



REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

C'è bisogno della ricetta?

Vi è mai capitato di entrare in una farmacia di un altro paese dell'Unione Europea e chiedere un farmaco per il quale serve la ricetta medica? Bene, potete tentare di convincere il farmacista in tutti i modi, ma senza ricetta vi darà solo un farmaco da automedicazione. Da noi, invece, antinfiammatori, antibiotici, tranquillanti e così via vengono spesso dispensati senza ricetta medica.

Ad approfittare di questa maggiore elasticità dei farmacisti sono tutti: dai pazienti che dimenticano la ricetta, ai medici che inviano i pazienti con una prescrizione a voce. Ci si può allora chiedere chi abbia ragione: noi italiani, con la nostra maniera accomodante, o gli stranieri con la loro rigidità? Io credo che abbiano molto più ragione gli altri. Infatti nel decidere quali farmaci possano essere lasciati all'automedicazione le autorità regolatorie tengono conto della sicurezza: si lasciano liberi da ricetta i farmaci più sicuri, che abbiano un buon margine terapeutico e con un dosaggio tale da ridurre al minimo i possibili rischi. Ma se i pazienti hanno a disposizione liberamente anche farmaci che richiedono la ricetta i rischi sono maggiori, perché questi farmaci sono stati concepiti per essere usati sotto il controllo del medico.

Alcuni recenti eventi hanno riportato alla luce questo fenomeno. Nella recente vicenda della nimesulide (vedi pag. 7), è emerso che in Italia si consumano ogni anno 25 milioni di confezioni di tale principio attivo, di cui poco più di un terzo è rimborsato dal Servizio sanitario nazionale: quante sono, dei 15 milioni di confezioni vendute senza rimborso, quelle vendute senza ricetta? E quanti sono, tra i milioni di utilizzatori di nimesulide, quelli che hanno (senza saperlo) una controindicazione all'uso come una epatopatia in atto, un abuso di alcol o che prendono altri farmaci noti come epatotossici? Se manca la prescrizione del medico, come si può essere certi che le controindicazioni del farmaco siano conosciute e rispettate?

Un altro esempio è la recente revisione dei decongestionanti nasali contenenti vasoconstrictori, che ha portato l'AIFA a esprimersi per la controindicazione all'uso sotto i 12 anni, viste le scarse prove di efficacia e la presenza, seppur rara, di eventi avversi nei bambini. Tra le varie decisioni è stata presa quella di passare questi farmaci da banco a farmaci con ricetta per l'età pediatrica, mentre restano in commercio senza ricetta per i pazienti con più di 12 anni. Ma se tutti i decongestionanti verranno dispensati senza ricetta come si potrà evitarne l'uso nei bambini piccoli? Per cambiare le cose ciascuno deve fare la sua parte, in primo luogo i farmacisti che devono avere il coraggio di dire di no nell'interesse del paziente; ma anche i medici e i cittadini devono essere coscienti di questa nuova situazione. Il farmacista che rifiuta di dare un farmaco senza ricetta fa l'interesse del paziente.

Mauro Venegoni AIFA

OPINIONI

Decongestionanti

Dopo il primo allarme proveniente dagli Stati Uniti (3 casi di morte riferibili a pseudoefedrina) e prima che uscisse il documento dell'AIFA che annunciava il provvedimento restrittivo sui decongestionanti nasali ho incontrato un buon numero di pediatri, cercando di capire quali farmaci si prescrivono per la rinite. Nessuno prescrive più simpaticomimetici. "Roba d'altri tempi" mi si dice. Sarà vero? Ho controllato alcuni strumenti cartacei di lavoro dei pediatri e in effetti tutti concordano. Anzitutto il Nelson, bibbia della pediatria, che scrive: "il miglior trattamento non è il trattamento farmacologico" perché i farmaci "di solito non funzionano... hanno potenziali effetti avversi peggiori dei sintomi della rinite". Il volume cita poi i risultati di studi inconcludenti e consiglia l'uso di soluzione salina. La *Guida all'uso dei farmaci* (pubblicata dall'AIFA) suggerisce la fisiologica, ma non disdegna le gocce nasali: efedrina (mai prima dei tre mesi di vita) e ossimetazolina e xilometazolina (mai prima dei 12 anni di età). La *Guida all'uso dei farmaci nei bambini* (pubblicata dall'AIFA) cita l'efedrina nasale, la sconsiglia nel primo mese, suggerisce prudenza nei primi tre mesi e ne descrive gli effetti secondari. Il più diffuso "Prontuario pediatrico" italiano descrive gli effetti secondari e li dice "piuttosto importanti". Insomma sembra credibile la prudenza dei pediatri d'oggi. Ma se dal 1990, nonostante la scarsa propensione generale alle segnalazioni, continuano le segnalazioni di effetti secondari, si deve concludere che qualcuno consiglia questi farmaci o non li sconsiglia. Sarà l'effetto del Web? Ho fatto un giro nei siti di consumatori, farmacisti, medici usando come parola chiave "raffreddore" e "rinite". Ebbene, il caveat per i bambini c'è. A questo punto diventa cruciale il ruolo dei farmacisti che con la nuova normativa non dovranno più fornire il farmaco ai cittadini se non dietro ricetta medica.

