



## SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione  
sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

### Newsletter numero 154 del 15.10.2014

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili  
né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

#### Sommario

- Osteonecrosi della mascella da bisfosfonati: un'analisi dei dati di sorveglianza post-marketing italiana
- Fluticasone propionato/salmeterolo 250/50 µg versus salmeterolo 50 µg dopo riacutizzazione della BPCO
- Valutazione, in uno studio open-label, della sicurezza ed efficacia della carbamazepina a rilascio prolungato nel trattamento di bambini ed adolescenti con disturbo bipolare I e con episodi maniacali o misti
- Gestione della malattia infiammatoria intestinale in soggetti che presentano una scarsa risposta al trattamento con infliximab
- La simvastatina nella sindrome da distress respiratorio acuto

## Osteonecrosi della mascella da bisfosfonati: un'analisi dei dati di sorveglianza post-marketing italiana

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I bisfosfonati (BP) sono farmaci capaci di rallentare i processi di rimodellamento osseo. Sono indicati per il trattamento di tumori delle ossa, osteoporosi, malattia di Paget e rare condizioni quali l'osteogenesi imperfetta e osteopenia secondaria. I BP sono analoghi sintetici del pirofosfato, generalmente raggruppati in due classi in funzione della loro struttura chimica e meccanismo d'azione. Dopo la formazione del legame con la struttura minerale ossea, i bisfosfonati sono internalizzati negli osteoclasti e, quelli non contenenti azoto, sono metabolicamente incorporati in analoghi dell'ATP non idrolizzabili che si accumulano nelle cellule. I BP contenenti azoto (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato), invece, inibiscono la *farnesil disfosfato sintetasi*, prevendendo la prenillazione di piccole proteine segnale GTPasi richieste per le normali funzioni cellulari. Come conseguenza di tali effetti, sia i BP con azoto che quelli senza inducono soppressione dell'attività osteoclastica, apoptosis e inibizione della formazione di osteoclasti. Nonostante i BP siano stati utilizzati per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico e per preservare la densità minerale dell'osso, il loro uso è stato associato ad insorgenza di complicazioni scheletriche, quali ad esempio le fratture atipiche della diafisi femorale e l'osteonecrosi della mascella (ONJ). Mentre la correlazione con le prime è ampiamente dibattuta, l'ONJ correlata ai BP è chiaramente riconosciuta come una problematica di sicurezza nei pazienti trattati con tali farmaci, anche se poco è noto in termini epidemiologici, fisiopatologici e di trattamento. Poiché il sistema nazionale di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse a farmaci è un elemento cruciale per la valutazione della sicurezza *post-marketing* dei farmaci, esso può fornire informazioni importanti sulla correlazione tra l'uso dei BP e l'insorgenza di ONJ (BP-related ONJ, BRONJ).

Lo scopo del presente studio è quello di descrivere le segnalazioni sul BRONJ riportate nella banca dati (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) del Sistema Italiano di Segnalazione Spontanea.

L'RNF è un sistema di sorveglianza passiva, gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che raccoglie tutte le segnalazioni di eventi avversi a farmaci o vaccini provenienti da operatori sanitari o cittadini. Le schede di segnalazione di sospette reazioni avverse inserite nell'RNF contengono diverse informazioni, tra cui dati sul paziente (età, sesso, condizioni mediche), evento avverso (data d'insorgenza, gravità ed esito dell'evento, test diagnostici, dati di laboratorio), farmaco/vaccino sospetto (dose, indicazione e durata della terapia), farmaco/vaccino concomitante e segnalatore. L'RNF è una banca dati che utilizza la terminologia medica internazionale (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) per classificare gli eventi avversi. Sono state analizzate nel presente studio tutte le segnalazioni dell'evento, codificato con i *preferred terms* "ONJ" o "ON", (quest'ultimo riferito sempre alla mascella), da BP nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2003 al 31 dicembre 2011. È stata effettuata, per tutte le segnalazioni, un'analisi qualitativa *case by case* mediante valutazione della congruità delle informazioni riportate. È stato valutato, inoltre, il tempo d'esposizione ai BP e quello intercorso dall'ultima esposizione all'insorgenza dell'evento. In particolare, per i pazienti che hanno presentato ONJ dopo l'esposizione al farmaco, il tempo d'esposizione è stato definito come tempo intercorso dalla data d'inizio alla data di fine trattamento; mentre per i pazienti che hanno manifestato ONJ durante il trattamento con BP il tempo d'esposizione è stato definito come differenza tra la data d'insorgenza dell'evento e la data d'inizio trattamento. Inoltre, per i pazienti che hanno manifestato l'evento avverso dopo il trattamento farmacologico, il tempo intercorso dall'ultimo utilizzo all'insorgenza dell'evento è stato calcolato come differenza tra la data d'insorgenza dell'evento e la data di fine trattamento. La mediana del tempo d'esposizione ai BP è stata valutata utilizzando il test di Kruskal-Wallis, mentre il test di Dunn's *post hoc* con la correzione di Bonferroni è stato utilizzato con lo scopo di determinare quali gruppi hanno presentato differenze significative. Tutte le analisi sono state svolte con il software STATA.

