

Febbraio 2019



RAF News

V: Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli



Bollettino di Informazione sulle Reazioni Avverse al Farmaco



QUALCHE INFORMAZIONE IN PIÙ...

Il RAF News (Bollettino d'Informazione sulle Reazioni Avverse al Farmaco) è un servizio promosso dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania (Responsabile: Prof.ssa Annalisa Capuano) in collaborazione con l'UOD08 Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania, dedicato ai professionisti della Sanità che desiderano tenersi informati sui temi legati alla sicurezza dei farmaci.

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania.
Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia “L. Donatelli” - AOU Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” in collaborazione con l'UOD08 Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania

Sperando di fare cosa gradita, sono state presentate in questo bollettino di informazione numerose tematiche in materia di sicurezza del farmaco e/o regolatorie tra quelle maggiormente discusse in questo periodo.

Desideriamo esprimere il nostro più sentito ringraziamento a tutti coloro che direttamente o indirettamente hanno contribuito al flusso di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, che ha garantito di raccogliere in questi anni più di 35.000 casi in Regione Campania e, pertanto, hanno contribuito a migliorare le conoscenze sul profilo rischio/beneficio di farmaci e vaccini e a utilizzare gli stessi in modo più appropriato.

RAF News

Bollettino di informazioni sulle reazioni avverse al Farmaco

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" - AOU
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
in collaborazione con l'UOD08 Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania

Hanno collaborato per la realizzazione di questo documento:

Direttore Scientifico

Francesco Rossi

Responsabile Scientifico

Annalisa Capuano

Responsabili del Comitato di Redazione

Annalisa Capuano, Carmen Ferrajolo, Concetta Rafaniello, Liberata Sportiello

Responsabile Regionale dell'UOD08 Politica del farmaco e dispositivi - Regione Campania

Ugo Trama

Referente Regionale per la Farmacovigilanza dell'UOD Politica del farmaco e dispositivi - Regione Campania

Francesco Fiorentino

Comitato di Redazione

Fabiana Auricchio, Francesca Futura Bernardi, Michele Bertini, Simona Brusco, Angela Colomba Bonagura, Daniela Cimmaruta, Cristina Di Mauro, Gabriella di Mauro, Federica Fraenza, Antonio Guerrera, Anna Larato, Annamaria Mascolo, Rosanna Ruggiero, Cristina Scavone, Maurizio Sessa, Barbara Stelitano, Alessia Zinzi.

Comitato Scientifico e Referenti di Farmacovigilanza del Policlinico

Simona Bonavita, Giuseppe Colella, Gaetano Cotticelli, Giovanna Cuomo, Ida D'Angio, Antonio D'Aponte, Fabio Decimo, Mario De Cristofaro, Olimpia Di Bella, Daniela Di Pinto, Michele Fabrazzo, Landino Fei, Giuseppe Ferraro, Antonio Gallo, Dario Iafusco, Francesco Iovino, Angela Lamanna, Nicola Lovero, Giacomo Lus, Alfonso Marra, Floriana Morgillo, Armida Mucci, Alma Olivieri, Maria Beatrice Passavanti, Cesare Polito, Dante Ronca, Francesca Rossi, Roberto Ruggiero, Pina Elvira Russo, Caterina Sagnelli, Rossella Santoro, Antonio Sinisi

Indice

1. SICUREZZA

Attualità dalla letteratura

1. Antibiotici e antiacidi: aumento del rischio di obesità in età infantile a seguito del loro utilizzo.....5

Note informative

2. Morte precoce e rischio di fratture: il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) limita l'uso di Xofigo® (radio-223 dicloruro) nei pazienti affetti da cancro della prostata.....6
3. Nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sul rischio di teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici a seguito dell'utilizzo di retinoidi.....7
4. Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sui rischi connessi al cambio di forma farmaceutica della specialità medicinale Lynparza®.....9
5. Chinoloni e fluorochinoloni: il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda restrizione d'uso a causa di rischi per la salute.....10
6. Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sui rischi connessi alla restrizione della crescita intrauterina.....11
7. Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sui rischi connessi ad errori di calcolo del dosaggio dell'idarubicina.....13
8. Idroclorotiazide: nota informativa importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sul rischio di tumore della pelle non melanoma.....14
9. Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco e dell'Agenzia Europea dei Medicinali sul rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta connessi all'uso dei fluorochinoloni.....15

Fitovigilanza

10. Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulle segnalazioni da cannabis per uso medico: ricevute 76 segnalazioni di reazione avversa.....17

2. EFFICACIA

1. Interleuchina (Il)- 33: scoperto il suo ruolo chiave nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.....18

3. NOVITÀ DAL MONDO DEL FARMACO

Novità dalle Agenzie Regolatorie

1. Terapia genica: il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso parere positivo circa l'approvazione di voretigene neparvovec.....19
2. L'Agenzia Europea dei Medicinali approva meropenem triidrato/vaborbactam (Vabomere®) come nuova opzione di trattamento contro alcune infezioni gravi degli adulti.....20

4. ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI SOSPETTA/E ADR/s IN REGIONE CAMPANIA

1. Breve sunto dei risultati ottenuti nel periodo Gennaio 2018-Dicembre 2018.....21

Questa pagina è stata lasciata intenzionalmente bianca

Antibiotici e antiacidi: aumento del rischio di obesità in età infantile a seguito del loro utilizzo

Secondo i risultati di due studi recentemente pubblicati in letteratura, l'assunzione di antiacidi e antibiotici in età infantile può portare ad un aumento del rischio di obesità. In particolare, il primo studio condotto da Stark et al. [1] e pubblicato sulla rivista BMJ, ha concluso che gli antibiotici, i soppressori della secrezione acida e la combinazione di più farmaci nei primi 2 anni di vita sono associati a un aumento dell'obesità infantile. In particolare, tale rischio sarebbe associato ad un'alterazione dei microbioti intestinali influenzando così l'aumento di peso. Lo studio di coorte è stato condotto analizzando i dati dei bambini nati da ottobre 2006 a settembre 2013 i quali hanno ricevuto una prescrizione di antibiotici, antagonisti del recettore dell'istamina (H2RA) o Inibitori di Pompa Protonica (PPI) nei primi 2 anni di vita. In totale sono stati arruolati 333353 bambini: 241 502 (72,4%) sono stati esposti ad un antibiotico, 39488 (11,8%) ad un H2RA e 11089 (3,3%) ad un PPI. Le prescrizioni di antibiotici erano associate ad obesità (HR 1,26, IC 95% 1,23-1,28). Questa associazione persisteva indipendentemente dalla classe degli antibiotici utilizzata. Per quanto riguarda la somministrazione di

H2RA e PPI l'associazione con l'obesità è risultata meno significativa. Il secondo studio, condotto da Block et al. [2] e pubblicato sulla rivista Pediatrics ha raccolto i dati provenienti dalla Rete Nazionale "National Patient Centered Clinical Research Network" (PCORnet) statunitense, dal 2009 al 2016. In totale sono risultati eleggibili 362550 bambini: la metà (52%) erano maschi, il 27% afroamericani, il 18% ispanici e il 58% ha ricevuto la prescrizione di una quantità ≥ 1 di antibiotico a <24 mesi di età. A 5 anni, il punteggio medio di Body Mass Index z-score (BMI z) era 0,40 (SD 1,19) e il 28% dei bambini presentava sovrappeso o obesità. In modelli aggiustati per bambini senza una condizione cronica complessa a 5 anni, è stato stimato un punteggio medio di BMI z più alto di 0,04 (IC 95% 0,03 - 0,05) e probabilità più elevate di sovrappeso o obesità (rapporto di probabilità 1,05; 95% CI 1,03-1,07) associati all'assunzione di un qualsiasi antibiotico (rispetto alla mancata assunzione) a <24 mesi di età. Gli autori concludono, quindi, che l'uso di antibiotici in bambini di meno di 24 mesi di età è associato a un peso corporeo leggermente superiore a 5 anni di età.

Come sottolineato da Jason Block della

Harvard school of Medicine e autore principale dello studio "mentre questa piccola differenza di peso potrebbe non essere importante per le singole decisioni in merito alla prescrizione di antibiotici da parte di medici e genitori, questi dati possono servire, in piccola parte, a promuovere e incoraggiare gli sforzi per ridurre l'uso di antibiotici".

Bibliografia:

[1] Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut*. 2018 Oct 30.

