



# *FarmaNews n. 1*

OTTOBRE – DICEMBRE 2018

A cura di

Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo

## **Centro Regionale Farmacovigilanza**

*Regione Abruzzo*



## **FARMACOVIGILANZA**

- **NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA):** CEFEPIME- CHINOLONICI E FLUOROCHINOLONICI- IDARUBICINA CLORIDRATO- IDROCLOROTIAZIDE- SILDENAFIL
- **APPROFONDIMENTI CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA (CRFV):** CEFEPIME, LA RETE NAZIONALE ED EUDRAVIGILANCE- I DATI DI SEGNALAZIONE DELLA ASL DI TERAMO
- **SELEZIONE DALLA LETTERATURA:** TRIPLICE TERAPIA PER LA BPCO E RISCHIO DI POLMONITE-

**26.11.2018 CEFEPIME (CEPIM<sup>®</sup>, CEPIMEX<sup>®</sup>, MAXIPIME<sup>®</sup>): RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE GRAVI, IN PARTICOLARE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CHE HANNO RICEVUTO DOSI DIFFERENTI DA QUELLE CONSIGLIATE.**

Cefepime, antibiotico per uso parenterale dotato di ampio spettro appartenente alla famiglia delle cefalosporine, con azione battericida che si esplica inibendo la sintesi della parete cellulare, è indicato “negli adulti per il trattamento delle infezioni moderate e gravi determinate da batteri sensibili, fra cui le infezioni dell'apparato respiratorio e le infezioni (complicate e non complicate) del tratto urinario inferiore e superiore, le infezioni della cute e dei tessuti molli, le infezioni intra-addominali, comprese le peritoniti e le infezioni biliari, le setticemie/batteriemie compresi gli episodi febbrili in pazienti immunocompromessi.”

La Nota informativa concordata dai titolari di AIC con l'Agencia Italiana del Farmaco evidenzia che:

- ✓ dosi inappropriate di Cefepime possono causare eventi avversi neurologici gravi in pazienti con insufficienza renale;
- ✓ la maggior parte dei casi di neurotossicità si è verificata in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle consigliate, in particolare nei pazienti anziani. Tuttavia, sono stati segnalati casi verificatisi in pazienti con funzionalità renale normale e che ricevevano dosi superiori a quelle raccomandate;
- ✓ in generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento e/o dopo emodialisi. Tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale;
- ✓ in pazienti con disfunzione renale (clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min) è necessario un aggiustamento del dosaggio;
- ✓ in caso di uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici come aminoglicosidi e potenti diuretici è necessario controllare attentamente la funzione renale;
- ✓ in caso di disturbi neurologici o di peggioramento degli stessi, si può sospettare un sovradosaggio di cefepime; la diagnosi può essere confermata dalle concentrazioni plasmatiche di cefepime.

Cefepime viene eliminato quasi esclusivamente per via renale, soprattutto per filtrazione glomerulare. È importante utilizzare le dosi raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e modificare il dosaggio, anche durante il trattamento, in base alla funzionalità renale, appena la clearance della creatinina dei pazienti raggiunge (scende a) i 50 mL/min o meno, per compensare la minore eliminazione renale. Questo è ancora più importante per i pazienti anziani con insufficienza renale. La dose iniziale raccomandata di cefepime nei pazienti con disfunzione renale lieve deve essere la stessa dei pazienti con funzione renale normale ma il dosaggio deve essere ridotto quando la clearance della creatinina dei pazienti è  $\leq 50$  mL/min. La dose di mantenimento raccomandata di cefepime nei pazienti adulti con insufficienza renale è riportata nella tabella seguente (Tabella 2 – tratta da Riassunto Caratteristiche del Prodotto - RCP).

**Tabella 2 - RCP: Dose di mantenimento in adulti con insufficienza renale\***

Creatinine clearance (mL/min)	Dose di mantenimento consigliata			
>50	(Dose normale, nessun aggiustamento)			
	2 g ogni 8h	2 g ogni 12h	1 g ogni 12h	500 mg ogni 12h
30 - 50	2 g ogni 12h	2 g ogni 24h	1 g ogni 24h	500mg ogni 24h
11 - 29	2 g ogni 24h	1 g ogni 24h	500mg ogni 24h	500mg ogni 24h
$\leq 10$	1 g ogni 24h	500mg ogni 24h	250mg ogni 24h	250mg ogni 24h

\* Il modello farmacocinetico indica che è necessario un dosaggio ridotto per questi pazienti.

