



Gruppo Interregionale  
di Farmacovigilanza

FEBBRAIO 1997

# FOCUS

## Notizie di Farmacovigilanza

Regione Veneto  
Assessorato alla Sanità

Provincia Autonoma  
di Trento

Ist. Farmacologia Università di Verona  
Servizio di Farmacologia Medica

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
Sezione Veneto

FOCUS è reperibile in INTERNET nel sito: <http://www.sfm.univr.it>

### LA SEGNALAZIONE SPONTANEA IN VENETO, TRENTO, LOMBARDIA E SICILIA: ANALOGIE E DIFFERENZE

Analogamente all'esperienza del Veneto e del Trentino, anche in altre regioni italiane, in particolare Lombardia e Sicilia, si sono costituiti negli ultimi anni gruppi di lavoro sulla farmacovigilanza, formati da figure professionali diverse (farmacisti, medici di base e ospedalieri, farmacologi) con l'obiettivo principale di stimolare la conoscenza e l'utilizzo da parte dei medici dei sistemi di segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci. Nonostante che la sottosegnalazione rimanga nel nostro Paese rilevante (nel 1993 siamo al quartultimo posto fra i Paesi europei come numero di segnalazioni/abitante), risulta evidente anche da queste esperienze che un attivo e capillare contatto con il medico è essenziale per aumentare il numero e la qualità delle segnalazioni e, in ultima analisi, l'efficacia del sistema. Nel 1995 sono state raccolte 491 schede in Lombardia, 279 in Sicilia e 805 nel Veneto e Trentino. Secondo fonti ministeriali il 42% delle segnalazioni italiane proviene da queste regioni. Il confronto dei farmaci con il maggior numero di segnalazioni rivela notevoli analogie nelle tre realtà. Fra i primi 14 farmaci ve ne sono nove presenti in tutte le liste, come è indicato nella Tabella 1. Il fatto che le classi di farmaci più rappresentate siano gli antibiotici e i FANS rispecchia quello che succede anche in altri Paesi ed è legato sicuramente anche al largo consumo di questi farmaci.

Per la Lombardia e per il Veneto-TN è stato rapportato il numero delle segnalazioni di ciascun farmaco al suo consumo ottenendo in questo modo una valutazione più reale del profilo di tollerabilità dei farmaci. Le Tabelle 2 e 3 riportano i farmaci con il numero più alto di segnalazioni in funzione del

**Tabella 1.** Posizione nelle tre liste regionali dei farmaci con il maggior numero di segnalazioni di ADR nel 1995.

	Lombardia	Veneto-TN	Sicilia
<i>Aspirina</i>	1	2	2
<i>Amoxicillina</i>	2	1	5
<i>Amox.+Ac. clav.</i>	5	3	1
<i>Nimesulide</i>	7	12	2
<i>Ketoprofene</i>	14	5	5
<i>Piroxicam</i>	9	6	10
<i>Ciprofloxacina</i>	11	4	10
<i>Cotrimossazolo</i>	6	14	13
<i>Rufloxacina</i>	11	14	13

consumo nel Veneto-TN e in Lombardia.

Come si può notare le analogie rimangono e i segnali d'allarme vengono posti in evidenza. In ambedue le regioni il brodimoprim e la rufloxacina sono associati ad un alto indice di segnalazioni.

Il primo farmaco è stato commercializzato in Italia nel 1993 e già nel primo anno erano pervenute nel Veneto-TN numerose segnalazioni di reazioni avverse (*Focus*, settembre 1994). Delle 63 segnalazioni oggi presenti nelle banche dati delle due regioni, il 17% sono classificate come gravi, in base alla Critical Term List dell'OMS. Di particolare gravità alcune reazioni cutanee, quali la sindrome di Steven-Johnson e di Lyell.