[2] Block JP, Bailey LC, Gillman MW, Lunsford D, Daley MF, Eneli I, Finkelstein J, Heerman W, Horgan CE, Hsia DS, Jay M, Rao G, Reynolds JS, Rifas-Shiman SL, Sturtevant JL, Toh S, Trasande L, Young J, Forrest CB; PCORnet Antibiotics and Childhood Growth Study Group. Early Antibiotic Exposure and Weight Outcomes in Young Children. *Pediatrics*. 2018 Oct 31.



Morte precoce e rischio di fratture: il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) limita l'uso di Xofigo® (radio-223 dicloruro) nei pazienti affetti da cancro della prostata

In data 13 Luglio 2018, il PRAC ha raccomandato la restrizione all'uso del medicinale a base di radio-223 dicloruro (Xofigo®) nei pazienti affetti da cancro della prostata. Tale limitazione fa seguito ai risultati di uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, dal quale è emerso che i pazienti trattati con il farmaco in oggetto sembrano essere a rischio di mortalità precoce e presentano un maggior numero di fratture rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il radio-223 dicloruro è un isotopo radioattivo che induce rotture irreversibili del doppio filamento del DNA e di conseguenza la morte delle cellule tumorali. Inoltre, è un agente calcio-mimetico che colpisce specificamente le lesioni ossee quindi, è approvato per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico, resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note [1]. Lo studio, ancora in corso, prevede la somministrazione di Xofigo in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone in pazienti con cancro della prostata

asintomatici o con sintomi lievi. I risultati preliminari hanno evidenziato che i pazienti trattati con Xofigo sono deceduti, in media, 2,6 mesi prima rispetto ai pazienti trattati con placebo e prednisone/prednisolone e il 29% dei pazienti trattati presentava fratture ossee, rispetto all'11% dei pazienti trattati con placebo. Il motivo per cui vi è una mortalità precoce non è stato ancora chiarito. Per quanto concerne le lesioni ossee è stato ipotizzato che ciò sia dovuto ad un accumulo del farmaco a livello osseo, in particolare nei punti dove quest'ultimo è già danneggiato (da osteoporosi o microfatture), aumentando il rischio di fratture. Alla luce di tali risultati, il PRAC ha, quindi, raccomandato di non utilizzare Xofigo in associazione con abiracetone acetato e prednisolone/prednisolone e di non somministrarlo in associazione ad altre terapie oncologiche sistemiche, ad eccezione della terapia ormonale maschile. Inoltre, in linea con l'attuale indicazione d'uso, il PRAC ha raccomandato di non utilizzarlo in pazienti asintomatici né in quelli

con un limitato numero di metastasi ossee osteoblastiche. I pazienti devono essere attentamente valutati per il loro rischio di fratture prima, durante e dopo il trattamento. Prima di iniziare o riprendere il trattamento con Xofigo, devono essere prese in considerazione misure preventive come l'uso di bisfosfonati o denosumab come agenti per aumentare la resistenza ossea. In ultimo, il PRAC ha imposto all'azienda titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di condurre studi al fine di identificare i motivi alla base della morte prematura dei pazienti trattati con Xofigo rispetto al placebo e di chiarire meglio il meccanismo alla base dell'aumento del numero di fratture ossee.

Bibliografia

[1] Emmanuel Deshayes, Mathieu Roumiguie, Constance Thibault et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2643–2651.

Nota informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) sul rischio di teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici a seguito dell'utilizzo di retinoidi

In data 03 settembre 2018 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante sul rischio di teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici a seguito dell'utilizzo di retinoidi. I retinoidi, derivati della vitamina A, sono molecole sintetiche o naturali le quali agiscono regolando il processo di differenziazione cellulare, proliferazione e apoptosi [1]. Questi ultimi sono, ad oggi, disponibili sia in forma orale che in forma topica e sono approvati per il trattamento di varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani non rispondente ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione. Inoltre, l'isotretinoina è indicata per il trattamento della leucemia promielocitica, mentre il bexarotene trova indicazione anche per le manifestazioni cutanee di stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T. La Nota Informativa Importante fa seguito ad una revisione dei dati attualmente disponibili, avviata dal Comitato Europeo per la valutazione dei Rischi nell'ambito della Farmacovigilanza (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) circa il rischio di teratogenicità e comparsa di disturbi neuropsichiatrici o peggioramento di questi ultimi, a seguito dell'utilizzo di retinoidi. In particolare, sono state rafforzate le misure di minimizzazione del rischio destinate a pazienti e operatori sanitari. Per quanto concerne il rischio teratogeno, è noto che i retinoidi orali sono altamente teratogeni. Il potere teratogeno è stimato tra il 15 e il 45% delle esposizioni in utero. Il rischio è massimo nel primo trimestre di gravidanza e persiste fino a un mese dopo l'interruzione del trattamento. La

malformazione più frequentemente descritta è la sindrome della malformazione multipla che coinvolge il viso, il sistema nervoso centrale e il cuore. È stato, inoltre, stimato un tasso di aborto spontaneo del 20-30% [2]. Il PRAC ha, pertanto, deciso che l'utilizzo dei retinoidi per uso orale (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) in donne potenzialmente fertili deve essere conforme al Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP – Pregnancy Prevention Programme) il quale stabilisce di effettuare il test di gravidanza prima, durante e dopo l'interruzione del trattamento, la necessità di utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento, la firma di un "modulo di conferma" per confermare che è stata data una consulenza appropriata alle pazienti, una "patient reminder card" in cui si dichiara che il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, e che include informazioni sui test di gravidanza e la necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace. La revisione ha riguardato anche i dati disponibili sulla sicurezza dei retinoidi per uso topico (adapalene, alitretinoina, tazarotene e tretinoina) che ha portato all'utilizzo di misure precauzionali anche in questo caso. Infatti, nonostante sia noto che l'assorbimento sistemico a seguito dell'utilizzo topico non sia significativo e non sia sufficiente a causare un effetto teratogeno, è noto che la specie umana è la più sensibile alla tossicità da retinoidi. Pertanto, EMA ha consigliato un approccio precauzionale evitando l'uso dei retinoidi nelle donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza. Per quanto concerne i disturbi neuropsichiatrici, i dati attualmente

presenti in letteratura risultano contrastanti e le segnalazioni di eventi avversi risultano carenti. Se infatti, da un lato, sono presenti in letteratura [3-6] evidenze di insorgenza di disturbi neuropsichiatrici quali depressione, ideazione suicidaria, suicidio e psicosi correlati all'utilizzo di isotretinoina, dall'altro alcuni studi non supportano tale ipotesi. Tra questi, uno studio di coorte condotto in Canada, il cui scopo era la valutazione dell'impatto dell'uso dell'isotretinoina sull'umore, ha concluso che non vi è nessuna associazione causale tra l'utilizzo dei retinoidi e l'insorgenza di depressione [7]. La coorte esposta consisteva in pazienti in trattamento con isotretinoina per la cura dell'acne. I pazienti sono stati trattati con isotretinoina orale (N = 41) (gruppo di studio) o topica (gruppo di controllo) (N = 59). La valutazione della depressione è stata effettuata sia al basale che dopo 2 mesi dall'inizio della terapia, utilizzando due scale (Center for Epidemiologic Studies Depression scale e Zung Depression Status Inventory scale). I risultati non mostravano nessuna correlazione tra l'uso di isotretinoina e lo sviluppo di depressione (Centre for Epidemiologic Studies Depression scale - Fisher's exact test, $P=0.497$ or Zung Depression Status Inventory - ANOVA; $F=1.4$, $P=0.2$). Alcuni studi supportano l'ipotesi che la comparsa di depressione potrebbe essere legata al fatto che il 13-cis acido retinoico può causare un'alterazione dei neurotrasmettitori (in particolare del sistema dopaminergico) nello striato e nell'ippocampo e l'inibizione nella neurogenesi nell'ippocampo [3,8]. Non essendo stato, quindi, possibile stabilire con chiarezza se vi sia o meno

un rischio di comparsa di disturbi neuropsichiatrici conseguenti all'utilizzo di isotretinoina, le Autorità Competenti raccomandano di allertare i pazienti sulla possibilità di andare incontro a disturbi dell'umore, depressione e disturbi del comportamento e, in tal caso, devono immediatamente allertare il proprio medico. Inoltre, EMA ha raccomandato di prestare particolare attenzione ai pazienti che assumono retinoidi orali e che hanno una storia di depressione. Tale valutazione riguarda esclusivamente i retinoidi per via orale ma non coinvolge i retinoidi somministrati per via topica in quanto il loro assorbimento sistemico risulta limitato, pertanto, è improbabile che provochino disturbi psichiatrici. Le Autorità raccomandano, quindi, la segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano a seguito dell'utilizzo dei medicinali in quanto ciò permette una valutazione continua del rapporto rischio-beneficio del medicinale.

