

---

**SIF Novità Regolatorie  
Numero 8, Marzo 2015**

---

**SOMMARIO**

*Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.*

- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Eylea® (DME)**
- **Determinazione di esclusione del medicinale Soliris® dalla L.648/96**
- **Procedura di Gestione Rimborsi "Cost Sharing" - Specialità Tarceva prima linea**
- **AIFA e guida NICE per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'aderenza terapeutica**
- **Chiusura registro di monitoraggio Incivo®**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Pradaxa®**
- **Nuovo Algoritmo per il trattamento dell'epatite cronica da HCV pubblicato dall'AIFA**

*Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie*

- **Approvazione europea di una nuova indicazione oculare per aflibercept**
- **Parere europeo positivo per l'approvazione condizionata di ceritinib nel cancro del polmone ALK+**
- **Parere positivo del CHMP per l'associazione di bevacizumab alla chemioterapia nel cancro della cervice**
- **L'EMA approva nuovo farmaco per la malattia di Parkinson, frutto della ricerca italiana**
- **Parere preliminare favorevole EMA per tolvaptan nel trattamento del rene policistico**
- **Depositato a EMA e FDA il dossier per la registrazione di idarucizumab, antidoto del dabigatran**
- **FDA approva l'anti PD1 nivolumab per i pazienti con carcinoma polmonare**
- **FDA approva dinutuximab per il neuroblastoma ad alto rischio**
- **FDA approva panobinostat per il trattamento del mieloma multiplo**
- **Infezioni fungine, FDA approva isavuconazolo**
- **Nuovo algoritmo per la razionalizzazione della terapia anti-ipertensiva sviluppato da AIFA-SIIA**

*Farmacovigilanza news*

- **Comunicazione EMA sui medicinali contenenti codeina**
- **Comunicazione EMA sui medicinali a base di bifosfonati**
- **Comunicazione EMA sui medicinali a base di ambroxol e bromexina**
- **Rischio di ictus ischemico nella popolazione anziana con fibrillazione atriale trattata con warfarin**
- **Rischi dell'utilizzo di digossina nei pazienti con fibrillazione atriale**

- **FANS e rischio di emorragie in pazienti con infarto del miocardio in terapia antitrombotica**
- **Uso di FANS ed ictus ischemico in pazienti ipertesi**
- **Terapia sostitutiva con testosterone e sicurezza cardiovascolare**
- **Terapia di deprivazione androgenica e rischio cardiovascolare**
- **Revisione sistematica sulle criticità nell'utilizzo del paracetamolo**
- **Farmaci da banco e integratori e rischio di insufficienza epatica acuta**
- **Studio danese smentisce correlazione tra uso di incretine e pancreatite nei pazienti diabetici**
- **Inibitori di pompa protonica e recidive da *Clostridium difficile***
- **Triptani e sicurezza in gravidanza**
- **Boehringer sospende temporaneamente lo studio su farmaco anti-BACE per la terapia dell'Alzheimer**

#### *Prontuari regionali*

- **Aggiornamento dei documenti relativi ad attività regolatorie regionali per il mese di marzo 2015**

---

*Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.*

#### **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Eylea® (DME)**

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 49 del 28/02/2015, a partire dal 15/03/2015 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Eylea® per la seguente nuova indicazione terapeutica:

Eylea® è indicato per il trattamento negli adulti di compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Edema - DME*).

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione che sarà consultabile sul portale istituzionale dell'agenzia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-eylea-dme-02032015>

---

#### **Determinazione di esclusione del medicinale Soliris® dalla L.648/96**

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n.47 del 26/02/2015, è stata pubblicata la Determinazione di esclusione del medicinale SOLIRIS dalla lista dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 648/96.

A partire dal 22/02/2015 non sarà più possibile registrare nuovi pazienti per la seguente indicazione:

Terapia della Sindrome Emolitica Uremica (SEU) atipica.

Per i pazienti già registrati ai sensi della legge 648/96 il monitoraggio seguirà le indicazioni contenute nella scheda di monitoraggio pubblicata il 06/02/2015

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/determinazione-di-esclusione-del-medicinale-soliris-dalla-l-64896-02032015>

---

### **Procedura di Gestione Rimborsi "Cost Sharing" - Specialità Tarceva® prima linea**

Dal 17/03/2015 verrà attivata sulla piattaforma dei Registri la procedura telematica di applicazione degli accordi di condivisione del rischio per la specialità medicinale:

Tarceva® è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/procedura-di-gestione-rimborsi-cost-sharing-specialit%C3%A0-tarceva-prima-linea-13032015>

---

### **AIFA e guida NICE per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'aderenza terapeutica**

L'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza terapeutica sono tematiche di enorme importanza che garantiscono una ottimale gestione del paziente. Sia l'AIFA che il NICE sono molto attive in qualità di agenzie a livello nazionale ma anche internazionale per sviluppare guide e funzionalità in grado di migliorare questi outcome. L'AIFA ha identificato alcuni indicatori in grado di sintetizzare le scelte prescrittive del medico e le modalità di utilizzazione del farmaco da parte del paziente. Il NICE sottolinea come il progressivo invecchiamento della popolazione porti ad un aumento dei casi di multimorbilità e conseguentemente di politerapia con un rischio aumentato di reazioni avverse e conseguenti ricoveri ospedalieri, incremento dei costi e della mortalità. Il NICE sostiene che tra il 30% ed il 50% dei farmaci prescritti per malattie croniche non viene correttamente assunto ed anche che tra il 30% ed il 70% dei pazienti commette errori o scambio di farmaci nella gestione domiciliare delle terapie. In un rapporto del Dipartimento della Salute è emerso che tra il 5% e l'8% dei ricoveri ospedalieri risultano correlati ad un inadeguato utilizzo dei farmaci. Per ovviare a tali problematiche il NICE ha stilato una guida in cui sono anche presenti raccomandazioni sulla *medicine reconciliation*, ovvero una lista che il paziente redige con tutti i farmaci che sta assumendo, comprendente il nome, il dosaggio, la frequenza e la modalità di assunzione per appurare eventuali discrepanze oppure anomalie specialmente quando vengono modificate le terapie oppure nel caso in cui il paziente sia visitato da più specialisti. Questo strumento è utile sia per il medico, ma soprattutto per il paziente che diviene così soggetto attivo e responsabilizzato nel management farmacologico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/migliorare-l%E2%80%99appropriatezza-prescrittiva-e-l%E2%80%99aderenza-ai-trattamenti-i-dati-aifa-e-una-guida>

