

FARMACOVIGILANZA *news*

16/17

*E d i t o r i a l e*

Cari colleghi,

lo scopo di questo numero di Farmacovigilanza-*news* e dei numeri che seguiranno è quello di affrontare da molteplici punti di vista un argomento che viene poco trattato nelle Università e nei congressi medici: quello della patologia da farmaci.

Numerosissimi lavori, ormai, documentano che le reazioni avverse da farmaci sono causa di ricovero in una percentuale tra il 5 ed il 7% dei ricoveri, e che questa percentuale cresce con l'aumentare dell'età e (conseguentemente) con l'aumento del numero dei farmaci assunti.

In più, durante il ricovero in Ospedale il 3% dei pazienti è esposto ad un evento avverso da farmaci, con prolungamento dell'ospedalizzazione, sofferenze, invalidità e in alcuni casi anche decesso. Secondo una metanalisi del 1999 le reazioni avverse da farmaci sarebbero tra la 4° e la 6° causa di decesso negli USA.

Come mai così poca attenzione per una patologia così diffusa? Le cause sono molteplici: non viene insegnata nelle università, l'informazione dell'industria tende a sottovalutarla, e nonostante gli effetti sulla popolazione e sui costi, non è avvertita come problema di sanità pubblica. Inoltre, la patologia da farmaci è una diagnosi squisitamente clinica con scarsi esami diagnostici e di laboratorio disponibili. È però una parte importante del lavoro di diagnosi e cura del medico, che conoscendo i problemi legati alla sicurezza dei medicinali può valutare in maniera più appropriata il rapporto beneficio/rischio di un farmaco.

In questo numero:

3 Analisi delle segnalazioni  
di sospette reazioni avverse - Anno 2005

7 I segnali del 2005

- Paracetamolo e CID
- Atorvastatina e ginecomastia

- Bupivacaina e inefficacia del farmaco
- Levofloxacina e disfonia
- Telitromicina e disturbi visivi
- Claritromicina, altri macrolidi e ketolidi ed alterazioni del gusto e dell'olfatto
- Disturbi uditivi da azitromicina

Questo bollettino, che esce con una edizione rinnovata, si propone con le scarse forze a disposizione di porre l'accento su questa patologia così poco conosciuta; lo farà attraverso la diffusione di abstract di articoli, di presentazione di casi clinici, di analisi di segnali che vengono dall'esperienza vissuta del sistema italiano di farmacovigilanza o attraverso i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Questo primo numero è interamente dedicato all'analisi dei nuovi segnali che è stata effettuata per la prima volta sui dati del 2005 della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, con il contributo fondamentale dei Centri Regionali. Si tratta di un lavoro complesso in cui competenze farmacologiche, cliniche e statistiche devono coesistere e completarsi; verrà ripetuto in futuro due volte l'anno. Anche questo è un segno della maturazione del sistema di Farmacovigilanza italiano.

Il nostro ringraziamento va ai medici e farmacisti segnalatori che, con la loro competenza clinica ed il loro senso etico hanno individuato e segnalato le reazioni avverse da farmaci. Grazie al loro contributo, ed a quello dei responsabili locali della farmacovigilanza, è stato possibile costituire un archivio di oltre 40.000 segnalazioni che giornalmente confluisce nel database dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA), che è a disposizione di tutti i Responsabili locali della farmacovigilanza, e che in definitiva, permette una migliore valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci.



# Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse - Anno 2005

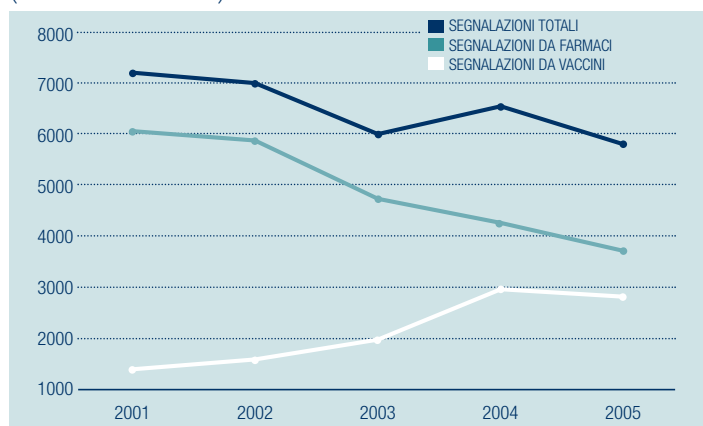
Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reactions – ADRs*), che riportano come anno d'insorgenza della reazione avversa il 2005, sono 5.770 e corrispondono a un tasso di segnalazione di 9,8 per 100.000 abitanti. Confrontando questo dato con quello degli anni precedenti si osserva una diminuzione del numero delle segnalazioni: rispetto al 2004, nel 2005 si registra un calo del 11% delle segnalazioni, mentre rispetto al 2001 (anno caratterizzato dal caso cerivastatina) il calo è pari al 19%.

Escludendo le segnalazioni di sospette reazioni da vaccino, si osserva che, dal 2001 al 2005, il calo delle segnalazioni relative ai farmaci è pari al 40% e il trend negativo si mantiene costante negli anni. Situazione opposta si registra per le segnalazioni da vaccini per i quali l'incremento è del 225%.

L'aumento del numero delle segnalazioni nel 2004 rispetto al 2003 è stato fortemente influenzato dai vaccini e in particolare dall'introduzione della nuova scheda di segnalazione unica per farmaci e vaccini, completa di guida alla compilazione e dall'unificazione del flusso. Queste novità hanno portato a una maggiore attenzione al problema delle reazioni avverse da vaccino, dimostrando come sia fondamentale stimolare in modo continuo e costante la segnalazione spontanea.

Come nel 2004 anche nel 2005 le segnalazioni da vaccino costituiscono circa il 30% di tutte le segnalazioni e la diminuzione delle segnalazioni si registra in entrambe le categorie, farmaci e vaccini. (Grafico 1).

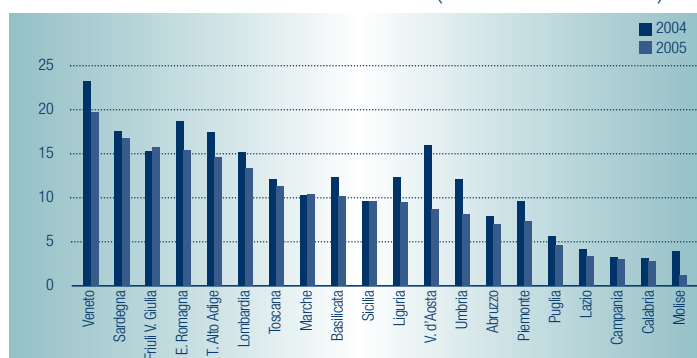
GRAFICO 1. ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI (PERIODO 2001-2005)



Il tasso di segnalazione per 100.000 abitanti rimane, per tutte le regioni, ancora al di sotto del gold standard di 30 segnalazioni/100.000 abitanti raccomandato dall'OMS. Il calo delle segnalazioni interessa quasi tutte le regioni ad eccezione della Sicilia,

Friuli Venezia Giulia e Marche che registrano un trend leggermente in aumento (Grafico 2).

