

# FOCUS

## farmacovigilanza



► GENNAIO 2014 ◀

## Gli effetti avversi dei farmaci antiepilettici

**Emilio Perucca**

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia e Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

**O**ltre mezzo milione di persone in Italia è affetto da epilessia e assume farmaci per ottenere o mantenere il controllo delle crisi. Un numero ancora superiore di persone assume gli stessi farmaci per altre indicazioni, alcune ufficialmente approvate (per esempio disturbo bipolare, emicrania, dolore neuropatico) e altre *off label*.

Poiché i farmaci antiepilettici hanno un basso indice terapeutico e possono indurre effetti avversi a carico di ogni organo e apparato, l'ampio uso ha significative implicazioni di sicurezza. Complessivamente, il 10-30% delle persone con epilessia sospende per intolleranza il farmaco inizialmente prescritto.<sup>1</sup> Tra i pazienti in trattamento cronico con farmaci antiepilettici, la prevalenza di effetti avversi varia tra il 10 e il 40% se la tollerabilità viene valutata attraverso segnalazioni spontanee o interviste non strutturate e tra il 60 e il 95% se gli effetti avversi sono valutati mediante *checklist*.<sup>2</sup> Nelle persone con epilessia farmaco-resistente, numerosi studi hanno dimostrato che gli effetti avversi sono il determinante primario di una bassa qualità di vita, con un impatto più importante rispetto alla frequenza delle crisi epilettiche.<sup>3</sup> Alla luce di queste considerazioni, risulta evidente l'importanza di riconoscere le manifestazioni di tossicità, i fattori di rischio e le misure più efficaci di prevenzione.

### Effetti avversi neurologici

Dal momento che i farmaci antiepilettici agiscono modulando l'attività dei neuroni cerebrali, non sorprende che la maggior parte dei loro effetti avversi sia a carico del sistema nervoso centrale. I più frequentemente osservati sono: sedazione, astenia, senso di vertigine, disturbi della coordinazione (atassia, disartria, diplopia), tremore, deficit cognitivi, alterazioni dell'umore, alterazioni del comportamento e disturbi sessuali (perdita della libido, impotenza).<sup>2</sup> Questi effetti sono

spesso dose dipendenti, tendono a comparire precocemente nel corso del trattamento, sono talvolta riducibili al minimo attraverso una graduale titolazione posologica e talvolta regrediscono spontaneamente con la continuazione della terapia. La loro frequenza varia in relazione al tipo di farmaco e alla dose (per esempio, la sedazione e gli effetti di tipo cognitivo sono più frequenti con barbiturici, benzodiazepine e topiramato), alle caratteristiche del paziente (per esempio, gli anziani sono più suscettibili agli effetti cognitivi e ai disturbi della coordinazione motoria, mentre i bambini sono più proni a sviluppare effetti di tipo comportamentale) e alla eventuale presenza di medicinali utilizzati in associazione (per esempio, la cosomministrazione di due o più antiepilettici ad azione sodio bloccante, quali carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina e lacosamide, comporta un maggiore rischio di effetti secondari a tale meccanismo d'azione, quali senso di vertigine e disturbi della coordinazione).<sup>4</sup>

Tra gli effetti a carico del sistema nervoso centrale va anche segnalata la possibilità di un aggravamento paradossale delle crisi epilettiche: questo può essere secondario a un carico farmacologico eccessivo oppure alla scelta di un farmaco inappropriato per il tipo specifico di epilessia. Per esempio, l'uso di carbamazepina e oxcarbazepina in pazienti affetti da epilessia mioclonica giovanile induce spesso un aggravamento delle crisi e può addirittura precipitare uno stato di male.<sup>5</sup>

### Effetti idiosincrasici

Gli antiepilettici, con particolare riferimento a lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, barbiturici e felbamato, sono tra i medicinali più frequentemente associati a reazioni cutanee.<sup>6</sup> Le manifestazioni possono variare da semplici esantemi morbilliformi a reazioni potenzialmente fatali quali la sindrome di Stevens-Johnson, l'epidermolisi tossica e la DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). In genere, queste reazioni compaiono entro pochi giorni o settimane dall'inizio della terapia e regrediscono con la sospensione del trattamento. La loro comparsa, soprattutto nel caso della lamotrigina, può essere minimizzata iniziando la terapia con basse dosi da incrementarsi con gradualità. A causa della significativa reattività crociata, in particolare tra gli antiepilettici a struttura aromatica, nei pazienti che abbiano presentato queste manifestazioni è preferibile utilizzare in alternativa farmaci a struttura chimica non correlata. La propensione a sviluppare reazioni cutanee è sotto controllo genetico: in particolare, il rischio di sindrome di Stevens-Johnson e di epidermolisi tossica indotte da carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina e, probabilmente, lamotrigina, è fortemente aumentato in soggetti di etnia cinese o del Sud-est asiatico positivi per l'allele *HLA-B\*1502*. In tali gruppi etnici è raccomandata la valutazione di questo genotipo

## Sommario

- 2 Quello che si sa sulla tosse da statine
- 5 Le ultime notizie dalle agenzie regolatorie
- 6 I rischi della fecondazione assistita
- 7 La follia di Paola dovuta a un farmaco

>> segue a pagina 8

# Trattamento con statine e insorgenza di tosse senza coinvolgimento polmonare

Un'analisi di *case series report* e delle segnalazioni di sospette reazioni avverse pervenute nei database AIFA, relativamente alla Regione Lombardia, e internazionali sui rapporti tra statine e tosse

## Tre casi di tosse in trattati con atorvastatina

Nell'ambito del progetto ViGer (Vigilanza in Geriatria) sono giunti alla nostra attenzione tre casi di tosse indotta dal trattamento farmacologico con atorvastatina.