La rufloxacina è entrata in commercio nel 1992 e le segnalazioni hanno subito evidenziato un basso profilo di tollerabilità (*Focus*, gennaio 1995). Delle 43 segnalazioni pervenute finora nel Veneto-TN, circa la metà si riferisce a disturbi a carico SNC, dei

quali il più frequente è l'insonnia e alcuni sono gravi, come tre casi di convulsioni. Fra i disturbi gastrointestinali da segnalare due casi di epatite tossica itterica in Lombardia.

In assenza di un più deciso impegno degli organismi centrali nella farmacovigilanza in Italia, riteniamo

**Tabella 2.** Primi 10 farmaci, nel VENETO-TN nel 1995, in base al rapporto fra consumo e numero di segnalazioni di ADR.

	Consumo (pezzi/100 ab.)	N. segnalaz./ Consumo
<i>Brodimoprim</i>	0.23	57.71
<i>Rufloxacin</i>	0.58	15.61
<i>Lomefloxacin</i>	1.43	9.81
<i>Ac. acetilsalicil.*</i>	10.32	3.78
<i>Amoxicillina</i>	13.55	3.25
<i>Ciprofloxacina</i>	5.62	3.03
<i>Cotrimossazolo</i>	3.29	2.73
<i>Amox. + Ac. clav.</i>	6.59	2.73
<i>Azitromicina</i>	6.43	2.33
<i>Ketoprofene</i>	6.67	2.09

\*Dato riferito solo alle specialità in fascia A

che il confronto dei dati di segnalazione di più regioni, consenta sia di ampliare la popolazione sorvegliata (in questo caso circa 16 milioni di persone) sia di verificare i segnali di allarme provenienti da zone diverse.

**Tabella 3.** Primi 10 farmaci, in LOMBARDIA nel 1995, in base al rapporto fra consumo e numero di segnalazioni di ADR.

	Consumo (pezzi/100 ab.)	N. segnalaz./ Consumo
<i>Rufloxacin</i>	0.83	8.42
<i>Brodimoprim</i>	0.29	6.85
<i>Cotrimossazolo</i>	3.08	3.90
<i>Amox.+Ac. clav.</i>	7.60	1.71
<i>Ac. acetilsalicil *</i>	17.84	1.46
<i>Amoxicillina</i>	15.47	1.16
<i>Diclofenac</i>	14.82	1.15
<i>Lomefloxacin</i>	1.80	1.11
<i>Ciprofloxacina</i>	6.43	1.09
<i>Simvastatina</i>	8.43	0.83

\*Dato riferito solo alle specialità in fascia A

## FARMACI E REAZIONI CUTANEE GRAVI - II PARTE

(Continuiamo la panoramica sulle reazioni cutanee gravi da farmaci, tratta dal *New England Journal of Medicine* 1994 e iniziata nel precedente numero di *Focus*)

La **sindrome da ipersensibilità** si manifesta con eruzioni mucocutanee (rash iniziale di tipo morbilliforme che diviene indurito ed infiltrato con rigonfiamento del viso, dermatite esfoliativa e talvolta lesioni cutanee bollose o purpuree) e febbre, spesso associate a linfadenopatia, epatite ed eosinofilia, meno frequentemente a nefriti interstiziali o complicanze a cuore, polmoni, tiroide e cervello. In genere è necessario ricoverare il paziente e l'esito può essere fatale soprattutto in caso di gravi forme di epatite. Il trattamento farmacologico a base di cortisonici è ampiamente utilizzato, anche se mancano studi controllati a documentarne l'efficacia. La causa di questa reazione è probabilmente un difetto a livello del meccanismo di detossificazione, che pare essere costituzionale ed ereditario. I farmaci responsabili sono: anticonvulsivanti aromatici -fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina- (tra i quali è bene ricordare che sussiste una sensibilità crociata), sulfamidici, allopurinolo e sali d'oro.