GRAFICO 2. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DEL TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI (PERIODO 2004-2005)



Il trend negativo, iniziato nel 2002, si è accentuato dal 2003 dopo l'entrata in vigore del DL n. 95/2003, con il quale è venuto a mancare l'obbligo della segnalazione delle reazioni non gravi e attese e dopo l'unificazione del flusso e del modello della scheda di segnalazione per farmaci e vaccini, ma probabilmente è anche da collegare ad altri fattori come per esempio l'effetto della depenalizzazione all'obbligatorietà della segnalazione o la scarsa sensibilità degli operatori nei confronti del sistema della segnalazione spontanea in assenza di piani di formazione nazionali.

## Analisi per gravità

Per sospetta reazione avversa "grave" si intende una reazione avversa che provoca il decesso del paziente, provoca o prolunga la sua ospedalizzazione, provoca invalidità grave o permanente oppure mette il paziente in pericolo di vita. Sono considerate gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri hanno assunto farmaci sospetti in gravidanza.

Nel 2005, le segnalazioni di reazioni "non gravi" sono state 3678 (pari al 64% delle segnalazioni), le "gravi" 1743 (30%) e le "non definite" 349 (6%).

Dal 2003, anno in cui è entrato in vigore il DL 95/2003, si osserva che la percentuale delle ADRs gravi rimane pressoché costante con una lieve riduzione negli anni: dal 35% del 2003 al 32% nel 2004 e al 30% nel 2005. La situazione è opposta per quanto riguarda la percentuale di segnalazioni con ADRs non gravi per le quali invece si registra un trend in aumento: dal 26% del 2003 al 56% del 2004 e al 64% del 2005. L'aumento delle segnalazioni con ADRs non gravi è quindi da attribuire alla netta riduzione delle segnalazioni con gravità non definita che dal 39% del 2003 passano al 6% nel 2005 (Grafico 3).

GRAFICO 3. LIVELLO DI GRAVITÀ DELLE SEGNALAZIONI (FARMACI + VACCINI)



Escludendo dall'analisi le segnalazioni da vaccini la distribuzione delle segnalazioni per livello di gravità non cambia di molto, infatti si osserva solo un lieve aumento della percentuale delle segnalazioni con ADRs gravi e una lieve riduzione di quelle non gravi. Rimane inalterata la percentuale di segnalazioni con gravità non definita.

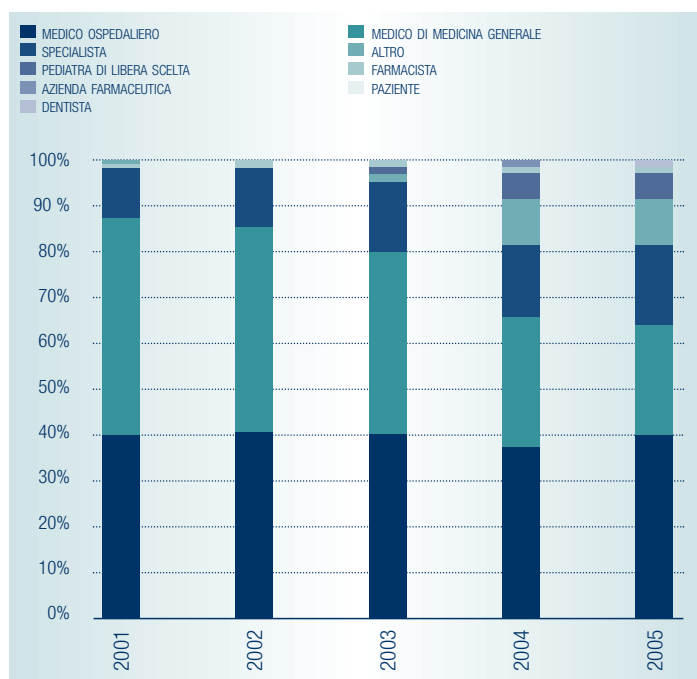
Analisi per esito

In relazione all'esito delle reazioni avverse, nel 2005 per il 57% dei casi si è avuta una risoluzione completa. Sono inoltre da evidenziare 88 ADRs con esito fatale (1,6% del totale), di cui 30 considerate dai segnalatori come decessi in cui il farmaco può avere contribuito, 15 dovute alla reazione avversa, 10 non dovuti al farmaco, 7 con cause sconosciute e 26 con nessuna altra informazione aggiuntiva. Altri 7 decessi sono stati comunicati in fase di follow-up. La valutazione della causalità è in via di definizione

Analisi per fonte

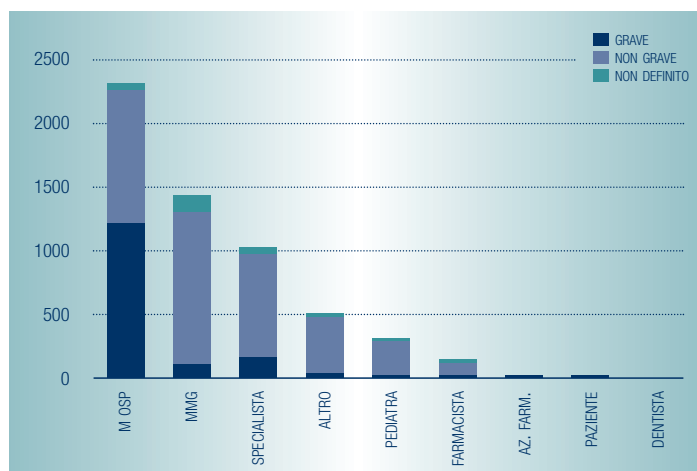
Nel 2005 il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici ospedalieri, seguiti dai medici di medicina generale e specialisti. Rispetto all'anno precedente, la percentuale delle segnalazioni dei medici ospedalieri è in leggero aumento, passando dal 37% al 40% del totale delle segnalazioni, al contrario di quella dei medici di medicina generale che è in diminuzione, poiché passa dal 29% al 25%. Si mantengono sugli stessi valori percentuali quelle di provenienza dallo specialista (16%), dal pediatra di libera scelta (5%), dal farmacista (2%) e da "altro" (10%), intendendo con questa voce i segnalatori che non si sono identificati con nessuna delle voci presenti nella scheda di segnalazione (medico generico, ospedaliero, specialista, pediatra, farmacista) quindi per esempio da medici vaccinatori dei distretti sanitari, medici militari, medici dei servizi di guardia medica, etc. Anche nel 2005 rimangono numericamente basse le segnalazioni provenienti da altre fonti quali farmacista, dentista, paziente ed aziende farmaceutiche (Grafico 4).

