

ReA

# REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

## Firmate le convenzioni tra AIFA e Regioni

Nelle settimane scorse sono arrivate alla firma del direttore generale dell'AIFA, professor Guido Rasi, le prime convenzioni con le Regioni per l'utilizzo dei fondi sulla farmacovigilanza attiva. Sono state firmate le convenzioni con l'Emilia-Romagna (28 progetti), la Provincia autonoma di Bolzano (due progetti), il Piemonte (tre progetti), il Molise (un progetto), il Lazio (sette progetti) il Friuli Venezia-Giulia (due progetti), la Valle d'Aosta (un progetto) e le Marche (un progetto). Nelle prossime settimane verranno firmate le convenzioni con molte altre regioni, i cui progetti sono in via di definizione.

La stipula delle convenzioni tra AIFA e Regioni è un traguardo importante per migliorare le strutture e l'attività di farmacovigilanza a livello regionale.

Per assicurare la massima trasparenza è intenzione dell'AIFA pubblicare sul proprio sito i titoli dei progetti, i responsabili scientifici e gli importi finanziati.

Nelle prime settimane del 2009 diventeranno operativi i progetti multiregionali e nazionali che hanno richiesto un maggiore sforzo organizzativo.

Così si chiude il primo ciclo di fondi assegnati secondo le norme della Finanziaria 2007, che prevedeva la definizione da parte del Ministero della Salute di linee di indirizzo per l'erogazione dei fondi, la ratifica da parte della Conferenza Stato-Regioni, la presentazione e la discussione delle varie iniziative regionali all'AIFA e la stipula di convenzioni tra AIFA e Regioni su testi condivisi.

Le tematiche sulle quali era possibile stipulare le convenzioni erano la farmacovigilanza propriamente detta, la farmacoutilizzazione, l'informazione indipendente e la valutazione di appropriatezza d'uso dei farmaci.

Dall'attuazione di questi progetti o attività ci si attende un notevole impulso alla segnalazione e al miglioramento della farmacovigilanza nelle varie regioni. I progetti che hanno funzionato negli anni scorsi hanno costituito un importante stimolo all'aumento delle segnalazioni e all'aumento dell'interesse per la farmacovigilanza.

Le attività di farmacovigilanza attiva delle regioni completano l'attività regolatoria dell'AIFA: oltre agli interventi di monitoraggio continuo sulla sicurezza dei farmaci, deve essere svolta un'attività diffusa di analisi, di comunicazione, di valutazione dell'appropriatezza, che ha come obiettivo il miglioramento dell'uso razionale dei farmaci.

Le attività di farmacovigilanza attiva delle regioni completano l'attività regolatoria dell'AIFA: oltre agli interventi di monitoraggio continuo sulla sicurezza dei farmaci, deve essere svolta un'attività diffusa di analisi, di comunicazione, di valutazione dell'appropriatezza, che ha come obiettivo il miglioramento dell'uso razionale dei farmaci.

Mauro Venegoni  
AIFA

### UN TRAGUARDO PER MIGLIORARE LA FARMACOVIGILANZA

#### OPINIONI

### Non solo foglietti

Chi lavora nell'ambito della farmacovigilanza lo sa da tempo, ma una serie di eventi stanno allargando questa consapevolezza a un pubblico più vasto: la farmacovigilanza non è fatta di soli foglietti illustrativi. La gestione del rischio deve attivarsi per qualsiasi medicinale e non può ridursi nel solo strumento informativo infilato nella scatoletta del farmaco. In più è importante ribadire che il rischio associato ai farmaci si definisce e si modifica nel tempo con l'aumento dell'esposizione. Raccomandazioni, avvertenze e controindicazioni sono indispensabili, così come lo è il loro aggiornamento. La complessità che accompagna le nuove terapie e la consapevolezza di un rischio che, anche se minimo rispetto al beneficio, va conosciuto fino in fondo, ha moltiplicato gli strumenti di una disciplina che fino a ieri si limitava a registrare le reazioni avverse con un approccio prevalentemente difensivo. Oggi bisogna avere un approccio più attivo. Occorre continuare a tenere sotto controllo i margini di rischio delle terapie senza affidarsi alle sole segnalazioni spontanee. Per questo registri prospettici, piani di gestione del rischio, analisi dei segnali sono attività importanti ed essenziali per anticipare l'identificazione dei segnali di allarme e per conoscere sempre meglio il profilo di rischio legato all'assunzione di ogni medicinale. Per fare questo i prescrittori e i farmacisti sono gli attori indispensabili alla costruzione di una farmacovigilanza moderna. A loro andrebbero aggiunti anche i pazienti e gli infermieri. Perché non è solo chi prescrive e chi distribuisce il medicinale che può avere l'occhio per identificare un potenziale effetto avverso. Tutto questo migliorerà l'aggiornamento dei foglietti ma soprattutto aiuterà a superare la confusione alimentata da alcune trasmissioni televisive in cui il rischio da farmaci non deve esistere (e purtroppo esiste e non è evitabile), o comunque deve essere definito tutto e subito con la comparsa del medicinale sul mercato.