In tutti i casi la sospensione del farmaco imputato ha determinato la remissione della sintomatologia e in un caso di *rechallenge* la tosse è ricomparsa portando all'interruzione definitiva del trattamento farmacologico.

Tutti i pazienti godevano di un buono stato di salute e la temporalità degli eventi ha condotto il medico segnalatore a imputare esclusivamente la statina nell'insorgenza della reazione avversa da farmaco manifestata.

Ecco in breve i tre casi.

**Caso 1.** Uomo di 54 anni che ha ricevuto atorvastatina (40 mg/die) per la prevenzione di eventi vascolari e ha manifestato tosse dopo cinque giorni di trattamento. La tosse persistente si è protratta per sette giorni durante la terapia ed è scomparsa solo quando la statina è stata interrotta. All'esame obiettivo, non è stata rilevata alcuna compromissione polmonare né c'erano problemi a livello delle vie aeree, e l'anamnesi del paziente non ha suggerito altre spiegazioni alternative. Dopo circa un mese l'atorvastatina è stata nuovamente somministrata con conseguente ricomparsa della tosse; anche in questo caso la sospensione della terapia ha portato alla remissione completa della reazione avversa da farmaco.

**Caso 2.** Donna ipercolesterolemica di 70 anni, trattata con 40 mg/die di atorvastatina; dopo due giorni dall'inizio della terapia ha manifestato tosse sec-

ca. In seguito al persistere della reazione avversa per altri tre giorni, il farmaco è stato definitivamente sospeso, con remissione definitiva della tosse. La paziente è stata successivamente trattata con fibrati, senza manifestare alcun disturbo di questo tipo. Anche in questo caso l'anamnesi della paziente non ha suggerito alcuna possibile spiegazione alternativa. È stata così ipotizzata una natura iatrogena dell'evento e l'atorvastatina è stata imputata come unico farmaco sospetto nell'insorgenza della reazione avversa da farmaco.

**Caso 3.** Uomo di 71 anni, in cui la tosse è comparsa dopo quattro giorni dall'inizio del trattamento con atorvastatina (10 mg/die) per ipercolesterolemia. Il paziente era in terapia anche con losartan più idroclorotiazide, notoriamente associato alla possibile insorgenza di tosse. La durata della terapia con il sartano non è stata specificata e il medico segnalatore ha comunque ritenuto opportuno imputare solo l'atorvastatina come farmaco sospetto, in quanto il paziente non aveva mai manifestato tosse precedentemente all'introduzione della statina. La statina è stata immediatamente sospesa, portando alla remissione definitiva della tosse. Anche in questo caso l'esame obiettivo e la storia clinica del paziente hanno suggerito una natura iatrogena dell'evento.

## L'analisi delle segnalazioni relative alla Regione Lombardia presenti nel database AIFA

Abbiamo consultato il database AIFA per il periodo da gennaio 2004 a luglio 2013, analizzando solo i casi relativi alla Regione Lombardia. Sono state trovate 5 segnalazioni che comprendono i tre casi sopra descritti e che correlano la tosse alle statine. In tutti questi report la statina è stata considerata l'unico farmaco sospetto (Tabella 1). Nella nostra analisi sono stati valutati come potenziali fattori confondenti le patologie polmonari importanti e i farmaci concomitanti noti per causare tosse e possibilmente implicati nell'insorgenza della reazione avversa.

Tabella 1 - Casi di tosse da statine nella Rete nazionale di farmacovigilanza relative alla Regione Lombardia (gennaio 2004-luglio 2013)

Statina	Casi di tosse
Atorvastatina	3
Simvastatina	1
Fluvastatina	1
Rosuvastatina	0
Pravastatina	0
Lovastatina	0

## L'analisi dei database internazionali

Abbiamo consultato le seguenti banche dati internazionali accessibili gratuitamente online e di riferimento per questo tipo di analisi per il periodo compreso dall'1 gennaio 2004 al 31 dicembre 2012: Adverse Event Reporting System-AERS dell'FDA (Stati Uniti); Database canadese di vigilanza sulle reazioni avverse da farmaco; Banca dati australiana di notifiche di eventi avversi DAEN.

Le sospette segnalazioni di "tosse" da statina sono state rilevate sulla base del codice MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).<sup>1</sup> Solamente per i report canadesi e australiani è stato possibile escludere i pazienti con patologie polmonari o con altri farmaci sospetti noti per causare tosse e possibilmente implicati nell'insorgenza della reazione avversa, quindi il dato totale potrebbe essere sovrastimato (Tabella 2).

La tabella evidenzia i casi di tosse iatrogena relativi alla somministrazione di atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina, mevastatina e pitavastatina. Nel periodo analizzato, pari a circa 9 anni, abbiamo rilevato la presenza di 977 segnalazioni spontanee di tosse associata con l'uso di statine.

Il più alto numero di segnalazioni di tosse iatrogena segnalato è associato alla rosuvastatina (425), seguita dall'atorvastatina (344) e dalla simvasta-

**Tabella 2 - Segnalazioni di tosse indotta da statine nei database internazionali**

Farmaco	Adverse Event Reporting System Database FDA (AERS)	Canada Vigilance ADR Database	Australian Database of Adverse Event Notifications (DAEN-TGA)
Rosuvastatina	399	26 (di cui 3 con problemi polmonari) = 23	3
Atorvastatina	315	24 (di cui 2 in terapia con ACE inibitori indicati come sospetti, 2 con problemi polmonari) = 20	11 (di cui 1 con problemi polmonari più uso di ACE inibitore indicato come sospetto, e 1 con ACE inibitore indicato come sospetto) = 9
Simvastatina	140	2	2
Pravastatina	35	0	4
Fluvastatina	34	0	0
Lovastatina	9	0	0
Cerivastatina	2	0	0
Pitavastatina	0	0	0
Mevastatina	0	0	0

tina (144), probabilmente a causa di un più alto tasso di prescrizione di questi farmaci; lovastatina (9 casi) e cerivastatina (2 casi) sono state associate al più basso numero di casi di tosse. Per mevastatina e pivasatina non sono invece state rilevate segnalazioni di questo tipo.