Nel periodo considerato, sono state raccolte nella RNF 555 segnalazioni di BRONJ. I primi casi (n=8) sono stati segnalati nel 2004, mentre il numero più alto di segnalazioni si è avuto nel

2007 e 2009. La maggior parte dei casi di ONJ (n=489; 88,11%) ha presentato come farmaco sospetto un singolo BP, nei restanti casi (n=66; 11,89%) sono stati, invece, somministrati due o tre BP differenti. I BP maggiormente segnalati sono stati zoledronato (n=417; 75,14%), alendronato (n=86; 15,50%) e pamidronato (n=72; 12,97%). Il pamidronato è stato il BP assunto maggiormente in associazione al zoledronato, mentre tutti gli altri BP sono stati somministrati principalmente come monoterapia. La media d'età dei vari gruppi di pazienti assuntori di BP è stata  $\geq$  64 anni, ad eccezione del gruppo assuntore di pamidronato+zoledronato. Il rapporto delle femmine rispetto ai maschi è stato 2,15:1. La maggior parte dei casi di ONJ si è manifestata in pazienti oncologici (n=423; 77,84%). Nello specifico, la maggior parte dei pazienti che ha manifestato ONJ era affetta da carcinoma mammario (n=137; 24,68%) e mieloma multiplo (n=125; 22,52%), mentre si sono verificati pochi casi di cancro alla prostata (n=42; 7,57%) o di altre tipologie di tumori (n=53; 9,55%). Un totale di 106 pazienti (19,10%) ha ricevuto i BP per un indicazione differente dal cancro, principalmente osteoporosi. Di questi pazienti 59 hanno presentato come farmaco sospetto l'alendronato. Un totale di 472 segnalazioni è stata inclusa nell'analisi sui tempi d'esposizione ai BP, con l'esclusione di 83 segnalazioni o perché presentavano un numero di casi inferiori a 3, o per la presenza d'informazioni contraddittorie. Il tempo d'esposizione ai BP è variato enormemente sia tra i pazienti trattati con lo stesso BP che con BP differenti. Il tempo mediano d'esposizione è variato da un minimo di 16 mesi con il zoledronato ad un massimo di 105 mesi con l'associazione alendronato più ibandronato. Analisi *post hoc* hanno mostrato un tempo d'esposizione significativamente più breve per il zoledronato rispetto all'alendronato, in monosomministrazione, e ad alendronato+clodronato e pamidronato+zoledronato somministrati sequenzialmente. In pochi casi il tempo d'esposizione è stato molto corto, ovvero zoledronato (9 giorni), alendronato (3 mesi), clodronato (2 mesi), pamidronato (3 mesi), pamidronato più zoledronato (3 mesi) e ibandronato (4 mesi). In alcuni casi, inoltre, l'evento avverso è comparso dopo poco tempo dall'inizio del trattamento con clodronato, alendronato o ibandronato. A tal proposito, l'ONJ si è manifestata dopo 2 mesi di trattamento con clodronato in una donna di 58 anni con algodistrofia; dopo 3 mesi di trattamento con alendronato in una donna di 74 anni con osteoporosi; infine, dopo 4 mesi di trattamento con ibandronato in una donna di 53 anni con cancro alla mammella. È stato evidenziato, inoltre, che l'evento avverso è insorto in 340 pazienti (61,26%) durante il trattamento con BP, mentre per 139 (25,05%) dopo il trattamento. In 76 casi (13,69%), invece, non è stato possibile stabilire se l'evento avverso si è manifestato durante o dopo la terapia. Il tempo intercorso dall'ultimo utilizzo è variato dai 2 ai 121 mesi (mediana: 2-18 mesi).

L'analisi dei dati di sorveglianza post-marketing permette di evidenziare come l'ONJ possa manifestarsi durante o dopo la sospensione della terapia con BP. Questo dato solleva il problema urgente del come monitorare quei pazienti che sono stati trattati con BP e che potrebbero essere a rischio di sviluppare ONJ anche dopo la sospensione della terapia.

Prima del 2003, l'osteonecrosi non traumatica era associata alla somministrazione di corticosteroidi, alcolismo, infezioni, eventi iperbarici, malattie infiltranti il midollo, alterazioni della coagulazione e alcune malattie autoimmuni. Dal 2003, i casi di ONJ da BP sono considerevolmente aumentati. È stato riscontrato che l'incidenza di BRONJ è più alta nei pazienti con cancro che assumono alte dosi di BP per via endovenosa. Infatti, l'incidenza di BRONJ varia in questi pazienti dallo 0,8 al 12%, mentre il rischio di sviluppare ONJ con BP orali o endovenosi per l'osteoporosi è molto più basso (0,0004 – 0,06%). In questo studio è stato riscontrato, inoltre, che il 77,84% dei casi di ONJ è insorto in pazienti con tumore, dato in accordo con quanto riportato da due recenti *review*. È noto, inoltre, che il tempo medio d'insorgenza dell'ONJ varia da 1 a 5,6 anni. La mediana del tempo d'esposizione ai BP, invece, calcolata in tale studio, è variata da 1,3 a 8,8 anni. Il tempo minimo d'insorgenza riportato è stato 1 mese per zoledronato o pamidronato, 4 mesi per alendronato e 20 mesi per risedronato. La durata minima della terapia con ibandronato orale prima dell'insorgenza dell'evento è stata di 6 mesi, mentre nessun caso con tempo d'insorgenza inferiore ai 16 mesi è stato osservato con il clodronato.

Non è stato, inoltre, possibile considerare alcuni aspetti importanti correlati al BRONJ, quali esposizione a farmaci concomitanti, eventuali malattie concomitanti o precedenti interventi chirurgici dentali, poiché tali informazioni non sempre sono state riportate in quanto non

obbligatorie nella compilazione della scheda di segnalazione. Questo è un limite insito nella segnalazione spontanea e, di conseguenza, nello studio stesso. Tuttavia, le informazioni ottenute, seppur talvolta parziali, sottolineano l'importanza della sorveglianza *post-marketing* come una fonte importante di dati di sicurezza dei farmaci al fine di rilevare potenziali segnali di allarme.