Antonio Addis  
AIFA

- 2 Reazioni avverse da bupropione evitabili
- 4 Pancreatite acuta per l'antidiabetico
- 6 Gli ultimi segnali su farmaci e vista
- 8 Grazie agli infermieri aumentano le segnalazioni

#### REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA  
SEMPRE AGGIORNATE NELLA  
VERSIONE ON LINE di REAZIONI.  
BASTA REGISTRARSI NEL SITO  
<http://aifa.progettoecce.it>  
PER ACCEDERE GRATUITAMENTE  
ALLA NEWSLETTER DELL'AIFA

## Il caso della psicosi acuta da amoxicillina

**OBIETTIVI** Tre ricercatori dell'Università di Friburgo hanno descritto un caso di psicosi acuta successiva all'assunzione della combinazione di amoxicillina e acido clavulanico. Mettono ora in guardia i medici che prescrivono questa diffusa associazione perché riconoscano prontamente i sintomi.

**METODI** Si tratta di un *case report* pubblicato nella rubrica *Practice* del *British Medical Journal*.

**RISULTATI** Una donna di 55 anni è stata trattata a casa con amoxicillina (375 mg) più acido clavulanico per una sospetta polmonite. Dopo due ore dalla somministrazione ha avuto un episodio di disorientamento e confusione, tale da convincere il marito a portarla in Pronto soccorso. All'arrivo in ospedale i sintomi erano risolti. Nello stesso giorno la donna assumeva una nuova dose della associazione (questa volta 750 mg dell'antibiotico) e un'ora e mezzo dopo si presentava agitata, con comportamenti bizzarri, allucinazioni visive, sensazioni persecutorie e disturbo del linguaggio. Tutti gli esami eseguiti (radiografia del torace, TC della testa, dosaggio degli elettroliti, esame microscopico del liquido cefalorachidiano, screening tossicologico sulle urine) erano normali. I sintomi anche in questo secondo episodio sono regrediti in poco tempo grazie anche a un trattamento con aloperidolo e midazolam. Poiché la visita dello psichiatra non rilevava alcuna condizione patologica veniva posta diagnosi di psicosi acuta iatrogena.

In effetti nell'anamnesi della donna è stato poi riscontrato un ulteriore episodio di psicosi acuta che era seguita alla somministrazione preoperatoria di amoxicillina e acido clavulanico.

**COMMENTO** Sono stati già descritti disturbi del comportamento nei bambini legati alla somministrazione dell'associazione. Nel database d'oltremarina sono riportate 3.935 segnalazioni di effetti avversi da questo farmaco, il 2,6% delle quali (102 in numero assoluto) di tipo psichiatrico. Poiché l'amoxicillina di per sé può dare effetti avversi psichiatrici sembra plausibile che nell'associazione sia la responsabile della psicosi acuta della donna qui descritta. Il tempo di comparsa dei sintomi, tra l'altro, corrisponde al picco della concentrazione plasmatica dell'amoxicillina (un'ora o poco più).

 Bell C, Watson B, Waring S. Acute psychosis caused by co-amoxiclav. *Br Med J* 2008;337:a2117.

## Non è vero che i trial clinici sono l'idea

Sulle pagine di *Drug Safety* due farmacologi neozelandesi e uno inglese prendono le distanze dall'opinione del direttore del *New England Journal of Medicine*, Jeffrey Drazen, il quale sostiene che i trial clinici siano "lo strumento migliore per valutare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci". Se è vero che gli studi controllati e randomizzati, con un solido disegno e una buona qualità metodologica, sono fondamentali per valutare l'efficacia di un farmaco, molto c'è da discutere invece sotto il profilo della sicurezza. I trial clinici hanno infatti il difetto di essere disegnati su popolazioni selezionate, ben differenti dalla popolazione generale che poi prenderà il farmaco, con dosaggi standard, per tempi non certo prolungati e su un numero di pazienti limitato, dell'ordine delle centinaia o al massimo migliaia di trattati. E' evidente, come insegna la storia, che molti effetti avversi possono vedersi solo sui grandi numeri. Inoltre molti compaiono solo per la concorrenza di diverse circostanze, legate a diversi fattori quasi sempre non esaminati nei trial clinici (etnia, dosaggio, durata della terapia, interazione con altre terapie in corso, età del soggetto, sesso). La farmacovigilanza ha invece altri strumenti ben più efficaci che analizzano il comportamento dei farmaci dopo la loro immissione in commercio. In tal senso i trial possono fornire un contributo quando arrivano alla fase IV e quindi sui grandi numeri, ma offrono molte meno informazioni rispetto al meccanismo delle segnalazioni spontanee e al monitoraggio degli eventi di coorte.

## Le reazioni avverse gravi da bupropione

**OBIETTIVI** Descrivere le reazioni avverse gravi legate all'uso del bupropione prescritto per la disassuefazione dal fumo di sigaretta.