Anche se i dati pervenuti tra i diversi database non sono omogenei, in quanto probabilmente riflettono un diverso approccio prescrittivo e di segnalazione caratteristico di ogni paese, il gran numero di segnalazioni riscontrato, anche se possibilmente sovrastimato, indica comunque una relazione plausibile con il suddetto trattamento. Inoltre, il coinvolgimento delle diverse molecole appartenenti alle statine non esclude un possibile effetto di classe.

### Le ipotesi sull'insorgenza di tosse da statine

Le statine sono coinvolte nella produzione di prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e prostaglandine (PG) e nella *up regulation* dell'enzima ciclossigenasi-2 (COX-2). Birnbaum e colleghi hanno dimostrato che gli effetti cardioprotettivi dell'atorvastatina sono mediati dall'induzione della attività della PG sintetasi a seguito della *up regulation* della fosfolipasi A2 citosolica (cPLA<sub>2</sub>), della COX-2, della PGI<sub>2</sub> sintetasi e, in misura minore, della PGE<sub>2</sub> sintetasi.<sup>2</sup> Allo stesso modo, Degraeve et al. hanno documentato l'induzione della COX-2 e un aumento della produzione di PGI<sub>2</sub> in

cellule muscolari lisce aortiche umane a seguito della somministrazione di mevastatina e lovastatina.<sup>3</sup>

Prostanoidi quali PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>alfa e PGI<sub>2</sub> mediano una vasta gamma di effetti fisiologici attraverso cinque classi di recettori denominati DP, EP, FP, IP e TP. In particolare la PGE<sub>2</sub> inalatoria è in grado di indurre tosse a seguito di un importante aumento della sensibilità del riflesso della tosse stessa, attraverso il legame con specifiche molecole recettoriali.<sup>4,5</sup>

Un secondo meccanismo ipotizzato, probabilmente implicato in un potenziamento dell'azione mediata dalle prostaglandine, è correlato all'effetto di questi farmaci nella via di trasmissione dell'ossido nitrico (NO). L'attivazione di questa via media effetti protettivi contro i danni vascolari; è difatti noto il ruolo benefico delle statine nelle malattie vascolari aterosclerotiche. In particolare le statine stabilizzano l'RNA messaggero dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) che porta a una maggiore espressione dell'enzima e a un aumento della produzione di NO.<sup>6,7</sup> Inoltre, l'aumento dell'espressione dell'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS), accompagnata dalla stabilizzazione e dal potenziamento dell'attività della COX-2 mediata dalle statine promuove significativi effetti cardioprotettivi.<sup>8</sup> Recenti scoperte indicano che l'NO prodotto dalla NOS è un importante stimolatore nel normale circuito del riflesso del-

la tosse, determinando una crescente sensibilità di tale riflesso.

In definitiva, i possibili meccanismi mediante i quali le statine stimolano la tosse sono legati a un aumento dell'induzione dell'espressione della COX-2 e della NOS con un aumento della produzione di ossido nitrico e prostaglandine, che a loro volta aumentano la sensibilità del riflesso della tosse.<sup>9</sup>

### In pratica

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, specialmente con terapie a lungo termine; nonostante ciò, a oggi, la tosse senza coinvolgimento polmonare non è contemplata nella scheda tecnica delle statine.

I casi clinici da noi presentati e l'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse riscontrate nelle banche dati AIFA per la Regione Lombardia e internazionali suggeriscono un loro plausibile coinvolgimento nella comparsa di tosse iatrogena. Il meccanismo più probabile implicato in tale insorgenza potrebbe essere legato alla capacità di aumentare la produzione di prostaglandine e ossido nitrico, che a loro volta inducono un aumento della sensibilità del riflesso della tosse.

La consapevolezza di una tale correlazione può essere utile sia al medico, per effettuare una corretta diagnosi differenziale e stabilire con razionalità l'eventuale natura iatrogena della tosse, sia al paziente che, conscio del possibile effet-



to avverso, può riferire al medico l'eventuale insorgenza evitando di incorrere in inutili cascate prescrittive.

**Carla Carnovale<sup>1</sup>, Paolo Pellegrino<sup>1</sup>,  
Valentina Perrone<sup>1</sup>, Dionigi Salvati<sup>1</sup>,  
Marta Gentili<sup>1</sup>, Tatiana Brusadelli<sup>1</sup>,  
Stefania Antoniazzi<sup>2</sup>, Alessia Speziali<sup>3</sup>,  
Cecilia Borsadoli<sup>3</sup>, Emilio Clementi<sup>1</sup>,  
Sonia Radice<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unità di Farmacologia Clinica, CNR

Istituto di Neuroscienze, Dipartimento  
di Scienze biomediche e cliniche,  
Ospedale Universitario Luigi Sacco,  
Università di Milano

<sup>2</sup> IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale  
Maggiore Policlinico, Milano

<sup>3</sup> Servizio Farmaceutico, Azienda Sanitaria  
Locale di Mantova

#### Bibliografia

1. Drug Saf 2002;25:445-52. **CDI** ■□□

2. Cardiovasc Res 2005;65:345-55. **CDI** NS
3. J Biol Chem 2001;276:46849-55. **CDI** NS
4. Cough 2007;3:2. **CDI** NS
5. Ciba Found Symp 1980;78:333-50. **CDI** NS
6. J Cardiovasc Pharmacol 2003;1:474-80. **CDI** NS
7. Stroke 2000;31:2442-9. **CDI** NS
8. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:1960-8. **CDI** NS
9. Cough 2011;7:5. **CDI** □□□



## DALLA LETTERATURA

### Antiepilettici e *switching*

In base alla normativa vigente, i medicinali bioequivalenti lo sono nei confronti del medicinale *branded* di riferimento. Tuttavia, recentemente nel Regno Unito sono emersi dubbi sulla sicurezza d'uso nel passaggio da un farmaco antiepilettico *branded* al bioequivalente prodotto da diverse aziende farmaceutiche.