Giancarlo Biasini,
Centro per la salute del bambino

SENZA RICETTA IL FARMACO NON VA MAI DATO

- 2 Rischi e benefici degli antidepressivi in pediatria
- 4 Quella strana ischemia cerebrale transitoria
- 6 Attenzione all'anafilassi da moxifloxacin
- 7 I dati italiani sulla nimesulide

REAZIONI ONLINE

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA
SEMPRE AGGIORNATE NELLA
VERSIONE ON LINE DI REAZIONI.
BASTA ACCEDERE AL SITO
<http://aifa.progettoecce.it>
PER CONSULTARE LA NEWSLETTER
DI FARMACOVIGILANZA DELL'AIFA

Antidepressivi con cautela nei bambini

OBIETTIVI L'alto rischio di eventi avversi gravi connessi all'impiego degli antidepressivi in pediatria ne consiglia un uso parco, con estrema cautela. Per valutare il rapporto tra rischi e benefici alcuni pediatri del Western Psychiatric Institute di Pittsburgh hanno condotto una revisione sistematica della letteratura.


METODI La revisione sistematica ha analizzato gli articoli apparsi su PubMed dal 1988 al 2006, le segnalazioni delle agenzie regolatorie americana e britannica e gli abstract presentati nei più importanti congressi. Sono stati così selezionati 27 studi sull'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e di altri farmaci antidepressivi di seconda generazione quali nefazodone, venlafaxina e mirtazapina nei bambini e negli adolescenti (fino a 19 anni) con disturbo depressivo maggiore (15 studi), disturbo ossessivo-compulsivo (6 studi) e disturbi d'ansia (6 studi). Sui dati tratti da questi studi è stata condotta una metanalisi per valutare l'efficacia e il rischio di comportamenti suicidari legati ai farmaci.

RISULTATI Nelle condizioni prese in esame gli antidepressivi si sono dimostrati più efficaci del placebo. In particolare il numero di casi da trattare è risultato 10 per il disturbo depressivo maggiore (limiti di confidenza al 95% da 7 a 15), 6 per il disturbo ossessivo-compulsivo (limiti di confidenza al 95% da 4 a 8) e 3 per i disturbi d'ansia (limiti di confidenza al 95% da 2 a 5).

In particolare, per quanto riguarda il disturbo depressivo maggiore nei bambini sotto i 12 anni di età solo la fluoxetina ha mostrato una efficacia superiore rispetto al placebo. Per quanto concerne i dati sul rischio di comportamenti suicidari, all'analisi cumulativa non sono emerse differenze statisticamente significative tra i soggetti che assumevano farmaci e quelli trattati con placebo (differenza di rischio 1,0% per il disturbo depressivo maggiore, 0,5% per il disturbo ossessivo-compulsivo e 0,7% per i disturbi d'ansia), mentre in alcuni studi tale differenza era chiara. Inoltre non è stato riportato alcun caso di suicidio.

COMMENTO Dai dati riportati sul profilo rischio/beneficio di questi farmaci emerge che i benefici sembrano superiori ai rischi, sebbene tale profilo sia variabile in funzione delle indicazioni terapeutiche, dell'età, della cronicità della patologia e delle condizioni in cui sono stati condotti gli studi, come dimostra l'eterogeneità dei risultati al riguardo dei singoli studi. Inoltre la metanalisi ha analizzato solo l'effetto avverso "rischio suicidario" e non i numerosi altri effetti avversi degli antidepressivi.

Si può suggerire pertanto ai pediatri di prescrivere tali farmaci ai bambini e agli adolescenti con specifici disturbi comportamentali (tenendo presente la maggiore efficacia nei disturbi d'ansia e la minore nella depressione maggiore) solo quando veramente necessario e con la raccomandazione di porre la massima attenzione agli eventi avversi prodromici di idee e tentativi suicidari, quali agitazione, aumento della tristezza ed episodi di isolamento, che potrebbero verificarsi durante il primo mese di trattamento o in seguito all'aumento della dose.

 Bridge J, Iyengar S, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.

Un'analisi del rischio

OBIETTIVI Negli ultimi trent'anni diversi farmaci sono stati ritirati dal commercio per la loro epatotossicità. Un gruppo di medici di Barcellona ha voluto approfondire il legame tra farmaci e funzionalità epatica per individuare quali siano i farmaci più spesso associati a un'insufficienza epatica.

METODI È stato condotto uno studio multicentrico di popolazione utilizzando dati raccolti da gennaio 1993 a dicembre


Dopo il rofecoxib si rispettano le linee guida

OBIETTIVI Il ritiro dal commercio del rofecoxib a causa dei suoi effetti negativi cardiovascolari ha privato i pazienti di una terapia che usavano da tempo. Alcuni ricercatori di Dublino, in Irlanda, si sono posti l'obiettivo di vedere come sono stati trattati successivamente questi pazienti.