In conclusione, tale studio ha evidenziato 3 nuovi risultati: il primo è che l'ONJ può insorgere in breve tempo non solo dopo somministrazione di pamidronato e zaledronato ma anche di alendronato, ibandronato e clodronato; secondo, tale studio fornisce informazioni sul tempo d'esposizione all'ibadronato; in ultimo, questo studio è il primo che ha valutato, recentemente, l'utilizzo dei BP prima dell'insorgenza dell'ONJ.

**Parole chiave:** Bisfosfonati, osteonecrosi della mascella, sorveglianza post-marketing, Italia.

**Riferimento bibliografico:** Elisabetta Parretta et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an Italian post-marketing surveillance analysis. Expert Opin. Drug Saf. Published on Sep, 2014.

### Fluticasone propionato/salmeterolo 250/50 µg versus salmeterolo 50 µg dopo riacutizzazione della BPCO

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono eventi clinici importanti, sempre più frequenti e accompagnati da rapido declino della funzione polmonare, peggioramento dello stato di salute e aumento di mortalità, morbilità, e spesa sanitaria. È stato identificato un *clustering* temporale secondo cui è più probabile che gli episodi di riacutizzazione insorgano nel periodo immediatamente successivo all'episodio indice. Pertanto, la priorità della terapia della BPCO è ridurre la loro frequenza.

Il trattamento combinato a base di corticosteroide per uso inalatorio (ICS) e  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione (LABA) ha dimostrato una riduzione della comparsa delle riacutizzazioni della BPCO e conseguente ri-ospedalizzazione e mortalità, mentre la monoterapia con LABA una riduzione dell'incidenza di episodi di riacutizzazione di grado moderato-grave.

L'obiettivo dello studio è stato di confrontare l'efficacia del trattamento combinato ICS/LABA, nello specifico fluticasone propionato/salmeterolo, e della monoterapia con LABA, ovvero salmetersolo, sul tasso di riacutizzazione della BPCO che richiede ricovero ospedaliero e terapia steroidea orale (OCS) da sola o in associazione ad antibiotici. Sono state, inoltre, misurate la funzione polmonare e lo stato di salute, inclusa la EXACT-PRO\* (*EXAcerbations of Chronic Pulmonary disease Tool – Patient Reported Outcome*), una nuova misura di frequenza, gravità e durata della riacutizzazione, e le concentrazioni di tre marcatori proantiinfiammatori, Proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), proteina secretiva 16 delle cellule di Clara (CC-16), e la proteina surfrattante D (SP-D), per valutare la potenziale associazione tra infiammazione sistematica, frequenza delle riacutizzazioni e gravità.

Lo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con gruppo di controllo attivo, ha reclutato tra Aprile 2010 e Maggio 2012 in 81 centri (in USA, Argentina e Norvegia) pazienti con età  $\geq 40$  anni e con BPCO che avevano manifestato, nei 14 giorni precedenti l'arruolamento, un episodio di riacutizzazione con conseguente: a) ricovero ospedaliero non oltre 10 giorni; b) permanenza in pronto soccorso per almeno 24 ore in osservazione e in terapia orale steroidea da sola o in associazione ad antibiotici; c) visita di durata inferiore alle 24 ore presso uno studio medico o presso il pronto soccorso, in trattamento orale steroidea, da sola o in associazione ad antibiotici, e con storia di 6 mesi di ospedalizzazione conseguente a riacutizzazione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti attivi per un periodo di stabilizzazione di 21 giorni entro due settimane dalla dimissione dall'ospedale o dal pronto soccorso o dalla visita presso lo studio medico e, quindi, per un successivo periodo di 26 settimane. Dopo la dimissione, le visite cliniche erano programmate entro 14 giorni, a 21 giorni, a 3 mesi e a 6 mesi.

L'endpoint primario era la stima annua del tasso di riacutizzazione che richiede ricovero ospedaliero (episodio grave). L'endpoint secondario era il tasso di riacutizzazione che richiede terapia orale steroidea, antibiotici e/o ricovero, solo e in combinazione (episodio di grado moderato-grave). La riacutizzazione è stata definita come il peggioramento per almeno due giorni consecutivi documentato da almeno due dei seguenti segni/sintomi: dispnea, volume di espettorato, espettorato purulento, da soli o associati a mal di gola, sintomi del raffreddore, febbre, o aumento della tosse o respiro affannoso. Altri endpoint di efficacia includevano il tempo del primo episodio di riacutizzazione moderata-grave, probabilità di un ritiro dallo studio prematuro per qualsiasi causa, Volume Espiratorio Massimo nel 1 secondo (FEV<sub>1</sub>) pre-dose mattutina, uso addizionale di salbutamolo, variazioni delle concentrazioni dei marcatori proinfiammatori ed esiti dello stato di salute come riferito dal paziente.

Sono state effettuate analisi *post-hoc* del tasso di riacutizzazione e dei dati spirometrici in un sottogruppo di pazienti che al basale avevano la misura della % del valore predittivo di FEV<sub>1</sub> post-dose di broncodilatatore (<30%/≥30%) e erano stati trattati con steroidei inalatori precedentemente o erano in trattamento concomitante con tiotropio.