I farmaci indicati per il trattamento dell'epilessia sono numerosi e con caratteristiche diverse. In caso di *switch* terapeutico da un farmaco *branded* verso farmaci bioequivalenti i medici britannici hanno osservato e segnalato casi di fallimento terapeutico e altre reazioni avverse da farmaco. I motivi principali di perplessità sono stati soprattutto il ristretto indice terapeutico di alcuni antiepilettici e le conseguenze potenzialmente gravi in caso di fallimento terapeutico come l'aumento del rischio di convulsioni, così come le interazioni tra farmaci e la solubilità o la biodisponibilità relativamente bassa dei farmaci in questione.

La Commissione per i farmaci a uso umano (Commission on Human Medicines, CHM) del Regno Unito ha, quindi, condotto una rassegna sulle segnalazioni spontanee pervenute all'Agenzia regolatoria britannica per analizzare il potenziale di allarme derivante dallo *switching* verso bioequivalenti in pazienti precedentemente stabilizzati con un antiepilettico *branded*.<sup>1</sup>

A conclusione della rassegna, la CHM ha concluso che le reazioni avverse e i fallimenti terapeutici segnalati in caso di passaggio a un farmaco equivalente sono dovuti al caso, sebbene il ruolo dello *switching* non possa essere del tutto escluso in ogni singolo caso. Pertanto, per orientare i medici prescrittori circa la sostituibilità dei trattamenti farmacologici, la CHM ha suddivi-

so gli antiepilettici in tre categorie di rischio in base al loro indice terapeutico e ad alcune caratteristiche farmacocinetiche:

1. per fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e primidone si deve assicurare la continuità terapeutica senza passaggio a equivalenti;
2. per lamotrigina, valproato, perampanel\*, retigabina, rufinamide, clobazam, clonazepam, oxcarbazepina, eslicarbazepina\*, topiramato e zonisamide lo *switch* si deve basare soltanto su una valutazione clinica del paziente;
3. per levetiracetam, lacosamide, tiagabina, gabapentin, pregabalin, etosuccinimide e vigabatrin non è solitamente necessario assicurare la continuità terapeutica con un farmaco specifico, a meno che non vi siano ragioni legate al paziente.

Queste specifiche osservazioni sono state fatte esclusivamente per i farmaci usati come antiepilettici, non per gli stessi farmaci impiegati per altre indicazioni d'uso (per esempio nel dolore neuropatico).

\* Farmaci non in commercio in Italia.

1. Drug Saf Update 2013;7(4):A1. **CDI** □□□



### Neuropatia periferica da fluorochinoloni

Una revisione della banca dati FDA delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaco getta ulteriore luce sul problema della neuropatia periferica da fluorochinoloni. Già nel 2004 la scheda tecnica (RCP) dei fluorochinoloni sistemici (orali e iniettabili) era stata aggiornata, includendo la neuropatia periferica nella sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e 4.8 "Effetti indesiderati". L'FDA ha

continuato a ricevere molte segnalazioni di sospetta neuropatia da fluorochinoloni e ha perciò deciso di condurre un'analisi più approfondita sulla banca dati statunitense che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee (Adverse Event Reporting System database, FDA-AERS).<sup>1</sup>

La revisione condotta dall'FDA ha analizzato tutti i casi segnalati di neuropatia periferica potenzialmente associata a fluorochinoloni con un esito di disabilità, pervenuti tra il primo agosto 2012 e il primo gennaio 2013.

L'analisi, pur avendo rilevato una costante associazione tra l'esposizione ai farmaci considerati e l'evento disabilitante, non ha potuto evidenziare la frequenza dell'associazione, poiché basata soltanto sulle segnalazioni spontanee.

L'FDA ha concluso che le schede tecniche dei fluorochinoloni non descrivono adeguatamente la rapida insorgenza e le possibili sequele permanenti di questa reazione avversa. La neuropatia periferica può insorgere già dopo alcuni giorni dall'inizio del trattamento farmacologico e, per alcuni pazienti, i sintomi si protraggono nonostante la sospensione della terapia. Dall'analisi dei dati, è emerso anche che la neuropatia periferica non è correlata alla durata della terapia, né all'età dei pazienti, così come non è stato identificato nessun fattore di rischio.

I pazienti devono essere informati sulla serietà della neuropatia periferica in caso di prescrizione di fluorochinoloni e, in caso di comparsa di sintomi, dovrebbero contattare il proprio medico curante e interrompere immediatamente la terapia in atto. In questi casi sarebbe opportuno sostituire il farmaco con un altro antibiotico appropriato.

1. FDA - Drug Safety Communication, 08/15/2013.

## Metoclopramide ed effetti neurologici

### Che cosa succede

Una nota informativa importante congiunta di AIFA ed EMA è stata pubblicata il 22 gennaio 2014 per comunicare le indicazioni aggiornate e la posologia per ridurre al minimo il rischio di effetti indesiderati, in particolare neurologici, nei soggetti trattati con metoclopramide.

