

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

## Resoconto annuale sulla segnalazione spontanea

### Anno 2003

Il 2003 è stato in Italia per la segnalazione spontanea un anno con importanti novità: il 3 maggio 2003 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale il DL n.95 che ha introdotto molte modificazioni alla precedente legge (44/97) sulla farmacovigilanza. Le più importanti comprendono:

- l'introduzione di linee guida: è richiesta la segnalazione di tutte le reazioni avverse (gravi e non gravi, attese o inattese) per i vaccini e per quei farmaci inseriti in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero (essenzialmente farmaci immessi in commercio da due anni), mentre soltanto le reazioni avverse gravi o inattese per gli altri farmaci
- l'obbligo della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci è di tipo deontologico, pertanto sono state eliminate le sanzioni previste dalla precedente legge
- oltre ai medici sono tenuti a segnalare le reazioni avverse, di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività, anche gli altri operatori sanitari (es. farmacisti e infermieri).
- eventuali informazioni aggiuntive sulle reazioni avverse segnalate possono essere richieste al segnalatore unicamente dalla struttura sanitaria di appartenenza o dal Ministero.

Al decreto ha fatto seguito il 21 novembre 2003 l'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo (pubblicati sul sito web ministeriale e raggiungibili anche dal sito web del GIF).

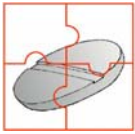
Infine nella Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13.2.2004 è stato pubblicato il Decreto del Ministero della Salute con il quale è stato approvato il nuovo modello di scheda unica che deve essere utilizzato per segnalare le reazioni avverse sia a farmaci che a vaccini. A tale proposito infatti il decreto n.95/2003 aveva modificato il flusso delle segnalazioni da vaccini, unificandolo a quello degli altri farmaci.

Ora è molto l'interesse tra gli addetti i lavori per vedere se queste novità siano state recepite tra i potenziali segnalatori e per valutarne l'influenza sui dati ricevuti.

Anche nello scorso anno il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza ha proseguito la sua attività accorpendo le segnalazioni spontanee ricevute nelle diverse regioni. Come già preannunciato nel resoconto del primo semestre, il GIF comprende ora anche la Sicilia.

La tabella 1 riassume le caratteristiche attuali della banca dati del GIF.

Il database comprende ora circa 30.000 segnalazioni. La Sicilia ha inserito le segnalazioni dal 2000. Ricordiamo che, anche se le segnalazioni possono arrivare ai Centri Regionali con ritardo (soprattutto per quanto riguarda i vaccini), complessivamente il dato del 2003 è da considerarsi completo.



# GIF

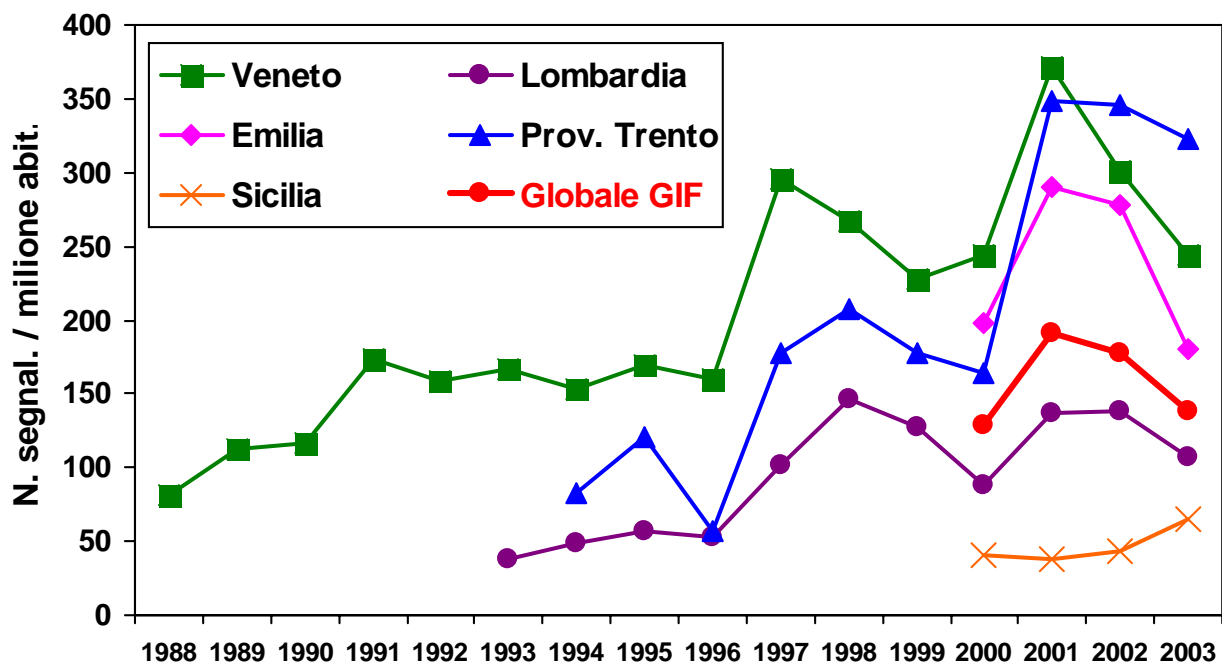
## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tabella 1. Il database del GIF

Anno di inizio di raccolta delle segnalazioni:
1988 Veneto e Provincia Autonoma di Trento
1993 Lombardia
2000 Emilia-Romagna e Sicilia
Numero totale di report nel database: 29.903
Numero di segnalazioni nel 2003 (al 15/02/2004): 3.268
Tasso di segnalazione globale nel 2003: 138 segnalazioni/milione di abitanti

La Figura 1 mostra il tasso di segnalazione nelle regioni del GIF. Il tasso di segnalazione è calato in tutte le regioni rispetto al 2002 (in Emilia Romagna -35%, in Lombardia -22%, in Veneto -19%, nella Provincia Autonoma di Trento -7%). Unica eccezione la Sicilia con un incremento del 50% rispetto al 2002, anche per merito dell'attività del Centro regionale; in questa regione comunque il tasso di segnalazione rimane il più basso fra le regioni del GIF. Complessivamente il decremento osservato è stato del 22% e si è ritornati ai livelli del 2000, prima dell'impennata legata al "caso cerivastatina".

Figura 1. Tassi di segnalazione (numero di segnalazioni per milione di abitanti nelle regioni del GIF dal 1988



Il 20% delle segnalazioni del 2003 si riferisce a vaccini. Il flusso delle segnalazioni da vaccini era diverso prima del decreto del maggio 2003 rispetto a quello degli altri farmaci. In alcune regioni molte delle segnalazioni da vaccino non arrivano ai centri regionali, o vi arrivano con notevole ritardo. La figura 2 mostra il numero di segnalazioni da vaccini nelle regioni del GIF.

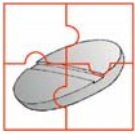


Figura 2. Numero di segnalazioni da vaccini

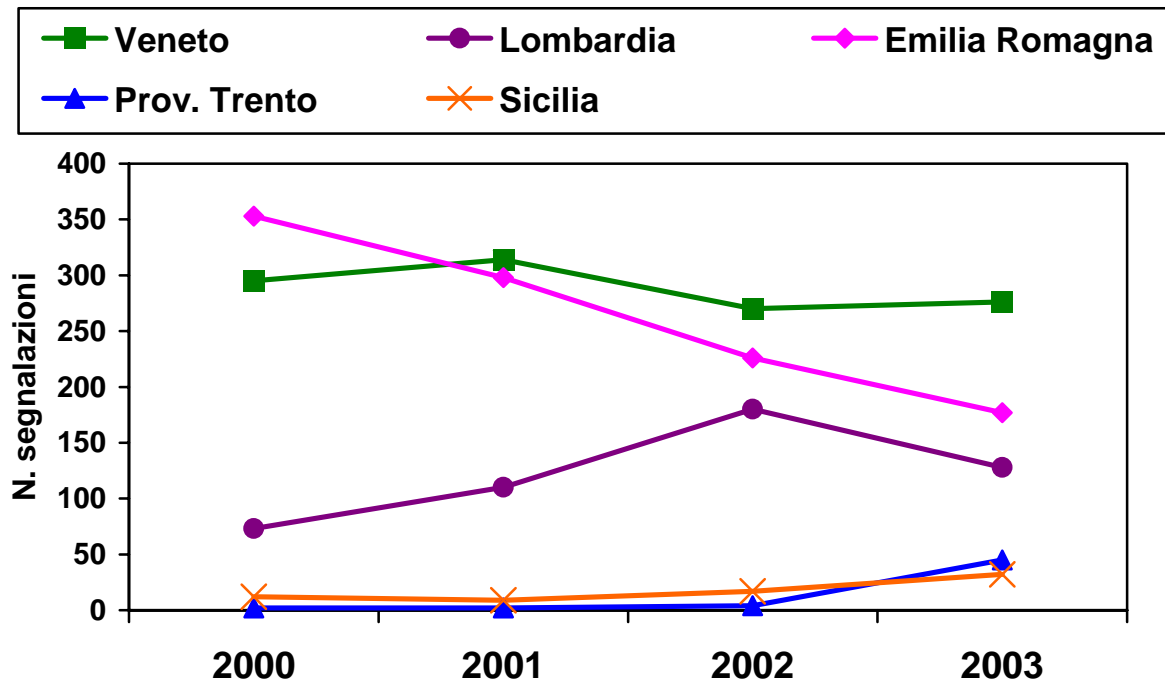
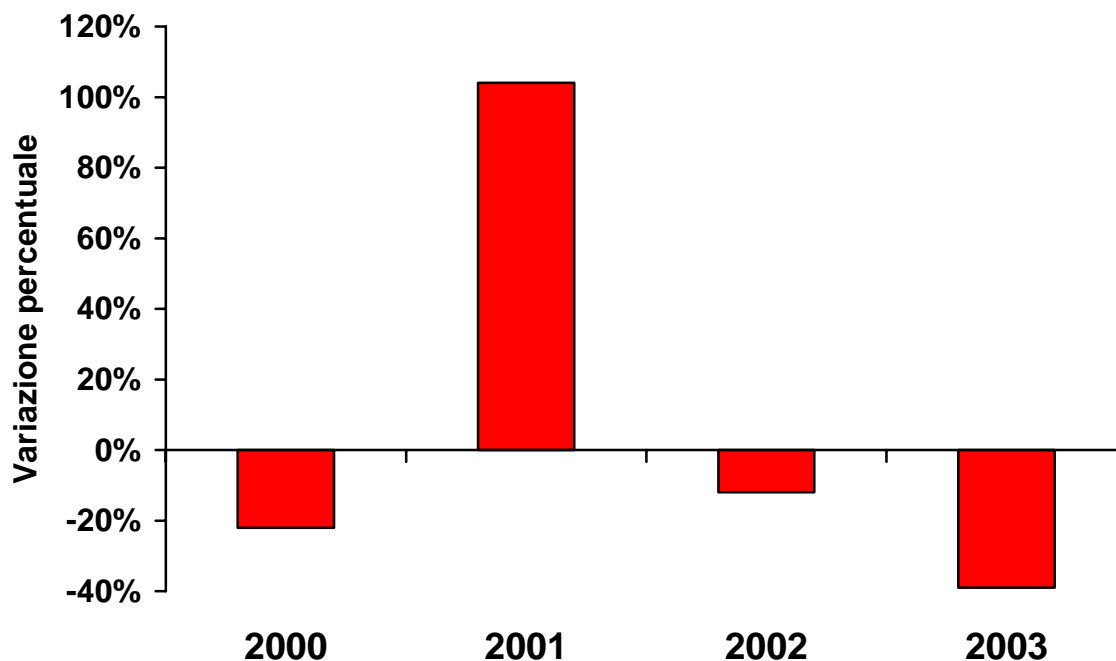
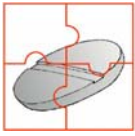


