
SIF Novità Regolatorie Numero 9, Aprile 2015

SOMMARIO

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

- **Publicato il quarto Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia - anno 2013.**
- **Publicazione schede di monitoraggio Registro Lemtrada**
- **Publicazione schede di monitoraggio Registro Erivedge**
- **Aggiornamento versione Registro Tafinlar**

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

- **Approvazione europea di panitumumab in prima linea in associazione al regime FOLFIRI per il cancro del colon retto metastatico**
- **EMA approva adalimumab per la psoriasi cronica a placche grave in età pediatrica**
- **Nausea e vomito da chemio, ok Unione Europea a palonosetron più netupitant**
- **Approvazione europea per il nuovo antiaggregante cangrelor**
- **FDA riesamina il dossier registrativo di insulina degludec**
- **FDA riconosce lo status di farmaco orfano a tremelimumab per il trattamento del mesotelioma**
- **FDA approva il generico di glatiramer acetato**
- **Depositata alla FDA la domanda di registrazione per emtricitabina/tenofovir alafenamide**

Farmacovigilanza news

- **Nota informativa importante su ketorolac trometamina**
- **Comunicazione EMA su ibuprofene**
- **Sicurezza delle incretine nell'anziano**
- **Uso di statine e rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2**
- **Uso prolungato di bifosfonati e possibile riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2**
- **Minor rischio di anemia grave per i pazienti trattati con simeprevir rispetto a telaprevir**
- **Associazione potenzialmente pericolosa tra sofosbuvir e amiodarone.**
- **Possibile aumento del rischio di complicanze alla nascita con l'uso di gliburide in gravidanza**
- **Tenofovir alafenamide fumarato più sicuro di tenofovir a livello osseo e renale**
- **Maggiore suscettibilità a riattivazione/reinfezione da virus varicella zoster nei pazienti con sclerosi multipla trattati con natalizumab**

Prontuari regionali

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

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

Publicato il quarto Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia – anno 2013

L'AIFA ha reso disponibile il quarto Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia – anno 2013, con l'obiettivo di fornire informazioni di ritorno ai segnalatori ed agli operatori sanitari in merito ai vaccini. Il Rapporto si articola in diverse sezioni: nella prima sono descritti i principali eventi che nel 2013 hanno riguardato i vaccini, nelle successive sono analizzate le elaborazioni conseguite in seguito alle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza, osservate dopo somministrazione di vaccini. Nella terza parte vi sono informazioni aggiornate sui progetti di sorveglianza attiva. Nell'ultima parte è presente un elenco di articoli/gruppi italiani su tale tematica, pubblicati nel 2013.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-anno-2013>

Publicazione schede di monitoraggio Registro Lemtrada

A partire dal 24/04/2015 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Lemtrada per la seguente indicazione terapeutica:

“per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica”.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, 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/publicazione-schede-di-monitoraggio-registro-lemtrada-20042015>

Publicazione schede di monitoraggio Registro Erivedge

A partire dal 24/04/2015 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Erivedge per la seguente indicazione terapeutica:

“Erivedge è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- carcinoma basocellulare metastatico sintomatico;
- carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, 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-erivedge-24042015>

Aggiornamento versione Registro Tafinlar

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a partire dal 30/04/2015, l'associazione del medicinale dabrafenib con trametinib sarà inclusa nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648; pertanto il Registro web-based di Tafinlar, attualmente online, sarà aggiornato con la seguente indicazione:

“Dabrafenib è indicato in associazione a trametinib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (Legge 648/96)”

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-versione-registro-tafinlar-27042015>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Approvazione europea di panitumumab in prima linea in associazione al regime FOLFIRI per il cancro del colon retto metastatico

La Commissione Europea ha approvato il panitumumab in prima linea dei pazienti con cancro del colon retto metastatico (mCRC) con K-RAS non mutato in combinazione con il regime terapeutico FOLFIRI. Il farmaco in questione era stato già approvato in prima linea con il regime FOLFOX. Panitumumab è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano del tipo IgG2, che si lega con elevata affinità e specificità all'EGFR umano. Questo farmaco è il primo e unico biologico a fornire un vantaggio significativo di sopravvivenza come trattamento in prima linea con FOLFOX. Nel 90% dei pazienti trattati con panitumumab si sono verificate reazioni dermatologiche per lo più di grado lieve o moderato. I pazienti che manifestano dermatologiche severe o reazioni che peggiorano devono essere monitorati per lo sviluppo di sequele infiammatorie o infettive, e dovrebbe essere iniziato tempestivamente un trattamento appropriato.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000741/WC500183307.pdf