METODI Sono stati anzitutto identificati i soggetti trattati in maniera cronica con rofecoxib prima del suo ritiro dal mercato nel 2004. Grazie al database nazionale sulle prescrizioni di farmaci, sono quindi stati ottenuti i dati di terapia riguardo a questi pazienti, che sono stati seguiti nel tempo dopo 3 e 12 mesi.

RISULTATI In totale 5.155 pazienti erano in trattamento cronico con rofecoxib: a distanza di 3 mesi dal ritiro solo un terzo circa (30,2%) era stato posto in terapia con un altro farmaco antinfiammatorio non steroideo. Questa percentuale scendeva ulteriormente al 17,9% a 12 mesi. Nei soggetti posti in terapia con un altro FANS in un terzo dei casi veniva comunque impostato un ciclo inferiore ai 3 mesi. Parallelamente quasi la metà dei soggetti (49,3%) è stata trattata con un analgesico. I ricercatori hanno seguito anche l'andamento nel tempo delle prescrizioni di inibitori della pompa protonica (ipotizzandone un'associazione con i FANS a scopo gastroprotettivo): in effetti si è osservato un aumento di prescrizioni del 5,5% nel periodo dello studio.

COMMENTO Il ritiro dal commercio del rofecoxib, con le polemiche e discussioni che sono seguite, ha sensibilizzato i medici che hanno rispettato con maggior aderenza le linee guida per il trattamento del dolore cronico, riducendo il ricorso ai FANS, la durata del trattamento e aumentando il numero di prescrizioni di analgesici.

 Teeling M, O'Connor H, et al. What therapies have replaced rofecoxib in Ireland? *Br J Clin Pharmacol* 2007;DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02918.x

di tossicità epatica da farmaco


1999. Sono stati isolati i casi di danno epatico da farmaco, si è individuato il farmaco responsabile e si è confrontato poi il rischio di avere un'epatopatia citotossica o colestatica a causa di un determinato farmaco rispetto a chi non lo aveva utilizzato.

RISULTATI Su un totale di oltre 17 milioni di anni-persona sono stati individuati 126 casi di danno epatico in 12 ospedali di Barcellona. I farmaci più spesso impli-

cati erano anzitutto gli antitubercolari (isoniazide, pirazinamide, rifampicina) con un rischio relativo grezzo calcolato superiore a 100, seguiti dalla combinazione amoxicillina e acido clavulanico, eritromicina, clorpromazina, nimesulide (ora nell'occhio del ciclone proprio per la sua epatotossicità) e ticlopidina (tutti con un rischio relativo superiore a 25).

COMMENTO I farmaci più implicati nei casi di tossicità epatica sono di uso

molto comune, occorre quindi tenere presente questo possibile effetto avverso e somministrare le terapie solo in caso di reale necessità, ai dosaggi e nei tempi previsti, controllando periodicamente il quadro di funzionalità epatica per decidere se occorre o meno interrompere la terapia in atto.

 Sabaté M, Ibanez L, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1401-9

Difetti visivi con gli antiepilettici nei bambini

OBIETTIVI In letteratura ci sono diverse segnalazioni di disturbi della vista legati all'uso dei farmaci antiepilettici. Poco si sa sulla frequenza di tali eventi e sui singoli farmaci, siano essi quelli tradizionali o gli antiepilettici di nuova generazione, nei bambini. Obiettivo di questa revisione condotta da pediatri dell'Università di Chieti e di Bologna era di raccogliere i dati disponibili al riguardo.

METODI Revisione non sistematica della letteratura. Lo studio non riporta i metodi e non è quindi possibile capire se la selezione era in grado di identificare tutti gli studi rilevanti pubblicati in letteratura.

RISULTATI Nella tabella sottostante sono riportati i dati salienti emersi dalla revisione suddivisi per farmaco.

COMMENTO Pur non trattandosi di un lavoro sistematico e quindi con tutti i difetti metodologici del caso, la revisione fornisce dati su cui riflettere. In generale gli eventi avversi oculari in corso di terapia con farmaci antiepilettici sono non frequenti, non gravi e reversibili una volta interrotta la terapia. Va segnalato che le uniche prove forti si hanno per il farmaco che sembra più spesso implicato nei disturbi visivi, il vigabatrin.

 Verrotti A, Manco R, et al. Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatr Neurol* 2007;36:353-60.