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, circa il 68% della quantità totale di Cefepime presente nell'organismo all'inizio della dialisi è eliminato nell'arco di 3 ore. Per questi pazienti, il modello farmacocinetico indica che è necessaria una riduzione del dosaggio. I pazienti che ricevono Cefepime e che allo stesso tempo siano sottoposti ad emodialisi devono ricevere il dosaggio seguente: una dose di carico da 1 g il primo giorno di terapia e, successivamente, 500 mg di Cefepime al giorno per tutte le infezioni, fatta eccezione per la neutropenia febbrile, che richiede 1 g al giorno. Nei giorni di dialisi il Cefepime deve essere somministrato immediatamente dopo di essa. Quando possibile, il Cefepime deve essere somministrato alla stessa ora ogni giorno.

Dato che l'escrezione urinaria è la via prevalente di eliminazione del Cefepime, si consiglia di aggiustarne il dosaggio nei pazienti pediatrici con funzione renale compromessa. Come raccomandato nella tabella 2 – RCP (sopra riportata), devono essere usati gli stessi incrementi degli intervalli tra i dosaggi e/o una riduzione di questi ultimi.

Nella dialisi peritoneale continua, Cefepime può essere somministrato alle dosi normalmente consigliate per i pazienti con normale funzione renale (ovvero 500 mg, 1 g o 2 g, in base alla gravità dell'infezione) ma con un intervallo di 48 ore tra una dose e la successiva.

Durante la sorveglianza post marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi gravi: encefalopatia reversibile (disturbi della coscienza che hanno incluso confusione, allucinazioni, stupore, e coma), miocloni, convulsioni (incluso stato epilettico non convulsivo) e/o insufficienza renale (vedere par. 4.8 RCP).

La maggior parte dei casi è stata riportata in pazienti con disfunzione renale (clearance della creatinina  $\leq 50$  ml/min) che hanno ricevuto dosi al di sopra di quelle consigliate, in particolare in pazienti anziani. Sono stati segnalati casi anche in pazienti con funzionalità renale normale che ricevevano dosi diverse da quelle raccomandate. In generale, i sintomi di neurotossicità sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento e/o dopo emodialisi; tuttavia alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Fonte: <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-sui-medicinali-base-di-cefepime-26112018>

## CEFEPIME, LA RETE NAZIONALE ED EUDRAVIGILANCE- I DATI DI SEGNALAZIONE DELLA REGIONE ABRUZZO

Nella banca-dati nazionale, per la regione Abruzzo, è presente per Cefepime un'unica segnalazione effettuata da un medico e relativa a un paziente adulto con eritema ed edema del labbro.

In totale, dal 1995 a oggi, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) contiene 100 segnalazioni di cui 54 gravi.

In 53 casi è coinvolto il paziente anziano, in 43 casi un adulto, in 2 casi è un adolescente; è anche presente una segnalazione riguardante 1 bambino e una in cui è coinvolto un neonato.

Nelle tabelle che seguono, relativamente ai 100 casi presenti in RNF, sono riportati i MedDRA PT delle reazioni segnalate e il nesso di causalità per fascia d'età.

I MedDRA PT in rosso non sono riportati nella scheda tecnica dei prodotti a base di Cefepime.