GRAFICO 4. SEGNALAZIONI PER FONTE



La maggior parte delle segnalazioni proveniente da fonte ospedaliera risulta grave, a differenza di quelle provenienti da altre fonti, in cui prevale la quota delle segnalazioni di ADRs non gravi (Grafico 5).

GRAFICO 5. SEGNALAZIONI PER FONTE E GRAVITÀ (ANNO 2005)



Analisi per sesso ed età

Nel 2005, così come negli anni precedenti, il maggior numero di segnalazioni sono state riscontrate in soggetti di sesso femminile (55%). In valore assoluto il più alto numero di segnalazioni si è concentrato nella fascia di età tra 41-60 (21%), mentre in valore percentuale la distribuzione delle segnalazioni per fascia di età è rimasta pressoché uguale a quella dell'anno precedente. La riduzione del numero delle segnalazioni si ripercuote su quasi tutte le fasce di età tranne che su quella 13-18 in cui si registra un aumento dell'8% (Tabella 1). In questa fascia di età il maggior numero di segnalazioni riporta come farmaci sospetti i vaccini e gli antibatterici per uso sistemico. Confrontando i dati del 2005 con quelli del 2001 si può osservare come aumenta di molto il numero delle segnalazioni nelle prime fasce di età e chiaramente questo dato è da attribuire al forte aumento delle segnalazioni da vac-



TABELLA 1. DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER FASCIA DI ETÀ

Fascia di età	N° di segnalazioni					% di segnalazioni sul totale di ogni anno					Variazione % 2004/05
	2001	2002	2003	2004	2005	2001	2002	2003	2004	2005	
fino a 1 anno	166	217	355	618	517	2%	3%	6%	10%	9%	-16%
da 1 a 4 anni	111	156	246	522	499	2%	2%	4%	8%	9%	-4%
da 5 a 12 anni	261	222	295	590	485	4%	3%	5%	9%	8%	-18%
da 13 a 18 anni	125	146	140	170	183	2%	2%	2%	3%	3%	8%
da 19 a 40 anni	1212	1216	995	887	784	17%	17%	17%	14%	14%	-12%
da 41 a 60 anni	1876	1824	1418	1416	1222	26%	26%	24%	22%	21%	-14%
da 61 a 70 anni	1450	1403	1089	963	849	20%	20%	18%	15%	15%	-12%
da 71 a 80 anni	1328	1315	1001	884	873	19%	19%	17%	14%	15%	-1%
maggiore di 80 anni	455	497	443	445	358	6%	7%	7%	7%	6%	-20%
	126	38	8			2%	1%	0%	0%	0%	
<b>Totale</b>	<b>7110</b>	<b>7034</b>	<b>5990</b>	<b>6495</b>	<b>5770</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	

cino per i quali l'incremento è del 225%. Per quanto riguarda la gravità, la percentuale più alta di segnalazioni con ADRs gravi rispetto al totale è negli anziani in cui le reazioni gravi superano il 50% a fronte di un valore medio per la popolazione in generale pari al 30%.

#### Analisi per tipologia di farmaci

Solo il 12% delle segnalazioni di reazioni avverse del 2005 ha riguardato principi attivi inclusi nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio. I farmaci maggiormente segnalati ad esclusione dei vaccini (che incidono per il 30% sul totale delle segnalazioni) sono stati gli antimicrobici (J = 46.3%), quelli del sistema nervoso (N =

9.3%), quelli del sistema muscolo scheletrico (M = 8.6%) e del sistema cardiovascolare (C = 8%).

Rispetto all'anno precedente e a fronte di un valore medio di riduzione delle segnalazioni pari a -11%, si osserva una elevata percentuale di riduzione soprattutto per i farmaci del sistema muscolo scheletrico (M) che si riducono del 31.6%, del cardiovascolare (C = -20.5%) e del sistema genito urinario ed ormoni sessuali (G = -20.4%). In aumento sono invece le segnalazioni per i farmaci del sistema respiratorio (R = +14.4%), di quelli appartenenti alla categoria ATC V (+10.6%) e degli antineoplastici e immunomodulatori (L = +14.4%). Nei grafici 6 e 7 sono riportati i primi 25 principi attivi,

GRAFICO 6. I 25 PRINCIPI ATTIVI CON IL MAGGIOR NUMERO DI SEGNALAZIONI (ANNO 2005)

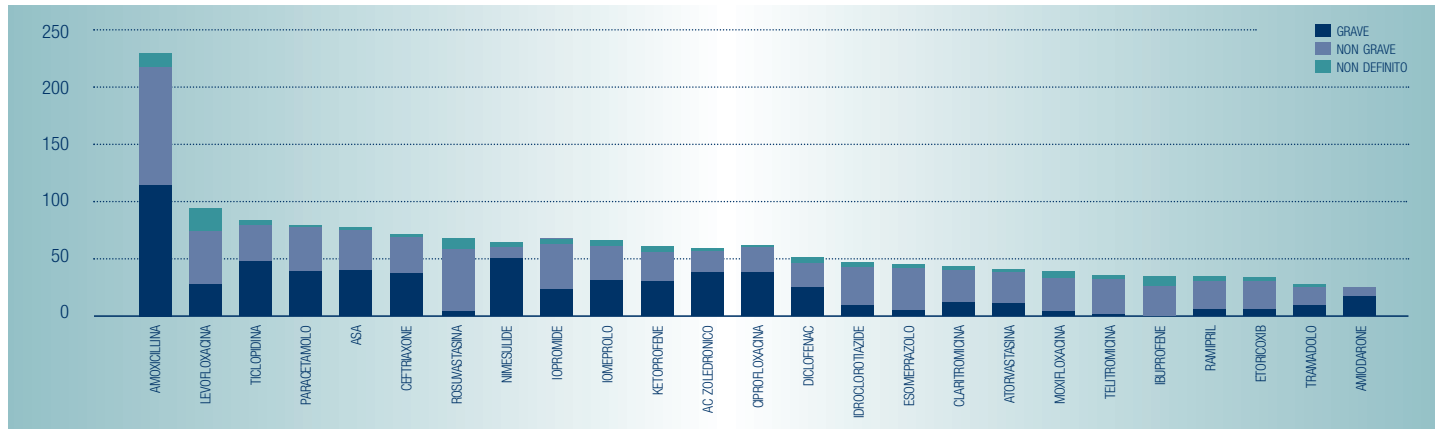
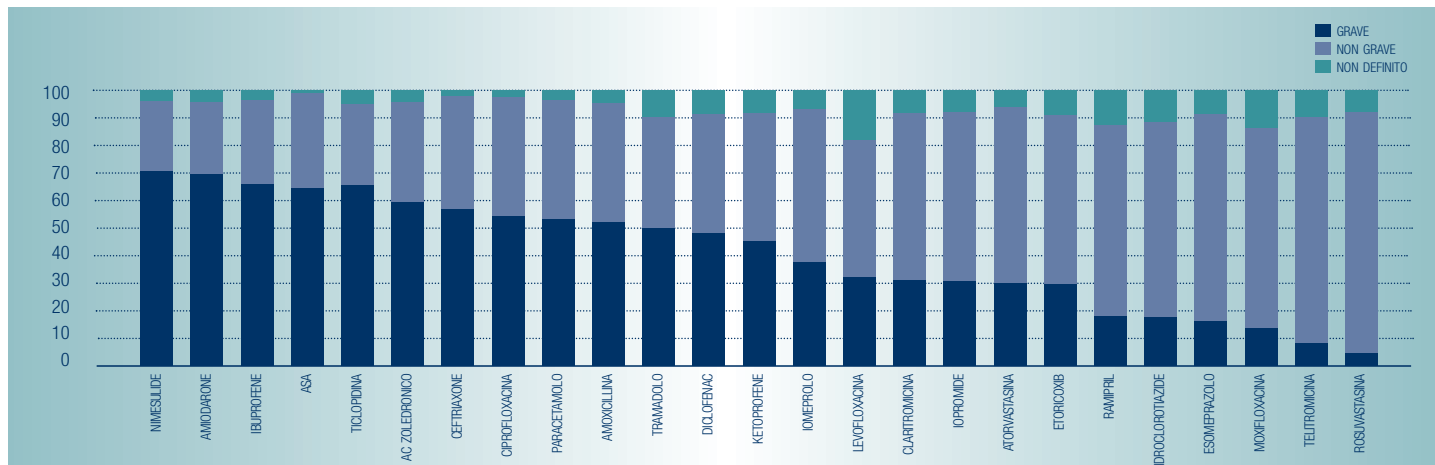