---

**Chiusura registro di monitoraggio Incivo®**

A seguito della Determina 2 marzo 2015 nella Gazzetta Ufficiale n. 64 del 18/03/2015, a partire dal 19/03/2015 il Registro del medicinale Incivo® sarà chiuso e pertanto non sarà possibile registrare altri pazienti. Per coloro già registrati prima di tale data, il monitoraggio continuerà con la stessa modalità fino al termine del trattamento iniziato.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/chiusura-registro-di-monitoraggio-incivo-19032015>

---

**Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Pradaxa®**

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n.65 del 19/03/2015, a partire dal 19/03/2015 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Pradaxa® per la seguente nuova indicazione terapeutica:

trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

Le prescrizioni, relative alle indicazioni rimborsate dal SSN, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva presenti nella documentazione consultabile sul portale dell'agenzia.

I referenti regionali potranno procedere all'abilitazione dei Centri sanitari autorizzati a partire dal 25/03/2015.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-pradaxa-20032015>

---

**Nuovo Algoritmo per il trattamento dell'epatite cronica da HCV pubblicato dall'AIFA**

L'AIFA ha pubblicato nella sezione "Percorsi Decisionali sui Farmaci" sul portale istituzionale, il nuovo Algoritmo per la gestione terapeutica dell'epatite cronica da HCV, con la collaborazione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Questo strumento si propone come *trait d'union* tra evidenze scientifiche, appropriatezza prescrittiva, anche dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAA), e rimborsabilità a carico del SSN secondo i criteri AIFA. L'Algoritmo sarà continuamente aggiornato anche in previsione della disponibilità futura di nuovi farmaci per l'epatite cronica da HCV e consentirà un ottimale percorso terapeutico per garantire una adeguata appropriatezza prescrittiva ed un risparmio di risorse sanitarie ed una migliore gestione del paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/1%E2%80%99aifa-pubblica-il-nuovo-algoritmo-la-terapia-dell%E2%80%99epatite-c-cronica>

---

*Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie***Approvazione europea di una nuova indicazione oculare per aflibercept**

La Commissione Europea ha approvato l'impiego di aflibercept per il trattamento dell'edema maculare secondario a occlusioni venose retinica (RVO). La decisione è supportata dai dati dello studio di fase III VIBRANT, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, con controllo attivo rappresentato dal trattamento con fotocoagulazione laser, della durata di 52 settimane. Lo studio ha arruolato pazienti  $\geq 18$  anni, con edema maculare conseguente a occlusione venosa retinica di una branca della vena centrale della retina (BRVO) o con ostruzione della prima branca vicino al margine del disco ottico che colpisce un intero emisfero retinico (HemiRVO-HRVO) occorsa nei 12 mesi precedenti, *naïve* al trattamento, con una *Best Corrected Visual Acuity*(BCVA)  $\leq 73$  e  $\geq 24$  lettere *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Il 53% dei pazienti cui è stato iniettato mensilmente aflibercept ha raggiunto l'*endpoint* primario dello studio con un recupero minimo di 15 lettere di acuità visiva corretta a 24 settimane, contro il 27% dei pazienti trattati con laser. Il recupero medio nel gruppo dell'aflibercept è stato di 17 lettere, contro le 6,9 lettere del gruppo di controllo. Dopo le 24 settimane, i pazienti hanno proseguito il trattamento a intervalli di due mesi. Il farmaco è stato ben tollerato e gli eventi avversi più comuni sono stati emorragia congiuntivale e dolore oculare.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002392/WC500180869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002392/WC500180869.pdf)

---

**Parere europeo positivo per l'approvazione condizionata di ceritinib nel cancro del polmone ALK+**

L'EMA ha dato parere favorevole all'approvazione condizionata di ceritinib per la terapia del cancro al polmone non a piccole cellule ALK+, in particolare nei pazienti in fase metastatica che non hanno risposto al crizotinib. L'approvazione condizionata viene concessa a farmaci che vanno a colmare bisogni terapeutici insoddisfatti nonostante la mancanza di dati definitivi di efficacia e sicurezza. La condizione perché l'approvazione diventi definitiva è il completamento degli studi. Ceritinib è un inibitore della tirosinchinasi ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), per competizione con l'ATP necessario per il funzionamento della proteina. La traslocazione EML4-ALK, che stimola la crescita tumorale, è rara, essendo presente solo nel 27% dei tumori polmonari non a piccole cellule, ed è più frequente in pazienti non fumatori o che non hanno fumato poco, e nei pazienti con adenocarcinoma. L'approvazione preliminare dell'Ema deriva dai dati di uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* in cui la molecola ha dimostrato un tasso di risposta globale del 58%, e una sopravvivenza mediana libera da progressione di sette mesi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003819/WC500183311.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003819/WC500183311.pdf)