Figura 3. Variazione percentuale delle segnalazioni del secondo semestre rispetto al primo semestre. Sono state escluse le segnalazioni da vaccini.



La pubblicazione del decreto a maggio 2003 consente un confronto tra il primo e il secondo semestre dell'anno (Figura 3). Il numero delle segnalazioni è



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

diminuito nel secondo semestre rispetto al primo (-39% se escludiamo i vaccini), e il calo è più evidente rispetto agli anni passati (nel 2001 la differenza è dovuta al caso cerivastatina in agosto).

In compenso sono aumentate le segnalazioni gravi (dal 50 al 55%), anche se un aumento rispetto al primo semestre, a parte il 2001, era presente anche negli scorsi anni (Figura 4). Ricordiamo che sono considerate gravi le segnalazioni con almeno una reazione inserita nella Critical Term list dell'OMS oppure una segnalazione con almeno uno dei seguenti criteri: esito fatale, ricovero ospedaliero (o prolungamento del ricovero), invalidità grave o permanente, pericolo di vita per il paziente, presenza di anomalie congenite.

Figura 4. Percentuale di segnalazioni gravi nel primo e secondo semestre

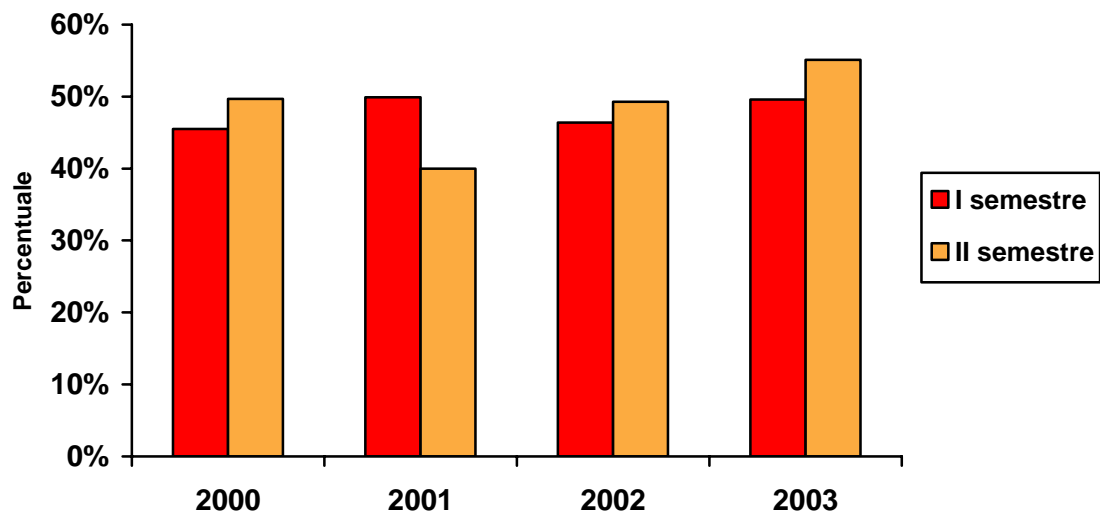
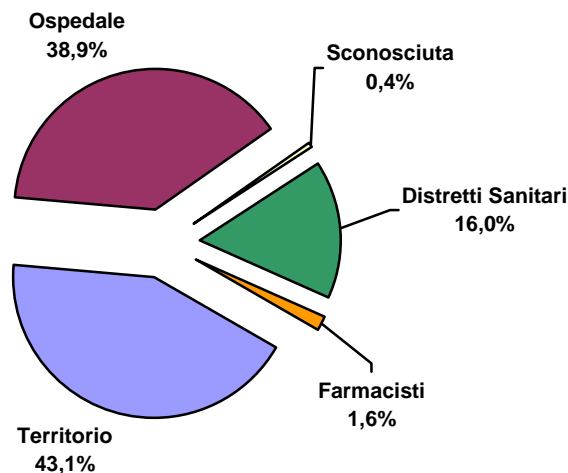
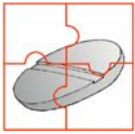


Figura 5. Provenienza delle segnalazioni nel 2003



La maggior parte delle segnalazioni proviene da medici del territorio, seguite dai medici ospedalieri e dai Distretti Sanitari. Molto poche (1,6%) le



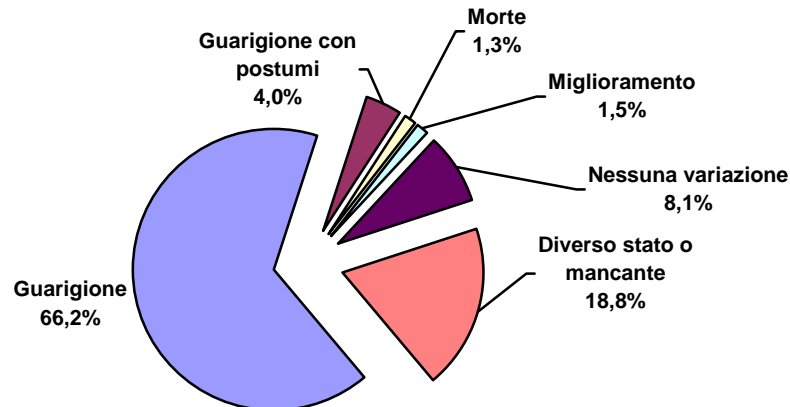
GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

segnalazioni dai farmacisti (Figura 5). Nessuna segnalazione è pervenuta da parte di infermieri o altri operatori sanitari, inseriti tra i potenziali segnalatori dal decreto dello scorso maggio.

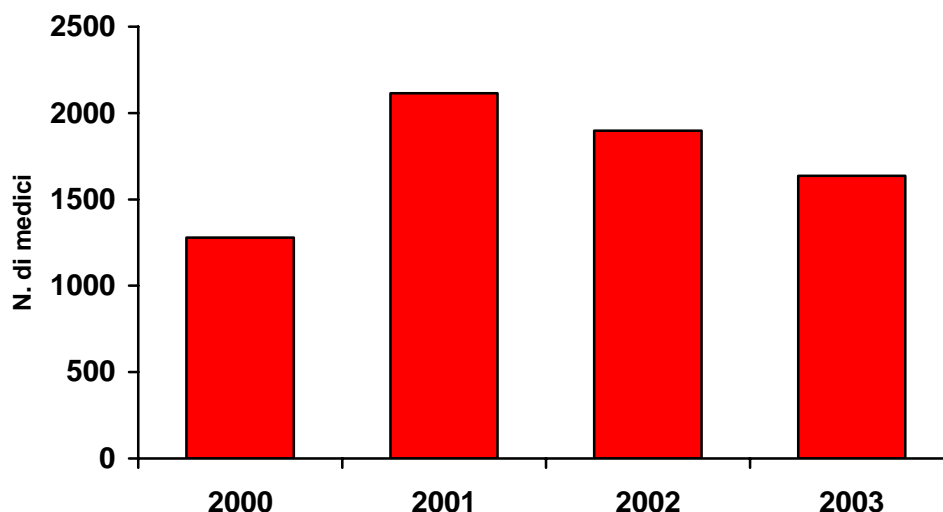
Gran parte delle segnalazioni ha un esito favorevole (Figura 6). Quarantaquattro segnalazioni hanno avuto esito fatale (1,3%).

Figura 6. Esito delle segnalazioni



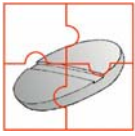
Confermato anche il trend in discesa per quanto riguarda il numero di medici/farmacisti segnalatori. Nel 2003 sono diminuiti del 13,7% rispetto al 2002 (figura 7).

Figura 7. Numero di medici che ha inviato almeno una segnalazione



Cosa si può dire a commento di questi dati?

Un calo delle segnalazioni era atteso come conseguenza dell'adeguamento alle nuove linee guida. La diminuzione delle segnalazioni, in particolare nel secondo semestre, e l'aumento delle segnalazioni gravi sembrano confermare, seppur parzialmente, quanto atteso. La lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

intensivo, per i quali vanno segnalate tutte le reazioni incluse quelle non gravi, è stata pubblicata a fine 2003; questi farmaci hanno rappresentato lo scorso anno solo il 3,5% del totale delle segnalazioni. E' possibile quindi che il calo sia ancora più evidente in futuro, dal momento che la maggior parte delle segnalazioni si riferisce a farmaci in commercio da più anni.

L'atteso calo delle segnalazioni sarebbe dovuto essere almeno parzialmente compensato da due fattori: l'aumento delle segnalazioni da vaccini, legato alla modifica del flusso di queste schede e le segnalazioni provenienti da chi prima non poteva segnalare, come ad esempio gli infermieri.

In realtà per quanto riguarda i vaccini la situazione è rimasta in gran parte invariata rispetto al passato. Solo nella Provincia Autonoma di Trento e in parte in Sicilia si è osservato un aumento di queste segnalazioni nel secondo semestre 2003.