**METODI** Raccolta di tutte le segnalazioni spontanee alla Rete di farmacovigilanza francese dopo l'immissione in commercio del farmaco nel 2001 e analisi della popolazione trattata (grazie a un database delle prescrizioni) per individuare eventuali fattori di rischio.

**RISULTATI** Nei tre anni di osservazione il bupropione è stato prescritto a 698.000 pazienti. Sono stati segnalati in tutto 1.682 casi di reazioni avverse, il 28% delle quali gravi, comparse per lo più entro 12-14 giorni dall'inizio della terapia. La maggior parte (31,2%) riguardava reazioni cutanee o allergiche, seguite da disturbi neurologici (22,5%, soprattutto convulsioni), eventi avversi neuropsichiatrici (17,3%, compresi tentativi di suicidio e suicidio) e disturbi cardiovascolari (13,4%, specie cardiopatia ischemica). Analizzando le caratteristiche dei soggetti con eventi avversi è emerso che in molti casi se ne poteva evitare la comparsa con un'attenta raccolta anamnestica: circa metà dei pazienti con crisi convulsive ne aveva già avute prima della terapia, così come il 66% dei soggetti con reazioni psichiatriche aveva già un disturbo psichiatrico sottostante. E altrettanto valeva per il rischio cardiovascolare.


**COMMENTO** I medici quando prescrivono il bupropione devono considerare le controindicazioni e raccogliere un'anamnesi accurata per ridurre il rischio di effetti avversi. E' importante controllare il paziente soprattutto nelle prime due settimane di terapia.

 Beyens M-N, Guy C, et al. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation. *Drug Safety* 2008;31:1017-26.

## Le per la farmacovigilanza

Le segnalazioni spontanee di singoli casi sono la vera colonna vertebrale della farmacovigilanza attuale soprattutto perché vengono raccolte in banche dati sempre più ampie (la più importante è quella di Uppsala dell'OMS che riunisce i dati di oltre 80 nazioni). E' grazie a programmi costruiti su modelli bayesiani che è poi possibile analizzare i dati raccolti e far emergere i cosiddetti segnali, la concentrazione cioè di eventi avversi di un dato tipo e per un certo farmaco che portano a identificare una nuova reazione avversa.

Il secondo strumento oggi usato nella farmacovigilanza è il monitoraggio degli eventi di coorte che riguarda i farmaci nuovi per i quali vengono creati dei veri e propri registri di pazienti in cui si riportano tutti gli effetti non voluti che siano o no reazioni avverse. In questo modo è possibile avere un numeratore (numero di eventi avversi) e un denominatore (numero dei pazienti trattati) per fare una stima di incidenza di un dato evento avverso. E' quanto viene fatto dall'AIFA per esempio con i farmaci biologici per la psoriasi nell'ambito del Progetto Psocare. In tal modo si passa da una farmacovigilanza passiva, che riceve solo segnalazioni e reagisce a queste, a una farmacovigilanza proattiva che ricerca i nuovi eventi avversi.

 Clark D, Coulter D, Besag F. Randomized controlled trials and assessment of drug safety. *Drug Safety* 2008;31:1057-61.


## Cautela in gravidanza per gli SSRI

**OBIETTIVI** Valutare il rischio teratogeno di paroxetina e fluoxetina assunte nel primo trimestre di gravidanza.

**METODI** E' stato condotto uno studio prospettico, controllato, multicentrico in Israele che ha coinvolto 410 donne gravide trattate con paroxetina, 314 con fluoxetina e 1.467 controlli.

**RISULTATI** Il tasso di anomalie fetali maggiori nelle donne trattate con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) era più alto rispetto alle donne che non prendevano il farmaco (5,2% con paroxetina, 4,7% con fluoxetina, 2,5% nei controlli). Il rischio maggiore si aveva per i difetti cardiaci con un odds ratio corretto di 2,66 (limiti di confidenza al 95% da 0,80 a 8,90) per la paroxetina e 4,47 (limiti di confidenza al 95% da 1,31 a 15,27) per la fluoxetina.

**COMMENTO** La possibile associazione tra anomalie cardiovascolari ed esposizione agli SSRI sconsiglia l'uso di questi farmaci nel primo trimestre di gravidanza in attesa di nuove conferme.

 Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;DOI:10.1111/j.1365-2125.2008.03261.x

## Com'è difficile comunicare correttamente

La decisione della FDA statunitense di non obbligare le aziende farmaceutiche produttrici di farmaci antiepilettici a inserire un "black box warning" (cioè un riquadro che richiami l'attenzione nel foglietto illustrativo) sul rischio aumentato di suicidio sta destando molte polemiche oltreoceano.

La storia è iniziata nel 2005 quando l'FDA, a seguito della segnalazione di alcuni casi di suicidio in soggetti trattati con anticonvulsivanti, chiedeva ai produttori di inviare tutti i *report* legati a suicidi o tentati suicidi nei soggetti trattati.