GRAFICO 7. GRAVITÀ DELLE SEGNALAZIONI DEI 25 PRINCIPI ATTIVI CON IL MAGGIOR NUMERO DI SEGNALAZIONI (ANNO 2005)



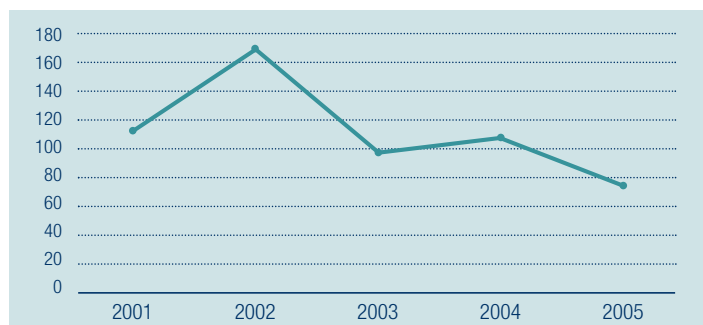
vaccini esclusi, con il più alto elevato numero di segnalazioni di ADRs insorte nel 2005. Per ogni principio attivo è indicata la proporzione di segnalazioni con ADRs gravi, non gravi e con gravità non definita. La nimesulide e l'amiodarone hanno la percentuale più elevata di ADRs gravi, più del 70%, a seguire vi sono ibuprofene (66%), ticlopidina (64%) e acido acetilsalicilico (64%).

#### Alcune considerazioni:

**Amoxicillina:** è il principio attivo con il più elevato numero di segnalazioni verificatesi nel corso dell'anno 2005; in questo calcolo sono state considerate anche le segnalazioni contenenti l'associazione amoxicillina con acido clavulanico. Il 50% delle reazioni avverse da amoxicillina è stata definita dai segnalatori come grave e il 68% di esse riguarda patologie della cute e del tessuto sottocutaneo.

**Nimesulide:** Nel 2002, in seguito alla problematica delle reazioni epatiche discussa a livello europeo si registra un picco delle segnalazioni, poi successivamente le segnalazioni seguono un trend in diminuzione, anche se si mantengono su valori numericamente elevati (Grafico 8).

GRAFICO 8. ANDAMENTO TEMPORALE DELLE SEGNALAZIONI DA NIMESULIDE



Da un punto di vista della gravità si osserva che la situazione è opposta, ovvero la percentuale di segnalazioni con ADRs gravi è costantemente in aumento, passando da una percentuale di ADRs gravi pari al 43% nel 2002 al 71% nel 2005 (Grafico 9).

GRAFICO 9. LIVELLO DI GRAVITÀ DELLE SEGNALAZIONI DA NIMESULIDE



La maggior parte delle reazioni avverse da nimesulide appartiene alla SOC delle patologie della cute (40%), gastrointestinali (14%) e epatobiliari (11%).

Le percentuali di ADRs gravi più elevate si registrano nelle patologie del sistema emolinfopoietico (81.5%), epatobiliari (75%) e renali ed urinarie (75%).

**Amiodarone:** le reazioni segnalate con maggiore frequenza appartengono alla SOC delle patologie respiratorie (43-17%), endocrine (40-16%), epatobiliari (32-13%), della cute (26-10%) e a quella degli esami diagnostici (24-10%). Pur essendo l'amiodarone un farmaco presente sul mercato da molti anni e il cui profilo di tollerabilità è ben noto, vale comunque la pena di sottolineare l'importanza di sottoporre il paziente agli opportuni controlli prima di iniziare la terapia e di monitorarlo durante il trattamento.

#### CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati contenuti nella RNF emerge che dal 2001 (anno caratterizzato dal caso cerivastatina) il numero delle segnalazioni è in progressivo calo. In Italia il fenomeno della "sottosegnalazione" delle reazioni avverse da farmaci è evidente ed il numero delle segnalazioni è decisamente inferiore rispetto a quanto si osserva in altri Paesi. Inoltre l'elevata variabilità dei tassi di segnalazione da una regione all'altra pone delle difficoltà di confronto tra dati provenienti da regioni diverse. L'impegno necessario ad ottenere un flusso di segnalazioni numericamente consistente e contemporaneamente di qualità, deve essere incoraggiato con una informazione costante ed aggiornata in modo che tutti coloro che operano, direttamente o indirettamente, nel settore sanitario italiano collaborino per far sì che il sistema nazionale di farmacovigilanza diventi sempre più efficace. Tutto ciò contribuirà ad un utilizzo più sicuro e responsabile dei farmaci e quindi a una maggiore tutela della salute pubblica.