Solo il 10% delle **vasculiti** cutanee acute (infiammazione e necrosi delle pareti, soprattutto dei piccoli vasi) sono indotte da farmaci. Si presentano con porpora palpabile papulare a livello delle estremità inferiori, meno frequentemente con vescicole emorragiche, orticaria, ulcere, noduli,

sindrome di Raynaud (gangrena simmetrica alle estremità) e necrosi delle dita. E' possibile inoltre il coinvolgimento di reni, fegato, tratto gastro-intestinale o sistema nervoso, che può risultare fatale. La diagnosi della vasculite da farmaci è molto difficile, quindi è importante prima di tutto escludere tutte le altre possibili cause.

La **malattia da siero**, descritta inizialmente come reazione al siero di cavallo, è dovuta probabilmente alla deposizione di immunocomplesso a livello dei piccoli vasi che comporta attivazione del complemento e richiamo di granulociti. Si presenta come eritema a livello delle mani e delle dita di mani e piedi, quindi evolve a eruzione morbilliforme talvolta con orticaria. Spesso è accompagnata da febbre, astenia, artralgia e artrite. In circa metà dei pazienti insorgono sintomi a carico dei visceri. Responsabili di questa reazione di ipersensibilità di III tipo sono: globuline e vaccini, penicilline, cefaclor, minociclina, propanololo e streptochinasi.

La **necrosi cutanea da anticoagulanti** è una conseguenza rara, ma devastante della terapia warfarinica dovuta alla formazione di trombi occlusivi nei vasi del tessuto cutaneo e sottocutaneo. Iniziali placche rosse e dolorose evolvono a necrosi soprattutto nelle aree ricche di tessuto adiposo (mammella, natica, anca). Sembra che il rischio di

comparsa di questa reazione aumenti in caso di un'elevata dose iniziale, obesità e sesso femminile. Anche l'eparina può causare trombosi e quindi necrosi della cute e di altri organi.

Le reazioni immediate di ipersensibilità vanno da un modesto prurito, all'orticaria fino all'anafilassi sistemica. A livello cutaneo si può verificare: prurito, flushing, eritema, orticaria e, in forme più severe, **angioedema**. In quest'ultimo caso si assiste a congestione delle mucose orali, nasali e oculari e gonfiore di labbra e lingua che può ostacolare la respirazione e la deglutizione. Edema anche a livello di laringe, epiglottide e tessuti limitrofi può provocare ostruzione delle vie respiratorie. I farmaci responsabili sono soprattutto penicilline, mezzi di contrasto ed anestetici, ma tale reazione è provocata anche da ACE inibitori, FANS, oppioidi e curari.

Nelle forme più gravi si deve intervenire subito con adrenalina, quindi si continua con antistaminici e/o cortisonici. Inoltre tutti i pazienti con gravi forme di angioedema dovrebbero essere ricoverati e monitorati per almeno 24 ore, poiché può verificarsi una ricaduta.

In conclusione è bene ribadire che data la rarità delle gravi reazioni cutanee da farmaci (e d'altra parte così serie da comportare il ritiro dal commercio del farmaco responsabile) la segnalazione spontanea di tali reazioni è l'unico metodo per identificare i farmaci ad alto rischio. Sarebbe comunque opportuno prescrivere farmaci per i quali è noto un rischio elevato solo nei casi assolutamente necessari. E infine si devono avvertire i pazienti colpiti da tali reazioni di non assumere il farmaco responsabile e altre molecole ad esso chimicamente correlate.

### TRAMADOLO: Un profilo di sicurezza da rivedere?

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale che agisce sia a livello del sistema oppiaceo, attraverso il legame con i recettori  $\mu$ , che a quello dei sistemi noradrenergico e serotoninergico, dove inibisce la ricaptazione delle due monoamine. La sua potenza analgesica è 8-10 volte inferiore a quella della morfina. Il principale vantaggio rispetto alla morfina risiede nella minore capacità di indurre depressione respiratoria a dosaggi analgesici, tuttavia la documentazione comparativa sulla sua efficacia e tollerabilità appare piuttosto limitata, tanto che il Drugs and Therapeutics Bulletin aveva presentato il farmaco con un giudizio molto cauto.