Dopo tre anni, nel primo trimestre del 2008, gli esperti dell'FDA terminavano la loro analisi: gli anticonvulsivanti quasi raddoppiano il rischio di ideazioni suicidarie e di comportamenti suicidari rispetto al placebo (odds ratio 1,8, limiti di confidenza al 95% da 1,2 a 2,7); nulla si può dire invece sui casi di suicidio essendo per fortuna un evento troppo raro per emergere da studi controllati e randomizzati.

Il comitato di esperti proponeva perciò all'FDA di aggiungere un "back box warning" ma il comitato esecutivo dell'ente regolatorio nel maggio di quest'anno non si è dimostrato d'accordo e ha chiesto che la segnalazione trovasse posto nel foglietto illustrativo senza alcun rilievo particolare. La motivazione era legata al fatto che l'informazione poteva allarmare i pazienti, a fronte di una terapia efficace e spesso essenziale come quella antiepilettica.


Sulle pagine del *New England Journal of Medicine* ora Jerry Avorn, farmacoepidemiologo di Harvard, prende posizione e affronta il tema in un editoriale che lascia aperte molte strade. La difficoltà maggiore nel campo della farmacovigilanza sta nel prendere decisioni avendo a disposizione pochi dati e spesso incerti. E una volta raccolti è altrettanto difficile stabilire come comunicare il rischio per evitare inutili allarmismi da una parte o false rassicurazioni dall'altra.

Il caso degli antiepilettici può servire

da esempio anche perché riguarda farmaci essenziali, di provata efficacia, che però vengono a volte prescritti per condizioni *off label*, quando non c'è un'indicazione reale. In tali casi è scorretto far correre un rischio al paziente a fronte di una sola presuppunta efficacia del principio attivo in una determinata condizione.

Inoltre spesso le prese di posizione delle agenzie regolatorie riguardano nel dubbio intere classi di farmaci (gli antiepilettici in questo caso), mentre sovente i dati concernono solo alcune molecole (per esempio i vecchi antiepilettici carbamazepina e valproato non aumentano il rischio di suicidio).

Se da un lato quindi occorre avere informazioni attendibili dagli studi e dalla sorveglianza *post marketing*, dall'altro non è facile trasformare i dati ottenuti in raccomandazioni bilanciate e comprensibili per medici e pazienti.

 Avorn J. Drugs warnings that can cause fits - Communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med* 2008;359:991-4.

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente. Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Francesca Renda e Laura Periotto

## La storia

Simone, 65 anni, una notte è colto da violenti dolori addominali. Nonostante l'assunzione di un antispastico, somministrato dal medico giunto a casa dopo la chiamata della guardia medica, i dolori continuano tanto che l'uomo è costretto a recarsi al Pronto soccorso. La sera precedente non aveva mangiato molto, anche perché è diabetico da 15 anni e si tiene controllato con la dieta. Nel corso degli anni il suo diabete di tipo 2 è stato trattato dapprima con glibenclamide e metformina, ma i valori di emoglobina glicosilata si mantenevano molto alti, per cui il diabetologo ha cominciato a trattarlo negli ultimi due mesi con un nuovo antidiabetico: exenatide per via sottocutanea al dosaggio di 10 µg al giorno. Oltre ad avere un diabete, l'uomo è iperteso, in terapia con ramipril (una compressa da 5 mg al giorno) e dislipidemico per cui assume anche simvastatina (40 mg al giorno).

Al momento dell'ingresso in Pronto soccorso, Simone ha un episodio lipotimico, con pressione arteriosa immediatamente rilevata a 90/60 mmHg. Alla visita l'addome è globoso e dolente ai quadranti inferiori. Vista la sintomatologia, nel sospetto di un'ulcera sanguinante viene eseguita una gastroscopia d'urgenza che rileva solo una gastropatia iperemica antrale lieve. Gli esami del sangue eseguiti d'urgenza sono tutti nella norma tranne che per una modesta anemia e una importante leucocitosi. Sulla base dei sintomi, della normalità della gastroscopia e degli esami di laboratorio, con però un'importante leucocitosi, il medico di Pronto soccorso ipotizza possa trattarsi di una pancreatite acuta e richiede il dosaggio di amilasi e lipasi ematiche che in effetti risultano molto alte: amilasi 426 UI/l (rispetto a un range di normalità di 36-128 UI/l) e lipasi 429 UI/l (rispetto a un range di normalità di 22-51 UI/l). Nel sospetto che l'episodio di pancreatite possa essere legato all'uso

## LA PANCREATITE DA FARMACI E' DI SOLITO ACUTA

di exenatide, il medico sospende il farmaco, sostituendolo con insulina glargine per controllare l'iperglicemia e ricovera il paziente. Nei giorni successivi si assiste a un rapido miglioramento delle condizioni del paziente, tanto che due giorni dopo i valori delle amilasi e delle lipasi sono rientrati nella norma.