MedDRA PT	Frequenza di segnalazione
Trombocitopenia, Anemia, <b>Coagulopatia</b> , Emolisi, Leucopenia, <b>Granulocitopenia</b> <sup>1</sup> , <b>Arresto cardiaco</b> , <b>Arresto cardio-respiratorio</b> , <b>Edema delle labbra</b> , <b>Gastrite emorragica</b> , <b>Ematemesi</b> , <b>Iperpiressia</b> , <b>Piressia</b> , <b>Astenia</b> , <b>Malessere</b> , <b>Edema periferico</b> , <b>Farmaco inefficace</b> , <b>Epatite acuta</b> , Bilirubina ematica aumentata, <b>Crisi convulsiva</b> <sup>2</sup> , <b>Movimenti tonico-clonici</b> <sup>2</sup> , <b>Epilessia del lobo temporale</b> <sup>3</sup> , <b>Tremore</b> , <b>Encefalopatia tossica</b> <sup>4</sup> , <b>Sincope</b> , Stato di coscienza alterato, <b>Afasia</b> , Parestesia, Clono, Mioclono, Disorientamento, <b>Danno renale</b> , <b>Insufficienza renale</b> , <b>Lesione traumatica renale acuta</b> , <b>Broncospasmo</b> , Polmonite, Edema della laringe, <b>Senso di soffocamento</b> , Angioedema, <b>Porpora</b> , <b>Porpora di Henoch-Schonlein</b> , <b>Eruzione cutanea morbilliforme</b> , <b>Eritema nodoso</b>	1
<b>Agranulocitosi</b> , Neutropenia, Edema, Stato epilettico, Encefalopatia, Stupore, <b>Sopore</b> , <b>Stato confusionale</b> , <b>Esantema eritematoso</b> , <b>Prurito generalizzato</b> , <b>Ipotensione</b>	2
Dispnea, Prurito	3
Eritema	4
<b>Shock anafilattico</b> , <b>Eruzione cutanea</b>	8
Orticaria	6

<sup>1</sup> è riportata l'agranulocitosi; <sup>2</sup> riportate "convulsioni" e "mioclono" come sintomi di sovradosaggio; <sup>3</sup> riportato "stato epilettico" per la maggior parte dei casi nei pazienti con disfunzione renale; <sup>4</sup> è riportata l'encefalopatia.

**Tutti i sistemi nazionali di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaci prevedono una valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa. Tale valutazione è, infatti, fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea poiché consente una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia e per questo motivo è importante che il segnalatore raccolga tutte le informazioni possibili sul caso.**

Per la determinazione del nesso di causalità i Centri Regionali di Farmacovigilanza applicano l'algoritmo di Naranjo, una scala di probabilità che consiste in una serie di 10 domande. Sulla base delle risposte ad ogni singola domanda (Sì, No, Non so/Non applicabile) si ottiene un punteggio. Il punteggio totale (somma dei singoli punteggi) assegna una categoria di probabilità (>=9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, <1 dubbia).

J01DE01- CEFEPIME			Algoritmo di Naranjo
Fascia età	Nesso di causalità	Numero casi	1- La reazione è presente nel RCP del farmaco?
adolescente	non disponibile	2	2- Esiste una possibile correlazione temporale tra l'insorgenza della reazione e la somministrazione del farmaco sospetto?
adulto	non disponibile	34	3- La reazione avversa è migliorata dopo la sospensione del farmaco sospetto o dopo la somministrazione di un antagonista specifico?
	possibile	2	4- La reazione è ricomparsa quando il farmaco è stato ri-somministrato?
	probabile	7	5- Esistono cause alternative (al farmaco) che possano aver causato la reazione?
anziano	non disponibile	33	6- La reazione è ricomparsa alla somministrazione di un placebo?" La domanda è inapplicabile nell'ambito della segnalazione spontanea
	possibile	11	7- Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco sospetto nell'organismo?
	probabile	9	8- La gravità della reazione è stata dose-dipendente?
bambino	possibile	1	9- Il paziente aveva già presentato in passato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?
neonato	non disponibile	1	10- La reazione avversa è confermata da elementi oggettivi?*

\*dati di laboratorio (es valori di transaminasi in casi di epatite) e/o valori strumentali (es. indicazione del valore pressorio in caso di ipertensione) e/o indagini strumentali (es. risonanza magnetica o ecografia).

Dal link <http://www.adrreports.eu/it/index.html> è possibile accedere al portale europeo delle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati (sospette reazioni avverse ai farmaci). Tali segnalazioni vengono trasmesse a [EudraVigilance](#) per via elettronica dalle autorità nazionali di regolamentazione dei medicinali e dalle ditte farmaceutiche titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali.