Bibliografia:

[1] Berbis P. [Retinoids: mechanisms of action]. *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Nov;137 Suppl 3:597-103.

[2] Heckel S, Favre R, Weber P, Dellenbach P. [Teratogenicity of retinoids. A case and review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1993;22(1):43-7.

[3] Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jan;73(1):37-50.

[4] Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):493-505.

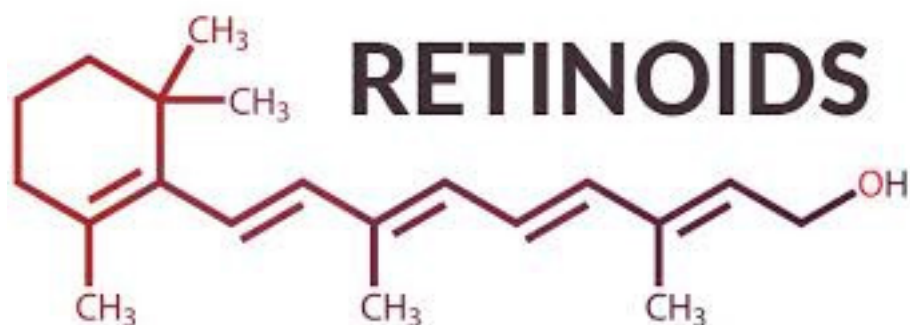
[5] Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000 Oct;136(10):1231-6.

[16] Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety,

psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry.* 2015 Jun 22;5(2):222-7.

[17] Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol.* 2007 Summer;14(2):e227-33.

[18] Ormerod AD, Thind CK, Rice SA, Reid IC, Williams JH, McCaffery PJ. Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;221:667-674.



Nota informativa Importante dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agencia Europea dei medicinali (EMA) sui rischi connessi al cambio di forma farmaceutica della specialità medicinale Lynparza®

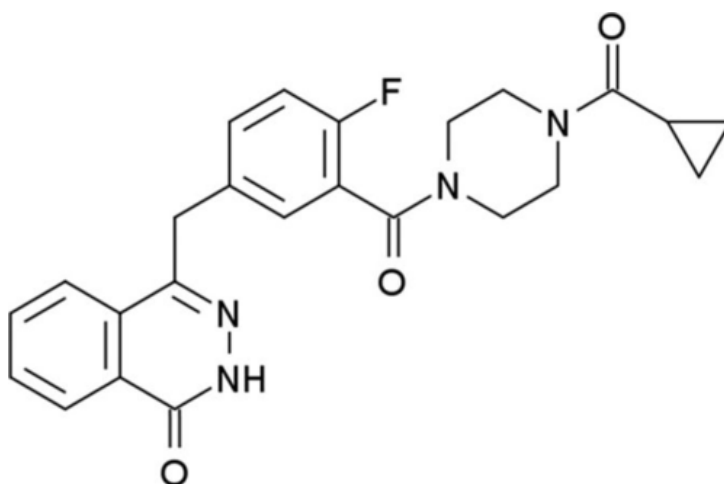
In data 28 settembre 2018 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante circa il rischio di errore terapeutico connesso al cambio della forma farmaceutica della Prodotto Medicinale Lynparza® (olaparib). Olaparib è un farmaco antineoplastico indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (risposta completa o risposta parziale) alla chemioterapia a base di platino. Olaparib è un potente inibitore dell'enzima umano poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) e ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate in vitro e la crescita tumorale in vivo, quando è stato impiegato in monoterapia o in associazione con regimi chemioterapici noti. La Nota Informativa Importante fa seguito a problemi di sicurezza correlati a possibili errori terapeutici dovuti

al cambio di forma farmaceutica. La formulazione in compresse è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. La formulazione in capsule è indicata come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, BRCA-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), che sono in risposta (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. La posologia per le compresse e le capsule è differente: il dosaggio raccomandato è di 600 mg al giorno (4 compresse da 150 mg/die – due al mattino e due alla sera) o, in caso di dose ridotta, 250 mg (1 x 150 mg compressa e 1 x 100 mg compressa) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 500 mg)

oppure 8 capsule al mattina e 8 capsule di sera per un totale di 400 mg/die. Le due formulazioni non devono essere sostituite sulla base del milligrammo per milligrammo; si corre, infatti, il rischio di sovradosaggio e incremento di reazioni avverse se la posologia delle capsule è utilizzata per le compresse o rischio di mancanza di efficacia se la posologia delle compresse è utilizzata per le capsule.

Fonte:

Agencia Italiana del Farmaco
Agencia Europea dei Medicinali



Chinoloni e fluorochinoloni: il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda restrizioni d'uso a causa di rischi per la salute

In data 8 Ottobre 2018, il PRAC ha raccomandato la restrizione all'uso di chinoloni e fluorochinoloni. Tale limitazione fa seguito ai risultati di una revisione del profilo di tollerabilità che ha evidenziato la comparsa di eventi avversi di lunga durata e potenzialmente invalidanti a seguito dell'utilizzo di tali farmaci. I fluorochinoloni rimangono tra gli antibiotici più comunemente usati a livello globale con circa 30 milioni di prescrizioni ambulatoriali che vengono rilasciate ogni anno solo negli Stati Uniti [1]. Tutti i composti chinolonici inibiscono l'azione di due enzimi appartenenti alla classe delle topoisomerasi; l'enzima girasi e la topoisomerasi IV; entrambi sono coinvolti nell'isomerizzazione spaziale dell'alfa-elica (DNA girasi) e nel mantenimento della separazione tra il filamento stampo e il filamento inerte nel processo di replicazione batterica. La DNA girasi o la topoisomerasi IV tagliano il doppio filamento di DNA circolare, rompendolo grazie ad un attacco nucleofilo sull'ossidrilico tirosinico del ponte diesterico, lo avvolgono in senso levogiro e poi risaldano il filamento. Uno dei principali problemi correlati all'assunzione dei fluorochinoloni è la tendinopatia con rottura del tendine di Achille [2]. In particolare, è stato dimostrato che tale evento avverso potrebbe essere correlato a meccanismi di stress ossidativo e tossicità mitocondriale. Tale meccanismo spiegherebbe anche la comparsa di altri eventi avversi a carico della muscolatura, del sistema nervoso centrale e periferico e dell'apparato gastroenterico [3-9]. Una delle caratteristiche distintive della tendinopatia indotta dai fluorochinoloni è un periodo di latenza considerevole

tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza di sintomi [10] e ciò potrebbe essere dovuto ad una tossicità mitocondriale e citotossicità ritardata [11]. Per quanto concerne gli eventi avversi a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), è noto che gli eventi avversi correlati al SNC sono più elevati in associazione all'uso di chinoloni rispetto all'uso di altri antimicrobici sistemici [2] e sono al secondo posto delle reazioni avverse più comuni indotte da fluorochinoloni con un'incidenza che va dall'1% al 3,3%. I sintomi più comunemente riportati includono cefalea, vertigini e sonnolenza. Questi di solito si verificano il primo giorno di trattamento e si risolvono dopo l'interruzione della terapia farmacologica. Altri eventi, meno comunemente riportati, includono agitazione, delirio, confusione/encefalopatia, psicosi organica acuta, convulsioni e visione anormale [12, 13]. Le crisi convulsive sono state riportate più frequentemente tra individui predisposti a crisi epilettiche, traumi cerebrali e ansia [13]. È importante sottolineare che gli eventi avversi a carico del SNC sono evitabili in larga misura conoscendo le caratteristiche del farmaco ed eventuali comorbidità del paziente. Alcuni studi hanno dimostrato che il sostituente C-7 sul nucleo del chinolone, in particolare piperidina o piperazina, svolge un ruolo importante nella comparsa degli effetti sul SNC [14]. In particolare, l'azione eccitatoria sul SNC è connessa all'inibizione del legame dell'acido gamma-amino butirrico (GABA) al proprio recettore. Questo meccanismo è anche condiviso dagli antibiotici betalattamici [15]. La natura del sostituente C-7 può

anche determinare l'interazione con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e teofillina e ciò può potenzialmente aumentare la probabilità di comparsa di convulsioni. Altri recettori eventualmente coinvolti negli effetti eccitatori sul SNC includono il recettore dell'N-metil-D-aspartato, dell'adenosina e recettori leganti gli aminoacidi, mentre alcuni studi hanno suggerito anche effetti sui recettori della dopamina e degli oppioidi. [16]. Alla luce di ciò il PRAC raccomanda che i fluorochinoloni ancora in commercio non siano utilizzati per trattare infezioni che potrebbero migliorare senza alcun trattamento, oppure per trattare infezioni non gravi (come quelle della gola), 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 non si possano usare altri medicinali antibatterici comunemente raccomandati per queste infezioni. Il PRAC raccomanda, inoltre, che questi medicinali siano utilizzati con cautela specialmente nei pazienti anziani e nei pazienti che hanno subito trapianto di organi o quelli che sono stati trattati con corticosteroidi per uso sistemico. Questi pazienti sono a più alto rischio di danni ai tendini.