### Qual è il problema

Nel dicembre 2011 l'EMA, su richiesta dell'Agenzia del farmaco francese per problemi relativi all'efficacia e alla sicurezza correlati a tossicità neurologica e cardiovascolare, ha avviato un riesame a livello europeo del rapporto rischi-benefici della metoclopramide nelle varie fasce di età. Dal riesame è emerso che il rischio di effetti indesiderati di tipo neurologico (per esempio sintomi extrapiramidali acuti e discinesia tardiva irreversibile) è maggiore in caso di terapia ad alte dosi o di lunga durata. Il rischio, inoltre, è maggiore nei bambini che negli adulti.

In condizioni croniche, i rischi di reazioni avverse a livello neurologico superano i benefici. La metoclopramide, quindi, non deve essere usata nelle indicazioni croniche (per esempio gastroparesi, dispepsia, reflusso gastroesofageo).

Nei bambini, l'uso della metoclopramide deve essere limitato al trattamento di seconda linea di nausea e vomito post operatori accertati e alla prevenzione di nausea e vomito ritardati da chemioterapia.

In tutte le altre indicazioni, i rischi di reazioni avverse neurologiche superano i benefici. Inoltre occorre prestare particolare attenzione in relazione alle dosi e agli intervalli tra le dosi quando si somministra la metoclopramide ai bambini.

Infine, poiché sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cardiovascolari gravi associate alla metoclopramide, specie per via endovenosa, si deve prestare particolare attenzione alle popolazioni a rischio, tra cui gli anziani, i pazienti con disturbi della conduzione cardiaca (incluso il prolungamento dell'intervallo QT), i casi di squilibrio elettrolitico non compensato, di bradicardia e i pazienti che assumono altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT.

### Conclusioni

Sono state modificate le raccomandazioni e le limitazioni d'uso come riportato di seguito.

### Limitazioni della dose e della durata d'impiego

- La metoclopramide deve essere prescritta esclusivamente per l'uso a breve termine, rispettando le dosi e gli intervalli raccomandati tra le dosi, al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche e di altra tipologia.
- Le dosi per via endovenosa devono essere somministrate sotto forma di bolo lento (in un lasso di tempo di almeno 3 minuti), per minimizzare il rischio di reazioni avverse, incluse reazioni di tipo cardiovascolare.

A causa del rischio di reazioni avverse associate a dosi elevate, sono state ritirate le forme farmaceutiche ad alto dosaggio.

### Limitazioni alle indicazioni per l'uso

#### Pazienti adulti

- La metoclopramide è indicata per la prevenzione e il trattamento a breve termine di nausea e vomito, inclusi quelli associati a chemioterapia, radioterapia, interventi chirurgici ed emicrania.
- La dose massima nelle 24 ore è di 30 mg (o di 0,5 mg/kg di peso corporeo) per via orale, rettale, endovenosa o intramuscolare.
- La durata massima raccomandata del trattamento è di 5 giorni.

#### Pazienti da 1 a 18 anni

- L'uso della metoclopramide nella fascia d'età che va da 1 a 18 anni deve essere limitato esclusivamente alla terapia di seconda linea nelle seguenti indicazioni:
  - trattamento di nausea e vomito post operatori accertati (solo via endovenosa)
  - prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia (solo via orale ed endovenosa).
- La dose raccomandata è di 0,1-0,15 mg/kg di peso corporeo, da ripetere al massimo tre volte al giorno. La dose massima nelle 24 ore è di 0,5 mg/kg di peso corporeo.
- Le soluzioni orali devono essere somministrate usando la siringa orale graduata appropriata, per garantire la precisione della dose.

Pazienti pediatrici (0-1 anno)

- La metoclopramide è controindicata nei bambini di età inferiore a un anno e non deve essere usata in alcuna circostanza a causa del rischio di reazioni neurologiche e di metaemoglobinemia.

AIFA, gennaio 2014, [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)



## Contraccettivi d'emergenza e peso

### Che cosa succede

L'EMA ha avviato una rivalutazione dei contraccettivi di emergenza per valutare se nelle donne con aumento del peso e dell'indice di massa corporea ci sia una riduzione d'efficacia di questi farmaci nel prevenire una gravidanza non voluta successiva a un rapporto sessuale non protetto o con fallimento contraccettivo.

Nell'Unione Europea sono disponibili due tipi diversi di contraccettivi d'emergenza, quelli a base di levonorgestrel, che devono essere assunti entro 72 ore dal rapporto sessuale, e quelli a base di ulipristal acetato, che devono essere assunti entro 120 ore dal rapporto sessuale.

### Qual è il problema

Nel mese di novembre 2013 si è conclusa una procedura che ha riguardato Norlevo<sup>®</sup>, contraccettivo d'emergenza a base di levonorgestrel, nelle cui caratteristiche di prodotto è stata aggiunta l'informazione che negli studi clinici l'efficacia contraccettiva del farmaco è ridotta nelle donne che pesano 75 kg o più e che il levonorgestrel non è efficace nelle donne che pesano più di 80 kg.

Sulla base di questo l'Agenzia del farmaco svedese, ha chiesto l'avvio della rivalutazione di tutti i contraccettivi d'emergenza da parte dell'EMA, anche perché al momento non si hanno informazioni per l'ulipristal acetato, riguardo a questo aspetto.

### Conclusioni

L'Agenzia europea del farmaco valuterà se introdurre per tutti i contraccettivi d'emergenza l'indicazione di scarsa efficacia o di inefficacia nelle donne oltre i 75 kg di peso.