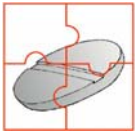
Nessuna segnalazione è inoltre arrivata da infermieri o altri operatori sanitari. E' evidente d'altra parte che la pubblicazione di una nuova legge in questo ambito non è in grado da sola di cambiare le cose. Sarà necessario ora attivarsi per pubblicizzare a livello periferico queste novità facendo al contempo attività formativa al riguardo.

In questi anni la tendenza a livello internazionale è quella di aumentare il numero dei possibili segnalatori. Fino a qualche anno fa in molti sistemi nazionali potevano segnalare solo i medici, poi questa possibilità è stata data anche ai farmacisti e quindi agli infermieri e altri operatori sanitari. Nel Regno Unito ad esempio gli infermieri possono segnalare dal 2002 e i primi studi pubblicati indicano come le loro segnalazioni abbiano la stessa proporzione e la stessa qualità di quelle ricevute dai medici (Morrison-Griffith et al, Lancet, 2003).

La Tabella 2 mostra i 15 principi attivi più segnalati nel 2003 (esclusi i vaccini) e le relative variazioni percentuali del reporting rate, in più o in meno, rispetto al 2002.

In molti casi si tratta di variazioni probabilmente legate ai consumi. Ricordiamo che la segnalazione spontanea non può fornire dati di incidenza delle segnalazioni, per la presenza di una non stimata sottosegnalazione e per la mancanza di un numero preciso di esposti.

La fluvastatina dopo il forte aumento dell'anno scorso è ancora una volta l'unica statina ad avere un incremento nel reporting rate rispetto all'anno precedente. Si conferma il calo delle segnalazioni per i coxibi, per la nimesulide il calo nel reporting rate si associa però ad un'alta percentuale di segnalazioni gravi. Molte di queste reazioni sono reazioni epatiche, legate alla problematica sollevata recentemente a livello europeo e già discussa sul bollettino FOCUS (maggio 2002), che troverete commentata più avanti. Infine tra i mezzi di contrasto da segnalare il forte aumento del reporting rate per la iopromide e il mantenimento delle segnalazioni da iomeprolo dopo il forte aumento osservato lo scorso anno.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Tabella 2. Farmaci con il maggior numero di segnalazioni nel 2003

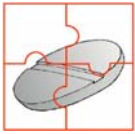
Principio attivo	N. segn.	% gravi	Delta % 2002-2003*
amoxicillina + acido clavulanico	82	50%	+11%
levofloxacina	81	51%	+4%
amoxicillina	64	59%	+2%
nimesulide	51	80%	-19%
fluvastatina	48	38%	+22%
rofecoxib	48	52%	-14%
celecoxib	46	28%	-15%
iomeprolo	44	43%	-4%
ticlopidina	43	72%	-12%
atorvastatina	42	26%	-29%
claritromicina	42	50%	+24%
simvastatina	42	48%	-39%
moxifloxacina	41	37%	-3%
iopromide	38	45%	+142%
tramadolo	37	27%	+88%

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

### I segnali del 2003

A cosa serve un sistema di segnalazione spontanea? Abbiamo più volte ribadito che lo scopo principale è quello di generare "segnali", cioè identificare reazioni avverse non note o identificare un aumento della frequenza di reazioni già note. Il sistema ha limiti ben conosciuti: non è possibile avere un dato di incidenza preciso in quanto manca il numero esatto degli esposti al farmaco, le reazioni sono sottosegnalate, chi segnala è soggetto ad influenze esercitate dai media e dalle riviste scientifiche. D'altra parte molto di quello che si conosce sul profilo di rischio di un farmaco parte proprio dalla segnalazione spontanea e spesso le decisioni di togliere o lasciare un farmaco sul mercato vengono prese sulla base di questi dati.

La ricerca di questi segnali è tutt'altro che facile. L'aumento nel tempo della numerosità dei database, l'allargamento a nuovi potenziali segnalatori e l'influenza di fattori esterni quali i media sul tasso di sottosegnalazione rendono difficile questa ricerca. In tutti i maggiori sistemi di farmacovigilanza la prima fase di questa ricerca consiste in una selezione quantitativa delle segnalazioni, a cui segue l'analisi di tipo qualitativo. I metodi utilizzati sono diversi, ne abbiamo già parlato in passato e comunque sono descritti più volte in letteratura (Wilson et al, BJCP 2003 – Hauben et al., Drug Safety, 2003). In tutti questi metodi la parola chiave è "disproporzionalità", cioè la ricerca di una incidenza diversa da quanto atteso. L'analisi quantitativa più diffusa per banche dati di medie dimensioni è il Proportional Reporting Ratio (o il Reporting Odds Ratio), ed è il metodo che seguiamo anche nel GIF.



GIF

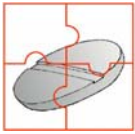
Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

L'elenco sottostante riassume i segnali più interessanti evidenziati nell'analisi delle segnalazioni del 2003. Alcuni di questi erano già stati descritti nel resoconto del primo semestre.

Solo alcune delle reazioni evidenziate sono in linea con la classica definizione di segnale citata in precedenza. In molti casi si tratta di problemi già identificati anche da altri sistemi di sorveglianza, con reazioni che sono considerate "note" dagli addetti ai lavori, ma riteniamo che sia opportuno, partendo dalle segnalazioni ricevute, ribadire problemi che crediamo attuali e probabilmente meno noti a chi prescrive e usa farmaci.

### I segnali del 2003

- Acido clodronico e insufficienza renale
- Allopurinolo e necrosi epidermica tossica
- Amiodarone, tossicità polmonare, tossicità epatica e insufficienza renale acuta
- Bifosfonati e disturbi visivi
- Buprenorfina e perdita di peso
- Carbamazepina e reazioni ematologiche
- Cefalosporine e anemia emolitica
- Ceftriaxone e shock anafilattico
- Ciprofloxacina e tossicità renale
- Citalopram e aumento degli enzimi epatici
- Donezepamil, tossicità polmonare e infarto miocardico
- FANS e alterazioni mestruali
- FANS e disturbi visivi
- Acido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, paroxetina e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
- Fenobarbital, contrattura di Dupuytren e sindrome del tunnel carpale
- Flutamide ed tossicità epatica
- Gabapentin e tossicità renale
- Levofloxacina, rottura del tendine e disfonia
- Metamizolo (dipirone) e vasculite
- Montelukast e reazioni neuropsichiatriche
- Nimesulide, insufficienza renale, oligodramnios, e tossicità epatica
- Omega polienoici ed epistassi
- Pantoprazolo, anomalie della visione e diplopia
- Paracetamolo e gravi reazioni cutanee in pediatria
- Teicoplanina e agranulocitosi
- Telitromicina, anomalie della visione e trombocitopenia
- Ticlopidina e gravi reazioni ematiche ed epatiche



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

### **Acido clodronico e insufficienza renale**

Nel secondo semestre dell'anno 2003 sono state segnalate due segnalazioni di insufficienze renali acute da acido clodronico. In entrambi i casi si tratta di un peggioramento della funzionalità renale in una situazione già patologica.

Nel foglietto illustrativo dell'acido clodronico non sono riportate reazioni avverse a carico del rene, ma si dice solo che in caso di sovradosaggio si potrebbero avere delle alterazioni della funzionalità renale per la formazione di sali di calcio e la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.

La banca dati Micromedex riporta la tossicità renale per l'acido clodronico solo come peggioramento di una alterazione renale preesistente (1, 2). In un case-report un paziente disidratato e con ipercalcemia ha presentato un'insufficienza renale acuta accompagnata da oliguria in seguito ad assunzione di clodronato per via orale (3).

I bifosfonati pur essendo dei farmaci ben tollerati possono provocare un aumento dei livelli serici di creatinina. A conferma di ciò uno studio sulla tollerabilità dei farmaci utilizzati per l'ipercalcemia maligna ha mostrato che l'acido clodronico può dare un aumento dei livelli serici di creatinina del 5% rispetto ad altri bifosfonati (4).

Nella banca dati dell'OMS sono presenti 29 report di insufficienza renale acuta su un totale di 404 report legati all'acido clodronico.

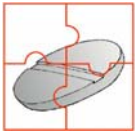
#### **Bibliografia**

1. Bonjour JP & Rizzoli R: Clodronate in hypercalcemia of malignancy. *Calcif Tissue Int* 1990; 46(suppl):S20-S25
2. Kanis JA, Preston CJ, Yates AJP et al: Effects of intravenous diphosphonates on renal function. *Lancet* 1983; 1:1328
3. Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP et al: Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981; 94:312-316
4. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf.* 1999 Nov;21(5):389-406.

### **Allopurinolo e necrosi epidermica tossica**

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre del 2003. Attualmente nel database del GIF sono presenti 15 segnalazioni di necrosi epidermica tossica (o sindrome di Lyell) legata all'allopurinolo (6 nel 2003), due delle quali ad esito fatale (una nel corso del 2003). Sono presenti inoltre otto segnalazioni di sindrome di Stevens-Johnson (una nel 2003).