---

### **Parere positivo del CHMP per l'associazione di bevacizumab alla chemioterapia nel cancro della cervice**

Il CHMP ha dato parere positivo per l'impiego di bevacizumab nel trattamento di pazienti con tumore del collo dell'utero persistente, ricorrente o in fase avanzata (metastatico). La sicurezza e l'efficacia di bevacizumab in questa popolazione di pazienti è stata valutata nello studio di fase III GOG 240, che ha confrontato l'efficacia di topotecan più paclitaxel con quella di cisplatino più paclitaxel, con o senza l'anticorpo anti-VEGF bevacizumab. Sono state arruolate 452 pazienti con un tumore primario del collo dell'utero in stadio IVB recidivante o persistente, malattia misurabile, GOG *performance* status pari a 0-1, e non ancora sottoposte ad alcuna chemioterapia per la recidiva. Oltre il 70% di tutta la popolazione in studio aveva fatto una terapia precedente a base di platino e radioterapia. Le partecipanti sono state suddivise in quattro bracci e trattate ogni 21 giorni fino ad avere una risposta completa, progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. La sopravvivenza globale(OS) mediana nelle 225 pazienti trattate con la sola chemioterapia è risultata di 15 mesi nel gruppo trattato con cisplatino più paclitaxel contro 12,5 nel gruppo trattato con topotecan più paclitaxel (P = 0,880). Nelle 227 pazienti trattate anche con bevacizumab, invece, l'OS mediana è stata di circa 17 mesi (HR = 0,71; IC al 97,6% 0,540,94; P = 0,0035). La percentuale di risposta nelle donne trattate con la sola chemioterapia è stata del 36% (con 14 risposte complete) a fronte di una risposta del 48% (con 28 risposte complete) in quelle trattate anche con bevacizumab (P = 0,00807). Sul fronte della sicurezza, sono stati registrati eventi avversi fatali in quattro pazienti in ciascun gruppo. L'incidenza di neutropenia di grado 4 è stata maggiore con bevacizumab (35% contro 26% nei gruppi trattati con la sola chemio) così come quella dell'ipertensione di grado 2 o superiore (25% con bevacizumab contro 2% con la sola chemio), ma nessuna paziente ha interrotto il trattamento a causa di questo effetto. L'incidenza degli eventi tromboembolici di grado 3 o superiore è stata del 3% nelle pazienti trattate con l'anticorpo contro l'1% con la sola chemioterapia, mentre l'incidenza delle fistole gastrointestinali o genitourinarie di grado 3 o superiore è stata rispettivamente di quasi il 6% contro meno dell'1%.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000582/WC500183285.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500183285.pdf)

---

### **L'EMA approva nuovo farmaco per la malattia di Parkinson, frutto della ricerca italiana**

La Commissione Europea ha approvato safinamide come terapia *add on* nel trattamento della malattia di Parkinson, in pazienti con malattia in fase moderata o avanzata che presentano fluttuazioni motorie (complicanze associate alla terapia cronica con levodopa che si manifestano dopo 5-10 anni di trattamento). Safinamide è un alfa-aminoacido derivato somministrato per via orale, che sembra avere un meccanismo d'azione duplice e innovativo basato sull'incremento della funzione dopaminergica (attraverso un'inibizione potente e reversibile della mono-aminoossidasi di tipo B e del *reuptake* della dopamina) e sulla riduzione dell'attività glutammatergica, inibendo il rilascio del glutammato. Non ha invece effetto sulla mono-aminoossidasi di tipo A e sull'inibizione del riassorbimento della dopamina. La decisione dell'agenzia europea si basa sui risultati di due studi internazionali di fase III controllati con placebo e condotti

su oltre 1.100 pazienti. Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie, la somministrazione aggiuntiva al trattamento con levo-dopa di safinamide ha aumentato in modo significativo il tempo totale “on” (situazione di mobilità) con disturbi discinetici assenti o non fastidiosi, e ha diminuito il tempo “off” (improvvisa incapacità a muoversi), e ha ridotto i sintomi del parkinsonismo. Il farmaco si è anche dimostrato in grado di migliorare la capacità di svolgimento delle attività quotidiane, grazie al miglioramento della sintomatologia motoria, al miglioramento della qualità di vita e alla riduzione dei sintomi depressivi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002396/WC500179324.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002396/WC500179324.pdf)

---

### **Parere preliminare favorevole Ema per tolvaptan nel trattamento del rene policistico**

Il CHMP dell'EMA ha dato parere preliminare favorevole all'approvazione di tolvaptan, antagonista orale del recettore V2 della vasopressina, nella terapia del rene policistico, che nell'agosto del 2013 aveva ricevuto la designazione di farmaco orfano. La malattia policistica renale è una malattia ereditaria autosomica dominante caratterizzata dal progressivo sviluppo di numerose cisti renali che, sostituendosi al tessuto funzionante, determinano una insufficienza d'organo. L'EMA raccomanda il farmaco per pazienti con funzionalità renale normale o moderatamente ridotta e con malattia in rapida progressione. Da uno studio su 1.445 pazienti adulti affetti da rene policistico è emerso che, nell'arco di tre anni, i pazienti trattati col farmaco in questione hanno presentato una più lenta progressione della malattia rispetto a coloro a cui era stato somministrato il placebo. Tuttavia, poiché sono stati registrati gravi reazioni avverse epatiche nel gruppo trattato con il farmaco, l'EMA ha dato parere favorevole raccomandando un monitoraggio addizionale per il rischio di eventi avversi; infatti, anche se nello studio non è stato registrato alcun caso di insufficienza epatica, si sono verificati casi di tossicità epatica rispetto ai pazienti trattati col placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002788/WC500183255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002788/WC500183255.pdf)

---

### **Depositato a EMA e FDA il dossier per la registrazione di idarucizumab, antidoto del dabigatran**

Boehringer Ingelheim ha annunciato che il dossier registrativo di idarucizumab è stato sottomesso a EMA, FDA e in Canada per l'autorizzazione alla commercializzazione. Idarucizumab ha ottenuto la designazione di *Breakthrough Therapy* da parte della FDA e l'azienda ha richiesto la procedura accelerata a tutte e tre le autorità regolatorie. Idarucizumab è stato sviluppato per rendere disponibile uno specifico *reversal agent* per gestire le situazioni di emergenza (es. intervento chirurgico d'urgenza, traumi ecc), in pazienti in trattamento con dabigatran. La sottomissione a EMA, FDA e autorità canadese si basa sui risultati di studi clinici di idarucizumab su volontari, tra cui soggetti anziani e con insufficienza renale. I dati di fase I hanno dimostrato che idarucizumab comporta un'immediata, completa e persistente azione di contrasto dell'attività

anticoagulante di dabigatran senza alcun effetto pro-trombotico. La sottomissione include anche i dati disponibili sui primi pazienti che hanno completato lo studio internazionale di fase III REVERSE ADTM, nel quale continua la valutazione del farmaco in pazienti in trattamento con dabigatran per i quali è richiesto un intervento di emergenza, o abbiano un importante episodio di sanguinamento in atto.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=3&id=17644>