Bibliografia

[1] Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015 Nov 18; 5(11):e010077.

[2] Leone R, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Piazzetta V, Cocci A, Resi D, Mozzo F, Velo G, Burzillieri L, Montanaro N, Conforti A. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf.* 2003;26(2):109-20.

[3] Ball P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. *Clin Invest Med* 1989;12:28-34.

[4] Doussau de Bazignan A, Thiessard F, Miremont-Salame G et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database. *Rev Med Interne* 2006;27:448-52.

[5] Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 1):S258-61.

[6] Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2001;35:1540-7. 23.

Hedenmalm K, Spigset O. Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:831-7.

[7] Murray CK, Wortmann GW. Trovafloxacin-induced weakness due to a demyelinating polyneuropathy. *South Med J* 2000;93:514-15.

[8] Gallelli L, Del Negro S, Naty S et al. Levofloxacin-induced taste perversion, blurred vision and dyspnoea in a young woman. *Clin Drug Investig* 2004;24:487-9.

[9] Gallelli L, Gallelli A, Vero G et al. Acute renal failure probably induced by prulifloxacin in an elderly woman: a first case report. *Clin Drug Investig* 2006;26:49-53.

[10] Maurin N. Fluoroquinolone-induced Achilles tendon rupture. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:241-4.

[11] Lawrence JW, Claire DC, Weissig V et al. Delayed cytotoxicity and cleavage of mitochondrial DNA in ciprofloxacin-treated mammalian cells. *Mol Pharmacol*

1996;50:1178-88.

[12] Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(3):381-393. 5.

[13] Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:S144-57. 9.

[14] Domagala JM. Structure-activity and structure-sideeffect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(4):685-706.

[15] Thomas RJ. Neurotoxicity of antibacterial therapy. *South Med J.* 1994;87(9):869-74.

[16] Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health* 1995;45(1):1-45.

Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sui rischi connessi alla restrizione della crescita intrauterina

In data 11 Ottobre 2018 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante circa il divieto di utilizzare il sildenafil per il trattamento della restrizione della crescita intrauterina (IUGR). Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica, l'enzima responsabile della degradazione di cGMP. Oltre alla presenza di questo enzima nel corpo carnososo del pene, la PDE5 è presente anche nella muscolatura liscia dei vasi polmonari. Pertanto, il sildenafil aumenta la cGMP nelle cellule della

muscolatura liscia vascolare polmonare con un conseguente rilassamento. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare questo può determinare una vasodilatazione del letto vascolare polmonare e, in minor misura, una vasodilatazione della circolazione sistemica. Pertanto, il sildenafil è indicato, oltre che per il trattamento della disfunzione erettile, anche per il trattamento di pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata

nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo. La Nota Informativa Importante fa seguito all'interruzione prematura dello studio STRIDER a causa di una maggiore incidenza di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN) e per il dato complessivo sul numero di decessi neonatali nel braccio trattato con sildenafil nello studio. Lo studio olandese STRIDER (Sildenafil TheRapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction) è uno studio multicentrico, randomizzato,

condotto in Canada, Irlanda, Olanda e Regno Unito. L'outcome primario è differente nei diversi paesi ma tutti raccolgono i risultati in maniera standardizzata ed utilizzando le stesse definizioni di modo da garantire la compatibilità per l'analisi finale. Durante lo studio donne in stato di gravidanza sono state randomizzate a ricevere sildenafil o placebo. Sildenafil è stato somministrato ad una dose di 25 mg tre volte al giorno a donne gravide per il trattamento della restrizione della crescita (fetale) intrauterina grave (IUGR). Questa dose è maggiore di quella raccomandata sia per i prodotti brandizzati Viagra® e Revatio® sia per i medicinali generici attualmente autorizzati. Lo studio olandese STRIDER è stato interrotto in anticipo per motivi di sicurezza gravi, in quanto l'uso di sildenafil nella IUGR può causare danno al neonato. Le analisi intermedie dello studio hanno evidenziato una differenza nell'incidenza di ipertensione

polmonare persistente nel neonato (PPHN) (sildenafil 17/64 (26,6%), placebo 3/58 (5,2%)) e di decesso dei neonati prima della nascita (sildenafil 19/71 (26,8%), placebo 9/63 (14,3%)) tra i due bracci di trattamento. I dettagli delle analisi intermedie non sono ancora disponibili e si resta in attesa delle analisi del consorzio STRIDER. Di seguito si riporta il testo della Nota Informativa Importante:

- 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 in accordo a quanto approvato negli attuali Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

AIFA, inoltre, coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Fonte

Agenzia Italiana del Farmaco



Nota informativa Importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) sui rischi connessi ad errori di calcolo del dosaggio dell'idarubicina

In data 25 Ottobre 2018 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante circa le istruzioni per gli Operatori Sanitari al fine di evitare potenziali errori di calcolo del dosaggi dell'idarubicina. L'idarubicina è un antibiotico citotossico appartenente alla famiglia delle antracicline ed è indicato per il trattamento di prima linea dell'induzione della remissione di bambini con leucemia mieloide acuta (LMA) non trattati in precedenza. È, inoltre, indicato negli adulti e nei bambini per il trattamento della recidiva di leucemia linfoblastica acuta (LLA) come trattamento di seconda linea. L'idarubicina in quanto antraciclina DNA intercalante, interagisce con l'enzima topoisomerasi II e ha un effetto inibitorio sulla sintesi dell'acido nucleico. La Nota Informativa Importante deriva da una misura di minimizzazione del rischio messa in atto al fine di evitare errori dovuti all'erroneo calcolo del dosaggio del medicinale quando quest'ultimo deve essere ricostituito al fine di essere somministrato al paziente. In particolare, può accadere che l'idarubicina cloridrato sia erroneamente preparata effettuando il calcolo delle quantità considerando la base libera (idarubicina) piuttosto che la forma salificata della sostanza (idarubicina cloridrato). Tale errore porta ad un sovradosaggio di circa il 7%. Un sovradosaggio di idarubicina può provocare, infatti, tossicità. In particolare, può indurre tossicità miocardica acuta entro 24 ore e grave mielosoppressione entro 1-2 settimane. La tossicità cardiaca dell'idarubicina e, più in generale delle antracicline, può presentarsi anche diversi mesi dopo il sovradosaggio. È stato ipotizzato

che la cardiotossicità doxorubicina-dipendente si verifica attraverso la produzione di ROS (Reactive Oxygen Species) e probabilmente l'accumulo di ferro a livello cellulare. In particolare, un recente studio ha evidenziato che la cardiotossicità si sviluppa attraverso l'accumulo preferenziale di ferro all'interno dei mitocondri determinando un aumento sia di ferro mitocondriale che dei livelli cellulari di ROS. AIFA, in collaborazione con le Aziende Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio di idarubicina cloridrato ha diramato, pertanto, agli operatori sanitari coinvolti nell'utilizzo di tale farmaco la seguente nota:

- 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.