EMA approva adalimumab per la psoriasi cronica a placche grave in età pediatrica

L'EMA ha approvato l'adalimumab per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave nei bambini (a partire dai quattro anni di età) e negli adolescenti che in precedenza abbiano avuto una risposta inadeguata o che non siano idonei a ricevere terapia topica o fototerapia. La Commissione Europea si è basata sui dati favorevoli provenienti da uno studio di Fase 3. Questa patologia autoimmune cronica interessa lo 0,7% della popolazione pediatrica ed è caratterizzata da una rapida proliferazione in eccesso di cellule cutanee, che formano placche ispessite di cute infiammata e squamosa, rivestendo un ruolo fondamentale anche sulla sfera emotiva dei piccoli pazienti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500183286.pdf

Nausea e vomito da chemio, ok Unione Europea a palonosetron più netupitant

Via libera nell'Unione Europea alla combinazione in dose fissa orale di palonosetron più netupitant per la prevenzione della nausea e del vomito nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia. Netupitant è un antagonista selettivo del recettore della neurochinina 1 (NK1), mentre palonosetron è un antagonista del recettore serotoninergico 5HT3, entrambi critici per l'insorgenza di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia. La combinazione di netupitant e palonosetron, nota anche come NEPA, è stata già approvata negli Stati Uniti nell'ottobre scorso per la stessa indicazione, dopo che diversi studi clinici hanno mostrato che l'efficacia della combinazione era uguale o migliore rispetto a quella degli approcci standard attualmente in uso. L'efficacia della combinazione netupitant palonosetron è stata stabilita in due studi clinici che hanno coinvolto 1720 partecipanti sottoposti a chemioterapia. I due trial, nei quali la nuova combinazione è stata confrontata testa a testa con palonosetron orale, hanno mostrato che i due farmaci abbinati sono più efficaci nel prevenire i sintomi rispetto al solo palonosetron.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003728/WC500184907.pdf

Approvazione europea per il nuovo antiaggregante cangrelor

La Commissione Europea ha approvato cangrelor, un nuovo antiaggregante piastrinico endovenoso, per la riduzione degli eventi trombotici vascolari in associazione all'aspirina in pazienti adulti con malattia coronarica che devono essere sottoposti a intervento di angioplastica coronarica e che non abbiano ricevuto una terapia anti-piastrinica prima della procedura. Cangrelor condivide il meccanismo d'azione dei farmaci tienopiridinici (quali ticlopidina e clopidogrel), ma si differenzia per il fatto di avere una diversa struttura molecolare non tienopiridinica e per non essere un pro-farmaco ma una molecola già attiva che non richiede trasformazioni a livello epatico. La molecola presenta un rapido inizio d'azione (36 minuti) e un altrettanto veloce termine di attività (60 minuti). Nello studio CHAMPION PHOENIX, il farmaco ha raggiunto il suo *endpoint* primario composito che comprendeva gli *outcome* morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione dopo ischemia e trombosi intra-stent a 48 ore, e ha dimostrato che l'infusione per via endovenosa in bolo, rispetto a clopidogrel, determina un miglioramento statisticamente significativo di eventi ischemici a 48 ore, in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003773/WC500180855.pdf

FDA riesamina il dossier registrativo di insulina degludec

L'azienda farmaceutica Novo Nordisk ha annunciato che la FDA ha accettato di riesaminare il dossier registrativo per insulina degludec e la sua combinazione precostituita con insulina aspart, in seguito alla pianificazione dello studio DEVOTE che confronta tale farmaco con la glargine di Sanofi. L'insulina degludec è un analogo basale dell'insulina messo a punto grazie a sofisticate tecniche di ingegneria molecolare, caratterizzato da durata d'azione superiore alle 42 ore e con un effetto metabolico distribuito uniformemente nel corso della giornata. L'FDA aveva precedentemente bocciato la domanda di registrazione presentata dall'azienda, richiedendo uno specifico studio su *outcome* cardiovascolari, mentre l'EMA lo ha approvato. Solo un piccolo team della Novo Nordisk avrà accesso ai dati dello studio per mantenere l'integrità del trial DEVOTE che dovrà essere completato nella seconda metà del 2016.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.pharmastar.it/index.html?cat=4&id=18004&frommailing=y&Email=yhpgvn_tbt@ubgzny.vg&Password=&newsid=4297&src=arjfyrggre_cuneznfgne&lid=67847801634T