Queste gravi reazioni dermatologiche da allopurinolo sono note. Il rischio di necrosi epidermica tossica per l'allopurinolo è di 1,5 casi per milioni di utilizzatori/settimana (BIF VI (5-6), 1999 visibile su [http://www.ministerosalute.it/medicinali/resources/documenti/bollettino/Bif\\_5\\_99\\_6.pdf](http://www.ministerosalute.it/medicinali/resources/documenti/bollettino/Bif_5_99_6.pdf)). Il commento e le conclusioni riportati nel resoconto del I semestre rimangono tuttora validi e a loro rimandiamo.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

## **Amiodarone, tossicità polmonare, tossicità epatica e insufficienza renale acuta**

### *Tossicità polmonare*

La tossicità polmonare da amiodarone è stata già descritta nello scorso resoconto al quale rimandiamo per il commento. In totale le reazioni dell'apparato respiratorio legate all'amiodarone presenti nel database del GIF includono:

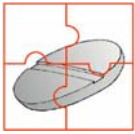
<b>Reazione (preferred term)</b>	<b>N. segn.</b>
BRONCOSPASMO	1
DISPNEA	12
EDEMA POLMONARE	1
FIBROSI POLMONARE	7
INFILTRATO POLMONARE	19
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA	1
POLMONITE	3
SINDROME STRESS RESPIRATORIO NELL'ADULTO	1
VERSAMENTO PLEURICO	1

### *Tossicità epatica*

Nel corso del 2003 sono pervenute al GIF 5 segnalazioni di sospette reazioni avverse epatiche da amiodarone, di cui 3 gravi (epatite acuta) e 2 non gravi (incremento degli enzimi epatici). Nel totale della banca dati le reazioni epatiche includono:

<b>Reazione (preferred term)</b>	<b>N. segn.</b>
CIRROSI EPATICA	1
DANNO EPATOCELLULARE	1
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	6
EPATITE	20
EPATITE COLESTATICA	2
FUNZIONE EPATICA ALTERATA	1

L'aumento degli enzimi epatici è l'effetto avverso più comunemente segnalato (fino al 40%) in letteratura (1). L'epatite acuta è molto rara anche se potenzialmente mortale. L'epatotossicità è generalmente dose e durata-dipendente. La scheda tecnica riporta oltre al moderato aumento delle transaminasi, generalmente isolato ed eccezionalmente associato ad ittero, soprattutto all'inizio del trattamento, alcuni casi di epatite cronica, in qualche caso eccezionale con evoluzione irreversibile. Per questo motivo viene raccomandato il controllo periodico della funzionalità epatica. Tuttavia un



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

aumento (2-4 volte la norma) asintomatico delle sole transaminasi non sembra costituire indicazione alla sospensione del farmaco. Lo studio di Pollak (2) ha dimostrato che il valore delle ALT sieriche è il parametro di scelta per il controllo degli effetti dell'amiodarone sulla funzione epatica e suggerisce il seguente programma di controllo ottimale: (a) annotare il valore basale di ALT, AST, ALK e di LDH per il confronto futuro; (b) misurare il valore delle ALT dopo 1 mese di terapia per eliminare l'eventuale sensibilità idiosincrasica ad amiodarone; (c) controllare le ALT a 3 e 6 mesi per determinare la risposta massima da accumulo di amiodarone; (d) fissare dei controlli semestrali per annotare eventuali effetti ritardati, lo stato del paziente e come procede la terapia. Secondo questo studio, un'ulteriore indagine sulla funzionalità epatica dovrebbe essere richiesta soltanto se il valore delle ALT supera di 3 volte i limiti o si sviluppano sintomi epatici.

I meccanismi di epatotossicità ipotizzati sono stati l'esposizione al diluente, polisorbato 80, nella forma parenterale (3) o cause di natura immunologica (4). Entrambi i casi mortali sono associati alla somministrazione parenterale di una alta dose iniziale (1500 mg entro 5 ore).

Tuttavia, l'epatite acuta è stata descritta sia dopo somministrazione parenterale (1,5,6) che in seguito a terapia orale (400 – 800 mg/die dopo 6 settimane di trattamento) (7). In questo ultimo caso, la biopsia epatica ha dimostrato un cluster di cellule con citoplasma granulare. La nostra banca dati già dal 1990 raccoglie segnalazioni di tossicità epatica da amiodarone ed in particolare di epatite acuta. Anche nel 2002 le segnalazioni di epatite acuta sono state 5, oltre ad una 1 cirrosi epatica.

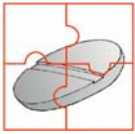
E' interessante segnalare che dai nostri dati la tossicità epatica da amiodarone si manifesta indipendentemente dalla via di somministrazione.

### Bibliografia

1. Pye M. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J.* 1988 Jun;59(6):690-1.
2. Pollak & You. Monitoring of hepatic function during amiodarone therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 1;91(5):613-6.
3. Rhodes et al. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut.* 1993 Apr;34(4):565-6.
4. Breuer HW et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Jun;36(6):350-2.
5. Gregory SA et al. Acute hepatitis induced by parenteral amiodarone. *Am J Med.* 2002 Aug 15;113(3):254-5.
6. James PR, Hardman SM. Acute hepatitis complicating parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. *Heart.* 1997 Jun;77(6):583-4.
7. Jain D et al. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Oct;31(3):241-3.

### *Tossicità renale*

Nel corso del 2003 sono pervenute al GIF 2 segnalazioni gravi di sospetta insufficienza renale acuta da amiodarone (5 nell'intero database). La scheda



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

tecnica delle specialità a base di amiodarone non riporta la tossicità renale. Micromedex segnala solo un aumento dei livelli sierici di creatinina (1). In letteratura è riportata la nefrotossicità nel ratto (2).

### Bibliografia

1. Pollak et al. Creatinine elevation in patients receiving amiodarone correlates with serum amiodarone concentration. Br J Clin Pharmacol. 1993 Aug; 36(2): 125-7.
2. Morales A I et al. Acute renal toxic effect of amiodarone in rats. Pharmacol Toxicol. 2003 Jan; 92(1): 39-42.

### **Bifosfonati e disturbi visivi**

I bifosfonati, inibitori del riassorbimento osseo, sono principalmente indicati nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi, oltre che nella cura dell'ipercalcemia secondaria a metastasi ossea e della malattia di Paget.

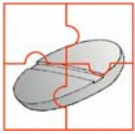
Nel database del GIF sono presenti 10 segnalazioni di sospette reazioni avverse oculari non gravi da acido alendronico (6 nel 2003) con disturbi dell'accomodazione, visione offuscata, dolore oculare, tre segnalazioni da acido clodronico e due da acido risedronico (una irite nel 2003). Si ipotizza che i bifosfonati, stimolando il rilascio di interleukina 1 e 6, citochine e la proliferazione linfocitaria agiscano, come adiuvanti, provocando proliferazione linfocitaria ed aumento delle malattie da complessi immuni, ma la ragione per la quale l'uvea funge da target non è stato ancora chiarito. La reazione infiammatoria non pare in relazione alla dose, alla via di somministrazione, al grado di gravità della malattia di Paget o del tumore maligno.

La scheda tecnica del pamidronato, bifosfonato che viene somministrato in infusione endovenosa lenta (farmaco di esclusivo uso ospedaliero) e per il quale non sono presenti segnalazioni nel database del GIF, riporta casi isolati di disturbi visivi, come uveite, congiuntivite non specifica, episclerite e sclerite, xantopsia. L'uveite è generalmente bilaterale, la gravità della manifestazione è variabile, può andare da una semplice irite, con risoluzione spontanea alla sospensione del farmaco, alle forme più gravi, che richiedono trattamento steroideo ed anche ospedalizzazione.

Tra gli altri bifosfonati, solo l'acido alendronico riporta in scheda tecnica rari casi di uveite. Tuttavia la banca dati Micromedex riporta per tutti i bifosfonati, tranne l'acido etidronico, problemi oculari.

Il problema delle reazioni oculari da bifosfonati è stato recentemente sollevato dal sistema di farmacovigilanza canadese e commentato sul Canadian Adverse Reaction Newsletter (numero 4, October 2003 disponibile su internet all'indirizzo <http://www.hc-sc.gc.ca>) a seguito di alcune segnalazioni. Anche il bollettino australiano (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Aprile 2004 disponibile su [www.health.gov.au/tga/adr/aadrb.htm](http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb.htm)) ha commentato questa associazione.

I canadesi e gli australiani nel loro commento riprendono anche i dati da un articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine (1) in cui vengono



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

segnalati effetti avversi oculari per tutti i bifosfonati, con una numerosità che riflette la loro diffusione di utilizzo (vedi la figura sottostante).

Bisphosphonate and Adverse Effect	No. of Cases Reported
<b>Pamidronate disodium</b>	
Nonspecific conjunctivitis	72
Uveitis	66
Abnormal or blurred vision	24
Scleritis	19
Ocular pain	16
Photophobia	14
Episcleritis	10
<b>Alendronate sodium</b>	
Abnormal or blurred vision	94
Ocular pain	33
Nonspecific conjunctivitis	30
Uveitis	19
Scleritis	4†
<b>Etidronate disodium</b>	
Abnormal or blurred vision	18
Nonspecific conjunctivitis	3
<b>Risedronate sodium</b>	
Nonspecific conjunctivitis	7
Abnormal or blurred vision	2
Scleritis	1
<b>Sodium clodronate</b>	
Abnormal or blurred vision	5
Photophobia	1

\* Data are from the spontaneous reporting systems of the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects (Casey Eye Institute, Portland, Oreg.), the Food and Drug Administration (Rockville, Md.), and the World Health Organization (Uppsala, Sweden).

† Three cases were reported by Mbekeani et al.<sup>4</sup>

Gli autori dell'articolo suggeriscono anche delle linee guida di comportamento per la gestione dei pazienti che assumono bifosfonati:

- a) i pazienti con perdita visiva o dolore oculare dovrebbero far riferimento ad un oftalmologo;
- b) la congiuntivite non-specifica non richiede trattamento;
- c) più di un effetto indesiderato oculare può presentarsi contemporaneamente (es. episclerite in associazione all'uveite);
- d) il bifosfonato può essere interrotto per permettere la risoluzione delle reazioni avverse;
- d) in presenza di sclerite il bifosfonato deve essere sospeso.

#### Bibliografia

1. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20; 348(12): 1187-8.

2. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT,

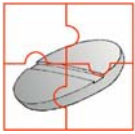
Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol.* 2003 Feb; 135(2): 219-22.

3. Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol.* 1999 Jun; 117(6): 837-8.

4. Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol.* 2002 Dec; 86(12): 1443.

#### Buprenorfina e perdita di peso

Nel corso del secondo semestre 2003 è pervenuto un gruppo di sei segnalazioni da un SERT del Veneto riportanti un calo ponderale (fino a 10 kg) legato alla buprenorfina. Tale reazione avversa non viene riportata sul foglietto illustrativo né nella scheda tecnica del farmaco. L'anoressia (1) è invece segnalata come rara nei soggetti in trattamento con buprenorfina. Anche il foglietto illustrativo della specialità americana Buprenex riporta la possibilità di una riduzione dell'appetito.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Il fatto che le sei segnalazioni provengano tutte da un'unica fonte indebolisce certamente la potenza del segnale, d'altra parte, anche se non si possono escludere altre cause, è certamente possibile che il farmaco sia responsabile di questo calo. Anche alcuni lavori su ratti hanno riscontrato un calo ponderale (2,3) quando trattati con buprenorfina.

Nella banca dati OMS sono presenti 8 reports di perdita di peso su 3193 reports per la buprenorfina.