## PARACETAMOLO E CID

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è un processo sistemico che causa sia trombosi che emorragia. La patogenesi della CID è principalmente determinata da una incontrollata ed eccessiva produzione di trombina, che porta ad una diffusa deposizione intravascolare di fibrina. La CID si manifesta nel corso di diverse condizioni cliniche, tra cui in particolare sepsi, traumi massivi, neoplasie diffuse e complicanze ostetriche<sup>1</sup>.

Anche i pazienti con malattie epatiche sono predisposti a sviluppare una CID correlabile ad una condizione di “ipercoagulabilità”<sup>2</sup>.

La CID è stata descritta in pazienti con epatite fulminante<sup>3-4</sup>; è tuttavia opportuno ricordare che i difetti di coagulazione nell'insufficienza epatica grave sono spesso difficili da distinguere da quelli della CID. Una forma subclinica di CID si verifica comunemente anche nella cirrosi epatica<sup>5</sup>.

Sebbene la CID sia stata evidenziata in pazienti con necrosi epatica moderata o severa da sovradosaggio di paracetamolo<sup>6-7</sup> e che alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti siano riportate nella scheda tecnica del farmaco anche a dosi terapeutiche, in letteratura non vi sono riscontri di una relazione diretta tra assunzione di paracetamolo e sviluppo di CID.

Nella RNF vi sono 3 segnalazioni di CID in corso di trattamento con paracetamolo.

Una segnalazione riguarda una donna di 68 anni, sottoposta ad intervento di splenectomia tre anni prima. La paziente, che aveva manifestato una pregressa condizione febbrile era poi andata incontro a shock, CID, insufficienza renale acuta ed insufficienza respiratoria con esito fatale.

Malgrado la segnalazione riporti il paracetamolo (assunto in dose unica) come farmaco sospetto, la correlazione tra il farmaco e coagulazione intravascolare disseminata non è chiaramente definibile in quanto sono presenti condizioni cliniche potenzialmente in grado di indurre CID.

Il secondo caso riguarda una donna di 71 anni che in seguito a una rottura tendinea ha assunto per 10 giorni ketoprofene, paracetamolo e paracetamolo + codeina. La paziente è deceduta a causa di uno shock da crisi emolitica autoimmune con CID.

Nel terzo caso, la CID si è sviluppata in un bambino di 19 mesi in seguito a sovradosaggio di paracetamolo, somministrato come antipiretico per 3 giorni per via rettale. Il quadro clinico era compatibile con epatite fulminante ed iniziale CID. La reazione avversa ha richiesto il ricovero del paziente e ne ha messo in pericolo la vita; a seguito della sospensione del farmaco e dell'adozione di una terapia specifica, la reazione era in netto miglioramento al momento della segnalazione.

## Bibliografia

- 1 UpToDate 2006.
- 2 Harrison. Principi di Medicina Interna. XVI Ed.: 785-787.
- 3 Langley PG, Forbes A, Hughes RD, Williams R. *Thrombin-antithrombin III complex in fulminant hepatic failure: evidence for disseminated intravascular coagulation and relationship to outcome.* Eur J Clin Invest 1990; 20: 627-31.
- 4 Pereira SP, Langley PG, Williams R. *The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure.* Semin Liver Dis 1996; 16: 403.
- 5 Violi F, Ferro D, Basili S, et al. *Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis.* Gastroenterology 1995; 109: 531.
- 6 Read RB, Tredger JM, Williams R. *Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose.* Hum Toxicol 1986; 5: 201-6.
- 7 Thornton JR, Losowsky MS. *Severe thrombocytopenia after paracetamol overdose.* Gut 1990; 31: 1159-60.
- 8 Micromedex, Volume 127.

## ATORVASTATINA E GINECOMASTIA

Nella RNF sono presenti 3 segnalazioni di ginecomastia da atorvastatina: in due pazienti (62 e 69 anni) la reazione avversa era insorta dopo circa 30 giorni dall'inizio della terapia, mentre nel terzo caso (65 anni) si era sviluppata a distanza di 9 mesi dall'aumento della dose da 10 a 20 mg die. In tutti i pazienti era stata eseguita un'ecografia mammaria con esito negativo; nei primi due casi la reazione era migliorata alla sospensione del farmaco, nel terzo caso la terapia non era stata interrotta, ma, secondo il medico segnalatore, la reazione aveva comunque evidenziato segni di miglioramento.

Per quanto riguarda le altre statine è pervenuta solo 1 segnalazione di ginecomastia in seguito a somministrazione di rosuvastatina. Nel caso specifico un uomo di 68 ha manifestato ginecomastia dopo un trattamento di 2 mesi con rosuvastatina al dosaggio di 20 mg/die. Il farmaco è stato sospeso e la reazione è migliorata.

La scheda tecnica di Atorvastatina non riporta la ginecomastia tra i possibili effetti indesiderati.

Nella letteratura scientifica disponibile non sono stati riportati a tutt'oggi dati sulla possibile correlazione tra atorvastatina e ginecomastia. La comparsa di questo evento avverso è invece stata descritta per simvastatina e pravastatina.

Il sistema australiano di farmacovigilanza (ADRAC)<sup>1</sup>, dal 1990 al 1995 ha ricevuto in totale 1142 segnalazioni di sospette reazioni avverse da simvastatina, tra cui 11 casi di ginecomastia. I pazienti coinvolti presentavano un'età compresa tra 52 e 80 anni (mediana: 68 anni) ed avevano assunto il farmaco per un periodo di 2-10 mesi (mediana: 5 mesi). In 5 casi la simvastatina era l'unico farmaco segnalato ed in altri 4 quello più forte-

mente implicato nell'insorgenza della reazione. Al momento della segnalazione, la ginecomastia si era risolta in 1 solo paziente, mentre negli altri casi è regredita più lentamente.

Un case report ha descritto la comparsa di ginecomastia in seguito all'assunzione di pravastatina<sup>2</sup>. La reazione si è sviluppata in un paziente di 46 anni in trattamento con allopurinolo da parecchi anni per iperuricemia e con pravastatina da 5 mesi per ipercolesterolemia. Sebbene la ginecomastia sia nota anche per l'allopurinolo, la correlazione temporale ha suggerito l'opportunità di sospendere solo il trattamento con pravastatina, a cui è seguita la risoluzione della reazione a distanza di alcuni mesi.