Il tramadolo è nato in Germania nel 1977 ed attualmente è in commercio in più di 70 paesi. In Italia è disponibile dal marzo 1995, dietro presentazione di ricetta medica non ripetibile e, inspiegabilmente, senza obbligo di prescrizione come stupefacente. Oggi è un farmaco molto utilizzato come si può dedurre dalla tabella sottostante:

*Consumi in Italia, nel periodo gennaio-luglio 96, del tramadolo e di altri analgesici indicati nei dolori acuti e cronici di media e grave intensità.*

Farmaco	N. Conf.
Tramadolo ( <i>Contramal</i> <sup>®</sup> , <i>Fortradol</i> <sup>®</sup> )	448.494
Morfina solfato ( <i>MS Contin</i> <sup>®</sup> )	192.744
Pentazocina ( <i>Talwin</i> <sup>®</sup> , <i>Pentafen</i> <sup>®</sup> , <i>Pentalgina</i> <sup>®</sup> )	75.782
Buprenorfina ( <i>Temgesic</i> <sup>®</sup> )	438.368
Paracetamolo-codeina ( <i>Co-efferalgan</i> <sup>®</sup> , <i>Lonarid</i> <sup>®</sup> )	1.352.103

Gli effetti indesiderati riportati sul foglietto illustrativo del tramadolo sono: sudorazione, vertigini, nausea, vomito, secchezza della mucosa orale, sonnolenza, obnubilamento, ipotensione.

Sul versante della sua sicurezza e del rischio di creare dipendenza sono tuttavia sorti nell'ultimo anno alcuni segnali d'allarme sia dagli USA che dall'Inghilterra, che hanno portato ad alcune modificazioni e precisazioni nel foglio illustrativo.

Dopo un anno dalla sua commercializzazione (primavera 1995) e a fronte di circa 5 milioni di utilizzatori, la FDA ha ricevuto 115 segnalazioni di casi di abuso, di sindromi di astinenza o sovradosaggio, la maggioranza in pazienti con una storia di dipendenza da oppiacei. Sono stati inoltre segnalati 83 casi di convulsioni generalmente in pazienti con fattori predisponenti quali epilessia, traumi o infezioni cerebrali, disordini metabolici e tossicodipendenza o in concomitanza di trattamenti farmacologici con antidepressivi triciclici, inibitori del reuptake di serotonina e anti-MAO. Sempre dagli USA sono stati segnalati 11 casi di reazioni anafilattoidi, alcuni dei quali dopo la prima dose e in pazienti allergici alla codeina. In seguito a queste segnalazioni la ditta produttrice negli USA ha inviato una lettera informativa ai medici.

In Inghilterra, dove il tramadolo è in commercio dal giugno 1994 ed è stato consumato da circa 200.000 pazienti, sono stati segnalati 28 sindromi di astinenza, 5 casi di dipendenza e 27 casi di convulsioni, la maggioranza di queste ultime occorse in pazienti che assumevano farmaci che abbassano la soglia convulsiva. In conseguenza di ciò il bollettino inglese di farmacovigilanza ha riportato le seguenti

avvertenze per minimizzare il rischio di dipendenza e di convulsioni (*Current Problems, October 1996*):

- ◆ Il trattamento con tramadolo deve essere limitato nel tempo
- ◆ Il tramadolo deve essere usato solo per dolore moderato e severo
- ◆ Il tramadolo deve essere usato con estrema cautela in pazienti con una storia di tossicodipendenza
- ◆ I pazienti con una storia di epilessia o suscettibili a convulsioni devono essere trattati con tramadolo solo se strettamente necessario
- ◆ Il tramadolo deve essere usato con cautela in pazienti che assumono farmaci che abbassano la soglia convulsiva in particolare gli inibitori del reuptake della serotonina e gli antidepressivi triciclici.