Farmaco	Effetti avversi visivi	Reversibilità	Frequenza	Forza della prova
Barbiturici	nistagmo	sì	molto raro	debole
Benzodiazepine	visione offuscata, retinopatia, maculopatia, glaucoma, disturbi oculomotori, difetto di convergenza	sì	moderata	scarsa
Carbamazepina	nistagmo, diplopia, visione offuscata, discinesia, oftalmoplegia, alterata visione dei colori, anomalie ai potenziali visivi evocati	sì, ma non sempre, legata alla dose	moderata	debole
Etosuccimide	diplopia	sì	molto raro	scarsa
Felbamato	diplopia, nistagmo	sì, legata alla dose	molto raro	scarsa
Gabapentina	visione offuscata, diplopia, anomalie ai potenziali visivi evocati	sì	molto raro	scarsa
Lamotrigina	diplopia, nistagmo, visione offuscata	sì, legata alla dose	raro	scarsa
Levetiracetam	nessun effetto avverso visivo segnalato			
Oxcarbazepina	diplopia, visione offuscata, movimenti saccadici	non nota	molto raro	scarsa
Fenitoina	nistagmo, oftalmoplegia, alterata visione dei colori	sì	raro	debole
Tiagabina	visione offuscata, nistagmo, diplopia	sì	frequente	scarsa
Topiramato	glaucoma, miopia distacco cilio-coroideale	sì	raro	scarsa
Valproato	anomalie ai potenziali visivi evocati, difetti del campo visivo, difetti nella visione dei colori	sì	raro	debole
Vigabatrin	perdita del campo visivo, diplopia, nistagmo, ridotta discriminazione dei colori, anomalie ai potenziali visivi evocati, riduzione del flusso ematico oculare, atrofia retinica	sì, ma non sempre, legata alla dose	molto frequente	buona

In questa rubrica vengono presentati 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 Carmela Macchiarulo
e Lorian Tartaglia

Un TIA senza

La storia

Marco, un uomo di 59 anni, destrimano e senza alcun significativo fattore di rischio per ictus giunse al Pronto soccorso lamentando l'insorgenza di una lieve difficoltà alla deambulazione e una riduzione della forza all'arto superiore e inferiore destro. Dopo circa mezz'ora dalla loro comparsa, i sintomi regredirono completamente, senza lasciare esiti. L'esame obiettivo neurologico era infatti completamente negativo.

All'elettrocardiogramma si osservava un ritmo sinusale di 110 battiti al minuto, mentre la frequenza cardiaca abituale di Marco era attorno ai 68-72 battiti per minuto. La pressione arteriosa era 160/95 mmHg, in assenza di una storia di ipertensione arteriosa. Tali dati si normalizzano dopo 24 ore. Un ecocardiogramma non mostrava trombi, vegetazioni o altre possibili fonti di emboli.

Dopo circa 6 ore dall'ammissione in Pronto soccorso, nel sospetto di un disturbo ischemico del circolo cerebrale, furono eseguiti un ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici e una risonanza magnetica dell'encefalo, entrambi del tutto negativi.

Il carattere transitorio dei sintomi e la mancanza di esiti in un paziente relativamente giovane e senza apparenti fattori di rischio per eventi cerebrovascolari indusse i medici ad approfondire le indagini. Venne perciò eseguita nei giorni successivi una risonanza magnetica angiografica che rilevava un restringimento focale nella porzione prossimale di uno dei due rami principali dell'arteria cerebrale media sinistra. Venne anche approfondita l'anamnesi e si scoprì così che Marco, tre ore prima della comparsa dei sintomi neurologici, per un raffreddore, aveva ingerito per la seconda volta nella sua vita due compresse di un farmaco decongestionante nasale a base di pseudoefedrina (120 mg) e cetirizina (5 mg).

La scoperta dell'anomalia vascolare e la stretta correlazione temporale tra l'assunzione del farmaco e l'insor-

genza della sintomatologia permisero di trarre la conclusione diagnostica di "TIA (attacco ischemico transitorio) associato a preparazioni da banco per la terapia del raffreddore".

Che cosa dice la letteratura

In letteratura sono riportati eventi cerebrovascolari in pazienti che hanno assunto pseudoefedrina o altre amine simpaticomimetiche per via sistemica.

Emorragie intracraniche sono riportate a seguito dell'uso di pseudoefedrina¹ e ictus ischemici ed emorragici sono stati descritti con l'uso di efedrina.² Inoltre l'emorragia intracranica è spesso associata all'uso di fenilpropanolamina,³ farmaco non più utilizzato in molti paesi europei. A fronte di una ampia letteratura sul rischio di ictus emorragico, non sono mai stati riportati casi di TIA in seguito all'uso di vasocostrittori simpaticomimetici e sono altresì rari i casi segnalati di ictus ischemico. Si possono

citare due casi di ictus ischemico con fenilpropanolamina^{4,5} e un caso di infarto cerebrale associato a una dose eccessiva di ossimetazolina per via nasale.⁶

Nel 2003 è stato pubblicato uno studio che ha esaminato i casi di ictus raccolti in un registro dal 1988 in un centro neurologico messicano: su 2.500 casi, 22 erano associati all'uso di farmaci simpaticomimetici per il raffreddore (16 a fenilpropanolamina, 4 a pseudoefedrina, due a ossimetazolina e fenilefrina per via nasale). Dei 22 casi di ictus uno soltanto era di natura ischemica.⁷ Per quanto riguarda la pseudoefedrina, infine, non sono segnalati casi di ictus ischemico e di TIA associati alla sua somministrazione.