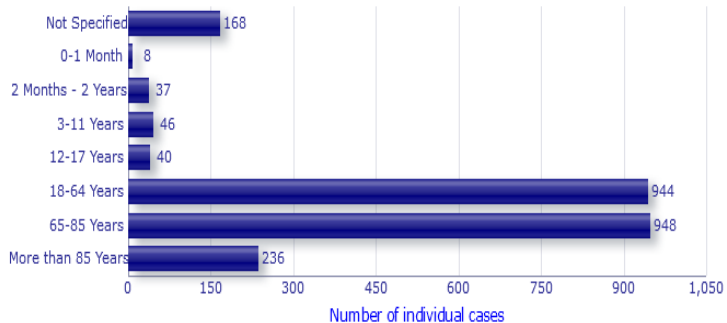
Nel sito è anche disponibile un manuale utente (<http://www.adrreports.eu/docs/Web%20report%20user%20guide%20IT.pdf>) illustrato e di facile fruizione. EudraVigilance è un sistema concepito per acquisire segnalazioni di sospetti effetti indesiderati che servono per valutare i benefici e i rischi dei medicinali durante la fase di sviluppo degli stessi e per monitorarne la sicurezza dopo che sono stati autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE). Il sistema è operativo dal dicembre 2001.

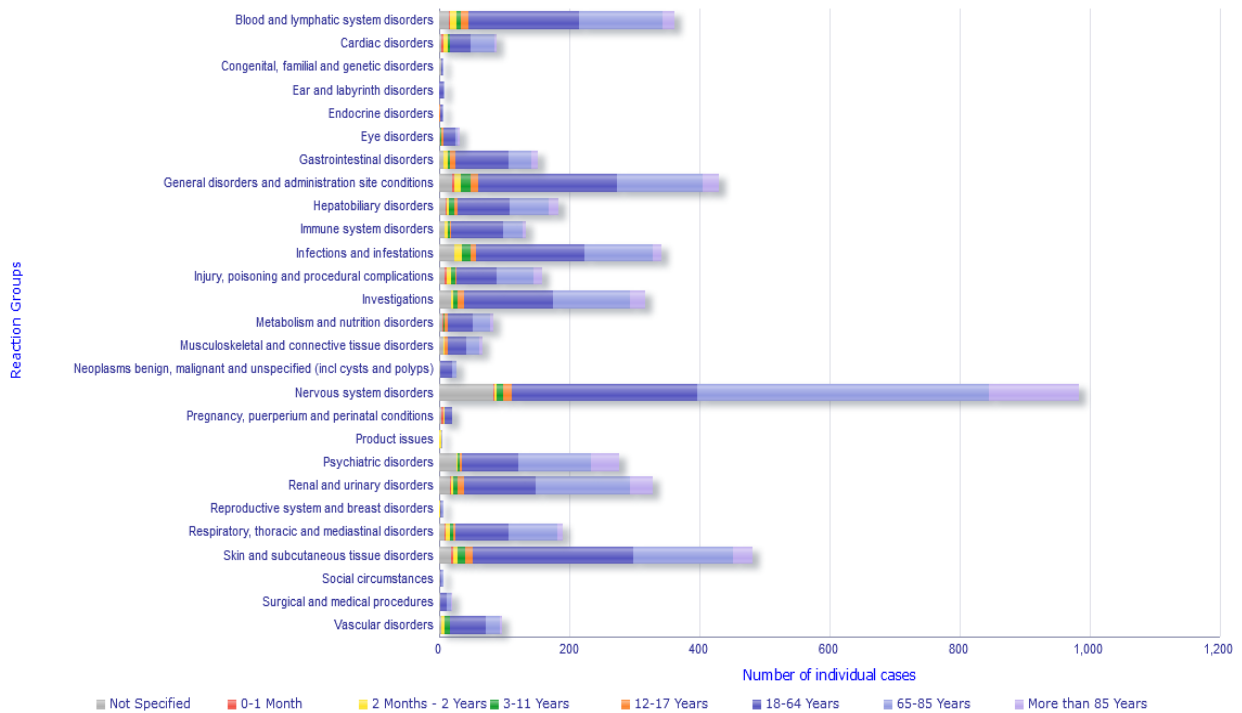
Per Cefepime, la banca dati Eudravigilance aggiornata a novembre 2018 contiene 2.427 casi di ADR.