## Che cosa dice la letteratura

La pancreatite acuta<sup>1</sup> è una malattia infiammatoria del pancreas caratterizzata da dolore addominale spesso grave, con esordio improvviso e possibile irradiazione alla schiena. La sintomatologia è accompagnata quasi sempre da un aumento degli enzimi pancreatici nel sangue e nelle urine. Anche se nell'80% circa dei casi la malattia è di media gravità, gli attacchi acuti possono condurre a insufficienza renale e polmonare, il cui esito può essere fatale. Nella maggior parte dei casi si ha comunque una guarigione clinica, morfologica e funzionale. La pancreatite da farmaci è solitamente acuta, per cui il quadro clinico corrisponde a quello sopra esposto.

Uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> nel maggio 2008 ha riportato 30 casi di pancreatite associati all'uso di exenatide presenti nella banca dati della Food and Drug Administration statunitense (FDA) tra aprile 2005 e dicembre 2006. Il 63% dei casi analizzati riguardava donne di età compresa tra i 43 e i 72 anni. L'insorgenza dei sintomi riconducibili a una pancreatite acuta si era avuta in media dopo 53 giorni dall'inizio del trattamento con exenatide. Il dosaggio del farmaco era in media di 10 µg al giorno. In 17 soggetti i valori di amilasi erano compresi tra 40 e 1.845 UI/l (valori normali 30-170), mentre in 25 i valori di lipasi erano tra 62 e 16.970 UI/l (valori normali 7-60). Dolori addominali sono stati riportati in 23



L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO HA ISTITUITO UN REGISTRO PER IL MONITORAGGIO INTENSIVO DEI FARMACI ANTIDIABETICI INNOVATIVI CHE COMPRENDE EXENATIDE, SITAGLIPTIN E VILDAGLIPTIN.

IL PROGETTO, TOTALMENTE INFORMATIZZATO, PREVEDE:

- LA REGISTRAZIONE DEI PAZIENTI;
- LA COMPILAZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO;
- L'INSERIMENTO DI SCHEDE DI FOLLOW UP;
- L'INSERIMENTO DI SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI.

# un po' speciale

casi. In 22 pazienti i sintomi di pancreatite sono migliorati dopo la sospensione del farmaco. Per 21 pazienti è stata necessaria l'ospedalizzazione, mentre non si è verificato alcun decesso. Gran parte dei pazienti (27 su 30) aveva almeno un altro fattore di rischio per la pancreatite acuta come obesità, iperlipidemia, ipertrigliceridemia e uso di alcol.

Nell'agosto 2008 la FDA ha pubblicato un aggiornamento dell'allerta già lanciato nel 2007, riferendo di altri sei casi di pancreatite associati a exenatide. I pazienti ricoverati avevano sviluppato una pancreatite emorragica o necrotizzante.

Infine una pancreatite è stata riportata come possibile evento avverso in pazienti trattati con exenatide in due *case report* che riferiscono rispettivamente una pancreatite acuta<sup>3</sup> e una pancreatite necrotizzante.<sup>4</sup>

## Il commento

L'exenatide è autorizzata in Europa e in Italia per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, indicata in associazione a metformina e/o una solfanilurea e/o un tiazolidinedione, quando l'uso di questi ipoglicemizzanti orali non porta a un controllo adeguato della glicemia.<sup>5</sup>

La molecola appartiene alla classe degli incretino-mimetici farmaci che, analogamente alle incretine endogene (GIP e GLP-1), stimolano la secrezione di insulina glucosio-dipendente dalle cellule beta del pancreas e potenziano l'effetto secretagogico del glucosio.

I principali eventi avversi associati all'uso di exenatide sono ipoglicemia, so-

prattutto in associazione alle solfaniluree, una forte nausea, probabilmente per un effetto di rallentamento dello svuotamento gastrico, e vomito.

## DUE CASI NELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Tra gli eventi avversi gravi si segnalano rari casi di pancreatite acuta. Su un piano biologico è plausibile che l'exenatide possa indurre una pancreatite acuta in quanto la molecola è una proteina sintetica analoga alla exendina-4 contenuta nel

veleno di *Gila monster*<sup>6</sup> di cui era già nota la possibilità di causare pancreatite negli uomini.

Nel caso di pancreatite acuta descritto in queste pagine l'exenatide appare come un possibile agente eziologico. La relazione temporale tra la fine del trattamento e l'insorgenza dei sintomi, insieme con la normalizzazione dei parametri di laboratorio dopo l'episodio di pancreatite acuta e la sospensione del farmaco,

fanno sospettare l'implicazione del farmaco nell'evento. La prescrizione di exenatide va effettuata con cautela nei pazienti maggiormente predisposti al rischio di pancreatite acuta o che assumono già farmaci che possono causare pancreatite.

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono stati registrati due casi di pancreatite acuta in otto mesi, da quando cioè è attivo il registro di prescrizione dell'exenatide.