Il commento

Anche se il meccanismo tromboembolico è considerato il più frequente nella genesi di un TIA, è importante l'alterazione emodinamica dovuta a improvvise e tempora-

UN'ISCHEMIA SENZA MOTIVO

Le possibili cause di incidenti ischemici cerebrali:

1. ATEROSCLEROSI DELLE ARTERIE CEREBRALI
2. EMBOLIE CEREBRALI DI ORIGINE CARDIACA
3. DISSECAZIONE DELLE ARTERIE CEREBRALI
4. DISPLASIA FIBROMUSCOLARE
5. VASCULITI CEREBRALI
6. PATOLOGIE EMATOLOGICHE (POLIGLOBULIA, TROMBOCITEMIA)
7. PATOLOGIE GENETICHE (OMOCISTINURIA, MALATTIA DI FABRY)
8. USO DI FARMACI (CONTRACCETTIVI, SIMPATICOMIMETICI)

giustificazioni?

nee riduzioni della pressione del flusso sanguigno cerebrale (a causa di cardiopatie o per coesistenza di anomalie del circolo di Willis, coagulopatie, compressione dell'arteria vertebrale da artrosi cervicale eccetera).

La crisi ipertensiva, associata a vasospasmo o vasculite, gioca inoltre a volte un ruolo chiave nella patogenesi degli eventi cerebrovascolari⁷ e quindi anche dei TIA.

Nel caso di Marco era stata esclusa una causa tromboembolica poiché ecocardiogramma ed ecoDoppler dei tronchi sovraortici erano risultati negativi, per cui era stata focalizzata l'attenzione sull'eventuale origine emodinamica dell'evento.

Il paziente aveva assunto pseudoefedrina, un'amina simpaticomimetica ad attività vasoconstrictrice, contenuta, da sola o in associazione con altri principi attivi, in diversi prodotti da banco per il raffreddore. È noto che la pseudoefedrina può causare un aumento della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca.⁸

Va tenuto per altro presente come l'uso su larga scala dei prodotti da banco contenenti pseudoefedrina contrasti con l'estrema rarità degli incidenti cerebrovascolari conseguenti all'uso di questo farmaco riportati in letteratura; è quindi plausibile che diversi fattori abbiano potuto contribuire allo sviluppo di un TIA nel caso di Marco. Nel nostro paziente infatti l'assunzione di pseudoefedrina può aver generato un rialzo pressorio e uno spasmo vascolare che, in presenza di una condizione predisponente quale il restringimento di un ramo terminale dell'arteria cerebrale media, possono aver determinato una riduzione critica transitoria della perfusione cerebrale dell'emisfero sinistro con la conseguente sintomatologia neurologica all'arto controlaterale.

Marco aveva già assunto in precedenza questo farmaco ma non è noto se in quella occasione si fossero verificati effetti avversi; il fatto di aver assunto nell'ultima occasione una dose superiore a quella raccomandata nel foglietto illustrativo potrebbe aver contribuito a scatenare la sintomatologia. Sono descritti infatti in letteratura

eventi cerebrovascolari (anche se non TIA) insorti a seguito di overdose di farmaci simpaticomimetici.^{1,6}

Pur se la dose assunta era più alta di quella raccomandata, questo caso sottolinea la potenziale pericolosità dei farmaci contenenti pseudoefedrina, specialmente in pazienti portatori di anomalie delle arterie cerebrali, spesso diagnosticate accidentalmente e che possono restare sconosciute agli stessi pazienti.

IL POSSIBILE RUOLO DEL FARMACO

Molti d'altra parte considerano i prodotti da banco farmaci sicuri e non sempre leggono il foglietto illustrativo, facendone un uso improprio.

Normalmente gli effetti avversi sono legati all'uso cronico di questi farmaci: si tratta per lo più di ipertrofia della mucosa nasale, ma possono anche verificarsi effetti sistemici gravi. È quindi importante attenersi alle dosi raccomandate.

Inoltre nei soggetti con sintomi riconducibili a un insulto cerebrovascolare, soprattutto in assenza di fattori di rischio, è sempre opportuno approfondire le ricerche sulle cause di una sintomatologia sia pur transitoria e apparentemente ingiustificata, ricercando nell'anamnesi farmacologica l'eventuale assunzione di agenti simpaticomimetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Loizou L, Hamilton J, Tsementzis S. Intracranial hemorrhage in association with pseudoephedrine overdose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:471-2.
2. Wooten M, Khagure M, Murphy M. Intracerebral hemorrhage and vasculitis related to ephedrine abuse. *Ann Neurol* 1983;13:337-40.
3. Kernan W, Viscoli C, et al. Phenilpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *New Engl J Med* 2000;343:1826-32.
4. Johnson D, Etters H, Reeves D. Stroke and phenilpropanolamine use. *Lancet* 1983;56:970-3.
5. Harrison W, McGrath P, et al. MAOIs and hypertensive crises: the role of OTC drugs. *J Clin Psychiatry* 1989;50:64-5.
6. Montalban J, Ibanez L, et al. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:541-3.
7. Cantu C, Arauz A, et al. Stroke associated with sympathomimetics contained in over the counter cough and cold drugs. *Stroke* 2003;34:1667-72.
8. Salerno S, Jackson J, Berbano E. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1686-94.