AIFA, inoltre, coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Fonte:

Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide: nota informativa importante dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) sul rischio di tumore della pelle non melanoma

In data 18 Ottobre 2018 è stata pubblicata sul portale dell'AIFA una Nota Informativa Importante circa l'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). L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico, generalmente utilizzato per il trattamento dell'ipertensione, sebbene sia impiegato anche per il trattamento dell'edema e dell'insufficienza cardiaca congestizia. I tiazidici a basso dosaggio hanno mostrato una riduzione della mortalità e della morbilità ipertensione-correlata [1] sebbene il meccanismo con il quale provocano l'abbassamento della pressione arteriosa sul lungo periodo non sia pienamente noto. Nella somministrazione cronica, invece, i diuretici tiazidici causano la riduzione pressoria mediante una riduzione delle resistenze vasali periferiche (RVP), (ovvero inducendo vasodilatazione). In particolare, il controllo dell'ipertensione è dovuto all'inibizione del riassorbimento degli ioni sodio (Na⁺) e cloruro (Cl⁻) dal tubulo contorto distale del rene con conseguente blocco del cotrasportatore sodio-cloro tiazido-sensibile [2]. Il sodio che non è assorbito a livello del tubulo contorto distale, a causa del blocco del simperto, viene parzialmente riassorbito a livello del dotto collettore grazie ad un trasportatore in antiporto tra sodio e potassio. La Nota Informativa Importante fa seguito ai risultati di due studi farmacoepidemiologici [3,4]. Il primo [3] ha analizzato una popolazione di 71.533 casi di carcinoma a cellule basali (BCC) e di 8.629 casi di carcinoma a cellule squamose (CSCC) confrontati

rispettivamente con popolazioni di 1.430.833 e 172.462 controlli. L'uso elevato di idroclorotiazide (HCT) (≥ 50.000 mg dose cumulativa) è stato associato ad un odds ratio (OR) aggiustato di 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) per BCC e di 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per CSCC. È stata osservata una relazione dose-risposta cumulativa sia per BCC che per CSCC. Ad esempio, a una dose cumulativa di 50.000 mg corrisponde a 12,5 mg di HCT assunti giornalmente per circa 11 anni. Il secondo studio [4] ha evidenziato una possibile associazione tra cancro del labbro ed esposizione a HCT: 633 casi di cancro del labbro (CSCC) sono stati posti a confronto con 63.067 controlli, utilizzando una strategia di campionamento in funzione del rischio. Una relazione dose-risposta cumulativa è stata dimostrata con OR aggiustato di 2.1 (IC 95%: 1,7-2,6) per gli utilizzatori cronici e in aumento fino a OR 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) per pazienti che ne fanno uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7.7 (IC 95%: 5,7-10,5) per la dose cumulativa più alta (~ 100.000 mg). Il carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose (TCNM) è un evento raro. I tassi di incidenza dipendono fortemente dai fenotipi cutanei e da altri fattori che portano a diversi rischi di base e tassi di incidenza diversi nei diversi paesi. I tassi di incidenza stimati variano tra le diverse regioni in Europa (da 1 a 34 casi ogni 100.000 abitanti/anno per CSCC a 30 a 150 ogni 100.000 abitanti/anno per BCC). Sulla base dei risultati dei due studi epidemiologici danesi, questo rischio potrebbe aumentare da circa 4 a 7,7 volte per CSCC e 1,3 volte per BCC, a seconda della dose cumulativa di HCT. È stato ipotizzato che il meccanismo

attraverso il quale l'idroclorotiazide causa tumore della pelle non melanoma sia dovuto a reazioni di fotosensibilità a seguito dell'esposizione a raggi UV-A e UV-B [5]. Di seguito si riporta il testo della Nota Informativa Importante:

- 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.

Bibliografia:

[1] James M Wright, Vijaya M Musini, James M Wright, *First-line drugs for hypertension*, 2009.

[2] M. M. Dvorak, C. De Jossineau, D. H. Carter, T. Pisitkun, M. A. Knepper, G. Gamba, *Thiazide Diuretics Directly Induce Osteoblast Differentiation and Mineralized Nodule Formation by Interacting with a Sodium Chloride Co-Transporter in Bone*, in *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, n° 9, 2007, pp. 2509–2516.

[3] Pedersen et al., *Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark*. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673-681

[4] Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. *Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer*. *J Intern*

Med 2017; 282: 322–331.

[5] Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. *Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark*. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):673-681. e9.

Nota informativa Importante dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sul rischio di aneurisma e dissezione dell’aorta connessi all’uso dei fluorochinoloni

In data 26 Ottobre 2018 è stata pubblicata sul portale dell’AIFA una Nota Informativa Importante circa il rischio di aneurisma e dissezione dell’aorta a seguito dell’utilizzo dei fluorochinoloni. I fluorochinoloni rimangono tra gli antibiotici più comunemente utilizzati a livello globale [1]. Tutti i composti chinolonici inibiscono l’azione di due enzimi appartenenti alla classe delle topoisomerasi; l’enzima girasi e la topoisomerasi IV; entrambi sono coinvolti nell’isomerizzazione spaziale dell’alfa-elica (DNA girasi) e nel mantenimento della separazione tra il filamento stampo e il filamento inerte nel processo di replicazione batterica. La DNA girasi o la topoisomerasi IV tagliano il doppio filamento di DNA circolare, rompendolo grazie ad un attacco nucleofilo sull’ossidrilico tirosinico del ponte diesterico, lo avvolgono in senso levogiro e poi risaldano il filamento. Nei batteri Gram positivi interagisce specificamente con la topoisomerasi IV che separa i due filamenti di DNA nella fase di replicazione. Uno dei principali problemi correlati all’assunzione dei fluorochinoloni è la rottura del tendine di Achille. La tendinite da fluorochinoloni è un effetto di classe noto di cui molto si

può trovare in letteratura [2,3]. Questa reazione avversa è relativamente rara con un eccesso di rischio stimato in 3,2 casi per 1.000 pazienti/anno [4]. L’aneurisma e la dissezione dell’aorta sono eventi rari, che si verificano con un’incidenza di circa 3-30 su 100.000 persone all’anno. I fattori che aumentano il rischio includono storia familiare di aneurisma, pre-esistente aneurisma aortico o dissezione aortica, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi. Recentemente sono stati pubblicati 3 studi epidemiologici [1,5,6] che riportano un aumento di circa due volte del rischio di tali eventi avversi, specialmente nei pazienti anziani, in seguito all’esposizione ai fluorochinoloni rispetto ai pazienti che assumono altri farmaci o antibiotici. Il primo studio, pubblicato da Danem et al. [1], riporta i risultati di uno studio di coorte longitudinale. Lo studio ha arruolato pazienti anziani che compivano 65 anni tra il 1 aprile 1997 e il 31 marzo 2012 e sono stati seguiti fino all’outcome primario, alla morte o alla fine del follow-up (31 marzo 2014).

Le prescrizioni di fluorochinoloni sono state misurate come una covariata che varia nel tempo, con pazienti considerati a rischio durante e per 30 giorni dopo un ciclo di trattamento. Lo studio ha arruolato in totale 1744360, di cui 657950 (38%) hanno ricevuto almeno un fluorochinolone durante il follow-up, pari a 22380515 giorni di trattamento. 37338 (2,1%) pazienti hanno presentato rottura del tendine di Achille, 3246 (0,2%) pazienti hanno presentato distacchi retinici e 18391 (1,1%) pazienti hanno presentato aneurisma dell’aorta. Gli eventi avversi gravi associati al collagene sono stati più comuni durante il trattamento con fluorochinoloni rispetto al periodo di controllo, comprese rotture tendinee (0,82 vs 0,26 / 100-persona anni, $p < 0,001$), distacchi retinici (0,03 vs 0,02 / 100 anni-persona, $p = 0,003$) e aneurismi aortici (0,35 vs 0,13/100 anni-persona, $p < 0,001$). I fluorochinoloni sono stati associati ad un aumento del rischio di rottura del tendine (HR 3,13, IC 95% da 2,98 a 3,28, HR aggiustato 2,40, IC 95% 2,24-2,57) e un aumentato rischio di aneurismi aortici (HR 2,72, IC 95% 2,53-2,93; aggiustato HR 2.24, IC 95% da 2,02 a 2,49). Gli autori concludono, quindi,

