

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 – Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot 87862 del 28.11.2018

Oggetto: Nota Informativa Importante sull'antibiotico Cefepima - Rischio di reazioni avverse neurologiche gravi, in particolare in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi differenti da quelle consigliate

Ai Responsabili di Farmacovigilanza
delle Aziende Sanitarie

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

Ai Referenti per l'Appropriatezza prescrittiva
di cui al D.D.G. n. 1425/18

Agli Ordini Provinciali dei Medici

All'AIOP

e p.c. Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

LORO SEDI

Come più volte ribadito, il consumo degli antibiotici in Sicilia si attesta al di sopra della media nazionale, nonostante siano stati adottati numerosi provvedimenti amministrativi volti a migliorarne l'appropriatezza prescrittiva al fine di razionalizzare la spesa, limitare il gravissimo problema dell'antibiotico resistenza e ridurre le reazioni avverse correlate.

Recentemente, con le note prot. n. 85245 del 19/11/2018 e n. 78872 del 24/10/2018, sono state comunicate le nuove informazioni di sicurezza, fornite dall'AIFA in accordo con l'EMA, in relazione all'inserimento nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli **antibiotici chinoloni e fluorochinoloni** di una nuova avvertenza riguardante il **rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta associato a fluorochinoloni** (ciprofloxacina - levofloxacina - moxifloxacina - pefloxacina - prulifloxacina - rufloxacina - norfloxacina - lomefloxacina) **per uso sistemico e inalatorio**.

E' stato altresì stabilito dall'EMA di sospendere l'AIC dei medicinali a base di cinoxacina, flumechina, acido nalidissico, acido pipemidico e sono state introdotte alcune restrizioni nell'uso dei restanti antibiotici fluorochinolonici.

In data 26 novembre u.s., l'AIFA ha pubblicato sul proprio sito una Nota Informativa Importante inerente l'antibiotico **cefepima**.

Nel suddetto documento si evidenzia il rischio di **reazioni avverse neurologiche gravi in particolare in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi superiori a quanto previsto dalla scheda tecnica dei medicinali a base di cefepima.**

L'Agencia raccomanda pertanto di seguire attentamente le dosi appropriate approvate e di controllare la funzionalità renale in caso di uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici quali amino glicosidi e potenti diuretici.

Si coglie l'occasione per ribadire l'importanza delle reazioni avverse sospette, in quanto permettono un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali.

Si evidenzia altresì che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'AIFA, anche direttamente *on line* all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

La presente nota, completa del relativo allegato, è scaricabile dal sito istituzionale dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana.

Si chiede di dare ampia diffusione della presente nota a tutti gli Operatori Sanitari interessati.

I Dirigenti del CRFV

Dr. Pasquale Cananzi

Dr.ssa Claudia Minore

Il Responsabile dell'U.O. 7.1

Dr.ssa Claudia La Cavera

Il Responsabile del Servizio 7
Dr. Antonio Lo Presti

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Novembre 2018

Cefepime: Rischio di reazioni avverse neurologiche gravi, in particolare in pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto dosi differenti da quelle consigliate.

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

Bristol-Myers Squibb S.r.l. (BMS), Polifarma S.p.A. e Bruno Farmaceutici, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano richiamare la Sua attenzione su quanto di seguito riportato:

Sintesi

- 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 ≤ 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.

Ulteriori informazioni

Cefepime è un antibiotico per uso parenterale, appartenente alla famiglia delle cefalosporine, dotato di ampio spettro di azione, che esercita la sua azione battericida inibendo la sintesi della parete cellulare. Cefepime è indicato nel trattamento di infezioni batteriche causate da germi sensibili al farmaco.

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 ≤ 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
≤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), mioclono, 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 ≤ 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.

Per ulteriori informazioni, si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Siccome il Riassunto Caratteristiche del Prodotto ed il foglietto illustrativo sono documenti in continua evoluzione, si raccomanda di visitare il sito web dedicato di AIFA <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il Sistema Nazionale di Segnalazione (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>). Inoltre, ogni errore di trattamento occorso deve essere segnalato nello stesso modo.

L'AIFA 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. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.