#### Bibliografia

1 Australian Adverse Drug Reaction Bulletin. *Simvastatin and adverse endocrine effects in men*. 1995; 14 (3).

2 La Presse Médicale. *Gynécomastie attribuable à la pravastatine*. 1999; 28 (15): 787.

### BUPIVACAINA E INEFFICACIA DEL FARMACO

Nella RNF sono registrate 69 segnalazioni di reazioni avverse associate a bupivacaina. Il 65% di queste segnalazioni (45) riguarda reazioni di inefficacia del farmaco, nello specifico le reazioni sono state descritte come nella tabella 2 di seguito riportata:

TABELLA 2. REAZIONI AVVERSE DI INEFFICACIA DA BUPIVACAINA

ADR	N° segnalazioni
Mancanza di efficacia	13
Risposta terapeutica diminuita	8
Mancata risposta terapeutica	5
Effetto analgesico ridotto	4
Assenza di effetto farmacologico	4
Effetto terapeutico inatteso di farmaco	3
Effetto terapeutico inatteso	3
Dispositivo inefficace	2
Farmaco inefficace	1
Dolore	1
Anestesia insufficiente	1
<b>Totale</b>	<b>45</b>

Nel "Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program" database, che raccoglie segnalazioni di reazioni avverse registrate in Canada dal 1965, sono presenti numerose segnalazioni aventi come farmaco sospetto la bupivacaina. La maggior parte delle segnalazioni sono relative a casi di mancata efficacia del farmaco e, come per le segnalazioni italiane, vi sono segnalazioni per diversi dosaggi di bupivacaina e per svariate vie di somministrazione (intratecale, subaracnoidea ed epidurale) (vedi [www.hc-sc.gc.ca/dhpm-mps/medeff/databasdon/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm-mps/medeff/databasdon/index_e.html) accesso effettuato il 14/05/2006). Recentemente anche il National Adverse Drug Event Monitoring Centre of South Africa ha registrato un numero consistente di segnalazioni di mancata efficacia con gli anestetici locali e in particolare con la bupivacaina.

[www.hc-sc.gc.ca/dhpm-mps/medeff/databasdon/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm-mps/medeff/databasdon/index_e.html)  
(accesso al 14/04/2006)

### LEVOFLOXACINA E DISFONIA

Nella RNF sono presenti 7 segnalazioni di disfonia da levofloxacina. Nonostante questa tipologia di reazione avversa non sia grave quasi tutte queste segnalazioni sono state classificate dai segnalatori come gravi: 5 ospedalizzazioni, 1 in pericolo di vita e 1 non grave.

Tale reazione avversa non è presente nella scheda tecnica delle specialità medicinali a base della levofloxacina. Nella letteratura scientifica disponibile non ci sono informazioni relative alla correlazione tra disfonia e levofloxacina. L'unica informazione aggiornata è stata reperita nella banca dati Micromedex vol. 128, secondo cui tale effetto collaterale potrebbe verificarsi in casi rari con l'utilizzo del farmaco. Sarebbe opportuno continuare a monitorare l'andamento della segnalazione di questa ADR in maniera da raccogliere più informazioni possibili circa la potenziale relazione causale.

### TELITROMICINA E DISTURBI VISIVI

Nella RNF sono registrate 622 segnalazioni di sospette ADRs da macrolidi e ketolidi. (Tabella 3)

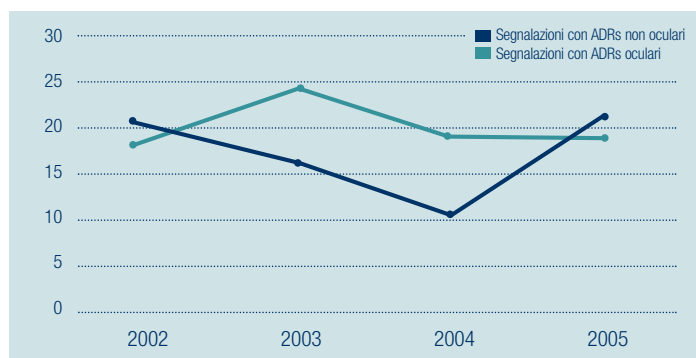
TABELLA 3. SEGNALAZIONI DI ADRs DA MACROLIDI E KETOLIDI

Principio Attivo (PA)	Totale Segnalazioni	Segnalazioni con ADR oculari	% Segnalazioni di ADR oculari/ Segnalazioni totali per PA
TELITROMICINA	163	76	47%
CLARITROMICINA	338	9	3%
AZITROMICINA	121	3	2%
<b>Totale</b>	<b>622</b>	<b>88</b>	<b>14%</b>

Prendendo in considerazione le segnalazioni totali per ogni singolo principio attivo si osserva che il 47% delle segnalazioni da telitromicina è relativo a ADRs oculari, il 3% per quelle da claritromicina e il 2% per quelle da azitromicina. Per gli altri macrolidi non sono state segnalate reazioni avverse di tipo oculare.

Vista l'elevata percentuale di segnalazioni di ADRs oculari da telitromicina rispetto al totale delle segnalazioni della molecola, si è proceduto ad analizzare in dettaglio quest'ultime. Le segnalazioni della telitromicina sono state quindi suddivise in due gruppi: quelle con ADRs oculari e quelle con altre tipologie di ADRs. L'andamento temporale di queste segnalazioni mostra come nel 2002 e nel 2005 le reazioni oculari rappresentino più del 50% del totale delle segnalazioni (Grafico 10).

GRAFICO 10. SEGNALAZIONI DI ADRs DA TELITROMICINA PERIODO 2001-2006





Il 5% (4) delle segnalazioni con ADRs oculari è stato classificato come grave (2 ospedalizzazioni, 1 invalidità e 1 in pericolo di vita), il 59% come non grave e per il 36% delle segnalazioni non è stato indicato il livello di gravità. Il maggior numero di ADRs oculari si è osservato nelle donne: il rapporto F/M è stato pari a 2,3 (53 femmine e 23 maschi). L'età media dei pazienti è risultata pari a 38 anni, con un range compreso tra 14 e 90 anni.

L'86% (69) delle ADRs oculari da telitromicina ha riguardato i disturbi visivi propriamente detti. In particolare, nel 43% dei casi sono stati descritti problemi di visione offuscata, nel 19% disturbi visivi non specificati, nel 14% disturbi dell'accomodazione, nel 10% diplopia, nel 7% miopia, nel 3% acuità visiva ridotta, nell'1% amaurosi fugace e nell'1% ipermetropia.

Di particolare interesse sono anche le ADRs quali edema palpebrale (3), ptosi palpebrale (3), blefarospasmo (1) e midriasi (1), non incluse nei disturbi visivi ma in altre patologie oculari e non riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):

La maggior parte delle ADRs segnalate si è verificata entro le 24 ore ed è insorta dopo la prima o la seconda dose risolvendosi in maniera completa. Solo in 2 casi la risoluzione è stata con postumi (tabella 4).

## CLARITROMICINA, ALTRI MACROLIDI E KETOLIDI E ALTERAZIONI DEL GUSTO E DELL'OLFATTO

Nella RNF sono registrate 19 segnalazioni di alterazioni del gusto e dell'olfatto con claritromicina, roxitromicina, azitromicina e telitromicina, corrispondenti ad un totale di 27 ADRs. Esaminando in dettaglio tali segnalazioni si osserva che 11 sono relative ad alterazioni del gusto (9 associate a claritromicina e 2 telitromicina), 1 ad alterazione dell'olfatto (associata a claritromicina) e 7 ad alterazione concomitante del gusto e dell'olfatto (5 associate a claritromicina, 1 ad azitromicina e 1 a roxitromicina) (tabella 5).