che i fluorochinoloni sono associati a rottura del tendine di Achille e ad aneurisma dell'aorta. Il secondo studio, condotto da Lee et. al. [5], ha riportato i risultati di un'analisi caso-controllo in cui sono stati arruolati 1 milione di pazienti osservati longitudinalmente da gennaio 2000 a dicembre 2011. I pazienti sono stati identificati come quelli ospedalizzati per aneurisma aortico o dissezione dell'aorta. Un centinaio di pazienti di controllo sono stati abbinati per ciascun caso in base all'età e al sesso. Lo studio ha riscontrato che l'uso corrente di fluorochinoloni era associato ad un aumento del rischio di aneurisma o dissezione aortica (rate ratio [RR], 2,43, IC 95%, 1,83-3,22). L'analisi di sensibilità focalizzata sull'aneurisma aortico e la dissezione che richiedevano un intervento chirurgico ha anche dimostrato un aumento del rischio associato all'uso corrente di fluorochinoloni, ma l'aumento non era statisticamente significativo (RR aggiustato 2,15, IC 95%, 0,97-4,60). Gli autori concludono che l'uso di fluorochinoloni è stato associato ad un aumentato rischio di aneurisma aortico e dissezione. Nonostante questi eventi siano considerati rari, i medici dovrebbero essere consapevoli di questo possibile rischio di sicurezza associato alla terapia con fluorochinoloni. Il terzo studio, descritto da Pasternak et al. [6], ha riportato i risultati di uno studio di coorte in cui sono stati arruolati 360088 pazienti trattati con fluorochinoloni. Entro il periodo di rischio di 60 giorni, il tasso di aneurisma aortico o di dissezione era di 1,2 casi per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di fluorochinoloni e 0,7 casi per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di amoxicillina. L'uso di fluorochinoloni era associato ad un aumentato rischio di aneurisma o dissezione aortica (hazard ratio 1,66 (IC 95% da 1,12 a 2,46), con una differenza assoluta stimata di 82 (IC 95% da 15 a 181) casi di aneurisma o dissezione aortica in 60 giorni ogni milione di pazienti trattati. In un'analisi secondaria, l'hazard ratio era di 1,90 (IC 95% 1,22-2,96) per aneurisma aortico e 0,93 (0,38-2,29) per dissezione aortica. Uno studio non-clinico in un modello murino [7] riporta, invece, che la ciprofloxacina aumenta la suscettibilità alla dissezione e alla rottura aortica.

- I fluorochinoloni per uso sistemico e inalatorio possono aumentare il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nelle persone anziane.

- Nei pazienti a rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, i fluorochinoloni devono essere utilizzati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche.

- Le condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta comprendono una storia familiare di aneurisma, aneurisma aortico o dissezione aortica pre-esistente, sindrome di Marfan, sindrome vascolare di Ehlers-Danlos, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, malattia di Behçet, ipertensione e aterosclerosi.

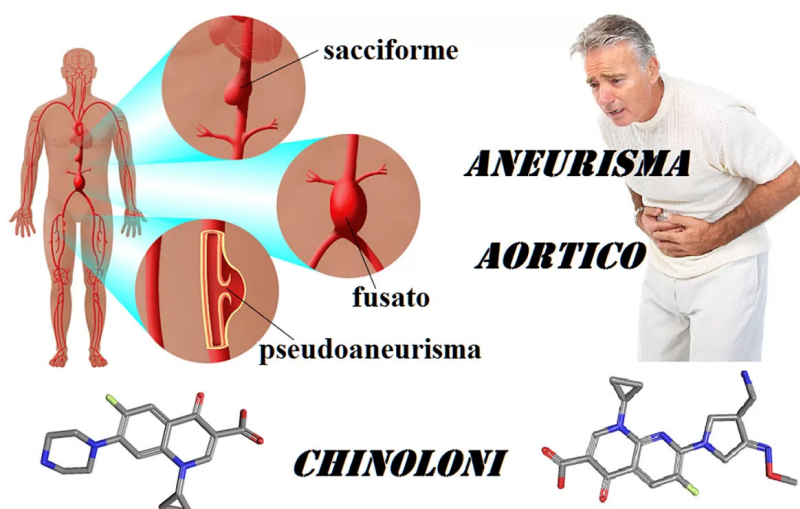
- I pazienti devono essere allertati del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta e devono essere invitati a cercare assistenza medica immediata in pronto soccorso in caso di improvviso e severo dolore addominale, toracico o alla schiena.

AIFA, inoltre, coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La segnalazione di inefficacia terapeutica da antibiotici, che costituisce l'effetto ultimo del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, rappresenta uno strumento semplice ed economico ma al contempo utile e funzionale per quantificare e controllare l'uso degli antibiotici e, indirettamente, valutare e monitorare l'andamento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Fonte:

Agenzia Italiana del Farmaco

Di seguito si riporta il testo della Nota Informativa Importante:



Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulle segnalazioni da cannabis per uso medico: ricevute 76 segnalazioni di reazione avversa

In data 06 Settembre 2018 è stata pubblicata, dall'ISS, la relazione semestrale (gennaio-giugno 2018) circa gli eventi avversi che si sono verificati a seguito dell'assunzione della cannabis per uso medico. Il sistema cannabinoide è stato oggetto, negli ultimi anni, di numerose ricerche. In particolare, è stato dimostrato che il THC (tetra-idrocannabinolo) agisce a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) grazie alla sua capacità di legarsi ai recettori dei cannabinoidi (CB1 e CB2) accoppiati a proteina G. Tali recettori sono responsabili dell'attivazione di diverse vie della trasduzione del segnale; ad esempio inibiscono la trasduzione del secondo cAMP messaggero e modulano le chinasi extracellulari, la beta arrestina, l'ossido nitrico sintasi e i canali ionici [1]. Ad oggi, sono stati approvati diversi Prodotti Medicinali a base di cannabinoidi per l'uso clinico. In particolare, questi possono essere classificati come: 1) fitocannabinoidi o cannabinoidi naturali; 2) cannabinoidi sintetici [2].

La via di somministrazione di questi prodotti può essere la via orale ma anche sublinguale/oromucosale, topica, inalatoria e ciascuna composizione presenta, ovviamente, caratteristiche farmacocinetiche ed effetti farmacodinamici differenti. Grazie alle proprietà neuromodulatorie, neuroprotettive e antinfiammatorie i prodotti a base di cannabinoidi hanno trovato numerose applicazioni cliniche quali nausea e vomito associate a chemioterapia, stimolazione dell'appetito nei pazienti affetti da AIDS/HIV, spasticità e dolore neuropatico nella Sclerosi Multipla e dolore da cancro non rispondente agli oppiacei [3,4]. Il monitoraggio della sicurezza dei prodotti a base di cannabinoidi viene effettuato attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza, informando l'Ufficio centrale stupefacenti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute. Al 30 giugno 2018 nel sistema di fitosorveglianza sono state registrate 76 segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui 19 pervenute nel periodo 01/01/2018 – 30/06/2018. Le reazioni hanno riguardato principalmente le donne (76%) e l'età media era di 62 anni (range: 22-91 anni). I prodotti oggetto della segnalazione (Bedrocan, Bediol, FM2 e Pedanios) sono stati utilizzati principalmente per il trattamento del dolore neuropatico, seguito da terapia di supporto e palliativa; inappetenza e dolore oncologico e cefalea. In 58

casi (76%) era indicato l'uso concomitante di altri farmaci. La maggior parte delle segnalazioni ha riguardato disturbi neurologici quali disforia, crisi di panico, allucinazioni, sopore, depressione maggiore, confusione mentale, etc. seguiti dai disturbi dermatologici quali dermatite, prurito, rossore, gonfiore delle palpebre e del volto, da laringospasmo, etc.. e da sintomi gastrointestinali quali vomito e dissenteria. Il 17% delle segnalazioni sono state definite gravi (ospedalizzazione, osservazione breve o visita al Pronto Soccorso). Tutte le segnalazioni sono state valutate secondo le modalità del sistema di fitosorveglianza e la relazione della causalità tra evento e assunzione di cannabis è risultata quasi sempre probabile (solo in due casi la relazione è stata valutata "possibile"). Nella Relazione semestrale, l'ISS sottolinea che *"dall'analisi delle reazioni avverse non sono emersi segnali da approfondire. In alcuni casi è stato richiesto il follow-up dei pazienti, che ha confermato quanto sopra detto. Non è stato ritenuto necessario analizzare i prodotti assunti dai pazienti". Ricorda, inoltre, che "i dati commentati e descritti sono tratti da segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse che per loro natura sono in grado di descrivere solo in modo sintetico le osservazioni relative a un evento"*.