Gli eventi avversi, codificati tramite codice MedDRA, sono stati riportati ad ogni visita durante il trattamento e in occasione delle due chiamate effettuate nel periodo di follow-up al termine dello studio o alla sospensione prematura dello stesso. Ad ogni visita sono stati misurati i valori della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Dei 734 pazienti con BPCO reclutati nello studio, 639 pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticason propionato/salmeterolo (FP/SAL) 250/50µg (n= 314) o salmeterolo (SAL) 50µg (n= 325) due/die per auto-somministrazione tramite DISKUS™ inalatore. Le caratteristiche al basale dei pazienti in studio erano sovrapponibili tra i due gruppi: prevalentemente maschi (54%), età media di 62,9 (±9,2) anni, di etnia caucasica (91%), con storia di 6,8 (±5,4) anni di BPCO, una FEV<sub>1</sub> di 39,9±15,9% del valore previsto e consumo annuo di pacchetti di sigarette pari a 54,2 (±31,8).

Dall'analisi *intention-to-treat* non sono emerse differenze significative tra i due gruppi trattati relativamente al tasso di riacutizzazioni ricorrenti di grado moderato-grave. Dall'analisi *post-hoc* sul tasso annuo di riacutizzazioni è emerso che i pazienti (n = 373) nel sottogruppo con un valore FEV<sub>1</sub> predittivo post-broncodilatatore ≥30% al basale e storia di uso precedente di ICS hanno presentato un minor numero di episodi di riacutizzazione con FP/SAL (tasso medio annuo di riacutizzazione pari a 1,54) che con SAL (2,28). Una percentuale più alta di pazienti con valore predittivo di FEV<sub>1</sub> <30% rispetto a quelli con valore predittivo di FEV<sub>1</sub> ≥30% ha utilizzato tiotropio durante lo studio (46% vs. 37%).

Non sono emerse differenze tra i due gruppi trattati né in termini di tempo di comparsa del primo episodio di riacutizzazione di grado moderato-grave, né in termini di ritiro dallo studio durante il periodo di trattamento. La frequenza degli episodi di riacutizzazione diminuiva all'avanzare del periodo di trattamento.

Durante le prime 4 settimane dopo il periodo di stabilizzazione, si sono verificate più episodi di riacutizzazione moderata-grave nel gruppo trattato con SAL rispetto a quello con FP/SAL (49 vs. 39 episodi). Similmente, dall'analisi ristretta al sottogruppo di pazienti che si era ritirato in corso del periodo di stabilizzazione, è emerso che il 10% dei pazienti (n = 65) aveva sospeso il trattamento per una qualsiasi ragione (8%, n = 26, nel gruppo FP/SAL, 12%, n = 39, nel gruppo SAL). Tra questi, 39 pazienti (6%) avevano interrotto il trattamento per mancata efficacia o insorgenza di eventi avversi (n = 15 nel gruppo FP/SAL, n= 24 nel gruppo SAL).

Realtivamente al valore pre-dose mattutino del FEV<sub>1</sub>, l'associazione FP/SAL sembra mostrare una maggiore efficacia sia nella popolazione generale in studio sia nelle diverse sottopopolazioni.

Da un'analisi secondaria, è emerso che i pazienti che non hanno presentato episodi di riacutizzazione durante il trattamento hanno mostrato un miglioramento significativo della dispnea e del punteggio del EXACT-pro Total Score all'endpoint dello studio rispetto a quelli che avevano manifestato episodi di riacutizzazione. Le concentrazioni de tre marcatori proinfiammatori erano elevate al basale e per tutto il periodo di valutazione, mostrando, quindi, una mancata efficacia di entrambi i trattamenti su questi marcatori.

Realtivamente agli esiti di sicurezza, la frequenza di eventi avversi ed eventi avversi gravi era simile tra i gruppi in trattamento. L'incidenza di polmonite (4% nel gruppo FP/SAL; 3% nel gruppo SAL) è sovrapponibile a stime da studi precedenti.

In conclusione, dopo 6 mesi di valutazione, non sono emerse differenze significative del tasso di riacutizzazioni della BPCO, che richiedono ricovero ospedaliero, tra pazienti trattati con salmeterolo da solo e in associazione a fluticasone propionato. Tuttavia, il trattamento combinato fluticasone/salmeterolo ha dimostrato benefici clinici migliori in pazienti che avevano un valore di FEV1  $\geq 30\%$  al basale e che erano stati esposti precedentemente a terapia steroidea inalatoria.

**Parole chiave:** riacutizzazioni della BPCO, fluticasone/salmeterolo, salmeterolo, studio clinico randomizzato.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dalla Glaxo Smith Kline.

#### Riferimento bibliografico

Ohar JA et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 µg versus salmeterol 50 µg after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Respiratory Research 2014, 15:105.

#### Note:

*EXACT-pro Total Score è un questionario utilizzato per determinare le condizioni stabili del paziente al basale, l'insorgenza di un episodio di riacutizzazione (soglia del peggioramento prolungato) e il miglioramento dalla riacutizzazione (soglia di miglioramento prolungato). Il punteggio varia da 0 a 100, dove i punteggi più alti indicano una condizione più grave.*

### Valutazione, in uno studio open-label, della sicurezza ed efficacia della carbamazepina a rilascio prolungato nel trattamento di bambini ed adolescenti con disturbo bipolare I e con episodi maniacali o misti

A cura della Prof.ssa Angela Ianaro

Il disturbo bipolare (BD) pediatrico è una condizione patologica molto seria e potenzialmente letale, sono pertanto necessari trattamenti farmacologici efficaci e sicuri per la cura di tale patologia. Attualmente l'FDA ha approvato il litio per il trattamento del disordine bipolare nei giovani principalmente sulla base di studi condotti negli adulti. Più recentemente, il risperidone, l'olanzapina, la quetiapina, e l'aripiprazolo sono stati approvati per l'utilizzo negli adolescenti sulla base dei risultati di studi clinici multicentrici. Attualmente una formulazione di carbamazepina a rilascio prolungato (ERC) è stata approvata dall'FDA per il trattamento del BD negli adulti ma non negli adolescenti o nei bambini.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, in uno studio "in aperto", l'efficacia e la sicurezza della carbamazepina a rilascio prolungato (ERC) in soggetti pediatrici affetti da disturbo bipolare di tipo I.