Reazioni anafilattoidi da moxifloxacina

SEGNALE: BISOGNA PORRE ATTENZIONE AL RISCHIO DI SHOCK ANAFILATTICO DA MOXIFLOXACINA

COME SI È SCOPERTO

Casi di shock anafilattico sono segnalati da tempo in letteratura in associazione ai diversi fluorochinoloni, i più numerosi dei quali nei pazienti trattati con ciprofloxacina, il fluorochinolone più utilizzato al mondo. Dati basati sulla segnalazione spontanea indicano un tasso tra 1,8 e 23 per 10 milioni di giorni di terapia.¹ Altri lavori riportano che reazioni anafilattiche o anafilattoidi si manifestano in 1,2 su 100.000 prescrizioni di ciprofloxacina.² In un'analisi delle segnalazioni spontanee provenienti da tre regioni italiane, nel periodo tra gennaio 1990 e dicembre 2003, sono stati individuati 744 casi di anafilassi attribuiti a farmaci. Tra questi casi 72 erano dovuti ai chinoloni.³

Un'altra analisi delle segnalazioni di tutte le reazioni avverse da fluorochinoloni provenienti dalle stesse tre regioni nel periodo tra gennaio 1999 e dicembre 2001 ha rilevato differenze tra i

Principio attivo	Reazione anafilattica/anafilattoide	Shock anafilattico/anafilattoide
ciprofloxacina	1	4
levofloxacina	6	11
lomefloxacina	-	1
moxifloxacina	4	18
norfloxacina	-	1
pefloxacina	1	-

principi attivi nel rapporto di segnalazioni/DDD/1.000 abitanti, che è risultato più alto per la pefloxacina, seguito da moxifloxacina e rufloxacina. Anche il profilo di tollerabilità è risultato peculiare: per esempio la ciprofloxacina si associava più frequentemente a reazioni cutanee, la levofloxacina a disturbi tendinei, la rufloxacina a eventi a carico del sistema nervoso centrale.⁴

I DATI SUCCESSIVI

Recentemente una revisione di 11 anni di segnalazioni spontanee in Germania ha identificato 166 casi di anafilassi, shock anafilattico e reazione anafilattica/anafilattoide associati a fluorochinoloni. Il 54% di questi era associato alla moxifloxacina.⁵ Nel 43% dei pazienti trattati l'anafilassi si era manifestata dopo la prima dose o comunque entro tre giorni dall'inizio della terapia e nel 13% il fluorochinolone non era stato mai assunto prima dal paziente.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Dal gennaio 2001 all'aprile 2007 sono state inviate alla Rete nazionale di farmacovigilanza 415 segnalazioni di reazioni avverse da moxifloxacina. Le reazioni più spesso segnalate sono le cutanee (133). Riguardo a shock anafilattico e reazioni anafilattoidi sono presenti 22 casi. Analizzando in dettaglio i 22 casi si rileva che in 18 si è avuto uno shock anafilattico, in 3 un'anafilassi e in uno una reazione anafilattoide. La moxifloxacina era stata somministrata in 15 casi per una bronchite, in 2 per un'infezione delle vie respiratorie, negli altri casi per motivi non noti. In 3 casi era stata prescritta fuori dalle indicazioni approvate. Nell'80% dei casi, si è avuta la reazione dopo la somministrazione

della prima compressa. Solo un paziente aveva già assunto la moxifloxacina avendo la stessa reazione e un altro aveva precedentemente assunto chinolonici senza manifestare alcuna reazione anafilattoide. Più in generale per i fluorochinoloni dal 2001 sono state ricevute le segnalazioni riportate nella tabella sopra.

COME COMPORTARSI

Non esistono studi epidemiologici che quantifichino il rischio di anafilassi per i diversi fluorochinoloni, tuttavia i dati suggeriscono che la moxifloxacina potrebbe, più frequentemente di altri farmaci della stessa classe, determinare reazioni anafilattiche anche dopo la prima somministrazione. Non è facile ovviare a questo evento avverso trattandosi di reazioni non prevedibili e dal momento che l'assunzione è per bocca. I pazienti dovrebbero essere informati di tale eventualità.