---

### **FDA approva l'anti PD1 nivolumab per i pazienti con carcinoma polmonare**

Appena una settimana dopo aver ufficialmente accettato di rivedere la domanda di registrazione presentata da Bristol Myers Squibb, l'FDA ha approvato nivolumab, l'inibitore del *checkpoint* PD1 per la terapia del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) in fase avanzata. L'approvazione si basa sui dati di uno studio di fase III, in cui l'anti PD1 nivolumab ha raggiunto l'*endpoint* principale di miglioramento della sopravvivenza generale rispetto a docetaxel in pazienti con tumore del polmone. Lo studio di fase III CheckMate017 ha arruolato 272 pazienti con NSCLC di tipo squamoso avanzato o metastatico, precedentemente trattati per la malattia. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 3 mg/kg endovena ogni 2 settimane o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> endovena ogni 3 settimane. I risultati hanno mostrato una sopravvivenza globale mediana di 9,2 mesi (95 % CI: 7,313,3) nel gruppo nivolumab rispetto a 6,0 mesi (95 % CI: 5,17,3) nel gruppo docetaxel (HR = 0,59; 95% CI : 0,44 0.79 ; P = 0,79 ).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm436566.htm>

---

### **FDA approva dinutuximab per il neuroblastoma ad alto rischio**

L'FDA ha approvato il farmaco dinutuximab come terapia di prima linea per i pazienti pediatrici con neuroblastoma ad alto rischio. Il tumore si sviluppa tipicamente nei bambini al di sotto dei cinque anni d'età e i pazienti con la forma ad alto rischio hanno una probabilità del 40-50% di sopravvivere a lungo, nonostante il trattamento aggressivo. Dinutuximab è un anticorpo monoclonale che si lega alla superficie delle cellule del neuroblastoma. Dinutuximab aveva ottenuto lo status di farmaco orfano dall'FDA e la "*priority review*". La sicurezza e l'efficacia del farmaco sono state valutate in un *trial* che aveva arruolato 226 pazienti pediatrici con neuroblastoma ad alto rischio i cui tumori erano scomparsi o si erano ridotti dopo la chemioterapia e la chirurgia, seguite da un regime chemioterapico più intensivo e sottoposti a trapianto di midollo e radioterapia. Nello studio, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un farmaco retinoide orale, acido retinoico o dinutuximab, in combinazione con interleuchina 2 e GM-CSF e acido retinoico. Tre anni dopo l'inizio del trattamento, il 63% dei partecipanti trattati con dinutuximab era in vita e non aveva mostrato una crescita tumorale o una ricaduta della malattia, rispetto al 46% dei partecipanti trattati con il solo acido retinoico. In un'analisi aggiornata sulla sopravvivenza, il 73% dei partecipanti trattati con l'anticorpo monoclonale era in vita, rispetto al 58% dei pazienti trattati con il solo acido retinoico. Dinutuximab è stato associato all'insorgenza di alcune reazioni avverse anche pericolose per la vita, tra cui ostruzione delle vie aeree superiori, difficoltà respiratorie e riduzione dei livelli pressori. Nello studio, gli eventi avversi più frequenti

associati al farmaco erano dolore, febbre, riduzione della conta piastrinica, reazioni al sito di infusione, anemia, vomito, diarrea, neutropenia, linfopenia e ipocalcemia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm437480.htm>

---

### **FDA approva panobinostat per il trattamento del mieloma multiplo**

L'FDA ha approvato panobinostat per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno due precedenti terapie standard, tra cui bortezomib ed un agente immunomodulante; deve essere impiegato in combinazione con bortezomib (chemioterapico) e desametasone (anti-infiammatorio). La sicurezza e l'efficacia del panobinostat in combinazione con bortezomib e desametasone è stata dimostrata in uno studio randomizzato che ha coinvolto 193 pazienti con mieloma multiplo che avevano già ricevuto due trattamenti precedenti tra cui bortezomib ed un agente immunomodulante. Sono stati creati due bracci di cui uno con la triplice terapia e l'altro con la combinazione di solo bortezomib ed un agente immunomodulante. Dai risultati è emerso che i pazienti in terapia con panobinostat presentavano un ritardo nella progressione della malattia di 10,6 mesi contro i 5,8 del gruppo di controllo. Il farmaco è stato approvato con un "boxed warning" con lo scopo di informare i pazienti ed i medici sugli eventi avversi che si sono verificati nello studio come diarrea grave, eventi cardiaci gravi e/o fatali, aritmie e cambiamenti nell'ECG. Il farmaco è stato approvato con una strategia di valutazione e mitigazione rischio (REMS) con lo scopo di informare gli operatori sanitari sui rischi e su come minimizzarli.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fda-approva-panobinostat-il-trattamento-del-mieloma-multiplo>

---

### **FDA approva isavuconazolo per il trattamento delle infezioni fungine invasive**

L'FDA ha approvato il nuovo antifungino isavuconazolo per il trattamento di aspergillosi invasiva e mucormicosi (zigomicosi). Isavuconazolo è un nuovo antimicotico ad ampio spettro, che appartiene alla classe dei triazoli; è idrosolubile e può essere somministrato per via endovenosa per il trattamento potenziale di infezioni fungine invasive pericolose per la vita, che prevalentemente si verificano in pazienti immuno-compromessi. L'ampio spettro del farmaco si estende alle candida resistenti al fluconazolo, agli aspergilli e agli zigomiceti. L'approvazione del farmaco si basa sui dati degli studi di fase III SECURE e VITAL. Lo studio SECURE era uno studio globale condotto doppio cieco randomizzato che ha arruolato 516 pazienti (popolazione *intent-to-treat*) e ha valutato la sicurezza e l'efficacia di isavuconazolo una volta al giorno contro voriconazolo due volte al giorno nel trattamento primario delle malattie fungine invasive causate da *Aspergillus* specie o altri funghi filamentosi. Lo studio VITAL era uno studio in aperto su isavuconazolo (N = 149 pazienti) nel trattamento dei pazienti con aspergillosi e insufficienza renale preesistente o in pazienti con malattia fungina invasiva causata da *Mucorales*, lieviti, o funghi dimorfi. Le infezioni fungine invasive rappresentano una causa importante di mortalità e morbilità in pazienti immunodepressi, ossia con neutropenia cronica, infezioni da HIV in stadio avanzato, immunodeficienza congenita e in pazienti trapiantati.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm437106.htm>