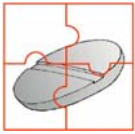
### Bibliografia

1. Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Buprenex® (buprenorphine hydrochloride) prescribing information (dated 2001 Jul). In: Physicians desk reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc; 2002: 2918-9
2. Jacobson C. Adverse effects on growth rates in rats caused by buprenorphine administration. Lab Anim. 2000 Apr; 34(2):202-6
3. Deng J, St Clair M, Everett C, Reitman M, Star RA. Buprenorphine given after surgery does not alter renal ischemia/reperfusion injury. Comp Med. 2000 Dec; 50(6):628-32.

### Carbamazepina e reazioni ematologiche

Le reazioni ematologiche da carbamazepina sono state commentate nel resoconto del I semestre 2003 cui rimandiamo. Non essendoci nuove segnalazioni rimandiamo a quel commento. Attualmente le reazioni ematologiche da carbamazepina presenti nel database includono:

Reazione	N. segn.
AGRANULOCITOSI	1
ANEMIA	2
ANEMIA MACROCITICA	1
ECCHIMOSI	1
EMATOMA	1
EMOLISI	1
EOSINOFILIA	3
LEUCOPENIA	13
LINFADENITE CERVICALE	1
LINFADENOPATIA	2
MACROCITOSI	1
NEUTROPENIA	5
PANCITOPENIA	2
PORPORA	4
TROMBOCITOPENIA	8



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

### Cefalosporine e anemia emolitica

Anche questa reazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre 2003. In aggiunta a quanto scritto riportiamo il numero totale di segnalazioni di anemia emolitica da cefalosporine presenti nel database:

Principio attivo	Reazione	N. segn.
cefepime	ANEMIA EMOLITICA	1
cefotaxima	ANEMIA EMOLITICA	1
cefotetan	ANEMIA EMOLITICA	7
cefotetan	ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE CON TAD POS	3
ceftriaxone	ANEMIA EMOLITICA	2
cefuroxima	ANEMIA EMOLITICA	2

### Ceftriaxone e shock anafilattico

Nel 2003 sono pervenute al GIF 5 segnalazioni di shock anafilattico (20 nell'intero database) e una reazione anafilattica (5 nell'intero database) da ceftriaxone. Sono inoltre riportati diversi eventi gravi a livello cardiovascolare (come arresto cardiaco, shock ipovolemico, collasso cardiocircolatorio) la cui correlazione nell'ambito di uno stato di shock non è possibile definire.

Due di questi casi hanno avuto esito fatale, cinque segnalazioni sono riferite ad età pediatrica.

La possibilità di shock anafilattico viene riportata in scheda tecnica come un evento estremamente raro.

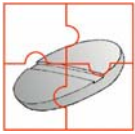
La reazione è quindi certamente nota anche se non è chiara l'incidenza. Il farmaco è sempre stato somministrato per via iniettiva; in 10 pazienti l'indicazione d'uso era una infezione delle vie respiratorie.

Partiamo quindi dai dati della segnalazione spontanea per ricordare la problematica del corretto uso degli antibiotici iniettabili commentata sul bollettino FOCUS dell'agosto 2002 (<http://www.sfm.univr.it/it/focus/0208-f31.pdf>).

### Ciprofloxacina e tossicità renale

Quest'anno sono pervenute al GIF due segnalazioni di insufficienza renale acuta e una di nefrite interstiziale legate alla ciprofloxacina.

Reazione	Ciprofloxacina n = 379	Levofloxacina n = 363	Moxifloxacina n = 143	Norfloxacina n = 110
BLOCCO URINARIO			1	
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA	10			1
INSUFFICIENZA RENALE NS	2	1		
INSUFFICIENZA RENALE: PEGGIORAMENTO	2			
NEFRITE INTERSTIZIALE	2			
NEFROSI			1	



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La tabella soprastante elenca le gravi reazioni renali presenti nel database per i fluorochinoloni con il numero totale di segnalazioni.

Quasi tutti i pazienti avevano un età superiore a 70 anni. Sembra evidente dai dati che la tossicità renale interessi principalmente la ciprofloxacina.

La letteratura riporta che la tossicità renale da fluorochinoloni è rara, e può essere il risultato di un danno diretto o di una risposta di ipersensibilità (1-2). Lipsy e Baker hanno studiato la nefrotossicità da fluorochinoloni confermando l'aumento di rischio per le persone sopra i 50 anni e stimando l'incidenza dell'aumento della creatinina collegata a norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina e ciprofloxacina dallo 0,2 al 1,3%. Gli stessi autori hanno stimato l'incidenza dell'aumento dell'azotemia legata a ciprofloxacina, ofloxacina e pefloxacina in 1,8-13,1 casi per 1000 pazienti trattati (3).

La banca dati Micromedex riporta alcuni case-report di insufficienza renale acuta e di nefrite interstiziale da ciprofloxacina senza indicare alcun dato di incidenza. Per gli altri fluorochinoloni viene riportato solo un caso di nefrite interstiziale per la levofloxacina e per la norfloxacina.

La scheda tecnica dei farmaci a base di ciprofloxacina riportano le reazioni renali fra le reazioni con una incidenza tra lo 0,1 e lo 0,01%. Per gli altri fluorochinoloni le reazioni renali quali la nefrite interstiziale sono indicate come molto rare (<0,01%).

Il danno renale da ciprofloxacina può anche manifestarsi oltre che con insufficienza renale acuta con ritenzione urinaria, sanguinamento uretrale, cristalluria (composti per l'85% da ciprofloxacina e per il 15% acido urico), ematuria, sindrome emolitico-uremica.

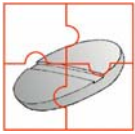
I dati della segnalazione spontanea sembrano indicare il rischio di tossicità renale sia nettamente più alto per la ciprofloxacina che per gli altri fluorochinoloni. Invitiamo quindi a prestare particolare attenzione in pazienti anziani o con pregressa insufficienza renale

### Bibliografia

1. Leone R., Venegoni M., Motola D., Moretti U., Piazzetta V., Cocci A., Resi D., Mozzo F., Velo G., Burzillieri L., Montanaro N., Conforti A. Adverse Drug Reactions Related to the Use of Fluoroquinolone Antimicrobials: An Analysis of Spontaneous Reports and Fluoroquinolone Consumption Data from Three Italian Regions. *Drug Safety*, 2003, vol. 26, no. 2, pp. 109-120(12)
2. Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety* 2000; 22 (6): 479-85
3. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 352-64

### **Citalopram ed aumento degli enzimi epatici**

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

### **Donepezil, tossicità polmonare ed infarto miocardio**

Nella banca dati del GIF sono pervenuti nell'anno 2003 2 casi di polmonite ed un caso di pleurite. Inoltre si sono manifestate altre reazioni gravi (che hanno messo in pericolo la vita del paziente) a carico dell'apparato cardiocircolatorio ed in particolare, un caso di blocco atrio-ventricolare (tre nell'intero database) e due casi di infarto del miocardio (a cui vanno aggiunti altri 4 casi negli anni scorsi, tre dei quali ad esito fatale).

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (scheda tecnica) riporta come rari (dall'1 per cento, all'1 per 1000 dei pazienti arruolati negli studi clinici) gli eventi avversi a carico dell'apparato cardiovascolare tra cui sono citati anche infarto del miocardio ed angina pectoris; tra gli effetti avversi a carico dell'apparato respiratorio sono riportati invece dispnea, broncospasmo e tachipnea, aumento delle secrezioni bronchiali ed edema polmonare, soprattutto in pazienti asmatici. Pertanto, a causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi dovrebbero essere utilizzati con cautela in pazienti con storia clinica di asma o di pneumopatia ostruttiva.

La scarsità dei dati disponibili in letteratura, rende peraltro difficoltosa la correlazione tra evento e farmaco, anche in considerazione del fatto che l'età in genere avanzata dei pazienti trattati rende probabile la presenza di patologie concomitanti e la somministrazione di poli-terapie, con il rischio di possibili interazioni.

Questo suggerisce l'opportunità di effettuare un monitoraggio attento dei pazienti in trattamento con farmaci anticolinesterasici che presentano un rapporto rischio/beneficio di difficile interpretazione.

### **FANS e alterazioni mestruali**

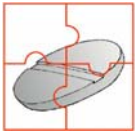
Nel database del GIF sono presenti otto segnalazioni di alterazioni del ciclo mestruale da FANS, di cui 5 segnalate nel 2003. Tre di queste sono associate al rofecoxib (due commentate nel numero si FOCUS di febbraio 2003 e nel resoconto del primo semestre), tre all'ibuprofene una alla nimesulide e una al celecoxib.

Nel database dell'OMS si registrano diversi casi di amenorrea imputabili all'uso di antiinfiammatori, quali diclofenac, ibuprofene, indometacina, rofecoxib, ketoprofene, celecoxib e naprossene.

Per alcuni antiinfiammatori (diclofenac, piroxicam e naprossene), sono stati già descritti in letteratura alcuni case-reports riguardanti alterazioni del ciclo mestruale (1-3).

I FANS sono frequentemente prescritti a donne in età fertile e il loro uso cronico è stato associato in letteratura alla possibile comparsa di infertilità reversibile nelle donne (4). Per trarre valutazioni conclusive sull'impatto degli antiinfiammatori sulla funzione riproduttiva sono comunque necessari ulteriori approfondimenti.

Il bersaglio farmacologico dei FANS è la cicloossigenasi (COX), che catalizza la sintesi di prostaglandine. La COX-2, uno dei due isoenzimi, è attiva nelle ovaie



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

durante lo sviluppo follicolare. Dai risultati ottenuti su modelli animali, si ipotizza che l'inibizione della COX-2 possa inibire l'ovulazione, impedire il collasso follicolare e produrre la sindrome della mancata rottura follicolare (LUF), una condizione anovulatoria caratterizzata dai segni clinici dell'ovulazione ma senza rottura del follicolo e rilascio dell'ovulo.

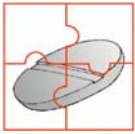
Le prostaglandine prodotte dalla COX-2 sembrano essere coinvolte nella rottura del follicolo maturo, mediante mobilitazione delle cellule della granulosa e della teca interna e mediante la formazione di enzimi proteolitici. A livello centrale, le prostaglandine promuovono la sintesi ed il rilascio di LH dall'ipofisi ed RH-LH dall'ipotalamo.