FARMACO E REAZIONE AVVERSA

La moxifloxacina è un fluorochinolone dell'ultima generazione indicata per riacutizzazioni di bronchite acuta, polmonite non grave acquisita in comunità e sinusite acuta batterica. La moxifloxacina è il terzo fluorochinolone più prescritto per spesa, dopo levofloxacina e ciprofloxacina ed è al tredicesimo posto tra tutti gli antibiotici. L'anafilassi è una reazione di ipersensibilità immediata, che può mettere in pericolo la vita e che deriva da un'interazione tra un antigene e le IgE dei basofili e dei mastociti con rilascio di mediatori (istamina, leucotrieni) responsabili delle manifestazioni cliniche a livello respiratorio, cardiocircolatorio, cutaneo, gastrointestinale e neurologico. Le reazioni anafilattoidi non sono clinicamente distinguibili dalla anafilassi ma non sono immunologicamente mediate per cui si possono manifestare al primo contatto con il farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- Blayac J, Hillaire-buys D, Pinzani V. Fluoroquinolones and anaphylaxis. *Thérapie* 1996;51:547-56.
- Davies H, Mc Goodwin E, Reed T. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann Int Med* 1989;111:1041-3.
- Leone R, Conforti A, Venegoni M, et al. Drug-induced anaphylaxis: Case/non-case study based on an Italian pharmacovigilance database. *Drug Safety* 2005;28:547-56.
- Leone R, Venegoni M, Motola D. 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;26:109-20.
- Sachs B, Riegel S, et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first ever use. *Drug Safety* 2006;29:1087-100.

Il quadro italiano dopo la sospensione della nimesulide in Irlanda

LA PREMESSA IRLANDESE

Il 15 maggio 2007, l'Agenzia del farmaco irlandese ha deciso di sospendere la commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. Tale decisione è stata presa a seguito della segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'Ospedale St Vincent di Dublino di 6 casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia irlandese. La stessa Agenzia ha anche richiesto una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide al Comitato per i medicinali a uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea del farmaco (EMA).

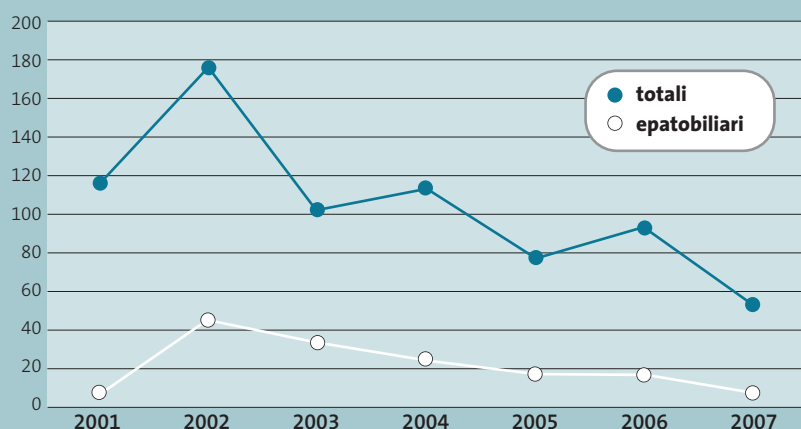
Gli stati membri stanno collaborando nel fornire tutta la documentazione disponibile al fine di consentirne la valutazione e la successiva emanazione di una opinione nei prossimi mesi.

LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN ITALIA

La nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo disponibile solo su prescrizione medica indicato per il trattamento del dolore acuto, della dismenorrea primaria e per il trattamento sintomatico dell'artrosi dolorosa; autoriz-

zato dal 1985 è l'antinfiammatorio più utilizzato in Italia. A seguito della sospensione del farmaco in Irlanda sono state analizzate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse alla nimesulide presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza. Tra il primo gennaio 2001 e il 17 maggio 2007 risultano presenti 738 segnalazioni di sospette reazioni

DISTRIBUZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE TOTALI ED EPATOBILIARI PER ANNO DI INSORGENZA



SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA NIMESULIDE (2001-2007)

Classe sistemico-organica	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	Totale (%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3	164	118	72	357 (48,4)
Patologie gastrointestinali	6	76	40	26	148 (20,1)
Patologie epatobiliari	9	70	10	13	102 (13,8)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	15	18	20	55 (7,5)
Esami diagnostici	0	17	7	13	37 (5,0)
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	30	1	4	36 (4,9)
Patologie del sistema nervoso	2	11	13	8	34 (4,6)
Patologie renali e urinarie	5	17	6	6	34 (4,6)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2	15	5	10	32 (4,3)
Patologie vascolari	2	7	6	3	18 (2,4)
Disturbi del sistema immunitario	0	10	3	3	16 (2,2)
Patologie dell'occhio	0	1	4	6	11 (1,5)
Disturbi psichiatrici	0	2	3	5	10 (1,4)
Patologie cardiache	0	4	4	2	10 (1,4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0	4	4	9 (1,2)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0	4	2	1	7 (0,9)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	3	2	5 (0,7)
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	2	1	0	3 (0,4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	1	1	3 (0,4)
Infezioni e infestazioni	0	0	0	2	2 (0,3)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0	1	0	0	1 (0,1)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	0	0	1 (0,1)
TOTALE	19 (2,6%)	360 (48,8%)	211 (28,6%)	148 (20,1%)	738 (100)

avverse insorte a seguito di assunzione di nimesulide, di queste 360 (48,8%) si riferiscono a casi gravi, 19 dei quali (2,6%) fatali. Nel grafico a pagina 7 è riportato l'andamento delle segnalazioni per anno: si nota come dopo un picco registrato nel 2002, probabilmente per effetto del precedente segnale al riguardo, il numero sia delle segnalazioni totali sia di quelle epatiche è andato progressivamente diminuendo. Il maggior numero di casi riguarda le donne (438) mentre quelli relativi agli uomini sono 298; in due casi non è stato riportato il sesso nella scheda di segnalazione.