---

### **Nuovo algoritmo per la razionalizzazione della terapia anti-ipertensiva sviluppato da AIFA-SIIA**

L'ipertensione arteriosa costituisce un problema di rilevanza mondiale, con 16 milioni di pazienti ipertesi a rischio disviluppate eventi cardiovascolari maggiori. Al fine di razionalizzare la terapia anti-ipertensiva e stimolare una maggiore appropriatezza prescrittiva l'AIFA e la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) stanno sviluppando un nuovo algoritmo decisionale che si aggiungerà agli strumenti già disponibili sul sito AIFA. Per ottimizzare tale funzionalità saranno sfruttate le esperienze tecniche maturate in AIFA e le competenze cliniche e terapeutiche di alcuni componenti della SIIA con lo scopo di poter attuare un sistema di prevenzione cardiovascolare ancora più efficace.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/algoritmo-aifa-siia-sulla-terapia-anti-ipertensiva>

---

### *Farmacovigilanza news*

#### **Comunicazione EMA sui medicinali contenenti codeina**

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency, EMA*) ha raccomandato restrizioni sull'uso dei medicinali contenenti codeina per la tosse e il raffreddore nei bambini a causa del rischio di gravi effetti indesiderati con questi medicinali, tra cui il rischio di problemi respiratori. Il PRAC ha ritenuto che, anche se gli effetti indesiderati indotti dalla morfina possono verificarsi nei pazienti di tutte le età, il modo in cui la codeina viene convertita in morfina nei bambini al di sotto i 12 anni di età è variabile ed imprevedibile, rendendo particolarmente a rischio di effetti indesiderati questa popolazione. Inoltre, i bambini che già hanno problemi di respirazione possono essere più suscettibili a problemi respiratori a causa della codeina. Il PRAC ha inoltre osservato che la tosse e il raffreddore sono condizioni generalmente auto-limitanti e le evidenze a sostegno dell'efficacia della codeina nel trattamento della tosse nei bambini sono limitate.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT\\_Codeine\\_PRAC.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Codeine_PRAC.pdf)

---

#### **Comunicazione EMA sui medicinali a base di bifosfonati**

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) dell'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency, EMA*) ha completato la revisione periodica di uno dei medicinali a base di bifosfonati con un rischio noto di osteonecrosi della mandibola/mascella, Aclasta (acido zoledronico).

Il PRAC ha raccomandato una serie di misure, tra cui un aggiornamento delle informazioni sul prodotto e l'introduzione di una carta di promemoria per il paziente, per ridurre al minimo il rischio noto di osteonecrosi (grave degenerazione del tessuto osseo) della mandibola e della mascella.

Il PRAC prenderà in considerazione simili revisioni anche sulle informazioni dei medicinali e l'introduzione di carte di promemoria per i pazienti per altri bifosfonati per via endovenosa, utilizzati per l'osteoporosi o per prevenire le complicanze ossee di tumori, così come per denosumab, che è anch'esso associato ad un rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aclasta\\_ITA.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Aclasta_ITA.pdf)

---

### **Comunicazione EMA sui medicinali a base di ambroxol e bromexina**

Il gruppo di coordinamento per le procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate per i medicinali ad uso Umano (CMDh) dell'EMA ha approvato le raccomandazioni formulate dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), per l'aggiornamento delle caratteristiche del prodotto dei farmaci a base di ambroxol e bromexina inerente le informazioni sul basso rischio di gravi reazioni avverse cutanee (SCARs). Ambroxol e bromexina contribuiscono ad aumentare la fluidità del muco rendendolo così facilmente eliminabile nei pazienti con patologie a breve o lungo termine dei polmoni o delle vie respiratorie. Ambroxol presenta anche una formulazione in pastiglie per alleviare il mal di gola. Inoltre sono presenti formulazioni iniettabili per trattare prematuri e neonati con sindrome da distress respiratorio, oppure per accelerare lo sviluppo dei polmoni prima della nascita e per prevenire le complicanze polmonari dopo interventi chirurgici.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-sui-medicinali-base-di-ambroxol-e-bromexina>

---

### **Rischio di ictus ischemico nella popolazione anziana con fibrillazione atriale trattata con warfarin**

Uno studio osservazionale canadese pubblicato su *Stroke* ha evidenziato la correlazione tra il trattamento con warfarin in una popolazione anziana con fibrillazione atriale (FA), ed il rischio di ictus ischemico. Le analisi sono state condotte su pazienti residenti nella regione dell'Ontario, di età  $\geq 66$  anni, con FA trattati con l'anticoagulante cumarinico tra il 1997 e l'inizio del 2010. L'incidenza cumulativa di ictus ischemico è risultata essere del 4% (6.006 pazienti su una popolazione di 148.446 utilizzatori del farmaco in questione), ed il rischio è risultato essere più elevato nei primi 30 giorni dall'inizio della somministrazione dell'anticoagulante. Gli autori, per giustificare tali evidenze, sostengono un'ipotesi multifattoriale comprendente il periodo a più alto rischio successivo all'attacco ischemico transitorio ma anche il tempo richiesto per raggiungere un livello terapeutico adeguato. Sono necessarie ulteriori indagini in questo campo per stabilire in maniera ottimale i rapporti di casualità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=32&id=17676>