E' importante che i medici pongano particolare attenzione a sintomi apparentemente banali o generici, quali nausea, vomito e dolori addominali che possono essere in pazienti trattati con exenatide un campanello d'allarme di una possibile pancreatite acuta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Definizione del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).
2. Ahmad S, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008;358:1970-2.
3. Denker P, Dimarco P, et al. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis. *Diab Care* 2006;29:471.
4. Kawji H, John-Kalarickal J. Acute necrotizing pancreatitis in a patient taking exenatide (Byetta). *goth Annual Meeting of the Endocrine Society, abstract P1-322*, 15 Jun 2008. <http://www.endo-society.org>
5. Krentz A, Patel M, Bailey C. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy. *Drugs* 2008;68:2131-62.
6. Sherman M. Therapeutic venoms. *US Pharm* 2005;30:33-6.

**A SEGUITO DELL'ANALISI DEI SEGNALI DEL PRIMO SEMESTRE 2008, CONDOTTA DALL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO IN COLLABORAZIONE CON I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA, SONO STATE IDENTIFICATE ALCUNE ASSOCIAZIONI TRA FARMACI E REAZIONI AVVERSE CHE, A PARTIRE DA QUESTO NUMERO DI REAZIONI, VENGONO PRESENTATE CON UN BREVE COMMENTO PERCHÉ RITENUTE DI PARTICOLARE INTERESSE PER GLI OPERATORI SANITARI.**

## Statine e anomalie visive

Nel primo semestre 2008 si è verificato un nuovo caso di visione offuscata a seguito dell'assunzione di simvastatina, farmaco ipolipemizzante.

Tra le reazioni avverse presenti nella scheda tecnica non sono riportate patologie a carico dell'occhio né per simvastatina né per rosuvastatina, mentre sono presenti nelle schede dei principi attivi pravastatina e atorvastatina. Nel database della Rete nazionale di farmacovigilanza sono state inserite complessivamente, tra il 2001 e il 2008, 34 segnalazioni di reazioni avverse a carico dell'occhio a seguito della somministrazione di statine.

Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono le anomalie della vista (descritte come visione alterata, ridotta, offuscata), ma sono stati osservati e descritti anche disturbi dell'accomodazione, midriasi, diplopia e altri disturbi come dolore oculare e fotofobia. In particolare, per la simvastatina sono stati segnalati: cataratta (un caso), anomalie della visione (tre casi), alterazione oculare (un caso) edema palpebrale (due casi), xerosi congiuntivale (un caso).

In letteratura sono presenti pochi dati relativi ai disturbi oculari da statine.<sup>1,2</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Fraunfelder F, Richards A. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology* 2008;115:2282-5.
2. Fraunfelder F. Ocular hemorrhage possibly the result of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:179-82.

## Etoricoxib e anomalie visive

Nel primo semestre 2008 è stato segnalato un caso di riduzione della vista ("vista scarsa") dopo l'assunzione di 60 mg al giorno per sei giorni di etoricoxib da parte di un uomo di 49 anni in trattamento concomitante con prednisone per una poliartralgia.

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono segnalati 12 casi di disturbi a carico dell'occhio, tra i quali emorragia congiuntivale, fotofobia, disturbi della vista, cheratocongiuntivite ed edema palpebrale associati a etoricoxib, con sei risoluzioni del disturbo dopo l'interruzione del trattamento e un caso di ricomparsa del disturbo dopo nuova somministrazione del farmaco. Il tempo di latenza medio degli eventi è stato di quattro giorni.

La visione offuscata è inserita nella scheda tecnica (RCP, Riassunto delle caratteristiche del prodotto) del farmaco. La comparsa di disturbi visivi è probabilmente legata all'inibizione dei prostanoidei che regolano il flusso ematico retinico. Uno studio del 2006 ha rilevato una possibile correlazione tra l'uso degli inibitori della COX2 e la comparsa di visione offuscata o congiuntivite, eventi che potrebbero essere dovuti alle specifiche proprietà sulfonamidiche di questi farmaci e alla loro secrezione attraverso le vie lacrimali.<sup>1</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Fraunfelder F, et al. Ocular adverse effects associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Ophthalmol* 2006;124:277-9.

## Tizanidina e diplopia

Nel primo semestre 2008 è stata inserita nella Rete nazionale di farmacovigilanza una segnalazione di sospetta reazione avversa di diplopia insorta insieme con astenia grave, difficoltà della parola e della masticazione in una donna di 67 anni dopo l'assunzione di due compresse da 2 mg di tizanidina per una lombalgia. La reazione si è risolta spontaneamente dopo circa un'ora.