Lo studio multicentrico, "in aperto" è stato condotto in 30 centri negli Stati Uniti, Messico e Argentina dal Luglio 2006 all'Ottobre 2007. Erano considerati eleggibili per lo studio bambini (età 10–12 anni) e adolescenti (età 13–17 anni) clinicamente sani con diagnosi di BD-1 in uno stato di mania acuta o di episodi misti. Per essere eleggibili i giovani dovevano incontrare i seguenti criteri: 1) aver sofferto di sintomi affettivi da almeno due mesi dall'inizio dello studio, 2) avere un punteggio di *Young Mania Rating Scale* (YMRS)  $\geq 16$ ; 3) avere un punteggio di Clinical Global Impressions – Severity (CGI-S)  $\geq 4$  (indicativo di una severità moderata). Dopo la selezione i ragazzi iniziavano un periodo di 5 settimane di "titolazione" in cui le dosi di ERC erano gradualmente aggiustate (tra i 200–1,200 mg/die) al fine di ottimizzare i benefici e minimizzare gli eventi avversi. Successivamente i soggetti continuavano a ricevere il trattamento per un periodo di 21 settimane. L'outcome primario era la valutazione della "*Young Mania Rating Scale*" (YMRS) una scala di 11 livelli che valuta i sintomi di mania con un punteggio compreso tra 0–60. Misure di efficacia secondarie includevano le scale: CDRS-R, CGI-S, e CGI-I. La scala CDRS-R misura i sintomi di depressione in un range tra 17 e 113. Sia la scala CGI-S che CGI-I hanno un punteggio da 1–7. Valori più elevati delle scale YMRS, CDRS-R, e CGI-S sono corrispondenti ad un grado di sintomatologia maggiore. La scala CGI-I

valutava i segni di miglioramento ed era applicata dopo l'inizio del trattamento. Le misure di sicurezza includevano la valutazione degli eventi avversi (AEs) riportati spontaneamente e analisi di laboratorio.

I punteggi totali del YMRS, del CDRS-R e del CGI-S erano valutati mediante analisi statistiche descrittive a ciascuna visita ed all'end point, per età dei soggetti (bambini vs adolescenti), così come per la popolazione intent-to treat (ITT), utilizzando la media, la deviazione standard (SD) la mediana e il minimo ed il massimo della distribuzione. La popolazione ITT era definita come tutti i soggetti che 1) avevano ricevuto una valutazione basale dell'efficacia (punteggio di YMRS all'inizio dello studio); 2) avevano ricevuto almeno una dose di ERC; 3) avevano avuto almeno una valutazione del punteggio YMRS dopo l'inizio dello studio. Sebbene il piano di arruolamento prevedesse che fossero reclutati 225 soggetti, la difficoltà di arruolare soggetti giovani che rispondessero ai pieno ai requisiti richiesti ha impedito il raggiungimento dell'obiettivo.

I risultati ottenuti sono così schematizzati:

un totale di 60 bambini (età 10-12 anni) e 97 adolescenti (età 13-17 anni) con un'età media di 13,4 anni (SD 2.0 anni) ricevevano ERC. La durata media della partecipazione allo studio era di 109.6 giorni (SD 70.2 giorni), con 66 (42%) che completavano l'intero studio. Al termine dello studio (end point), la dose prevalente di ERC era di 1,200 mg: il 31.7% dei bambini ed il 24.7% degli adolescenti raggiungevano tale dose. Il valore del YMRS diminuiva da un valore medio basale di 28.6 (SD 6.2) ad un valore medio di 13.8 (SD 9.4) ( $P<0.0001$ ) all'end point. Un totale di 26 soggetti non completavano lo studio a causa di AEs, i più comuni dei quali era arrossamento cutaneo (n=6), diminuzione del numero di leucociti (n=5), nausea (n=3), and vomito (n=3). Non erano riportati decessi. Gli AEs più comunemente riferiti erano emicrania (n=41), sonnolenza (n=30), nausea (n=22), vertigini (n=21), e affaticamento (n=19).

Il miglioramento conseguente al trattamento con ERC si è mostrato statisticamente significativo e clinicamente rilevante nella misurazione all'end point in entrambe le popolazioni (bambini e adolescenti).

#### Conclusione

La somministrazione di carbamazepina a rilascio prolungato (ERC) può rappresentare un intervento terapeutico efficace nei giovani. Sono necessari ulteriori studi per confermare tale indicazione.

Questo studio rappresenta il primo trial clinic prospettico che fornisce informazioni per i medici di base sulla sicurezza a lungo termine e sull'efficacia della carbamazepina a rilascio prolungato (ERC) in questo tipo di popolazione.

Tuttavia, come tutti gli studi clinici anche questo presenta delle limitazioni, tra cui forse la maggiore è rappresentata dalla tipologia dello studio "in aperto" e dalla relativamente breve durata del periodo osservazionale (6 mesi) in considerazione del fatto che la farmacoterapia per questa popolazione di pazienti può durare alcuni anni.

