascal Kintz^{1,*}, Julie Evans², Marion Villain¹, and Vincent Cirimele. Smoking Cessation with Varenicline: A Suicidal Fatality. Journal of Analytical Toxicology 2009; 33, 118-120
4. I. Kohen and N. Kremen. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. Am. J. Psychiatry 164: 1269-1270 (2007).
5. M.K. Popkin. Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. Am. J. Psychiatry 165: 774 (2008).