In ragione di quanto sopra riportato, è plausibile pensare che l'inibizione della COX risulti in una insufficienza follicolare ed ovulatoria. Da alcuni case-report e dai risultati delle sperimentazioni sugli animali, sono state evidenziate disfunzioni dell'ovulazione in seguito a somministrazione degli inibitori della COX-2 (5). Da uno studio di Pall et al. (6), è stato osservato ritardo della rottura follicolare in 4 donne su 6 in terapia con rofecoxib 25 mg/die. E' stato inoltre descritto in letteratura che l'indometacina è un potente inibitore dell'ovulazione mediante presunti meccanismi anti-apoptotici (7). Dai risultati di un trial clinico randomizzato sull'effetto dell'ibuprofene sull'ovulazione, si è evidenziato che tale farmaco ritarda il collasso follicolare, ma solo in un piccolo gruppo di pazienti (8).

Le alterazioni del ciclo mestruale sono quindi eventi che potrebbero essere riconducibili, anche se raramente, all'uso di FANS. Tali reazioni non sono comunque descritte nel foglietto illustrativo di questi farmaci, dal momento che la maggior parte degli studi sono relativi a modelli animali. Pertanto è necessario approfondire ulteriormente la relazione di causalità farmaco-ADR.

### Bibliografia

1. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with development of luteinised unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroid-antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 458-62.
2. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 76-78.
3. Mendonca LLF et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000; 39: 880-82.
4. Stone S., Khamatsha MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility. *Drug Safety* 2002; 25: 545-551.
5. Deviere J. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors eliminate the adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002 Sep; 14 Suppl 1: S29-33.
6. Pall P. et al. Induction of delayed follicular rupture in human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323-1328.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

7. Murdock WJ., Lund SA. Prostaglandin-independent anovulatory mechanism of indomethacin action: inhibition of TNF $\alpha$ -induced sheep ovarian cell apoptosis. *Biology of Reproduction* 1999, 61: 1655-1659.

8. Uhler ML et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinica trial. *Fertility and Sterility* 2001; 76: 957-961.

### FANS e disturbi visivi

Nel database del GIF sono presenti 47 segnalazioni di alterazioni visive da FANS, di cui 4 nel corso del 2003. La tabella sottostante riporta le reazioni segnalate riferite all'apparato visivo:

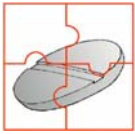
Reazione	Dic	Ibu	Ind	Ket	Ktc	Mor	Nap	Nim	Pir	Rof	Cel
DISTURBO ACCOMODATIVO								1			
AMAUROSIS FUGAX			1	1							
CONGIUNTIVITE	3	1		2	1		1	2	2		2
CROMATOPSIA	1										
DIPLOPIA			1								
DOLORE OCULARE								1		1	
MIDRIASI	1					1					
OCCHIO: INFIAMMAZIONE		1						1			
RETINITE									1		
VISIONE OFFUSCATA			1					1		4	1
VISIONE: DISTURBI								1	1		1
VISIONE: RIDUZIONE	1			1	1			1	1		1
Totale	6	2	3	4	2	1	1	8	5	5	5

Dic=diclofenac; Ibu=ibuprofene; Ind=Indometacina; Ket=Ketoprofene; Ktc=ketorolac; Mor=Morniflumato; Nap=naproxene; Nim=nimesulide; Pir=piroxicam; Rof=rofecoxib; Cel=celecoxib

Le reazioni segnalate comprendono prevalentemente congiuntivite, riduzione o offuscamento della visione e sono legate a diversi principi attivi, sia COX2 selettivi che non.

Ad eccezione della congiuntivite, che è una reazione di ipersensibilità, è stato ipotizzato che le anomalie della visione da FANS siano causate dallo stesso meccanismo d'azione con cui essi esplicano l'attività antinfiammatoria. Infatti, l'endotelio dei vasi sanguigni retinici produce molecole vasodilatatrici (prostaciline) e molecole vasoconstrictivi (trombossano A2 e prostaglandina H2). L'inibizione di entrambe le isoforme della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2) potrebbe alterare la normale regolazione del flusso ematico retinico, con conseguenti alterazioni del meccanismo di ricezione e trasmissione dello stimolo visivo (1).

Anche nel database dell'OMS sono presenti numerose segnalazioni di ADR oculari da FANS (circa il 2% sul totale delle segnalazioni), in molti casi anche gravi come la cecità. Queste gravi reazioni (che sono comunque spesso reversibili alla sospensione del farmaco) sono state recentemente commentate



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

in un articolo pubblicato sul British Medical Journal dal Centro di Farmacovigilanza Nazionale della Nuova Zelanda, in cui sono riportati due case-report di riduzione del campo visivo e cecità da coxibi (2).

Nel foglietto illustrativo di alcuni di questi farmaci (ad esempio i coxibi e il diclofenac) sono riportati disturbi visivi non gravi quali l'offuscamento della visione, ma mai reazioni gravi quali la cecità.

Bibliografia

1. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Luscher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? Surv Ophthalmol 1994;39: 123-32.
2. Coulter DM, Clark DW, Savage RL. Celecoxib, rofecoxib, and acute temporary visual impairment. BMJ 2003;327:1214-1215.

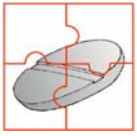
### **Acido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, paroxetina e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)**

Nel corso dello scorso anno sono arrivate alcune segnalazioni di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) tutte riferite a farmaci del sistema nervoso centrale. La tabella sottostante elenca il numero di segnalazioni di SIADH per farmaci del sistema nervoso centrale:

<b>Principio attivo</b>	<b>N. di segnalazioni</b>
acido valproico	1
carbamazepina	3
citalopram	2
oxcarbazepina	1
paroxetina	3

Le manifestazioni cliniche della SIADH sono per lo più attribuibili all'iponatremia ed all'ipo-osmolalità serica. La gravità dei segni e dei sintomi dipende dal grado dell'iponatremia e dalla rapidità con la quale la sindrome si sviluppa. L'età avanzata è un fattore di rischio per la SIADH, così come l'uso di alcuni farmaci, in particolare vasopressina, diuretici tiazidici, clorpropamide, carbamazepina, antipsicotici, antidepressivi e FANS. Anche un'eccessiva assunzione di liquidi contribuisce ad aumentare il rischio. La SIADH iatrogena si risolve solitamente dopo la sospensione dei farmaci responsabili. In pazienti con iponatremia sintomatica sono richieste ulteriori misure, quali riduzione dell'assunzione di liquidi ed uso di furosemide; inoltre è essenziale un costante monitoraggio (1).

In genere, l'incidenza di iponatremia è maggiore fra i pazienti più anziani, probabilmente a causa di modifiche fisiologiche del trasporto d'acqua ed elettroliti correlate all'età (2). Studi sui ratti suggeriscono che la serotonina è un possibile stimolante della secrezione di ADH (3). Gli SSRI, come la paroxetina, che bloccano il reuptake della serotonina nel sistema nervoso



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

centrale, possono contribuire allo sviluppo di iponatremia, in particolare nei pazienti anziani che hanno una aumentata ingestione di liquidi.

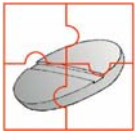
Il rischio di sviluppo di iponatremia è maggiore nelle prime 2 settimane di trattamento con paroxetina e non risulterebbe dose-dipendente. Pertanto, si raccomanda di monitorare la natremia prima e dopo 1 - 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con un SSRI, in particolare nelle donne, nei soggetti con basso BMI. Livelli di sodio plasmatici al baseline pari o inferiori a 138 mEq/L aumentano il rischio di manifestare iponatremia iatrogena. Pazienti anziani in trattamento con un SSRI che mostrino letargia o confusione, andrebbero monitorizzati. Qualora si sviluppi iponatremia, è possibile continuare la terapia con SSRI purchè venga ridotto l'apporto giornaliero di liquidi (4). In alternativa, è necessario sospendere il farmaco finchè i livelli di sodio non si normalizzano (5).

Anche la carbamazepina può causare iponatremia, generalmente nel corso dei primi 3 mesi di trattamento. Anche in questo caso essa può essere attribuita alla SIADH. Dati i suoi effetti antidiuretici, la carbamazepina è infatti stata usata con successo per trattare il diabete insipido centrale. I possibili meccanismi dell'effetto antidiuretico della carbamazepina includono un'alterata sensibilità all'osmolalità serica da parte degli osmo-ettori ipotalamici, ma non si può escludere un aumento della sensibilità dei tubuli renali all'ADH circolante. Analogo effetto ha manifestato l'oxcarbazepina, strutturalmente correlata alla carbamazepina. Nella maggior parte dei pazienti l'iponatremia è asintomatica. In casi rari è stata riportata intossicazione d'acqua che ha richiesto l'interruzione del trattamento (6).

Infine, per quanto riguarda l'acido valproico, sono stati riportati casi di iponatremia e di SIADH. Miyaoka et al. (7) hanno riportato il caso di un uomo di 62 anni che ha sviluppato SIADH durante un trattamento a lungo termine con valproato di sodio. L'iponatremia si associava a disorientamento, eccitazione psicomotoria e convulsioni tonico-cloniche con caratteristiche differenti da quelle per cui il farmaco era stato prescritto. Il paziente aveva interrotto il valproato cambiando terapia e dopo 18 mesi, il livello serico di ADH si era normalizzato ed erano scomparsi i sintomi di SIADH. Gli autori concludono che la SIADH era stata causata da un trattamento a lungo termine con valproato associato ad alterazioni del sistema nervoso centrale (atrofia ippocampale bilaterale).

#### Bibliografia

1. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 1997 Jul;11(1):27-44.
2. Sharma H, Pompei P. Antidepressant-induced hyponatraemia in the aged: avoidance and management strategies. *Drugs Aging* 1996; 8: 430-435.
3. Pergola PE et al. Effect of serotonin on vasopressin release. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 550-558.
4. Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992 ; 21 : 859-875.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

5. Fabian TJ, Amico J A, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey S, Begley AE, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds III CF, Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults. A 12-week prospective study. Arch Intern Med 2004; 164: 327-332.
6. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia. 1994 Jan-Feb; 35(1):181-8.
7. Miyaoka T, Seno H, Itoga M et al: Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Int Clin Psychopharmacol 2001; 16:59-61.

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

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.

### **Flutamide e tossicità epatica**

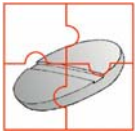
Nel primo semestre del 2003 sono state segnalate tre reazioni epatiche da flutamide. Due di queste riguardavano donne. Una donna di 24 anni, ha assunto 200 mg/die di flutamide per alopecia. Dopo circa due mesi è stata ricoverata per astenia, iperbilirubinemia (4N), ipertransaminasemia (ALT= 8N). A tre settimane dalla comparsa della sintomatologia si presentava un quadro progressivo di encefalopatia epatica ad andamento subfulminante fino a coma epatico 3 e necessità di trapianto epatico urgente. Ripristino della coscienza a 12 ore dalla riperfusione del neofegato. Completa regressione del quadro neurologico entro 24 ore dal trapianto. Dimessa in ottime condizioni in 16° giornata.