In conclusione, dai risultati ottenuti in questo studio clinico "in aperto" si può evincere che la carbamazepina a rilascio prolungato (ERC) somministrata in un intervallo di dosaggio compreso tra i 200-1,200 mg/die in dosi diverse, può risultare efficace e sicura per il trattamento a lungo termine di bambini e adolescenti con episodi maniacali o misti di BD-1. È evidente che uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo potrebbe confermare l'efficacia e la sicurezza della prescrizione di ERC in questa popolazione di pazienti.

**Questo studio è stato finanziato da:** Validus Pharmaceuticals, LLC.

**Parole chiave:** Disturbo bipolare, bambini, adolescenti, trattamento, carbamazepina.

**Riferimento bibliografico:** Robert I Findling, Lawrence D Ginsberg. The safety and effectiveness of open-label extended-release carbamazepine in the treatment of children and adolescents with bipolar I disorder suffering from a manic or mixed episode. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014:10 1589-1597.

**Gestione della malattia infiammatoria intestinale in soggetti che presentano una scarsa risposta al trattamento con infliximab***A cura del Dott. Domenico Motola*

La malattia infiammatoria intestinale è una patologia cronica che include sia il morbo di Crohn che la colite ulcerosa. Il TNF- $\alpha$  (tumornecrosisfactor- $\alpha$ ) gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione di queste malattie. È per questo che le terapie si basano su farmaci anti-TNF- $\alpha$ , come ad esempio l'infliximab (anticorpo monoclonale chimerico IgG1). Alcuni pazienti però non rispondono alla terapia di mantenimento con l'infliximab oppure presentano una riduzione della risposta.

L'obiettivo di questa rassegna è quello di definire le possibili strategie da adottare nei pazienti in cui vi è stata una riduzione o una mancata risposta al farmaco.

**Disegno dello studio**

Rassegna della letteratura basata su dati di diversi studi clinici condotti per determinare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti alternativi alla terapia con infliximab.

**End-point**

Non applicabile.

**Risultati**

È stato osservato che la somministrazione di idrocortisone prima dell'infusione endovenosa di infliximab ha prevenuto la formazione di anticorpi contro lo stesso farmaco. La probabilità di mantenere una remissione dalla malattia è stata del 79% nei trattati con idrocortisone e del 74% nei trattati con azatioprina; mentre la premedicazione con idrocortisone portava a uno sviluppo di anticorpi solo nel 26% dei pazienti in confronto al 42% dei pazienti nel gruppo trattato con il placebo. Per quanto riguarda invece i trattamenti alternativi questi possono essere di vario genere. Un trattamento combinato con infliximab e tiopurine, come ad esempio l'azatioprina, nei pazienti con il morbo di Crohn da moderato a severo ha aumentato la remissione dei sintomi (56,8%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la monoterapia (44,4% con l'infliximab e il 30,0% con l'azatioprina). Risultati simili si sono ottenuti in pazienti con la colite ulcerosa (39,7% nel trattamento combinato, 22,1% nella monoterapia e 23,7% con azatioprina). Un'altra opzione è l'aumento del dosaggio di infliximab (da 5 mg/kg a 10 mg/kg) o la riduzione dell'intervallo di infusione (da ogni 8 settimane a ogni 6 settimane): gli studi ACCENT I e II hanno dimostrato un'efficacia nell'aumento del dosaggio nei pazienti con varie forme di colite ulcerosa (rispettivamente del 90% e del 57%). Una scelta molto comune è il cambio del farmaco anti-TNF- $\alpha$ , solitamente l'adalimumab, soprattutto nei pazienti in cui l'aumento della dose non ha dato alcuna risposta. Lo studio GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) ha analizzato la risposta al farmaco in pazienti con colite ulcerosa da moderata a severa che hanno mostrato dei sintomi o degli effetti collaterali dopo il trattamento con infliximab: il 21% dei pazienti trattati con adalimumab, confrontato con il 7% del gruppo del placebo, ha mostrato una remissione dei sintomi. Lo studio CHOICE e lo studio CARE hanno poi mostrato che il trattamento con adalimumab, in pazienti precedentemente trattati con infliximab, aveva generato un miglioramento significativo nella qualità della vita e nella produttività lavorativa. In alcuni casi è anche possibile reintrodurre l'infliximab: uno studio ha analizzato 28 pazienti, 17 dei quali (il 62%) hanno mostrato una risposta a breve termine mentre 13 (il 45%) dopo un anno. L'intervento chirurgico invece è una valida opzione solo in quei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn localizzato in un breve tratto dell'intestino. Si stanno poi sviluppando nuove terapie (golimumab, natalizumab, vedolizumab, ustekinumab) che potrebbero espandere le opzioni di trattamento.

**Discussione**

Nonostante l'infliximab sia un trattamento efficace nella malattia infiammatoria intestinale, è molto comune che alcuni pazienti non rispondano alla terapia oppure abbiamo una riduzione della risposta durante il trattamento di mantenimento. È per questo molto importante monitorare il paziente durante la terapia, ma soprattutto valutare le concentrazioni sieriche della proteina C-reattiva e della calprotectina, perché potrebbero essere d'aiuto nel predire la

risposta del paziente al farmaco. Nel caso in cui via sia una riduzione della risposta o una mancata risposta è importante valutare il miglior trattamento da seguire e per fare questa scelta possono essere valutati sia le concentrazioni dell'infliximab che le concentrazioni di anticorpi sviluppati contro il farmaco. Solitamente vengono raccomandati dei trattamenti combinati (tiopurine e infliximab), ma va tenuto conto che questi farmaci insieme possono portare a serie complicazioni, come tumori o infezioni. Anche l'utilizzo di altri farmaci anti-TNF- $\alpha$ , come l'adalimumab in particolare, risulta essere molto efficace. L'intervento chirurgico è consigliato solo a una cerchia ristretta di pazienti.