---

**Rischi dell'utilizzo di digossina nei pazienti con fibrillazione atriale**

I ricercatori dell'*University Medical Center* di Durham hanno effettuato un'analisi retrospettiva del trial ROCKET AF, per valutare i rischi correlati all'utilizzo di digossina nel trattamento della fibrillazione atriale (FA). Dalle analisi, pubblicate su *Lancet*, è emerso che su poco meno di 14.000 pazienti assegnati in maniera casuale, gli utilizzatori di digossina sono risultati essere 5.239 (37%); questi hanno presentato un aumento del rischio di tutte le cause di mortalità, ma anche di morte cardiovascolare e morte improvvisa. Secondo gli autori, questi *outcome* dovrebbero stimolare ulteriori ricerche sulla FA ed il ruolo e la sicurezza della digossina nel suo *management*.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://ac.els-cdn.com/S0140673614618365/1-s2.0-S0140673614618365-main.pdf?\\_tid=371cf86a-d317-11e4-a991-00000aacb35d&acdnat=1427305919\\_63c31f2c387a97bec9ca4113d0d45886](http://ac.els-cdn.com/S0140673614618365/1-s2.0-S0140673614618365-main.pdf?_tid=371cf86a-d317-11e4-a991-00000aacb35d&acdnat=1427305919_63c31f2c387a97bec9ca4113d0d45886)

---

**FANS e rischio di emorragie in pazienti con infarto del miocardio in terapia antitrombotica**

Uno studio pubblicato su *JAMA* ha valutato la relazione tra utilizzo di FANS in pazienti infartuati e rischio di sanguinamento anche dopo trattamento a breve termine. Sono stati analizzati i registri nazionali danesi tra il 2002 ed il 2011, individuando i pazienti con almeno 30 anni ricoverati per infarto miocardico e vivi a 30 giorni dalla dimissione. Sono stati inclusi nello studio circa 62.000 pazienti, dei quali il 34% aveva ricevuto almeno una prescrizione di FANS. La percentuale degli eventi di sanguinamento è stata del 8,5% mentre quella degli eventi cardiovascolari è stata del 30%. Attraverso analisi di regressione di COX multivariata corretta è emerso un aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti trattati con FANS rispetto ai non trattati [HR:2,02 [ IC 95%: 1,81-2,26] ma anche un aumento del rischio cardiovascolare [HR: 1,40 [IC 95% 1,30-1,49]. Da questi risultati si evince che tra i pazienti infartuati sottoposti a terapia antitrombotica, l'uso di FANS risulta associato ad un aumento del rischio di sanguinamento e ad un eccesso di eventi trombotici.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=19&id=17683>

---

**Uso di FANS ed ictus ischemico in pazienti ipertesi**

Dalle analisi effettuate da un gruppo di ricercatori della divisione di Biostatistica e Bioinformatica dell'istituto di scienze della salute e della popolazione del Taiwan è emerso un aumento del rischio di ictus ischemico in pazienti anziani ipertesi trattati con FANS. Utilizzando i dati del *National Health Insurance Research Database* taiwanese sono stati identificati 1.653 soggetti ipertesi con ictus nel 2010. Dalle analisi è emerso per gli utilizzatori di FANS nei 30 giorni precedenti un ictus un aumento di 1,57 volte del rischio di ictus ischemico, ma non emorragico. È quindi importante che i medici facciano attenzione nel prescrivere tali farmaci valutando accuratamente il rapporto rischio/beneficio, in particolare nei pazienti con ipertensione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=32&id=17754>

**Terapia sostitutiva con testosterone e sicurezza cardiovascolare**

Due nuovi studi, hanno parzialmente smentito i risultati provenienti da analisi precedenti sul rischio cardiovascolare associato alla terapia sostitutiva con testosterone. Il primo studio ha valutato 7.245 uomini con bassi livelli di testosterone; dai risultati non sono emerse differenze significative tra i pazienti trattati e quelli non trattati con terapia sostitutiva. Il secondo comprende una metanalisi di 29 studi che hanno coinvolto più di 122.000 pazienti, ed anche in questo caso non è stata trovata associazione con un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari. Questi due studi hanno richiamato l'attenzione di EMA ed FDA che, dopo aver effettuato un'attenta revisione della letteratura, sono intervenute sostenendo di non aver trovato prove consistenti sull'aumento di eventi avversi di tipo cardiovascolare associato a tali terapie. Gli autori della metanalisi, inoltre, hanno specificato come il numero di utilizzatori di testosterone, anche in seguito all'incremento della popolazione geriatrica, è in continuo aumento ed ulteriori indagini, tra cui studi randomizzati, sono richieste per conoscere gli effettivi rischi per i pazienti in terapia con testosterone.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/index.html?cat=5&id=17737>

---

**Terapia di deprivazione androgenica e rischio cardiovascolare**

Uno studio retrospettivo presentato all'*International Stroke Conference (ISC) 2015* ha valutato il rischio cardiovascolare nei pazienti in terapia di deprivazione androgenica (ADT) per tumore della prostata. Sono stati esaminati 1.282 pazienti con diagnosi di tumore della prostata tra il 2007 ed il 2013, confrontandoli con 641 controlli. Dalle analisi è emerso che gli effetti della terapia sull'infarto del miocardio e sullo *stroke* non erano significativi, ma l'*odds ratio* per mortalità e la combinazione di infarto, *stroke* e morte era 1,61 (P=0,002) e 1,70 (P<0,001) rispettivamente, per i pazienti sottoposti a terapia rispetto ai controlli, concludendo come questo trattamento aumenti il rischio di eventi cardiovascolari specialmente negli uomini al di sotto dei 65 anni di età.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=19&id=17556>