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

La flutamide è un antiandrogeno, antagonista del testosterone, indicato da solo o in associazione per il trattamento del cancro della prostata. Altri trattamenti non sono approvati in Italia, anche se il farmaco viene spesso prescritto per il trattamento dell'irsutismo e dell'alopecia nella donna. L'epatotossicità è un evento grave ben conosciuto del farmaco.

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

La gravità dei casi segnalati conferma la possibilità da parte della flutamide di provocare gravi reazioni epatiche. Le segnalazioni in soggetti di sesso femminile fanno supporre una diffusa inappropriatezza d'uso del farmaco. E'



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

importante che i medici siano a conoscenza della pericolosità delle epatiti da flutamide e del rischio di trattamenti off-label in donne fertili per patologie di modesta importanza. La problematica è stata anche commentata dal Ministero nel numero di gennaio 2004 del bollettino Farmacovigilanza News.

### Gabapentin e tossicità renale

Il gabapentin è un omologo del GABA utilizzato non solo per la terapia antiepilettica, ma anche per il dolore neuropatico. Nel database del GIF sono presenti 6 segnalazioni di reazioni renali da gabapentin (tre nell'ultimo anno), tra le quali una insufficienza renale e tre pollachiurie.

Le reazioni renali non vengono riportate sul foglietto illustrativo. La banca dati Micromedex riporta solamente incontinenza urinaria e sfinteriale: 3 casi in cui la sintomatologia è comparsa da 1 a 4 settimane dall'inizio della terapia con gabapentin e risoltasi con la sospensione del farmaco.

Nella banca dati OMS ci sono 4 segnalazioni di anuria, 2 segnalazioni di disuria, 25 segnalazioni di insufficienza renale acuta su un totale di 5340 segnalazioni.

#### Bibliografia

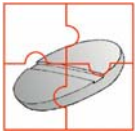
1. Gil-Nagel A, Gapany S, Blesi RN et al: Incontinence during treatment with gabapentin. *Neurology* 1997; 48:1467-1468.

### Levofloxacin: rottura del tendine

Nel corso del 2003 sono pervenute al GIF otto segnalazioni di rottura del tendine da levofloxacin. Attualmente le segnalazioni di tendinite da fluorochinoloni comprendono:

Reazione	Levo flox.	Cipro flox.	Lome flox.	Moxi flox.	Nor flox.	Oflox.	Peflox.	Ruflox.
TENDINE ACHILLE: ROTTURA	24		1	1			1	
TENDINITE ACHILLEA	69	30	10	7	13	3	16	3

La tendinite da fluorochinoloni è un effetto di classe noto di cui molto si può trovare in letteratura (1-2). Questa reazione avversa è relativamente rara con un eccesso di rischio stimato in 3,2 casi per 1000 pazienti/anno (3). La tabella mostra peraltro come la più grave rottura del tendine sia molto più frequente per la levofloxacin rispetto agli altri fluorochinoloni. Questo segnale è stato già da noi commentato in passato (Bollettino Focus febbraio 2002) (1). Il Ministero della Salute ha mandato una Dear Doctor Letter al riguardo il 15 marzo 2002. Nella nota veniva indicato che le lesioni tendinee e le tendiniti sono eventi rari (1:1.000) e la rottura del tendine molto rara (1:10.000) e che i pazienti anziani e quelli che assumono contemporaneamente steroidi sono più a rischio. Questi effetti possono comparire entro 48 ore dall'inizio del trattamento.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

La banca dati dell'OMS raccoglie 481 segnalazioni di rottura del tendine da fluorochinoloni con un profilo differente rispetto a quanto osservato nella banca dati GIF. Queste segnalazioni sono così suddivise:

Ciprofloxacina	151
Enoxacina	2
Fleroxacina	1
Gatifloxacina	12
Levofloxacina	187
Lomefloxacina	1
Moxifloxacina	12
Norfloxacina	24
Ofloxacina	48
Pefloxacina	47
Sparfloxacina	2
Trovafloxacina	1

Pur tenendo conto di possibili differenze legate all'utilizzo dei diversi fluorochinoloni i dati del GIF suggeriscono di tener presente questo aumento di rischio legato alla levofloxacina soprattutto in pazienti anziani, in terapia concomitante con steroidi o con precedenti episodi di tendinite da farmaci.

### Bibliografia

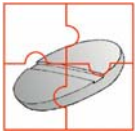
- 1) Leone R, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Piazzetta V, Cocci A, Resi D, Mozzo F, Velo G, Burzillieri L, Montanaro N, Conforti A. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf.* 2003;26(2):109-20.
- 2) Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 1;36(11):1404-10.
- 3) van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002 Jun 1;324(7349):1306-7

### **Levofloxacina: disfonia**

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.

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

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

### Montelukast e reazioni psichiatriche

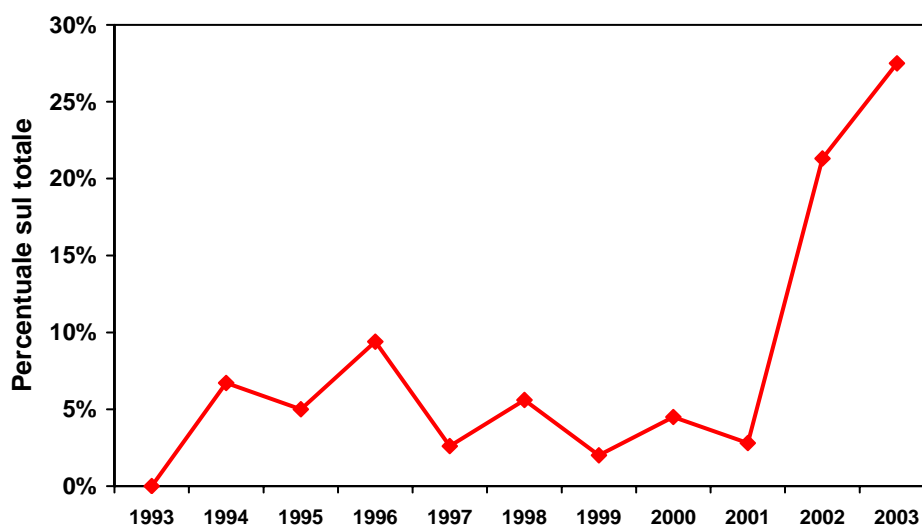
Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.

### Nimesulide, insufficienza renale, oligoidramnios ed epatotossicità

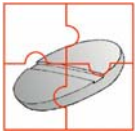
Nel corso del 2003 sono pervenute 51 segnalazioni di reazioni avverse da nimesulide. Tra queste 4 casi di insufficienza renale acuta e un caso di anidramnios commentati nel resoconto del primo semestre (cui rimandiamo).

L'alto numero di reazioni gravi (81% vedi tabella 2) è però legato anche all'alto numero di reazioni epatiche. Quasi un terzo (14) delle segnalazioni da nimesulide del 2003 riportava almeno una reazione epatica. Otto di queste sono epatiti (di cui una con trapianto di fegato), ed una fatale con altri fattori di rischio. Le altre sono alterazioni degli enzimi epatici. Il dato è in linea con l'archivio nazionale delle segnalazioni, che indica che circa il 20% delle reazioni da nimesulide si riferisce ad alterazioni della funzionalità epatica.

Il problema della epatotossicità della nimesulide era sorto nel marzo del 2002 dopo che la Finlandia a seguito di molte segnalazioni di epatotossicità aveva ritirato il farmaco sul mercato (vedi anche Focus di maggio 2002), cui era seguito il ritiro in altri Paesi Europei. La nimesulide è stata quindi oggetto di una indagine della Agenzia Europea del Farmaco (EMA) per una sua presunta epatotossicità. Uno studio epidemiologico condotto in Italia sulla popolazione della Regione Umbria su un periodo di 5 anni ha mostrato un lieve incremento del rischio di epatotossicità per la nimesulide rispetto agli altri FANS statisticamente non significativo. L'EMA, nel decidere di mantenere in commercio la molecola, ha però raccomandato di mantenere la sorveglianza sull'eventuale epatotossicità della nimesulide.



I dati del GIF indicano una maggiore presenza di reazioni epatotossiche per la nimesulide che non per gli altri FANS largamente usati come il diclofenac o il



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

ketoprofene: questo può essere attribuito all'effetto di trascinarsi della pubblicazione sulla stampa (publication bias).

La figura soprastante mostra come il numero di segnalazioni di reazioni epatiche da nimesulide sia aumentato nettamente solo dopo la pubblicazione dell'"allarme" a livello europeo. E' comunque utile evitare la prescrizione del farmaco in pazienti epatopatici, o in associazione con altri farmaci potenzialmente epatotossici.

### **Omega polienoici ed epistassi**

Il database del GIF contiene 2 segnalazioni (una nel 2003) di epistassi indotte da farmaci contenenti omega 3 (omega polienoici, EPA). Nel database dell'OMS sono presenti segnalazioni di eventi emorragici (1 caso di emorragia cerebrale, 2 di emorragie non meglio specificate, 1 caso di emorragia rettale).

L'effetto degli omega 3 sull'aggregazione piastrinica è già citato in letteratura (1-3). La modificazione nella composizione dei fosfolipidi di membrana delle piastrine si associa infatti ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e ad una riduzione dell'aggregazione piastrinica. È stato ipotizzato che tale effetto sia dovuto all'aumento del rapporto EPA/acido arachidonico nella membrana piastrinica, con aumento della produzione di prostaglandine ad azione antiaggregante (3). Assieme all'aumento della captazione delle lipoproteine da parte dell'endotelio vascolare (4), questo effetto antiaggregante potrebbe rappresentare uno dei principali responsabili della riduzione della mortalità per accidenti cardiovascolari nei soggetti in trattamento con farmaci a base di omega 3.

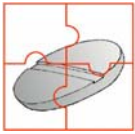
Nel foglietto illustrativo del farmaco non sono riportati tra gli effetti indesiderati gli eventi emorragici. Viene comunque raccomandata particolare attenzione nei soggetti con diatesi emorragica o già in trattamento con farmaci antiaggreganti.