### Conclusioni

Tutti questi trattamenti si sono dimostrati delle valide alternative alla terapia con infliximab in pazienti iporisondenti. In futuro però la migliore strategia sarebbe quella di rilevare precocemente una riduzione della risposta alla terapia attraverso la valutazione dei sintomi clinici e dell'attività della malattia con esami analitici, endoscopici e radiologici. La scelta della migliore strategia dovrebbe essere fatta considerando sia la concentrazione nel siero del farmaco che la concentrazione di anticorpi contro l'infliximab.

### Parole chiave

Malattia infiammatoria intestinale, morbo di Crohn, colite ulcerosa, infliximab, anti-TNF, trattamenti alternativi

### Conflitti d'interesse

Il Dr. Bermejo ha ricevuto compensi da AbbVie e MSD. Il Dr. Guerra riferisce di non avere conflitti di interessi con questo lavoro.

### Riferimento bibliografico

Íván Guerra, Fernando Bermejo, Management of inflammatory bowel disease in poor responders to infliximab, *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2014;7 359-367.

### Note

L'infliximab (Remicade) è stato approvato dall'EMA il 13/08/1989. Viene usato anche in Italia per il trattamento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa. Anche la posologia (5 mg/kg) per entrambe le patologie risulta uguale.

## La simvastatina nella sindrome da distress respiratorio acuto

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La sindrome da distress respiratorio acuto (respiratory distress syndrome, ARDS) rappresenta un'emergenza clinica comune e devastante caratterizzata da grave insufficienza respiratoria e multiorgano. Tale sindrome è sostenuta da un'abnorme risposta infiammatoria che determina edema polmonare causato da un aumento della permeabilità della barriera alveolo capillare. Evidenze scientifiche sembrano suggerire che l'inibizione del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), mediata dalle statine, possa modificare l'evoluzione dei meccanismi eziopatogenetici della ARDS. In particolare, sembra che la simvastatina nell'uomo sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria sia polmonare che sistemica nonché di migliorare la disfunzione multiorgano.

Al fine di verificare l'ipotesi secondo cui la somministrazione di 80 mg/die di simvastatina sia in grado di migliorare gli esiti clinici della ARDS è stato condotto uno studio clinico multicentrico randomizzato, controllato con placebo.

A tale scopo da 40 reparti di terapia intensiva sono stati selezionati pazienti con esordio di ARDS da 48 ore, intubati e ventilati meccanicamente, con infiltrato polmonare bilaterale compatibile con edema polmonare evidente alla radiografia toracica. I pazienti sono stati, quindi, assegnati in maniera random ai gruppi in studio (la randomizzazione è stata effettuata mediante un sistema di randomizzazione di 24 ore automatico e centralizzato) in rapporto 1:1

mediante l'utilizzo di blocchi permutati e della stratificazione in base al centro partecipante e alla richiesta di farmaci vasopressori (si vs no). I pazienti sono stati trattati o con simvastatina 80 mg/die per via enterale o placebo; la prima dose di simvastatina è stata somministrata il prima possibile, ovvero 4 ore dopo la randomizzazione. La durata prevista del trattamento farmacologico è stata di 28 giorni o, comunque, fino alle dimissioni del paziente dal reparto di terapia intensiva, o fino al decesso, all'interruzione del trattamento farmacologico o fino all'insorgenza di una condizione clinica tale da richiedere l'uscita dallo studio. Il farmaco in studio è stato interrotto sulla base di motivi di sicurezza, se il clinico riteneva che ciò fosse necessario, se i livelli di creatinchinasi superavano di 10 volte il limite normale superiore o se i livelli di alanina aminotransferasi o di aspartato aminotransferasi fossero di 8 volte superiore il valore maggiore dell'intervallo di normalità. Al momento dell'arruolamento sono state raccolte le seguenti informazioni: caratteristiche demografiche, variabili fisiologiche e di ventilazione, il punteggio di gravità secondo l' Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) al momento del ricovero. Per ogni giorno di degenza nel reparto di terapia intensiva sono state raccolte le variabili di ventilazione, fisiologiche e i dati relativi alla funzionalità d'organo mediante il Critical Care Minimum Data Set of the United Kingdom. Ai centri clinici partecipanti è stato chiesto di utilizzare una ventilazione a basso volume corrente a 6-8 ml per Kg di peso corporeo ideale e di mantenere il plateau pressorio a meno di 30 cm di acqua. L'outcome primario è stato il numero di giorni senza ventilazione al 28esimo giorno, definito come il numero di giorni dalla respirazione non assistita al 28esimo giorno dopo la randomizzazione. Gli outcome secondari sono stati così definiti: il cambiamento dell'indice di ossigenazione, il punteggio clinico pari a 10 del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) fino al 28 esimo giorno (il SOFA assegna un punteggio compreso tra 0-24, a valori elevati corrisponde una maggiore gravità delle condizioni cliniche. Il punteggio totale è dato dalla somma dei 6 singoli punteggi, compresi tra 0-4, relativi a 6 sistemi/organi, quali quello respiratorio, cardiovascolare, epatico, renale, nervoso e coagulazione. Un punteggio per organo < 2 indica l'assenza di condizioni clinicamente rilevanti), il numero di giorni liberi dall'insufficienza multiorgano, morte per tutte le cause nei 28 giorni dalla randomizzazione, decesso avvenuto prima delle dimissioni dal reparto di terapia intensiva e la tollerabilità. I livelli di proteina C reattiva sono stati misurati come media di un test immunoturbidimetrico (Randox Testing Service) su campioni di sangue ottenuti al basale al 3° e 7° giorno. La numerosità campionaria è stata definita sulla base di studi precedenti. Assumendo un numero medio ( $\pm DS$ ) di giorni liberi da ventilazione di  $12.7 \pm 10.6$  ed una frequenza di drop-out dallo studio del 3%, è stato stimato un campione di 524 soggetti per fissare una potenza all'80% con una significatività di 0,05 al fine di cogliere una differenza media di 2,6 giorni tra i due gruppi di trattamento. È stata condotta un'analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento (intention-to-treat). Poiché sia i giorni liberi da ventilazione che da disfunzione multiorgano sono caratterizzati da una distribuzione bimodale, i dati sono stati prima analizzati come medie del test T di Student, con differenze tra gruppi presentate come medie e relativi intervalli di confidenza al 95%. Per supportare i risultati di tale analisi ne è stata condotta una secondaria con il metodo bootstrap. Per esiti binari sono state effettuate analisi di rischio con i relativi intervalli di confidenza. L'analisi time-to-event è stata presentata come Kaplan-Meier; è stato calcolato l'hazard ratio (HR) e il log-rank test è stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza tra i due gruppi. Sono state, infine, condotte analisi per sottogruppi per verificare se l'effetto del trattamento fosse modificato dall'età, richiesta di vasopressore, presenza o assenza di sepsi, livelli basali di proteina C-reattiva; i risultati di queste analisi sono state riportate con il relativo intervallo di confidenza al 99%. I pazienti sono stati arruolati dal 21 dicembre 2010 al 13 marzo 2014. Di 5926 pazienti sono stati randomizzati 540 (9%). Di 540, 8 soggetti sono stati randomizzati per errore pur non essendo eleggibili e sono stati inclusi nell'analisi; 5 pazienti nel gruppo trattato con simvastatina e 3 con placebo non hanno ricevuto il farmaco assegnato. Solo 1 paziente nel gruppo simvastatina è risultato perso al follow-up. Le caratteristiche al basale dei due gruppi sono risultate simili fatta eccezione per il rapporto tra la pressione parziale di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso e la frazione inspirata di O<sub>2</sub> (Pao<sub>2</sub>:Fio<sub>2</sub>) che è risultato più basso nel gruppo trattato con simvastatina. Al 3° giorno, la differenza media tra i due gruppi relativamente alla ventilazione a basso volume corrente è stata di 0,05 ml per Kg di peso corporeo ideale (intervallo di confidenza [IC]95%, -0,61-0,71; P = 0,89). I soggetti assegnati al gruppo simvastatina sono stati trattati con il farmaco in studio per  $10,2 \pm 7,1$  giorni in media vs  $11,0 \pm 7,9$  giorni osservati nel gruppo placebo (P = 0,23). Il trattamento farmacologico è stato