Le immagini sottostanti riportano la distribuzione dei casi per fascia d'età e la distribuzione per SOC (Classificazione sistemica organica).

Number of individual cases by Age Group

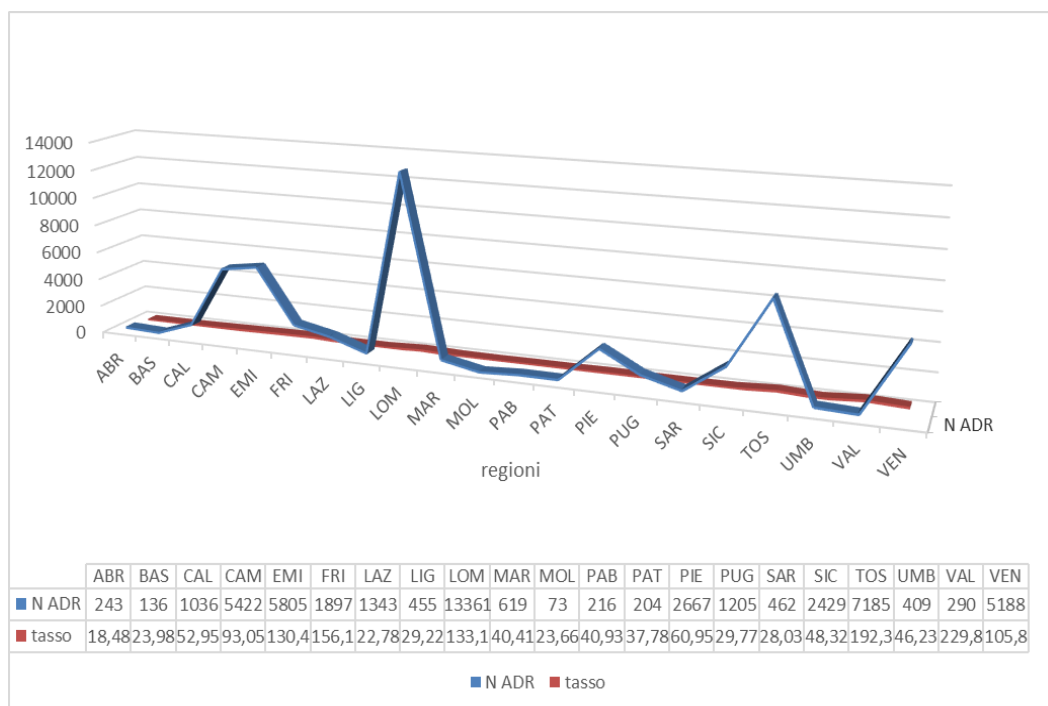
Age Group	Cases	%
Not Specified	168	6.9%
0-1 Month	8	0.3%
2 Months - 2 Years	37	1.5%
3-11 Years	46	1.9%
12-17 Years	40	1.6%
18-64 Years	944	38.9%
65-85 Years	948	39.1%
More than 85 Years	236	9.7%
<b>Total</b>	<b>2,427</b>	<b>100.0%</b>





Tramite la banca dati europea è possibile anche l'analisi per singola reazione e mediante la "Line listing" è possibile visionare i singoli ICSR (Individual Case Safety Report Form).

**Nel ricordare ai medici l'importanza della segnalazione spontanea, si evidenzia che per la regione Abruzzo il trend di segnalazione è in negativo (313 segnalazioni nel 2016, 300 nel 2017, 243 nel 2018) CON UN TASSO DI SEGNALAZIONE BEN LONTANO DAL GOLD STANDARD fissato dall'OMS per un'efficace sistema di farmacovigilanza, **NONCHE' IL PIU' BASSO TRA LE REGIONI ITALIANE!****



## Distribuzione delle segnalazioni per ASL

I seguenti tassi di segnalazione sono stati calcolati rapportando il numero totale di ADR pervenute al numero di abitanti per ciascuna ASL. I dati evidenziano che il gold standard fissato dall'OMS è stato raggiunto nel biennio 16-17 esclusivamente dalla ASL 1; tuttavia nel 2018 l'attività di segnalazione nella provincia de L'Aquila precipita con un  $\Delta$  -78%.