---

**Revisione sistematica sulle criticità nell'utilizzo del paracetamolo**

I ricercatori del *Maudsley Mental Health Trust* di Londra hanno effettuato una revisione sistematica sui rischi correlati all'assunzione di paracetamolo. Sono state analizzate le banche dati a partire dal maggio 2013, focalizzando l'attenzione sugli studi di coorte che hanno riportato la mortalità cardiovascolare, gastrointestinale o eventi avversi renali in adulti che avevano assunto il farmaco per finalità analgesiche. Dall'analisi di questi *endpoint* è emersa una correlazione dose-risposta, evidenziando come il paracetamolo sia un farmaco piuttosto sicuro se assunto a dosi basse o standard e per brevi periodi, mentre potrebbe arrecare rischi se assunto a dosi superiori a quelle standard (> 3 mg/die). Un limite legato a questo studio pubblicato su *Annals of the Rheumatic Disease* è che la revisione è costituita solamente da studi osservazionali a lungo termine, con potenziali errori che potrebbero influenzare i risultati. Gli autori comunque sostengono e supportano l'importanza di eseguire una corretta anamnesi per comprendere se l'uso

di tale farmaco possa dare realmente sollievo e se l'associazione con altri analgesici possa contribuire all'insorgenza di effetti avversi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://ard.bmj.com/content/early/2015/02/09/annrheumdis-2014-206914.full.pdf+html>

---

### **Revisione sistematica sulle criticità nell'utilizzo del paracetamolo**

I ricercatori del *Maudsley Mental Health Trust* di Londra hanno effettuato una revisione sistematica sui rischi correlati all'assunzione di paracetamolo. Sono state analizzate le banche dati a partire dal maggio 2013, focalizzando l'attenzione sugli studi di coorte che hanno riportato la mortalità cardiovascolare, gastrointestinale o eventi avversi renali in adulti che avevano assunto il farmaco per finalità analgesiche. Dall'analisi di questi *endpoint* è emersa una correlazione dose-risposta, evidenziando come il paracetamolo sia un farmaco piuttosto sicuro se assunto a dosi basse o standard e per brevi periodi, mentre potrebbe arrecare rischi se assunto a dosi superiori a quelle standard (> 3 mg/die). Un limite legato a questo studio pubblicato su *Annals of the Rheumatic Disease* è che la revisione è costituita solamente da studi osservazionali a lungo termine, con potenziali errori che potrebbero influenzare i risultati. Gli autori comunque sostengono e supportano l'importanza di eseguire una corretta anamnesi per comprendere se l'uso di tale farmaco possa dare realmente sollievo e se l'associazione con altri analgesici possa contribuire all'insorgenza di effetti avversi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://ard.bmj.com/content/early/2015/02/09/annrheumdis-2014-206914.full.pdf+html>

---

### **Farmaci da banco e integratori e rischio di insufficienza epatica acuta**

*David Golberg* ed i suoi colleghi della *Perelman School of Medicine*, Università della Pennsylvania, hanno voluto approfondire la tematica poco conosciuta dell'insufficienza epatica acuta causata da farmaci da banco, basandosi su un'analisi del sistema sanitario integrato *Northern California Kaiser Permanent* tra gennaio 2004 e dicembre 2010. Dei 5.484.224 pazienti analizzati, 669 avevano dati di laboratorio suggestivi di insufficienza epatica acuta; dopo analisi delle singole cartelle 62 avevano diagnosi certa di insufficienza epatica acuta di cui 32 (51,6%) farmaco-correlata. In particolare il paracetamolo è stato implicato in 18 casi di insufficienza epatica acuta (tra cui si registrava un decesso), mentre gli integratori alimentari a base di erbe sono risultati associati in 6 casi. Il tasso annuo di incidenza di insufficienza epatica acuta da farmaci è stato di 1,61 casi per 1.000.000 anni-persona, mentre per il paracetamolo è stato di 1,02 casi per 1.000.000anni-persona. Questi dati sottolineano come tale patologia sia effettivamente piuttosto rara, ma da attenzionare soprattutto per i rischi correlati all'uso di paracetamolo o integratori alimentari o prodotti erboristici.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=30&id=17756>

---

**Studio danese smentisce correlazione tra uso di incretine e pancreatite nei pazienti diabetici**

I ricercatori dell'Istituto di Medicina Clinica dell'Ospedale Universitario di Aarhus in Danimarca hanno dimostrato l'assenza di un nesso di causalità tra l'assunzione di incretine e lo sviluppo di pancreatite in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Lo studio si è basato sulle analisi di un database nazionale dal quale sono stati estrapolati 12.868 pazienti con pancreatite confrontati con una popolazione di controllo di poco meno di 130.000 pazienti. Dai dati è emerso che 89 pazienti con pancreatite (0,69%) avevano assunto incretine rispetto a 684 controlli (0,53%) con un Odds Ratio (OR) pari a 1,36 (IC 95% - 1,08-1,69); tale risultato è stato minore rispetto all'OR sui pazienti trattati con altri farmaci antidiabetici (OR=1,44; IC 95% 1,34-1,54). Anche aggiustando i dati in base ai possibili fattori confondenti, gli autori non hanno trovato alcun aumento del rischio di pancreatite acuta nei pazienti che avevano fatto uso di incretino-mimetici. Questi risultati suggeriscono che l'utilizzo di incretine non aumenta il rischio di pancreatite.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=34&id=17561>

---

**Inibitori di pompa protonica e recidive da *Clostridium difficile***

Uno studio pubblicato su *JAMA Internal Medicine* ha valutato l'utilizzo di inibitori di pompa protonica (IPP) ed il rischio di recidive di infezioni da *Clostridium difficile*. Il team della dottoressa *E. McDonald* dell'Università di Montreal ha valutato una popolazione di 754 pazienti trattati per un primo episodio di infezione da *C. difficile* tra il 2010 ed il 2013, il 60,7% dei quali erano in trattamento con IPP al momento dell'infezione. Entro 15-90 giorni dal primo episodio circa il 7% dei pazienti è deceduto senza recidiva, mentre il 25,6% ha presentato una recidiva. Tra i pazienti in trattamento con IPP, il 28,8% ha avuto una recidiva, contro il 20,6% di quelli non in trattamento con PPI. Dei pazienti in trattamento con IPP, meno del 50% presentava indicazione terapeutica. Da queste analisi emerge che gli IPP potrebbero essere correlati ad un rischio di recidiva di infezione da *C. difficile* probabilmente a causa di una alterazione del pH gastrico che rende più agevole l'attecchimento dell'infezione. È utile quindi una migliore gestione del paziente con tale infezione, valutando la possibilità di interrompere il trattamento onde evitare eventuali recidive.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/index.html?cat=30&id=17718>