EMA, gennaio 2014, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)



# Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro FV Toscana

## Terapie della fertilità: quali rischi?

L'infertilità colpisce il 10-20% delle coppie nei paesi occidentali.<sup>1</sup> Un numero crescente di coppie fa ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (inseminazione intrauterina, induzione farmacologica dell'ovulazione, fecondazione o fertilizzazione in vitro con trasferimento dell'embrione e microiniezione intracitoplasmatica degli spermatozoi). A oggi il numero di bambini concepiti con la procreazione assistita rappresenta l'1-4% delle nascite nei paesi sviluppati.<sup>2</sup> Se da un lato è importante sottolineare la necessità di un monitoraggio della sicurezza di queste procedure, nella valutazione del rischio è opportuno anche considerare la complessità del contesto. In un numero precedente (*Focus* 2013;sett:4-5), sono stati riportati i risultati di due studi sul rischio di sviluppare disturbi psichiatrici e neoplasie nei bambini nati in seguito a procedure di fertilizzazione.<sup>3,4</sup> Una trattazione più ampia è oggetto di questa rubrica.

La maggior parte delle procedure di procreazione assistita prevede il trasferimento in utero di più embrioni, con conseguente aumento della frequenza di gestazioni multigemellari. A questo si associano maggiori rischi per la salute sia delle madri (per esempio parto cesareo) sia dei bambini (per esempio nascita pretermine, peso ridotto alla nascita, mortalità infantile, elevato rischio di malformazioni, disabilità). Un rischio della procreazione assistita, compresa la fertilizzazione in vitro, sembra essere il peso ridotto alla nascita. Ci sono evidenze che associano poi il peso ridotto alla nascita all'insorgenza di diabete di tipo 2, ipertensione e patologie cardiovascolari.<sup>5</sup> Inoltre, i dati della letteratura mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite nei bambini nati in seguito a procreazione assistita del 15-40% rispetto ai neonati concepiti spontaneamente.<sup>6,7</sup> I meccanismi che potrebbero essere responsabili di tali effetti sono molteplici e comprendono: il tipo di tecnica impiegata, gli effetti della stimolazione ovarica sulla qualità degli ovociti e sull'endometrio, gli effetti della coltura in vitro degli embrioni in una fase molto delicata dello sviluppo, la ricettività endometriale, la crioconservazione degli embrioni e l'infertilità dei genitori.<sup>6</sup>

Sempre relativamente alle tecniche impiegate, per esempio, una recente metanalisi su 46 studi ha mostrato un aumento del rischio di malformazioni nei bambini nati in seguito alla fecondazione in vitro o alla microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo rispetto ai neonati concepiti spontaneamente (rischio relativo 1,37, limiti di confidenza al 95% da 1,26 a 1,49).<sup>7</sup>

Inoltre la stimolazione ovarica (per esempio con clomifene, inibitori dell'aromatasi, gonadotropine) può alterare il profilo en-

docrinologico con un aumento del numero dei corpi lutei che influenzano l'impianto e l'inizio dello sviluppo fetale e placentare.<sup>6</sup> La selezione artificiale degli spermatozoi per la fecondazione può essere un fattore critico, soprattutto nel caso della microiniezione intracitoplasmatica degli spermatozoi, in cui un singolo spermatozoo viene introdotto nell'ovocita.

L'uso di diversi mezzi di coltura può modificare il fenotipo della progenie alterando parametri fisici e chimici come il peso alla nascita, la pressione sanguigna, la glicemia a digiuno, i livelli di gonadotropine puberali e dei fattori di crescita.<sup>8</sup> Inoltre, il terreno di coltura degli ovociti e degli embrioni può determinare delle alterazioni epigenetiche a livello della metilazione del DNA nelle regioni che controllano l'espressione genica, con un possibile aumento del rischio di sviluppare malattie da difetti dell'imprinting genomico (per esempio sindromi di Bechwith-Wiedemann, di Angelman, di Prader-Willi e di Silver-Russell).<sup>9</sup>

L'impianto embrionale può essere alterato dal numero di embrioni trasferiti e dall'aborto di uno o più degli embrioni.<sup>5</sup>

Anche l'infertilità può influenzare l'esito perinatale, compreso il rischio di anomalie congenite. Questo effetto potrebbe essere dovuto alle cause sottostanti l'infertilità (per esempio patologie delle cervice, anovulazione, sindrome dell'ovaio policistico, bassa qualità dello sperma).<sup>5</sup> Pertanto è difficile distinguere gli effetti derivanti dall'infertilità da quelli legati all'impiego delle tecniche di procreazione assistita sulla sicurezza dei bambini e delle madri. In ogni caso, la possibilità che sussistano cause alternative, spesso procedurali, a quelle farmacologiche all'insorgenza di eventi avversi rende particolarmente complessa sia la segnalazione spontanea del singolo caso sia la valutazione dei dati aggregati provenienti dalla segnalazione spontanea stessa. Da queste considerazioni emerge la necessità di nuovi studi al fine di comprendere i meccanismi che stanno per esempio alla base delle anomalie congenite nei bambini concepiti attraverso procreazione assistita. Inoltre, per la valutazione della sicurezza d'impiego di queste tecniche e lo sviluppo di opportune strategie di prevenzione potrebbe essere utile istituire dei registri nazionali su tipo di procedura impiegata, caratteristiche dei genitori, anomalie congenite dei feti, esiti della gravidanza.