sospeso soprattutto per le dimissioni dal reparto di terapia intensiva, per decesso o per l'insorgenza di un evento avverso correlato al farmaco in studio. Il numero di giorni liberi da ventilazione non è risultato diverso in maniera significativa tra i due gruppi ( $12.6 \pm 9.9$  giorni con simvastatina e  $11.5 \pm 10.4$  giorni con placebo; differenza media, 1.1 giorni [IC 95%, -0.6 - 2.8];  $P = 0.21$ ) così come l'indice di ossigenazione, il punteggio clinico SOFA, il numero di giorni liberi da disfunzione d'organo e mortalità al 28esimo giorno. La durata media di degenza presso il reparto di terapia intensiva è stata di  $13.9 \pm 14.4$  giorni nel gruppo simvastatina vs  $14.4 \pm 13.3$  nel gruppo placebo (differenza media, -0.5 giorni [IC 95%, -3.2-2.2];  $P = 0.71$ ). La durata media dell'ospedalizzazione è risultata rispettivamente di  $37.7 \pm 64.5$  e  $35.4 \pm 31.1$  giorni nel gruppo simvastatina e placebo (differenza media, 2,3 giorni [IC 95%, -8.0 - 12.6];  $P = 0.66$ ). Dalla randomizzazione al 28esimo giorno, non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi in termini di probabilità di sopravvivenza. Anche dall'analisi per sottogruppi non sono emerse differenze significative. In generale, gli eventi avversi sono risultati più frequentemente associati al trattamento con simvastatina e, la maggior parte di questi sono stati l'aumento dei livelli serici della creatinchinasi e dell'aminotransferasi epatica. Numericamente gli eventi avversi gravi sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento.

I risultati dello studio, nonostante le promettenti evidenze scientifiche emerse da trial precedenti, non hanno confermato l'efficacia delle statine nel trattamento della ARDS in termini di miglioramento degli esiti di tale sindrome.

Lo studio ha dimostrato che la simvastatina, rispetto al placebo, non aumenta il numero di giorni liberi da ventilazione assistita né migliora altri esiti clinici in pazienti con ARDS, nonostante il buon profilo di tollerabilità.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato dal Programma Efficacy and Mechanism Evaluation (EME).

**Note:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II- APACHE II Score calcola il punteggio finale come somma di 2 distinti punteggi in funzione dell'età del paziente: Acute Physiology Score (APS) e Chronic Health Points (CHP), quindi calcola il rischio di morte (%).

**Riferimento bibliografico:** McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, Johnston P, Hopkins PA, Johnston AJ, McDowell C, McNally C; the HARP-2 Investigators, for the Irish Critical Care Trials Group. Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2014 Sep 30.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

---

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008  
ISSN 2282-474X

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Prof.ssa Angela Ianaro (Università di Napoli "Federico II") Dott. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

*"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".*

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte

conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

## RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.