---

**Triptani e sicurezza in gravidanza**

Una metanalisi pubblicata su *Headache* ha valutato la sicurezza dei triptani in gravidanza. Gli autori dell'*Hospital for Sick Children* dell'Università di Toronto hanno analizzato tutte le pubblicazioni tra il 1991 ed il 2013 riguardanti gli esiti della gravidanza a seguito dell'esposizione ai triptani. Sono stati considerati uno studio caso-controllo e 5 studi di coorte per un totale di 4.208 nati da madri che avevano assunto sumatriptan o altri triptani durante la gravidanza e circa un milione e mezzo di nati da donne con emicrania non trattate con triptani. Dalle analisi non sono stati riscontrati aumenti significativi del rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) (OR=0,84 [95% IC: 0,61-1,16]), prematurità (OR=0,90 [95% IC0,35-2,30]) o aborti spontanei [OR=1,27 [95% IC: 0,58-2,79]) rispetto al gruppo di controllo. Dai dati è emerso che

l'uso dei triptani durante la gravidanza non aumenta i tassi di MCM o prematurità; questi risultati valgono specialmente per il sumatriptan nei confronti del quale si hanno dati più consistenti. Da ulteriori indagini è emerso tuttavia un significativo aumento della frequenza di aborti spontanei (OR=3,54 [95% IC: 2,24-5,59]) quando si è confrontato il gruppo delle madri esposte ai triptani con i controlli sani. Questi risultati richiedono ulteriori indagini.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12500/pdf>

---

### **Boehringer sospende temporaneamente lo studio su farmaco anti-BACE per la terapia dell'Alzheimer**

Lo studio di fase I per valutare il farmaco BI1181181, inibitore della beta secretasi (BACE), enzima ritenuto coinvolto nell'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer, è stato sospeso in seguito al verificarsi di reazioni cutanee in alcuni pazienti con l'intento di approfondire le cause alla base di tale reazioni avverse. Il direttore scientifico della Vitae Pharmaceuticals, partner della Boehringer in questo progetto, rimane tuttavia fiducioso sulle potenzialità di questo farmaco con effetti modificanti la malattia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12500/pdf>

---

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di marzo 2015)**

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Accesso ed erogazione a carico del Servizio sanitario provinciale dei farmaci innovativi per l'epatite C.	Trentino Alto Adige	Delibera Giunta Provinciale	394	Marzo	2015
Aggiornamento con atto dirigenziale del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale	Lazio	Determinazione	1968	Marzo	2015
Centri autorizzati dalle Regioni e Province autonome alla prescrizione dei medicinali Tysabri e Gilenya per la Sclerosi Multipla	Puglia	Circolare	04.03.15	Marzo	2015
Centri prescrittori e modalità di erogazione del medicinale enzalutamide (XTANDI)	Lazio	Circolare	12.03.15	Marzo	2015
Centri prescrittori e modalità di erogazione del medicinale ponatinib (ICLUSIG)	Lazio	Circolare	18.03.15	Marzo	2015
Individuazione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Sativex (delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo)". Integrazione.	Puglia	Determinazione	78	Marzo	2015
Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale Olysio (simeprevir) indicato, in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dell'epatite C.	Veneto	Decreto Dirigenziale	68	Marzo	2015
Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Alimta (pemetrexed), Avastin (bevacizumab), Giotrif (afatinib), Iressa (gefinitib), Tarceva (erlotinib) e XALKORI (crizotinib) per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule e specifiche indicazioni, prevista dal Registro dei Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	72	Marzo	2015
Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Avastin (bevacizumab), Erbitux (cetuximab), Vectibix (panitumumab) e Zaltrap. (aflibercept) per il trattamento del carcinoma colon-retto e specifiche indicazioni, previste dal Registro dei Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	71	Marzo	2015

Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Eylea (aflibercept), Lucentis (ranibizumab), Macugen (pegaptanib) per il trattamento delle patologie oculari e loro specifiche indicazioni, previste dal Registro dei Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	80	Marzo	2015
Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Zytiga (abiraterone), Xtandi (enzalutamide) e Jevtana (cabazitaxel) per il trattamento del carcinoma prostratico e carcinoma prostatico castrazione resistente, previste dal Registro dei Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	79	Marzo	2015
Riconoscimento dei Centri individuati per la gestione del paziente con Epatite C Cronica Genotipo 1 in trattamento con triplice terapia (Peg-IFN+ribavirina+inibitore della proteasi di prima generazione) e autorizzati alla prescrizione di farmaci antivirali per l'epatite C: inibitori delle proteasi di prima generazione (boceprevir e telaprevir, classe A/RNRL PHT). Integrazioni D.D. nn. 41/2013, 318/2013, 11/2014, 38/2014 e n. 04/2015. previste dal Registro dei Farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	81	Marzo	2015

Fonte della tabella: Azygos srl

## SIF Novità Regolatorie n°8 – Marzo 2015 - Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago

Comitato di redazione: Proff. Giovambattista De Sarro, Antonietta Martelli, Patrizia Popoli

Web Editor: Dott. Federico Casale

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo (Università di Catania), Laura Longo (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Silvana Mansueto (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Marco Muscianisi (P.I. Farmacologia Clinica, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Andrea Navarra (Università di Catania)

### EDICOLA VIRTUALE SIF

Archivio numeri pubblicati: <http://edicola.sifweb.org/edicola/novitaregolarie/pagina/archivio>

**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 redazioni 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 di "SIF Novità Regolatorie" 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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

**Società Italiana di Farmacologia** - Segreteria Organizzativa

Viale Abruzzi 32, 20131 Milano - Tel 02 29520311 - Fax 02 29520179

Sito Web: <http://www.sifweb.org> - E-mail: [sif.informazione@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it)