TABELLA 5. SEGNALAZIONI DI ALTERAZIONI DEL GUSTO E DELL'OLFATTO DA CLARITROMICINA, ALTRI MACROLIDI E KETOLIDI

	CLARITROMICINA	TELITROMICINA	AZITROMICINA	ROXITROMICINA	TOTALE
Alterazioni del gusto	9	2			11
Alterazioni dell'olfatto	1				1
Alterazioni del gusto e dell'olfatto	5		1	1	7
Totale segnalazioni	15	2	1	1	19

Due di questi casi sono stati classificati come gravi, 7 come non gravi e per 10 schede non è stato definito il livello di gravità. La maggior parte delle ADR sono insorte dopo la prima o la seconda dose e si sono risolte in maniera completa. In 2 casi la risoluzione è stata con postumi.

In 7 casi alla data della segnalazione è stato specificato che il

TABELLA 4. TEMPO DI INSORGENZA DELLE ADRS OCULARI DA TELITROMICINA

	N° segnalazioni	% Segnalazioni
Entro le 24 ore	50	66.7 %
Entro le 48 ore	11	14.7 %
Entro le 72 ore	6	8.0 %
Oltre le 72 ore	8	10.7 %
Totale	76	100 %

Nella maggior parte dei casi (83%), la somministrazione del farmaco è stata sospesa, nell'8% dei casi il farmaco è stato risomministrato e nel 3% dei casi i sintomi sono ricomparsi. Nell'RCP le reazioni oculari descritte riguardano soltanto i disturbi visivi, specificamente la visione offuscata, la difficoltà nella messa a fuoco e la diplopia. La frequenza d'insorgenza riportata nell'RCP è minore dell'1%. Dalle segnalazioni di sospette ADRs da telitromicina emerge:

- un numero elevato di reazioni oculari rispetto a quanto riportato nell'RCP;
- la percentuale di reazioni oculari della telitromicina rispetto agli altri macrolidi è nettamente maggiore;
- alcune ADRs segnalate non sono note per la telitromicina.

Sulla base di questi dati vale la pena prestare attenzione al rischio di reazioni oculari associate all'uso di telitromicina, soprattutto riguardo alla capacità di guidare veicoli e all'uso di macchinari.

paziente non era ancora guarito e in uno di questi sette casi in corso di follow-up è stato comunicato che a distanza di 5 mesi il paziente non era ancora guarito. Soltanto per 9 casi è stata riportata la guarigione completa. Nel 68% dei casi il farmaco è stato sospeso.

Claritromicina sembra essere associata a un maggior rischio di alterazione del gusto e/o dell'olfatto rispetto agli altri macrolidi. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della claritromicina sono previste le *alterazioni del senso dell'olfatto di solito in concomitanza con l'alterazione del gusto*; in quello della azitromicina sono previste raramente *alterazioni del gusto*; per roxitromicina sono indicati *disturbi del gusto e dell'olfatto*; e per telitro-

micina sono considerate comuni le *alterazioni del gusto*. Il sistema di farmacovigilanza olandese LAREB (disponibile on-line [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) riporta 60 segnalazioni di alterazioni del gusto e/o dell'olfatto parziale o totale. La claritromicina è il macrolide per la quale le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono segnalate con maggiore frequenza.

### Analisi della letteratura

Sebbene non siano considerati tra i principali effetti avversi dei macrolidi, le alterazioni del gusto e dell'olfatto sono ritenute reazioni attese per queste classi di farmaci. Le informazioni riportate in letteratura sono molto vaghe circa la natura e l'intensità di queste manifestazioni, soprattutto per quanto concerne l'alterazione dell'olfatto, per la quale non è stato possibile ottenere dati di frequenza. Normalmente i macrolidi non vengono elencati tra i farmaci in grado di produrre alterazioni olfattive<sup>2</sup>. Non sono stati individuati case report che descrivono casi di alterazione o perdita del gusto associati a trattamento con antibiotici macrolidi. Una review<sup>3</sup> cita un caso di anosmia, risolto con la sospensione del farmaco, associato a trattamento con claritromicina<sup>4</sup>.

### Claritromicina

Per claritromicina generiche alterazioni del gusto sono previste con una frequenza pari a circa il 3-8% dei pazienti trattati<sup>5-6</sup>. Allin e coll. (2001) hanno osservato alterazione del gusto come l'evento avverso più frequente (6.1-10.6%) in uno studio condotto in medicina generale per la valutazione di claritromicina 1 g/die somministrata una o due volte al giorno nel trattamento delle infezioni gravi del tratto respiratorio inferiore nell'adulto<sup>7</sup>.

### Azitromicina

In letteratura le informazioni relative all'incidenza di alterazioni del gusto associate al trattamento con azitromicina sono scarse e questo effetto avverso non è descritto nelle analisi sulla tollerabilità del farmaco<sup>8-9</sup>. Drehobl e coll. (2005) hanno valutato azitromicina, formulata in microsfele 2 g in dose singola (n=247), contro claritromicina a rilascio prolungato 1 g/die (n=252) per 7 giorni nel trattamento della polmonite acquisita in comunità. L'incidenza di alterazione del gusto è stata di 1.2% e 3.6%, rispettivamente<sup>10</sup>.

### Roxitromicina

In letteratura non sono disponibili dati di incidenza relativi ad alterazioni del gusto o dell'olfatto associate a trattamento con roxitromicina, registrate durante studi clinici o nell'esperienza post-marketing.

### Telitromicina

Nei trials clinici comparativi telitromicina è stata associata ad un'incidenza di disgeusia pari a 1.6%<sup>11</sup>. Uno studio condotto da Mathers Dunbar e coll. (2004) ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di telitromicina 800 mg/die contro claritromicina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni in pazienti adulti affetti da polmonite acquisita in comunità. L'incidenza di alterazioni del gusto per telitromicina è stata 3.6% contro 7.2% per claritromicina<sup>12</sup>.

I dati disponibili in letteratura, per quanto limitati, sembrano indicare la possibilità di alterazione del gusto associata a trattamento con antibiotici macrolidi.

I dati più consistenti riguardano la terapia con claritromicina, per la quale questo fenomeno sembra avere dimensioni più rilevanti. Queste osservazioni sono confermate dalle segnalazioni presenti nei database consultati. Non ci sono invece indicazioni su possibili alterazioni dell'olfatto.