Alla regione Veneto sono pervenute 13 segnalazioni di reazioni avverse da tramadolo, 10 delle quali descrivono un quadro sintomatologico caratterizzato da *malessere, sudorazione, vomito* a volte intenso dopo la prima somministrazione del farmaco (orale tranne che in un caso). Tre segnalazioni hanno riferito reazioni gravi: una *emorragia digestiva* con melena dopo una somministrazione, un caso di *ginecomastia* in un uomo di 83 anni dopo un trattamento di un mese e un caso di *crisi epilettiche subentranti* che viene descritto in dettaglio nella sezione dei case-report. Dalle informazioni ricavabili dalle schede appare che in molti pazienti il tramadolo sia stato utilizzato in presenza di un dolore di non forte intensità.

Avere a disposizione farmaci che siano in grado di controllare il dolore medio o grave ma che non abbiano la tossicità e le limitazioni degli oppiacei è una necessità avvertita sia dal medico di base che ospedaliero. Purtroppo scindere la potenza analgesica da gravi effetti collaterali e dal rischio di dipendenza appare allo stato attuale molto difficile e

neanche il tramadolo ci sembra possa rispondere a questa, forse utopistica, esigenza. Questo non toglie che, utilizzato nelle giuste indicazioni e tenendo conto anche delle nuove conoscenze in termini di efficacia e di tollerabilità che si vanno accumulando questo farmaco possa entrare nel bagaglio terapeutico dell'aterapia del dolore

*P.S.: Ci sembra interessante conoscere le Vostre abitudini prescrittive ed esperienze con il tramadolo, pertanto troverete allegato a questo numero un breve questionario che Vi preghiamo di compilare e rispedire alla Redazione di Focus, al Servizio Farmaceutico della vostra ULSS o alla Farmacia Ospedaliera.*



## Case-Report

### *Crisi convulsiva da tramadolo*

*Segnalato dal Dr. Pietro Merola. Medicina Generale, Cittadella (Pd)*

La signora B.R. di 59 anni fu operata nel 1989 di lobectomia superiore al polmone sinistro per carcinoma polmonare. Quattro anni dopo con l'esordio di emiparesi destra furono diagnosticate metastasi cerebrali multiple e ossee. La paziente seguì ciclo di Rx terapia palliativa e dal giugno 1995 iniziò ad accusare crisi convulsive. Fu posta in terapia con fenobarbitale 100 mg/die, acido valproico 200 + 200 mg/die, betametasona 8 mg/die i.m. La terapia risultò efficace nel controllare le crisi convulsive e la paziente non ebbe più crisi fino all'ottobre 1996 quando a scopo antalgico fu consigliato tramadolo 50+50+50 mg /die per os. Subito dopo l'inizio della terapia con tramadolo, fui informato dai familiari che erano comparse crisi convulsive subentranti, cessate dopo la sospensione del farmaco.

## ALCUNE LINEE-GUIDA SULLA SEGNALAZIONE SPONTANEA



**NUOVI FARMACI:** Segnalare **tutte** le reazioni sospette (cioè qualsiasi evento indesiderato o inaspettato), anche quelle meno gravi, che siano apparentemente attribuibili al farmaco.



**FARMACI CONOSCIUTI:** Segnalare in particolare le reazioni sospette **gravi**, includendo quelle mortali, a rischio per la vita, disabilitanti o che provocano ospedalizzazione.

Le fonti di documentazione utilizzate per gli articoli di Focus sono rappresentate prioritariamente dai bollettini indipendenti aderenti all'International Society of Drug Bulletins.

Per informazioni, invio di case-report, corrispondenza e richiesta di materiale bibliografico scrivere a:

**Focus** c/o Istituto di Farmacologia, Policlinico B.go Roma, 37134 Verona - Tel. 045/8098611 - 8074244, Fax 045/581111 oppure ai Servizi Farmaceutici delle ULSS.