La tabella di pagina 7 riporta invece i decessi e le reazioni avverse associate all'uso di nimesulide secondo il tipo di patologia. I dati mostrano come i disturbi epatobiliari siano la terza causa più frequente di reazione avversa associata all'uso del farmaco.

Come si vede 102 segnalazioni riguardano una reazione epatobiliare, delle quali 9 casi sono stati fatali, ma solo in uno di questi il nesso di causalità è stato ritenuto "probabile"; in tutti gli altri decessi la presenza di condizioni concomitanti e/o di altri farmaci faceva considerare il nesso causale come "possibile".

Delle restanti segnalazioni epatobiliari 70 erano gravi, 10 non gravi e in 13 la gravità della reazione avversa non era riportata. Per quanto riguarda il tipo di epatopatia conseguente all'uso di nimesulide, le principali reazioni gravi segnalate sono state: epatite acuta (31 casi), epatite (15), epatite colestatica (12) ed epatite fulminante (6). L'attribuzione di un nesso causale "probabile" è più frequente per le segnalazioni gravi (23 probabili e 19 possibili). L'uso della nimesulide nella maggioranza dei casi è stato di breve durata (da 1 a 8 giorni), le esposizioni superiori al mese di terapia sono state molto limitate. In 20 casi gravi oltre alla nimesulide era in corso un trattamento con altri farmaci sospettati di aver causato la reazione, mentre in 29 segnalazioni era indicato l'uso concomitante di altri medicinali.

AZIONI INSUFFICIENTI

Il rischio di epatotossicità da nimesulide era stato già rivalutato dal CHMP nell'aprile 2002, con scarso effetto però delle precedenti azioni regolatorie. All'epoca il CHMP concludeva che il profilo beneficio/rischio del farmaco rimaneva positivo purché venissero modificate le raccomandazioni d'uso. A seguito della decisione della Commissione

CONSUMO DI NIMESULIDE IN ITALIA NELL'ANNO 2006

	SSN	Privato	Totale
DDD/1.000 abitanti die	7,2	10,5	17,7
DDD totali	154.971.320	225.338.190	380.309.510
Pezzi venduti	10.347.304	15.050.998	25.398.302

Fonte: elaborazione OsMed

europea del 2004 le informazioni del prodotto sono state modificate per controindicare l'uso della nimesulide nei pazienti con insufficienza epatica e per includere avvertenze sul rischio di epatiti, epatiti fulminanti (inclusi casi fatali), ittero e colestasi e per limitare la dose orale giornaliera a un massimo di 200 mg die.

Ciononostante le schede di segnalazione di sospette reazioni avverse rivelano situazioni nelle quali il farmaco è stato usato con scarsa aderenza alle modalità previste negli stampati aggiornati. Si può in buona sostanza ipotizzare una sorta di percezione di innocuità del farmaco avvalorata anche dal grande consumo che se ne fa, con spesa a carico del SSN ma ancor di più con spesa privata, come si vede nella tabella sopra. Rispetto agli altri antinfiammatori, le segnalazioni di reazioni avverse epatobiliari insorte tra il 2001 e maggio 2007 sono state il 13,8% per la nimesulide, il 2,8% per il diclofenac, l'1,4% per l'ibuprofene e il 4,6% per il ketoprofene. La nimesulide ha quindi un maggiore profilo di epatotossicità anche se si tratta di casi molto rari dovuti probabilmente a un'idiosincrasia al farmaco, vista l'insorgenza dopo trattamenti molto brevi.

COME COMPORTARSI

Ci sono varie alternative terapeutiche alla nimesulide, ma va considerato che, a fronte di un profilo di tollerabilità epatica migliore, altre molecole sono caratterizzate da problemi di sicurezza a carico di altri organi o apparati (per esempio gastrolesività, effetti cardiovascolari eccetera).

La scelta del farmaco va fatta rispetto alle caratteristiche del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, tenuto conto delle condizioni cliniche complessive e delle altre terapie in atto.

L'AIFA continua a monitorare la situazione e ribadisce l'importanza della segnalazione spontanea, invitando gli operatori sanitari a segnalare le sospette reazioni avverse al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 4 - luglio 2007

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, 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
Giancarlo Biasini, Anita Conforti, Carmela Macchiarulo, Ilaria Meneghelli, Ugo Moretti, Paolo Porcelli, Loriania Tartaglia

Grafica: Chiara Gatelli, Simona De Marco

Editore: Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

Stampa

GECA - Cesano Boscone (Milano)

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.

Registrazione al Tribunale di Milano n. 95 del 20/02/2007

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore 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, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.