Nel 2018 solo la ASL di Pescara raggiunge il gold standard con un tasso di segnalazione di 32ADR/100.000

Anno 2016

Anno 2017

Anno 2018

ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti	ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti	ASL	ADR	Popolazione	ADR x 100.000 abitanti
ASL 1	110	303.239	36	ASL 1	111	301.910	37	ASL 1	24	300.404	8
ASL 2	87	390.962	22	ASL 2	79	389.169	20	ASL 2	71	387.120	18
ASL 3	89	321.973	28	ASL 3	89	321.309	28	ASL 3	101	319.388	32
ASL 4	24	310.339	7,7	ASL 4	20	309.859	6,4	ASL 4	21	308.284	7
								CRFV	26		

**Per la ASL di Pescara, nel 2018, la principale fonte di segnalazione è il farmacista con 77 segnalazioni su 101.**

Indubbiamente, la perdita progressiva di sensibilità al tema della farmacovigilanza a cui si è assistito negli ultimi anni nella nostra regione è stata determinata dalla mancanza di incentivazione in questo ambito a livello regionale e a cascata a livello aziendale. È evidente come nelle altre regioni italiane dove si sono profusi sforzi sia attraverso la sensibilizzazione di tutti gli attori del sistema sia attraverso la promozione di progetti regionali e multiregionali, si siano ottenuti risultati più che positivi sia in termini di numero di segnalazioni sia in termini di qualità delle segnalazioni.

Il CRFV Abruzzo neoistituito presso la ASL di Teramo è chiamato a colmare il gap esistente con le altre regioni e la prima iniziativa che si è deciso di mettere in campo è relativa alla sensibilizzazione della classe medica e di tutti i farmacisti operanti sul territorio.

**A Teramo il 23 marzo 2019 si è svolto il primo corso di farmacovigilanza per il quale sono previste riedizioni nelle altre ASL. È stata una giornata di forte impatto per l'ampia partecipazione da parte dei MMG che ci lascia sperare che questi incontri possano essere terreno fertile per la successiva realizzazione dei progetti di farmacovigilanza attiva proposti dal CRFV e già approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco. Nel corso dell'incontro è stato presentato anche il nuovo progetto editoriale della Fondazione Allineare Sanità e Salute sviluppato con il supporto del CRFV, le MiniPillole di Educazione Sanitaria che vanno ad affiancare le Pillole di Educazione sanitaria già diffuse su tutto il territorio regionale.**

Chiudiamo questo approfondimento citando Christian Bénichou che scriveva nel suo libro del 1996 "Reazioni avverse gravi rare e/o ritardate non sarebbero state riconosciute se non fosse stato per l'occhio clinico e il pensiero critico di medici che, colpiti dalla comparsa di un evento avverso, hanno valutato il possibile rapporto con l'assunzione di un farmaco, raccolto le prove a supporto di tale relazione e deciso di trasmettere le informazioni alle agenzie regolatorie e alle aziende che potevano farne uso."

### 16.11.2018 – Comunicazione EMA su antibiotici chinolonici e fluorochinolonici

Il Comitato dei Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) ha confermato la raccomandazione del comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) concludendo che l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidissico e acido pipemidico devono essere sospese e che l'uso dei rimanenti antibiotici fluorochinolonici debba essere ristretto. Inoltre, le

informazioni del prodotto riservate ad operatori sanitari e le informazioni per i pazienti descriveranno gli effetti indesiderati invalidanti e potenzialmente permanenti e avviseranno i pazienti di interrompere il trattamento con un antibiotico fluorochinolone al primo segno di un effetto indesiderato che coinvolga il sistema muscolare, i tendini o le articolazioni e il sistema nervoso.