**Stefania Mantarro e Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro FV Toscana

### Bibliografia

- Hum Reprod 1999;14:1250-4. **CDI** NS
- Fertil Steril 2011;95:2209-22. **CDI** □□□
- Fertil Steril 2013;100:150-61. **CDI** □□□
- Brit Med J 2013;347:f3978. **CDI** □□□
- Fertil Steril 2013;99:303-10. **CDI** □□□
- Fertil Steril 2013;99:327-32. **CDI** □□□
- Fertil Steril 2012;97:1331-7. **CDI** □□□
- Fertil Steril. 2013;100:844-53. **CDI** ■□□
- Fertil Steril 2013;99:642-51. **CDI** □□□



# L'inaspettata follia di Paola

Per motivi di privacy i case report sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Paola è una signora di 63 anni con problemi di stitichezza cronica. Nel corso degli anni i diversi lassativi non l'hanno aiutata a risolvere il disturbo, al punto che il medico decide di prescriverle una terapia con prucalopride (2 mg/die), un farmaco entrato recentemente in commercio per la cura della stitichezza. Il giorno stesso la donna incomincia la terapia ma, a distanza di poche ore dall'assunzione della prima compressa di prucalopride, inizia a manifestare disturbi di tipo psichico quali allucinazioni e disorientamento seguiti da prostrazione, perdita dell'equilibrio e di memoria.

Tali reazioni si manifestano con entità clinica rilevante al punto da arrivare a mettere in pericolo la vita della paziente, la quale esprime intenzioni suicidarie.

Nonostante la tempestiva interruzione della terapia farmacologica, i sintomi, in particolare la difficoltà di deambulazione dovuta alla perdita di equilibrio, si protraggono per qualche giorno, diminuendo di intensità con il passare del tempo, fino ad arrivare alla completa guarigione.

Paola non ha mai sofferto di disturbi simili, e non ha nessuna condizione concomitante o predisponente all'insorgenza della reazione avversa, inoltre la sua storia medica non suggerisce nessuna predisposizione a patologie neurologiche.

Uno degli elementi a supporto della diagnosi di patologia iatrogena, oltre al fatto che il quadro clinico non evidenzia una potenziale spiegazione alternativa, è il *dechallenge* positivo: i sintomi in seguito all'interruzione della terapia non sono ricomparsi.

## Varie ipotesi patogenetiche

La prucalopride è entrata in commercio in Europa nel 2009 come procinetico efficace nella cura della stitichezza severa, ma non è stata approvata dalla FDA per l'utilizzo negli Stati Uniti. Il farmaco è indicato per la stitichezza in quanto, agendo da agonista sul recettore serotoninergico 5HT<sub>4</sub>, favorisce i movimenti peristaltici dell'intestino. L'utilizzo della prucalopride è riservato alle donne, dato che la sicurezza e l'efficacia di utilizzo da parte degli uomini non è stata ancora stabilita in studi clinici controllati.

Trattandosi di un farmaco di recente commercializzazione, la letteratura internazionale è carente di articoli riguardanti eventi avversi non noti. Il caso di Paola rappresenta la prima segnalazione di sospetta reazione avversa psichiatrica relativa all'assunzione di prucalopride presente nelle Rete nazionale di farmacovigilanza. La scheda tecnica del farmaco non riporta tra gli effetti indesiderati tale tipo di reazione, mentre sono note reazioni avverse a carico del sistema nervoso quali cefalea, capogiri e più raramente tremori.

Il meccanismo patogenetico con cui la prucalopride è in grado di causare effetti psichici non è stato mai descritto tuttavia, trattandosi di un agonista serotoninergico, è plausibile il diretto coinvolgimento di questo trasmettitore nella comparsa dei sintomi psicotici. L'implicazione della serotonina nell'insorgenza degli eventi avversi psicotici è supportata dal fatto che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina possono causare disturbi simili. Analogamente alla prucalopride, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina aumentano il tono centrale serotoninergico e sono stati riportati casi di pazienti che hanno manifestato disforia e intenzioni suicidarie.<sup>1,2</sup>

E' da considerare inoltre un possibile coinvolgimento della dopamina: numerosi studi farmacologici hanno evidenziato la presenza di interazioni tra il sistema dopaminergico e quello serotoninergico. Nello specifico, la serotonina favorisce il rilascio di dopamina attraverso i recettori collocati nel proencefalo. L'attivazione dei recettori 5HT<sub>4</sub> ha come effetto un aumento dei livelli di dopamina nella substantia nigra, condizione notoriamente associata all'insorgenza di fenomeni psicotici.<sup>3</sup>

Un altro possibile meccanismo, che potrebbe aver contribuito a causare disturbi psichiatrici nella paziente, è una variazione delle concentrazioni di GABA, causata direttamente dalla prucalopride.<sup>4</sup> Infatti anche le alterazioni del sistema GABAergico sembrano giocare un ruolo nelle psicosi; è stato rilevato che i pazienti schizofrenici possiedono un ridotto numero di neuroni GABAergici a livello delle regioni limbiche e nella corteccia prefrontale.<sup>5</sup>

Alla luce di quanto detto, benché l'eziologia della reazione avversa di Paola non sia nota, i meccanismi possibili e plausibili sono molteplici.