I meccanismi di queste alterazioni non sono noti. Gli esiti delle reazioni avverse segnalate sembrano indicare una possibile persistenza, e talvolta addirittura una mancata risoluzione degli eventi. In molti casi l'esito è sconosciuto. Spesso i due disturbi sembrano essere associati e l'alterazione appare come una perdita completa di sensibilità olfattiva e gustativa.

La valutazione di questo tipo di evento da parte del medico risulta piuttosto difficile a causa della sintomatologia soggettiva. Per il paziente può essere arduo distinguere tra l'alterazione del gusto e quella dell'olfatto dal momento che i sistemi sensoriali di riferimento risultano essere fortemente integrati. Nonostante vari tentativi effettuati in diversi studi, la

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Zhanel GG, Duecek M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, Karlowsky JA. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61: 443-98
- <sup>2</sup> Nors JM, Biacabe B, Bonfils P. Troubles olfactifs 'origine médicamentouse: analyse et revue de la littérature. *Rev Méd Interne* 2000; 21: 972-7
- <sup>3</sup> Welge-Lussen A, Wolfensberger M. Reversible anosmia after amikacin therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1331-1333
- <sup>4</sup> Rote Liste. Aulendorf, Germany: Edition Cantor Verlag; 1999
- <sup>5</sup> Anzueto A, Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 1-17
- <sup>6</sup> Gotfried M, Notario G, Spiller J, Palmer R, Busman T. Comparative efficacy of once daily, 5-day short-course therapy with clarithromycin extended-release versus twice daily, 7-day therapy with clarithromycin immediate-release in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 245-54
- <sup>7</sup> Allin D, James J, Zachariah J, Carr W, Cullen S, Middleton A, Newson P, Lytle T, Coles S. Comparison of once-daily clarithromycin in the treat-

ment of adults with severe acute lower respiratory tract infections. *Clin Ther* 2001; 23: 1958-1968

<sup>8</sup> Laganry HD, Balfour JA. Azithromycin. A review of its use in pediatric infectious diseases. *Drugs* 1998; 56: 273-297

<sup>9</sup> Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: S71-S76

<sup>10</sup> Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230-2237

<sup>11</sup> Wellington K, Noble S. Telithromycin. *Drugs* 2004; 64: 1683-1694

<sup>12</sup> Mathers Dunbar L, Hassman J, Tellier G. Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Ther* 2004; 26: 48-62

<sup>13</sup> Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavour. *Exp Brain Res* 2005; 166: 345-357

<sup>14</sup> Doty RL, Haxel BR. Objective assessment of terbinafine-induced taste loss. *Laryngoscope* 2005; 115: 2035-2037



valutazione dell'intensità di questi disturbi e la capacità di discernere il contributo percettivo dei due sensi risultano complesse<sup>13-14</sup>.

Nonostante le difficoltà intrinseche di valutazione, le analisi dei dati disponibili sembrano indicare un rischio di alterazioni di gusto e olfatto associato a trattamento con claritromicina potenzialmente maggiore rispetto a quanto osservato con altri macrolidi. Questo dato riflette forse il maggiore impiego clinico di questo farmaco rispetto agli altri.

L'incertezza sull'intensità e sugli esiti potenziali di queste reazioni avverse è al momento l'aspetto di maggiore interesse. È necessario realizzare un follow-up dei casi disponibili per tentare una valutazione dell'intensità degli eventi descritti e della persistenza della reazione avversa in seguito alla sospensione del trattamento.

### DISTURBI UDITIVI DA AZITROMICINA

Nella RNF sono registrate 17 segnalazioni relative alle patologie dell'orecchio in seguito a somministrazione di macrolidi e ketolidi, nello specifico 7 a telitromicina, 6 ad azitromicina, 4 a claritromicina e 1 a roxitromicina. Di queste segnalazioni 5 sono relative a disturbi dell'udito e quasi tutte sono associate ad azitromicina (4 ad azitromicina e 1 a claritromicina) (Tabella 6).

Esaminando in dettaglio le segnalazioni con i disturbi dell'udito si osserva che tutte le segnalazioni relative ad azitromicina sono state classificate dai segnalatori come gravi (2 ospedalizzazioni e 2 invalidità) mentre quella associata a claritromicina è stata classificata come non grave. In 4 casi alla data della segnalazione il paziente non era ancora guarito e in un caso la risoluzione è avvenuta con postumi. In tutti i casi segnalati la via di somministrazione è stata quella orale e i dosaggi prescritti erano di 500 mg una o due volte al giorno. I disturbi uditivi si sono verificati il giorno stesso della prima somministrazione in 2 casi, dopo 3 giorni in 1 caso, dopo 11 giorni in un altro caso e dopo 20 giorni nel paziente trattato con claritromicina. La terapia è stata sospesa in due pazienti, e in un paziente il rechallenge è stato positivo.

In letteratura diversi articoli riportano i disturbi all'apparato uditivo in seguito a somministrazione di azitromicina.

Nel Riassunto delle Caratteristiche di azitromicina è riportato che i disturbi a carico dell'apparato uditivo sono stati osservati solo in corso di studi sperimentali condotti con dosaggi più elevati e per periodi più lunghi rispetto a quelli normalmente raccomandati e che nella maggior parte dei casi sono stati episodi reversibili.

Sulla base di questi dati si ritiene opportuno continuare a monitorare tali reazioni avverse in maniera da raccogliere più informazioni possibili circa la potenziale relazione causale.

TABELLA 6. DISTURBI UDITIVI DA MACROLIDI E KETOLIDI

	AZITROMICINA	CLARITROMICINA	ROXITROMICINA	TELITROMICINA	TOTALE
Ipoacusia	2				2
Perdita dell'udito	1				1
Tinnitus	1	1			2
Udito compromesso	1				1
Vertigine	1	3	1	7	12
Totale	6	4	1	7	18

# FARMACOVIGILANZA *news*



Questo numero è stato realizzato  
in collaborazione con i centri regionali  
della Campania, Emilia Romagna,  
Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto.

## FARMACOVIGILANZA *news*



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

**Direttore editoriale:** Nello Martini

**Redazione:** Mauro Venegoni, Pasqualino Rossi,  
Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti,  
Roberta Coppari, Linda Pierattini, Valeria Severi, Carmela  
Santuccio

**Editore:** Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia  
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187  
e-mail: [farmacovigilanzanews@intermedianews.it](mailto:farmacovigilanzanews@intermedianews.it)

# FARMACOVIGILANZA *news*

TAGLIANDO:

Gentile dottore, se desidera ricevere direttamente Farmacovigilanza-news al proprio indirizzo la preghiamo di compilare e inviare questo tagliando all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA al seguente indirizzo:

Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA  
Area Registrazione e Farmacovigilanza  
Ufficio di Farmacovigilanza  
Via Sierra Nevada, 60 - 00144 Roma

Nome e Cognome

Professione

Specializzazione

Indirizzo postale

CAP

Città

Indirizzo e-mail

Recapito telefonico