La tizanidina è un farmaco miorilassante ad azione centrale utilizzato per il trattamento degli spasmi muscolari dolorosi, conseguenti a disturbi statici e funzionali della colonna vertebrale o a interventi chirurgici, e della spasticità associata a disturbi neurologici, come la sclerosi multipla e le malattie degenerative del midollo spinale.<sup>1</sup>

Quello sopra descritto è l'unico caso di diplopia da tizanidina inserito nella Rete nazionale di farmacovigilanza dal 2001, anno della sua attivazione. Prima del 2001 erano stati descritti un altro caso di diplopia relativo a una paziente di 25 anni che a distanza di 20 minuti dall'assunzione del farmaco per una contrattura della muscolatura lombare ha sviluppato una diplopia associata a sonnolenza e dislalia (al momento della segnalazione la reazione non si era completamente risolta) e un caso di disturbi della vista riguardante la comparsa di cecità temporanea in una donna di 87 anni al primo giorno di terapia con tizanidina.

Non sono presenti in letteratura casi di diplopia correlati all'uso di tizanidina. L'RCP non riporta tale reazione, mentre segnala come effetti collaterali comuni la comparsa di sonnolenza e di affaticamento. Come conseguenza del sovradosaggio è riportata miosi. Dato l'esiguo numero di segnalazioni e l'assenza di riferimenti in letteratura, è necessaria una maggiore sensibilizzazione dei medici sulla possibile insorgenza di disturbi della vista durante il trattamento con tizanidina.

### BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

## Glitazoni ed edema maculare

Nel primo semestre 2008 sono stati segnalati tre casi di edema maculare da glitazoni, di cui uno con il pioglitazone e due con il rosiglitazone.

I glitazoni sono una classe relativamente nuova di farmaci ipoglicemizzanti orali non correlati strutturalmente agli antidiabetici classici (biguanidi e sulfoniluree). Agiscono nel diabete di tipo 2 diminuendo l'insulinoreistenza a livello del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico e del fegato. Il capostipite di questa classe è il troglitazone, ritirato volontariamente dal mercato dall'azienda produttrice in Inghilterra dopo soli due mesi dalla commercializzazione nel 1997 a causa della sua grave epa-

totossicità. In Italia, dal 2001, sono disponibili per l'uso clinico due glitazoni: rosiglitazone (da solo o in combinazione con metformina) e pioglitazone. Appartenenti al gruppo dei tiazolidinedioni, sono farmaci di elevata potenza. Una formulazione che combina pioglitazone e metformina ha ricevuto recentemente l'autorizzazione all'immissione in commercio in alcuni paesi, suggerendo una tendenza alla riduzione della politerapia nel diabete di tipo 2 grazie all'uso delle associazioni.<sup>1</sup>

L'RCP dei medicinali contenenti pioglitazone e rosiglitazone riporta casi (emersi dopo la commercializzazione) di nuova insorgenza o di peg-

gioramento di edema maculare retinico, con diminuzione dell'acuità visiva e comparsa in alcuni pazienti di un edema periferico concomitante.

Nel database della Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti nove casi di edema maculare e una maculopatia su un totale di 16 segnalazioni di sospette reazioni avverse (vedi tabella) a carico dell'occhio per le due molecole. In tre casi la reazione è stata definita grave.

### BIBLIOGRAFIA

1. Grundy S. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:295.

TABELLA - REAZIONI AVVERSE OCULARI DA GLITAZONI

Età/sexo	Gravità	Reazione	Principio attivo sospetto	Durata della terapia	Altri farmaci concomitanti
64/F	non grave	microaneurismi retinici	rosiglitazone	55 giorni	simvastatina, metformina, diltiazem, ramipril, acido acetilsalicilico
57/M	non grave	edema maculare	rosiglitazone	6 mesi	glibenclamide, metformina
72/M	non grave	edema maculare	pioglitazone	6 mesi	repaglinide, metformina
70/M	non grave	edema maculare	pioglitazone	5 mesi	glibenclamide, metformina
57/M	non grave	edema, patologia della fovea retinica	rosiglitazone	5 mesi	glibenclamide, metformina
56/F	non grave	dolori articolari, cefalea, vertigini, visione offuscata, aumento ponderale	pioglitazone	4 mesi	repaglinide, metformina
55/F	non definita	dolore all'occhio	pioglitazone	14 giorni	captopril/idroclorotiazide, doxazosin
73/M	grave	edema maculare	rosiglitazone	12 mesi	glibenclamide, metformina, atenololo
65/M	non grave	maculopatia, visione offuscata	rosiglitazone	2 anni e 5 mesi	
65/F	non grave	sensazione di pesantezza agli occhi, emicrania, disturbi visivi	pioglitazone	2 mesi e 20 gg	glimepiride, metformina
75/F	grave	edema maculare	rosiglitazone	5 mesi	
69/M	non grave	edema maculare	pioglitazone	12 mesi	glibenclamide, metformina, doxazosin, levotiroxina, irbesartan, acido acetilsalicilico
56/F	non grave	glaucoma, edema oculare	pioglitazone	1 mese e mezzo	amiloride/idroclorotiazide, atorvastatina
73/M	non grave	edema maculare cistoide	rosiglitazone/ metformina	24 mesi	gabapentin, prodotti fitoterapici
64/M	grave	papilledema non specificato	rosiglitazone/ metformina	14 mesi	telmisartan e diuretici, glimepiride
63/F	non grave	cefalea, disturbi visivi	pioglitazone/ metformina	23 giorni	gliclazide

## Infermieri buoni segnalatori

Nel 2008 (dato aggiornato al 20 dicembre) sono state inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 280 segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da infermieri di 12 regioni (vedi tabella 1), appartenenti in

179 casi a strutture ospedaliere e in 101 ad ASL.