**Tatiana Brusadelli, Carla Carnovale, Paolo Pellegrino, Valentina Perrone, Marta Gentili, Dionigi Salvati e Sonia Radice**

UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano

### Bibliografia

1. Am J Psychiatry 2006;163:813-21. CDI ■■■□
2. N Engl J Med 1991;324:420. CDI NS
3. Biol Psychiatry 2013;74:122-9. CDI ■■■□
4. Front Integr Neurosci 2013;19:7-25. CDI □□□
5. Brain Res Bull 2001;55:579-84. CDI NS

**WWW.FARMACOVIGILANZA.EU**

**il sito dove trovare  
quello che si cerca  
nel campo  
della farmacovigilanza**



&gt;&gt; segue da pagina 1

prima di iniziare il trattamento con uno di questi farmaci.<sup>7</sup> Effetti idiosincrasici potenzialmente fatali possono interessare altri organi e tessuti. Sono esempi l'anemia aplastica indotta da felbamato, l'epatossicità indotta da valproato o felbamato e la pancreatite da valproato. Per alcuni di questi effetti si conoscono importanti fattori di rischio: per esempio, l'epatossicità da valproato è più frequente nei soggetti in età pediatrica (soprattutto sotto i due anni di età) e in presenza di alcuni difetti metabolici congeniti o di una terapia concomitante con antiepilettici ad azione inducente.<sup>6</sup>

### Effetti cronici

Alcuni effetti avversi della terapia antiepilettica possono insorgere in modo insidioso e manifestarsi solo dopo mesi o anni di terapia.<sup>2</sup> Esempi sono l'irsutismo e l'iperplasia gengivale da fenitoina, la sindrome spalla-mano e la malattia di Dupuytren da barbiturici, l'aumento ponderale indotto da valproato, gabapentin, pregabalin, perampanel e vigabatrin, il calo ponderale indotto da topiramato, zonisamide e felbamato, e le alterazioni metaboliche mediate da induzione enzimatica (ipovitaminosi D, alterazioni ormonali, modificazioni del quadro lipidico) in pazienti trattati cronicamente con carbamazepina, fenitoina e barbiturici.<sup>2,8</sup> Alcuni effetti cronici gravi hanno condotto a una drastica riduzione della prescrizione di alcuni antiepilettici. E' questo il caso dei difetti irreversibili del campo visivo indotti da vigabatrin<sup>2</sup> e delle pigmentazioni abnormi di cute, labbra, unghie e retina indotte da retigabina.<sup>9</sup>

### Effetti sul prodotto del concepimento

Il rischio di malformazioni congenite in nati da madri trattate con farmaci antiepilettici è di circa il 2-6%, rispetto all'1-2% nella popolazione generale. Il rischio varia in rapporto al tipo di farmaco, alla dose e al numero di farmaci assunti (rischio maggiore con la politerapia rispetto alla monoterapia).<sup>10</sup> Il farmaco associato a maggior rischio è il valproato: in uno studio recente, la frequenza di malformazioni in nati esposti a valproato durante la gestazione è risultata pari a 5,6% per dosi materne <700 mg/die, 10,4% per dosi fra 700 e 1.500 mg/die e 24,2% per dosi ≥1.500 mg/die.<sup>11</sup> L'esposizione prenatale a dosi elevate di valproato comporta inoltre un aumento del rischio di deficit cognitivi postnatali.<sup>12</sup> La strategia ottimale per ridurre al minimo questi effetti avversi consiste nel razionalizzare la terapia prima della gravidanza. Modificazioni drastiche del trattamento durante la

gravidanza non sono indicate e possono comportare gravi rischi sia per la madre sia per il feto.<sup>10</sup>

### In pratica

L'elenco degli effetti avversi discussi nelle sezioni precedenti non è esaustivo e informazioni più dettagliate sono disponibili consultando le revisioni della letteratura<sup>2,6,10</sup> o la scheda tecnica dei singoli farmaci. L'obiettivo della terapia antiepilettica è di ottenere il controllo completo delle crisi in assenza di effetti avversi che influenzino negativamente la qualità della vita. Attualmente sono in commercio più di 25 farmaci per il trattamento delle epilessie, molti dei quali hanno efficacia simile, ma si differenziano per profilo di tollerabilità.<sup>13</sup> La terapia ottimale consiste nell'adattare la scelta del farmaco e la relativa posologia alle caratteristiche del singolo paziente. La valutazione attenta della risposta clinica a intervalli regolari, il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci ove appropriato e l'impiego di strumenti standardizzati per l'identificazione di effetti avversi sono i presidi essenziali per riconoscere precocemente l'insorgenza di tossicità.

### Bibliografia

1. *Epilepsia* 2008;49:s29-s34. **CDI** ■■■□
2. *Lancet Neurol* 2012;11:792-802. **CDI** ■■■□
3. *Epilepsia* 2010; 51:797-804. **CDI** ■■■□
4. *CNS Drugs* 2011;25:907-12. **CDI** NS
5. *Epilepsia* 2004;45:1282-6. **CDI** NS
6. *Epilepsia* 2007;48:1223-44. **CDI** NS
7. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:757-65. **CDI** ■■■□
8. *Epilepsia* 2013;54:11-27. **CDI** ■■■□
9. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24527/SPC/Trobal/>
10. *Lancet Neurol* 2012;11:803-13. **CDI** □□□
11. *Lancet Neurol* 2011;10:609-17. **CDI** ■■■□
12. *JAMA* 2013;309:1730-1. **CDI** ■■■□
13. *Lancet Neurol* 2011;10:446-56. **CDI** ■■■□

*FOCUS farmacovigilanza* indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI** □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI** ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI** ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI** ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- CDI** NS non specificati

**Focus Farmacovigilanza** Anno XX - n. 80, gennaio 2014  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo  
**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri  
**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**  
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto  
**Centri che aderiscono all'iniziativa:**  
Centro FV Campania, Centro FV Sardegna, Centro FV Toscana

**Comitato di redazione**  
**coordinatore:** L. Magro<sup>4</sup>  
C. Biagi<sup>1</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>, U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>,  
AL. Rivolta<sup>2</sup>, G. Roberto<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, S. Scotto<sup>2</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Veneto,  
<sup>4</sup> Università di Firenze, <sup>5</sup> Università di Pisa, <sup>6</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano  
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it  
**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)  
**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)  
**Grafica:** Giovanna Smiriglia  
**Redazione**  
c/o Unità operativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi",  
p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)  
sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.