Bibliografia

[1] Maccarrone M, Maldonado R, Casas M, Henze T, Centonze D. Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC:CBD oromucosal spray and others? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Apr;10(4):443-455.

[2] Little PJ, Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247:1046-1051.

[3] Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556-1563

[4] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-2473

Interleuchina (Il)- 33: scoperto il suo ruolo chiave nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

L'interleuchina-33 ha un ruolo chiave nel trattamento delle malattie croniche intestinali, in particolare nella rettocolite ulcerosa e nel morbo di Crohn. È quanto emerge da uno studio condotto da Lopetuso et al. e coordinato dal Prof. Gasbarrini - direttore Area Gastroenterologia ed Oncologia medica della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli Ircs - Università Cattolica di Roma - pubblicato sulla prestigiosa rivista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. Le malattie infiammatorie intestinali (IBD), il morbo di Crohn (CD) e la colite ulcerosa (UC) sono disturbi cronici recidivanti ad eziologia sconosciuta. L'incidenza di UC e CD è complessivamente aumentata in Europa passando rispettivamente da 6,0 per 100.000 anni-persona per la UC e 1,0 per 100.000 anni-persona per la CD nel 1962 a 9,8 per 100.000 persone-anno e 6,3 ogni 100.000 anni-persona nel 2010. La più alta incidenza di IBD si trova sulle isole Faroe [1]. Il trattamento delle malattie intestinali croniche infiammatorie è notevolmente cambiato negli ultimi anni. In particolare, è stato visto che regimi dietetici particolari non portano a un miglioramento significativo della sintomatologia, mentre il trattamento con nuovi farmaci e l'utilizzo di nuove tecniche chirurgiche hanno permesso di migliorare notevolmente la qualità della vita dei pazienti affetti da tali patologie. I farmaci attualmente utilizzati per il trattamento delle IBD sono:

- acido 5-aminosalicilico (5-ASA, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, balsalazide, asacol, pentasa),
- corticosteroidi (adatti nelle riacutizzazioni quando gli ASA non sono indicati, non adatti nel mantenimento)
- farmaci immunomodulatori (azatio prina, metotrexato, ciclosporina),
- farmaci anticitochine (anticorpi anti-TNF: infliximab, certolizumab e adalimumab. Ac anti-interleuchina, Ac contro l'adesione di molecole leucocitarie: natalizumab),

- antibiotici (come metronidazolo, ciprofloxacina e rifaximina),
- probiotici (Escherichia coli, Lactobacillus, Saccharomyces non patogeni).

Un recente studio [2] ha dimostrato che l'interleuchina (Il)-33 ha un importante ruolo nel processo protettivo e di rigenerazione della parete intestinale. Le interleuchine sono una famiglia di proteine secrete dalle cellule del sistema immunitario e/o dalle cellule endoteliali ed epiteliali e giocano un ruolo fondamentale nel complesso processo di risposta immunitaria. Ad oggi, sono state individuate 35 diverse interleuchine, ognuna di queste con una specifica funzione. Il ruolo dell'interleuchina-33 nelle malattie croniche intestinali era già noto da tempo, ma gli studi fino ad ora pubblicati in letteratura [3-5] mostravano risultati contraddittori, suggerendo sia funzioni patogene che protettive. A differenza degli studi precedentemente pubblicati, Lopetuso et al. si sono concentrati sul ruolo funzionale dell'IL-33 e del suo recettore ST2 su un modello murino dimostrando che durante la colite acuta l'assenza di IL-33 o ST2 impedisce il processo di guarigione, mentre la somministrazione di IL-33 esogena accelera drammaticamente la riparazione dell'epitelio con miglioramento dell'infiammazione del colon. Gli autori hanno, quindi, documentato che l'IL-33 stimola l'espressione di una rete di microRNA (miR) nella linea delle cellule epiteliali intestinali del colon Caco2 (IEC), in particolare miR-320, che risulta fortemente espresso nelle cellule epiteliali isolate dall'intestino degli animali con colite trattati con IL-33. Inoltre, lo studio ha mostrato che utilizzando cellule intestinali in provetta prive di miR-320A, vi è il blocco della riparazione cellulare nonostante la somministrazione di IL-33. «La mancanza di IL-33 o del suo recettore ST2» aggiunge il Prof. Gasbarrini, coordinatore dello studio, «impedisce il completamento

del processo di guarigione mucosale dopo un danno infiammatorio. Invece, la somministrazione terapeutica (esogena) di IL-33 durante la fase di riparazione del danno mucosale è in grado di accelerare pesantemente la formazione di nuovo epitelio (riepitelizzazione) e la guarigione, con un concomitante miglioramento dell'infiammazione intestinale. Il prossimo passo della ricerca, dunque, sarà valutare come varia il comportamento di questo asse nell'uomo in risposta agli agenti immunomodulanti attualmente in commercio. Ci si aspetta che tale asse funzioni meglio nei pazienti che rispondono maggiormente alle terapie disponibili, per cui in futuro potremmo sfruttare questa molecola non solo come possibile target di innovativi farmaci biotecnologici, ma anche come marker di risposta mucosale precoce ai farmaci».

Bibliografia:

[1] Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407. Epub 2015 Feb 17.

[2] Lopetuso LR, De Salvo C, Pastorelli L, Rana N, Senkfor HN, Petito V, Di Martino L, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, Cominelli F, Abbott DW, Goodman WA, Pizarro TT. IL-33 promotes recovery from acute colitis by inducing miR-320 to stimulate epithelial restitution and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Sep 17. pii: 201803613.

[3] Zhao J, Zhao Y. Interleukin-33 and its Receptor in Pulmonary Inflammatory Diseases. *Crit Rev Immunol.* 2015;35(6):451-61.

[4] Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: The good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine.* 2017 Dec;100:1-10.

Terapia genica: il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso parere positivo circa l'approvazione di voretigene neparvovec

In data 21/09/2018 Novartis ha annunciato di aver ottenuto parere positivo dal CHMP circa l'approvazione di voretigene neparvovec (Luxturna®) per il trattamento di pazienti con perdita della vista dovuta a mutazione genetica in entrambe le copie del gene RPE65. La proteina codificata dal gene RPE65 è coinvolta in un processo a più fasi chiamato ciclo visivo, che converte la luce che entra nell'occhio in segnali elettrici che vengono trasmessi al cervello. Quando la luce colpisce i pigmenti fotosensibili nella retina, trasforma il retinale 11-cis (una forma di vitamina A) in una molecola trans-retinale. Questa conversione innesca una serie di reazioni chimiche che fanno sì che il ciclo visivo possa ricominciare [1]. Le malattie retiniche ereditarie sono un gruppo di patologie rare che portano a cecità totale e colpiscono soprattutto adolescenti e bambini. Voretigene neparvovec (Luxturna) utilizza il vettore virale adenoassociato di sierotipo 2 (AAV2) per trasportare una copia funzionale del gene RPE65 nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE) al fine di compensare la mutazione di tale gene [2-4]. Con un gene RPE65 funzionante, le cellule iniziano a produrre la proteina RPE65 e il cis-retinale ripristina il ciclo visivo [5-11]. L'approvazione da parte del CHMP si basa sui risultati di uno studio clinico di fase I, sul relativo follow-up e su uno studio di fase III [6,7]. In quest'ultimo studio sono stati arruolati 31 pazienti e assegnati in modo casuale al trattamento (n = 21) o al controllo (n = 10). Due soggetti (uno nel gruppo controllo e uno nel gruppo di trattamento) si sono ritirati dopo la firma del consenso informato. A 1 anno dal trattamento, il punteggio medio bilaterale al test di mobilità multi-luminanza (MLMT) era di 1,8 (SD 1,1) nel gruppo di trattamento rispetto a 0,2 (SD 1,0) nel gruppo di controllo (differenza di 1,6%, IC 95% 0,72-2,41, p = 0,0013). Il 65% dei 20 soggetti trattati con il farmaco, ma nessun controllo, ha superato il livello di luminanza più basso testato (1 lux) all'MLMT, dimostrando il massimo miglioramento possibile. Si prevede che la Commissione Europea rilascerà l'Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC) entro due mesi dal parere positivo del CHMP. Il farmaco sarà quindi disponibile in tutti e 28 gli stati dell'Unione Europea oltre all'Islanda, Liechtenstein e Norvegia.