Tali segnalazioni costituiscono il 2,5% di tutte le schede inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza nel 2008, esclusi i casi di letteratura, superando così il numero di segnalazioni provenienti da altri operatori sa-

**TABELLA 1. SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA PARTE DI INFERMIERI NEL CORSO DEL 2008**

Regione	N. segnalazioni
Basilicata	1
Emilia-Romagna	5
Friuli Venezia-Giulia	17
Lazio	1
Lombardia	167
Piemonte	2
Prov. aut. di Trento	2
Puglia	1
Sicilia	8
Toscana	34
Umbria	2
Veneto	40
<b>Totale</b>	<b>280</b>

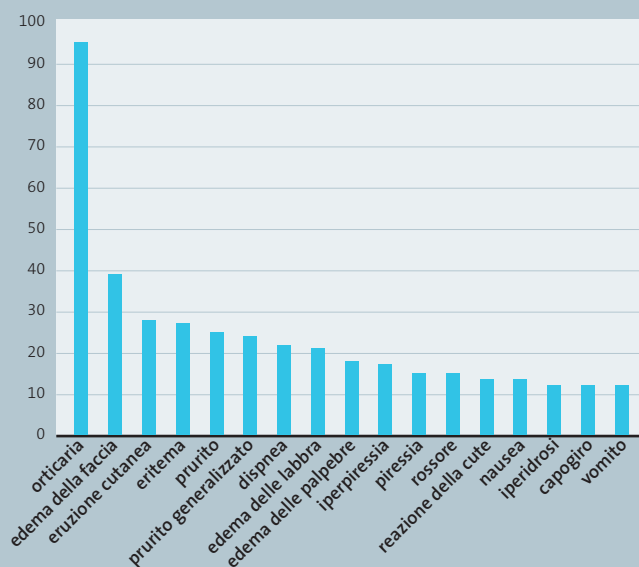
nitari come i pediatri di libera scelta, pari a 243.

Le reazioni descritte riguardano principalmente la cute, le condizioni sistemiche e le vie di somministrazione, e i disturbi dell'apparato gastrointestinale (vedi tabella 2).

Le reazioni descritte con maggiore frequenza erano orticaria, edema della faccia ed eruzione cutanea, come mostra il grafico che riporta i termini riportati più di dieci volte. Solo per 45 segnalazioni non risulta disponibile l'esito della reazione; in 121 casi è riferita la guarigione completa, in 93 il miglioramento, in cinque è riportata la guarigione con postumi, mentre in 16 il paziente non era ancora guarito al momento della segnalazione.

Esclusi 86 vaccini, i farmaci più segnalati sono antibiotici (amoxicil-

**FREQUENZA DELLE REAZIONI DESCRITTE**



**TABELLA 2. SEGNALAZIONI SUDDIVISE PER TIPOLOGIA**

Ambito segnalazioni	N. segnalazioni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	277
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	149
Patologie gastrointestinali	73
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	46
Patologie del sistema nervoso	45
Patologie vascolari	28
Patologie dell'occhio	21
Disturbi psichiatrici	14
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	12
Patologie dell'orecchio e del labirinto	6
Patologie cardiache	4
Infezioni e infestazioni	3
Disturbi del sistema immunitario	2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1
Esami diagnostici	1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1

lina più acido clavulanico, amoxicillina da sola, claritromicina, ceftriaxone), paracetamolo, FANS (ibuprofene, nimesulide, ketoprofene) e mezzi di contrasto come lo iomeprolo.

### CONCLUSIONI

La possibilità di selezionare la voce "infermiere" all'atto dell'inserimento in rete di una scheda di segnalazione risale al maggio 2007; da allora sono state inserite 422 segnalazioni di cui 142 nel 2007 e 280 nel 2008. L'interesse per la segnalazione spontanea da parte degli infermieri sembra in aumento soprattutto nelle regioni che hanno investito in termini di formazione in farmacovigilanza. Le schede di segnalazione compilate dagli infermieri sono una risorsa aggiuntiva per il monitoraggio delle reazioni avverse.

**REAZIONI** bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 2 - numero 8 - dicembre 2008

**Direttore responsabile:** Mauro Venegoni

#### Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

**Segreteria di redazione:** Chiara Acquani

#### Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto  
Alfredo Cocci, Anita Conforti, Olivia Leoni, Elena Matarangolo, Marianna Passiu

**Grafica:** Chiara Gatelli, Simona De Marco

**Editore:** Agenzia Italiana del Farmaco

**Stampa:** Iacobelli srl, Pavona di Albano (Roma)

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa. Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma. La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it).

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, via Ravenna 34, 00161 Roma.