**Per restrizioni all'uso di antibiotici fluorochinoloni si intende che essi **non devono essere usati**:**

- per trattare infezioni non gravi o che potrebbero migliorare senza trattamento (come infezioni alla gola);
- per trattare infezioni di origine non batterica, come la prostatite (cronica) non batterica
- per prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore (infezioni delle urine che non si estendono oltre la vescica);
- per il trattamento di infezioni lievi o moderatamente gravi a meno che altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni non possano essere usati.

Soprattutto, i fluorochinoloni devono essere generalmente evitati in pazienti che hanno manifestato precedentemente gravi effetti indesiderati con un antibiotico chinolone o fluorochinolone. Devono essere usati con particolare cautela nei pazienti anziani, nei pazienti con problemi renali e nei pazienti che hanno avuto un trapianto di organo perché questi pazienti sono a più alto rischio di danno ai tendini. Poiché anche l'uso di corticosteroidi con fluorochinoloni aumenta questo rischio, l'impiego combinato di questi due medicinali deve essere evitato.

**Informazioni per gli operatori sanitari**

- I Fluorochinoloni sono associati con reazioni avverse da farmaco gravi, invalidanti, di lunga durata (mesi o anni) e potenzialmente irreversibili che possono, a volte, coinvolgere più organi, sistemi o sensi.
- Gli effetti indesiderati gravi includono tendiniti, rotture del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi di deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e compromissione di udito, vista, gusto e olfatto.
- Il danno al tendine (in particolare al tendine d'Achille, ma anche ad altri tendini) può verificarsi entro le 48 ore successive all'inizio del trattamento con fluorochinoloni, ma il danno può anche essere ritardato a diversi mesi dopo la fine del trattamento.
- I pazienti più anziani, con problemi renali o che hanno avuto un trapianto di organo e quelli che sono stati trattati con un corticosteroide sono a maggior rischio di danno al tendine. La somministrazione concomitante di fluorochinoloni e corticosteroidi deve essere evitata.
- Il trattamento con fluorochinoloni deve essere interrotto al primo segno di dolore al tendine o infiammazione e i pazienti devono essere avvisati di interrompere il trattamento con un fluorochinolone e rivolgersi al medico in caso di sintomi di neuropatia come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza per prevenire lo sviluppo di condizioni potenzialmente irreversibili.
- I fluorochinoloni non devono essere usati, in generale, nei pazienti che hanno avuto reazioni avverse gravi con l'uso di un medicinale chinolone o fluorochinolone.
- I Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti, aggiornati, devono essere consultati per verificare le indicazioni autorizzate quando si prende in considerazione il trattamento con un medicinale fluorochinolone. Questo perché le indicazioni di questi medicinali sono state limitate.
- I benefici e i rischi dei fluorochinoloni saranno monitorati continuamente, e uno studio di farmaco utilizzazione valuterà l'efficacia delle nuove misure per ridurre l'uso inappropriato dei fluorochinoloni, analizzando le modifiche nelle attitudini prescrittive.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-ema-su-antibiotici-fluorochinoloni-e-chinoloni-16112018>

**25.10.2018 - Nota Informativa Importante su medicinali iniettabili a base di idarubicina cloridrato**



Questa comunicazione contiene informazioni per gli Operatori Sanitari al fine di evitare possibili errori di calcolo del dosaggio con l'idarubicina cloridrato, per tutte le formulazioni iniettabili di idarubicina cloridrato (polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso, soluzione iniettabile per uso endovenoso, concentrato per soluzione per infusione).

- I calcoli per la ricostituzione dell'idarubicina cloridrato effettuati considerando la base libera del principio attivo (idarubicina) possono portare ad un sovradosaggio. Gli Operatori Sanitari devono sempre eseguire i calcoli per la ricostituzione del medicinale tenendo in considerazione la forma salificata "idarubicina cloridrato".
- Al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di errori nel calcolo del dosaggio, i Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di medicinali a base di idarubicina cloridrato aggiorneranno il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riportando "idarubicina cloridrato" negli opportuni paragrafi.