[3] Gupta PR, Huckfeldt RM. Gene therapy for inherited retinal degenerations: initial successes and future challenges. *J Neural Eng.* 2017;14(5):051002.

[4] Kay C. Gene therapy: the new frontier for inherited retinal disease. *Retina Specialist.* March 2017. <http://www.retina-specialist.com/CMSDocuments/2017/03/RS/rs03171.pdf>. Accessed November 14, 2017

[5] Polinski NK, Gombash SE, Manfredsson FP, et al. Recombinant adeno-associated virus 2/5-mediated gene transfer is reduced in the aged rat midbrain. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):1110-1120.

[6] Simonelli F, Maguire A M, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1-5 years after vector administration. *Mol Ther* 2010; 18: 643-50

[7] Russell S., Bennett J., Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *VOLUME 390, ISSUE 10097, P849-860, AUGUST 26, 2017.*

[8] Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet.* 2016 Aug 13;388(10045):661-72.

[9] Testa F, Maguire AM, Rossi S, et al. Evaluation of Ocular Gene Therapy in an Italian Patient Affected by Congenital Leber Amaurosis Type 2 Treated in Both Eyes. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:533-9.

[10] Trapani I, Banfi S, Simonelli F, et al. Gene therapy of inherited retinal degenerations: prospects and challenges. *Hum Gene Ther.* 2015 Apr;26(4):193-200.

[11] Colella P, Trapani I, Cesi G, et al. Efficient gene delivery to the cone-enriched pig retina by dual AAV vectors. *Gene Ther.* 2014 Apr;21(4):450-6.

Bibliografia

[1] Genetic Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RPE65>

[2] LUXTURNA. Philadelphia, PA: Spark Therapeutics, Inc; 2017.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) approva meropenem triidrato/vaborbactam (Vabomere®) come nuova opzione di trattamento contro alcune infezioni gravi degli adulti

In data 12/10/2018, EMA ha annunciato l'approvazione di meropenem triidrato/vaborbactam (Vabomere®) per il trattamento di alcune infezioni gravi degli adulti. Meropenem è un antibatterico per uso sistemico indicato per il trattamento delle infezioni da batteri Gram-negativi e Gram-positivi in quanto esplica la sua azione attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare legandosi alle Proteine Leganti le Pennicilline (PBPs). Vaborbactam è un nuovo inibitore delle beta-lattamasi il quale quando combinato con meropenem, porta ad una maggiore efficacia di quest'ultimo rispetto alla combinazione con altri antibiotici, contro i ceppi che producono la beta-lattamasi [1]. Uno dei maggiori problemi, emerso negli ultimi anni, correlato all'utilizzo degli antibiotici è il fenomeno della resistenza che è aumentato, raggiungendo livelli pericolosamente alti in tutte le parti del mondo. Nuovi meccanismi di resistenza stanno

emergendo e si stanno diffondendo a livello globale, minacciando la capacità di trattare le malattie infettive comuni. Una lista crescente di infezioni - come la polmonite, la tubercolosi, l'avvelenamento del sangue, la gonorrea e le malattie trasmesse da alimenti - stanno diventando sempre più difficili e talvolta impossibili da trattare man mano che gli antibiotici diventano meno efficaci. Secondo gli ultimi dati pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) tra i pazienti con sospetta infezione del flusso sanguigno, la percentuale di batteri resistenti ad almeno uno degli antibiotici più comunemente utilizzati varia enormemente tra i diversi paesi, da zero all'82%. La resistenza alla penicillina varia da zero al 51% mentre la percentuale di pazienti che presenta resistenza alla ciprofloxacina per il trattamento delle infezioni di E. Coli varia dall'8% e al 65%. L'approvazione della combinazione di vaborbactam e

meropenem fa seguito ai risultati del programma di sviluppo clinico in cui l'esposizione a vaborbactam alla dose raccomandata è risultata sufficiente a bloccare il fenomeno della resistenza al meropenem. Il Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) ha inoltre evidenziato che dagli studi non è emersa alcuna problematica di sicurezza rilevante. Il parere adottato dal CHMP è il primo passo sul percorso di accesso del Vabomere al paziente. Il parere verrà ora inviato alla Commissione europea per l'adozione di una decisione finale relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio su scala europea.

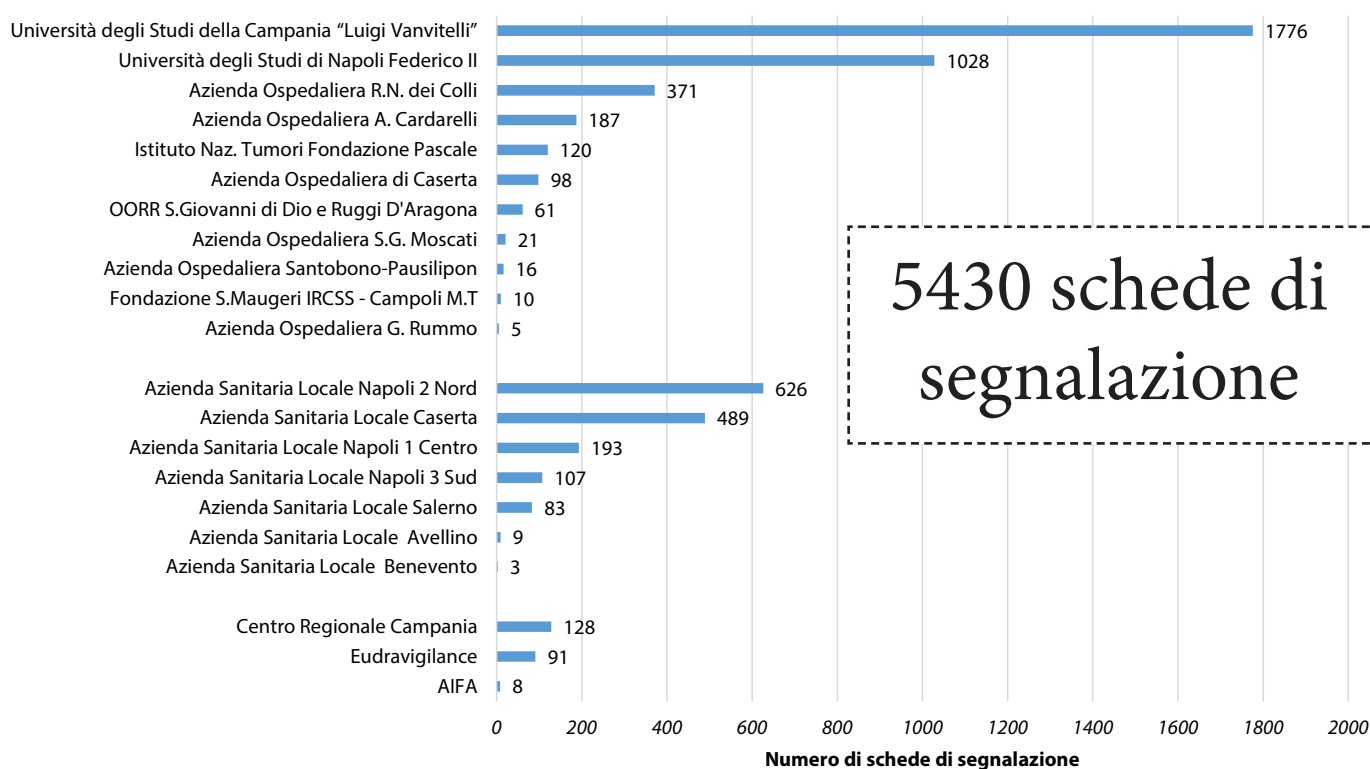
Bibliografia:

[1] Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, Dudley MN. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob*

Andamento del sistema di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse in Regione Campania

A cura del Dott. Maurizio Sessa

Le analisi sono state condotte utilizzando come fonte dati le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel periodo di riferimento Gennaio 2018 - Dicembre 2018. Qualsiasi modifica successiva a Dicembre 2018, siano esse cancellazioni o modifiche dei dati inseriti nelle schede di segnalazione, non sono state prese in considerazione ai fini di questa analisi.



99%

Delle schede con genere del caso definito

80%

Delle schede con esito del caso definito

99%

Delle schede con gravità del caso definita

98%

Delle schede con età del caso definita

PIU' DI
800

INFORMAZIONI DI RITORNO INVIATE AI RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA



56 NEWS PUBBLICATE
DA GENNAIO 2018