Eskim, Seacor ed Esapent sono le tre specialità medicinali a base di omega 3 che vengono rimborsate dal SSN quando prescritte per "ridurre la trigliceridemia in pazienti in cui la sola dieta od altre misure non farmacologiche si siano dimostrate insufficienti, nella prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio da solo od in associazione ad altre misure terapeutiche".

Esistono però tante altre specialità erboristiche (es. Colest-Oil, Triglic-Oil, Olio pesce omega 3 Body Spring, Rilastil) (5) a base di omega 3. Queste vengono a volte assunte dai pazienti, in autoprescrizione, per ridurre il colesterolo. In realtà non esistono studi clinici che dimostrano l'efficacia degli omega 3, in monoterapia, nel ridurre i livelli ematici di colesterolo (6).

#### **Bibliografia**

1. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*. 1979 Sep 1;2(8140):433-5.
2. Terano T, Hirai A, Hamazaki T, Kobayashi S, Fujita T, Tamura Y, Kumagai A. Effect of oral administration of highly purified eicosapentaenoic acid on platelet



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

function, blood viscosity and red cell deformability in healthy human subjects. *Atherosclerosis*. 1983 Mar; 46(3):321-31.

3. Lewis JC, Taylor RG. Effects of varying dietary fatty acid ratios on plasma lipids and platelet function in the African green monkey. *Atherosclerosis*. 1989 Jun; 77(2-3):167-74.

4. Okumura T, Fujioka Y, Morimoto S, Tsuboi S, Masai M, Tsujino T, Ohyanagi M, Iwasaki T. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function in hypertriglyceridemic subjects despite increased lipid oxidizability. *Am J Med Sci*. 2002 Nov; 324(5):247-53.

5. <http://www.italiasalute.it/erboristeria/olioidipesce.asp>

6. Yokoyama M, Origasa H; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*. 2003 Oct; 146(4):613-20.

### **Pantoprazolo, anomalie della visione**

Questa associazione è stata commentata nel resoconto del primo semestre. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto pubblicato allora.

### **Paracetamolo e gravi reazioni cutanee in pediatria**

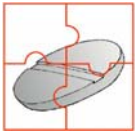
Nel corso del 2003 sono pervenute al GIF due necrosi epidermiche da paracetamolo in pazienti in età pediatrica. Una è stata commentata nel resoconto del primo semestre (una bambina di 9 anni). La seconda, sempre proveniente da un ospedale milanese, ha riguardato un bambino di 2 anni che ha assunto 125 mg di tachipirina per via rettale come antipiretico. Dopo circa una settimana si è sviluppata una reazione locale con ponfo ed eritema alla mano sinistra, trattata con loratadina in sciroppo per cinque giorni. La reazione è poi peggiorata in epidermonecrosi del 25-30% della cute associata a mucosite orale e congiuntivale. La reazione che si è poi risolta, ha richiesto l'ospedalizzazione e ha messo in pericolo di vita il paziente.

Come già commentato lo scorso semestre le reazioni cutanee gravi per il paracetamolo sono note ma poco segnalate in pediatria. La loro segnalazione comunque al momento non cambia il profilo rischio/beneficio del farmaco che, rimane il farmaco di prima scelta come analgesico e antipiretico in pediatria.

### **Teicoplanina e agranulocitosi**

La tabella sottostante elenca le reazioni ematologiche da teicoplanina presenti nel database del GIF.

Due delle tre agranulocitosi sono pervenute nel corso del 2003 (e una è stata commentata nel resoconto del primo semestre).



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Reazione	N. segn.
AGRANULOCITOSI	3
GRANULOCITOPENIA	1
LEUCOPENIA	4
LINFADENOPATIA	1
TROMBOCITOPENIA	4

Le reazioni ematologiche da teicoplanina sono note. Sono riportate in letteratura neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia. Non segnalata invece è l'agranulocitosi. Una analisi condotta sulle principali banche dati (Micromedex, Clinical Pharmacology, RxList, PubMed, Medscape) non ha evidenziato alcuna agranulocitosi da teicoplanina. Solo nel foglietto illustrativo di alcune specialità a base di teicoplanina all'estero vengono citati "rari casi di reversibile agranulocitosi".

#### **Telitromicina, anomalie della visione e trombocitopenia**

La trombocitopenia da telitromicina è stata commentata nello scorso resoconto. Non essendo arrivate nuove segnalazioni rimandiamo a quanto commentato allora.

Nel corso del 2003 sono arrivate 7 segnalazioni di alterazioni visive da telitromicina (su un totale di 25 segnalazioni). La tabella sottostante elenca le reazioni visive da telitromicina presenti nel database:

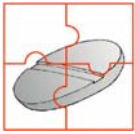
Reazione	N. segn.
DEFICIT DELLA CONVERGENZA OCULARE	1
DIPLOPIA	2
DISTURBI VISIVI TRANSITORI	1
RIDUZIONE DEL VISUS	5
VISIONE DISTORTA	1
VISIONE OFFUSCATA	8

Le anomalie visive legate alla telitromicina sono state commentate sul bollettino FOCUS (maggio 2002 e febbraio 2003) e sul resoconto del GIF del 2002: il foglietto illustrativo riporta l'offuscamento della visione mentre nulla viene detto al riguardo dalla banca dati Micromedex.

Nella banca dati OMS sono presenti 61 segnalazioni di visione anormale, 1 di disordine della retina, 1 scotoma, 1 strabismo, 1 uveite su un totale di 244 report legati alla telitromicina.

#### **Ticlopidina e gravi reazioni ematiche ed epatiche**

Il profilo di rischio della ticlopidina, in particolare per le reazioni epatiche ed ematologiche, è stato più volte affrontato sia dal bollettino FOCUS che dai



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

resoconti del GIF. Riproponiamo la problematica anche questa volta, correndo il rischio di apparire ripetitivi. D'altra parte, pur sapendo che i dati della segnalazione spontanea non sono in grado di dare una indicazione precisa dell'incidenza di una reazione, il numero di segnalazioni che continuiamo a ricevere e i dati di prescrizione del farmaco, che sono in aumento, crediamo rendano necessario evidenziare ancora una volta la necessità di un corretto utilizzo di questo farmaco.

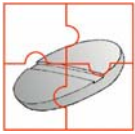
Ricordiamo che la ticlopidina è da utilizzare secondo le indicazioni della CUF (nota n. 9) già ribadite più volte.

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

### Reazioni ematiche

Nel corso del 2003 sono arrivate al GIF 18 segnalazioni di reazioni ematologiche da ticlopidina (due di queste ad esito fatale) tra cui due agranulocitosi e una aplasia midollare.

<b>Reazione (preferred term)</b>	<b>N. segn.</b>
AGRANULOCITOSI	24
ANEMIA	5
ANEMIA EMOLITICA	2
ANEMIA EMOLITICA CON TAD NEGATIVO	1
ANEMIA MEGALOBLASTICA	1
APLASIA MIDOLLARE	9
DEPRESSIONE MIDOLLARE	4
EMATOMA	5
EMORRAGIA NS	1
EPISTASSI	2
GRANULOCITOPENIA	34
LEUCOPENIA	53
LINFADENOPATIA	2
LINFANGITE	1
LINFOPENIA	1
PANCITOPENIA	6
PATOLOGIA MIELOPROLIFERATIVA	1
PORPORA	6
PORPORA TROMBOCITOPENICA	5
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	10
TROMBOCITOPENIA	30



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Nel database del GIF sono presenti 397 segnalazioni di reazioni avverse da ticlopidina (69% gravi). Il 42% di queste riportano reazioni ematologiche. Su un totale di tredici reazioni fatali da ticlopidina undici sono dovute a reazioni ematologiche.

La tabella soprastante elenca le reazioni ematologiche attualmente presenti nel database del GIF

Le gravi reazioni ematologiche riportate comprendono reazioni come l'aplasia midollare (9 casi) o l'agranulocitosi (24 casi) che vengono citate in letteratura come molto rare.

### Reazioni epatiche

Nel 2003 sono state riportate nella banca dati del GIF 11 segnalazioni di reazioni epatiche da ticlopidina (26% delle segnalazioni totali del farmaco), di cui 6 chiaramente riferibili ad epatite colestatica. Tali reazioni sono comparse tutte in soggetti di età superiore a 60 anni, in corso di terapia per patologie cerebro e cardio-vascolari; la reazione è insorta dopo un periodo di trattamento variabile da 1 a 3 mesi ed in tutti i casi è stata necessaria l'ospedalizzazione dei pazienti.

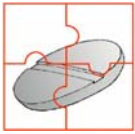
La tabella sottostante elenca le reazioni epatiche da ticlopidina presenti nella banca dati:

<b>ADR (preferred term)</b>	<b>N. segn.</b>
BILIRUBINURIA	1
COLANGITE	1
COLECISTI: PATOLOGIE	1
DANNO EPATOCELLULARE	4
ENZIMI EPATICI: AUMENTO	13
EPATITE	14
EPATITE COLESTATICA	27
FUNZIONE EPATICA ALTERATA	7
GAMMA-GT: AUMENTO	4
ITTERO	4
SGPT: AUMENTO	1

In totale sono 27 le epatiti colestatiche.

In base ai dati presenti in letteratura, la colestasi rappresenta circa l'1% di tutte le reazioni avverse da ticlopidina. La sintomatologia riferisce dolore addominale, urine scure e prurito. La comparsa dei sintomi si ha generalmente dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia anche se talune reazioni si sono presentate a distanza di 6 mesi.

La sintomatologia presenta una durata variabile da 10 giorni a 4 settimane dopo la sospensione della terapia.



GIF

## Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

Il meccanismo d'insorgenza dell'epatite colestatica da ticlopidina è sconosciuto; in un unico caso, la letteratura riporta la presenza di anticorpi antinucleo nel siero di un paziente di 57 anni, che ha sviluppato epatite colestatica dopo 3 settimane di trattamento, suggerendo una possibile genesi autoimmune.

E' opportuno sottolineare che la predisposizione individuale (idiosincrasia o ipersensibilità) gioca un ruolo importante nella genesi del danno epatico da farmaci; questo può essere infatti determinato dalla presenza di metaboliti tossici che agiscono sulle proteine delle cellule determinandone la necrosi (idiosincrasia) oppure che si comportano da antigeni (drug-hapten), stimolando i linfociti T e determinando quindi una reazione immunitaria (ipersensibilità o allergia al farmaco).