Per i dettagli si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sui-medicinali-iniettabili-base-di-idarubicina-cloridrato-251020>

### **17.10.2018 - Nota Informativa Importante su Idroclorotiazide e Rischio di tumori cutanei non melanoma (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose)**

Studi farmacoepidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore cutaneo non melanoma (TCNM) (carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose) con esposizione a dosi cumulative crescenti di idroclorotiazide (HCTZ).

I pazienti che assumono HCTZ da sola o in associazione con altri farmaci devono essere informati del rischio di TCNM e devono essere avvisati di controllare regolarmente la loro cute per identificare eventuali nuove lesioni o modifiche di quelle esistenti e a segnalare al medico ogni lesione cutanea sospetta.

Le lesioni cutanee sospette devono essere esaminate includendo possibilmente esami istologici di biopsie.

I pazienti devono essere avvertiti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV e utilizzare una protezione adeguata quando esposti alla luce solare e ai raggi UV, per ridurre al minimo il rischio di cancro della pelle.

L'uso di HCTZ deve essere attentamente valutato in pazienti che hanno avuto un precedente tumore della cute.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_Idroclorotiazide\\_17.10.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Idroclorotiazide_17.10.2018.pdf)

### **11.10.2018 - Nota Informativa Importante su Sildenafil e divieto di utilizzo per il trattamento della restrizione della crescita intrauterina**

Lo studio clinico STRIDER, sull'uso di sildenafil nel trattamento della restrizione della crescita intrauterina (IUGR), è stato prematuramente interrotto per la maggiore incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) e per il dato complessivo sul decesso neonatale nel braccio trattato con sildenafil nello studio.

Sildenafil non è approvato nel trattamento della IUGR. I medicinali contenenti sildenafil non devono essere impiegati nel trattamento della IUGR.

I medicinali contenenti sildenafil devono essere impiegati solo secondo quanto approvato nei gli attuali Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

Per i dettagli si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sildenafil\\_NII\\_11.10.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Sildenafil_NII_11.10.2018.pdf)



## - APPROFONDIMENTI

### **BPCO: triplice terapia riduce le riacutizzazioni ma potrebbe aumentare il rischio di polmoniti**

È quanto emerge da una meta analisi di 21 studi pubblicata sul BMJ dal titolo “Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis” condotta allo scopo di confrontare i tassi di esacerbazione tra le terapie (triplice, duplice, monoterapia) nei pazienti con BPCO. Dall’indagine è emerso che la triplice terapia riduce le riacutizzazioni della BPCO e migliora la funzionalità polmonare e la qualità della vita in misura maggiore rispetto alla duplice terapia o alla monoterapia nei pazienti con BPCO avanzata, **ma non migliora la sopravvivenza e risulta associata a un incremento del rischio di polmoniti.**

Sulla base dei dati attualmente disponibili, la triplice terapia dovrebbe essere riservata a pazienti con BPCO sintomatica, grave limitazione del flusso aereo e un’anamnesi di riacutizzazioni, mentre i suoi potenziali benefici potrebbero venire persi se essa venisse estesa ai soggetti con BPCO lieve. Inoltre, andrebbero effettuati tentativi di identificare i pazienti con i fenotipi di BPCO maggiormente propensi a rispondere alla triplice terapia. Dal momento che i trial al momento disponibili suggeriscono un beneficio in termini di riduzione delle esacerbazioni nei pazienti con eosinofilia, la quantità di eosinofili nel sangue potrebbe essere un utile biomarker per predire la risposta alla terapia.

Fonte: BMJ online 2018, pubblicato il 6/11 <https://doi.org/10.1136/bmj.k4388>



## **CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO**

Sant’Omero  
via alla Salara s.n.c.

<b>Ruolo</b>			
Responsabile	<b>Ilenia Senesi</b>	<b>0861. 888550</b>	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
Farmacista	<b>Ilenia De Carlo</b>	<b>0861. 888522</b>	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
Referente Vaccinovigilanza	<b>Francesca Sanità</b>		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
Farmacista	<b>Veronica Scurti</b>		<a href="mailto:veronica.scurti@aslteramo.it">veronica.scurti@aslteramo.it</a>
			<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>