FDA riconosce lo status di farmaco orfano a tremelimumab per il trattamento del mesotelioma

FDA ha approvato la designazione di farmaco orfano per il tremelimumab per il trattamento dei pazienti con mesotelioma pleurico. Il farmaco è un anticorpo monoclonale (mAb) umano diretto contro CTLA4, che agisce stimolando il sistema immunitario del paziente per combattere in modo più aggressivo ed efficace il tumore. Il farmaco è attualmente in studio come monoterapia per il trattamento del mesotelioma e in associazione con altri farmaci per altre patologie. Ad esempio, AstraZeneca sta studiando tremelimumab in combinazione con il suo anti PDL1 MEDI4736 per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule e dei tumori testa-collo. Inoltre, il farmaco è in sviluppo anche in combinazione con gefitinib per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione di EGFR e con MEDI6469, agonista di OX40, per la terapia dei tumori solidi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20150414--tremelimumab-granted-orphan-drug-designation-by-us-fda>

FDA approva il generico di glatiramer acetato

FDA ha approvato il primo generico del glatiramer acetato, il farmaco più venduto al mondo per la cura della sclerosi multipla. La confezione da 20 mg./mL potrebbe avere l'etichetta di sostituibile a significare che le prescrizioni di Copaxone® potrebbero essere automaticamente sostituite. Secondo i dati IMS, nel 2014 le vendite di Copaxone® in Usa sono state di circa \$3,1 miliardi. Nel corso degli ultimi mesi, Teva ha promosso la nuova versione di Copaxone® da 40 mg./mL che consente la tripla somministrazione settimanale, anziché quella quotidiana. La nuova formulazione, decisamente più comoda della precedente, è coperta da brevetto e quindi non dovrebbe risentire della disponibilità del generico. Oltre il 67% dei pazienti in trattamento con glatiramer, usa già la nuova confezione a più alto dosaggio.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm443143.htm>

Depositata alla FDA la domanda di registrazione per emtricitabina/tenofovir alafenamide

Gilead Sciences ha annunciato di aver depositato alla FDA la domanda di registrazione per due dosi della combinazione a dose fisse a base di emtricitabina e tenofovir alafenamide (200/10 mg e 200/25 mg) (F/TAF) da somministrarsi in combinazione con altri antivirali, per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici a partire dai 12 anni d'età, con infezione da HIV1. TAF è un nuovo inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NRTI), che ha dimostrato un'elevata efficacia antivirale a una dose 10 volte inferiore a quella di tenofovir disoproxil fumarato, oltre a un miglioramento, rilevato negli studi clinici, dei parametri renali e ossei. La Domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio delle due dosi della combinazione di farmaci è la seconda depositata da Gilead contenete F/TAF, dopo quella depositata a novembre per la combinazione a dose fissa once a die contenete elvitegravir 150 mg, cobicistat 10 mg, emtricitabina 200 mg e TAF 10 mg (E/C/F/TAF). La domanda per F/TAF è supportata dai risultati di studi di fase III che avevano valutato la sicurezza e l'efficacia del regime E/C/F/TAF per il trattamento di pazienti adulti *naïve* con infezione da HIV1. Negli studi, il regime a base di F/TAF è risultato non inferiore rispetto a emtricitabina tenofovir e con una sicurezza renale e ossea migliore. Sono disponibili anche studi di fase III condotti in adolescenti *naïve* con infezione da HIV1, in adulti con soppressione virologica che hanno effettuati lo *switch* ad altri regimi terapeutici e in adulti con disfunzione renale lieve-moderata. Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che la combinazione F/TAF raggiunge gli stessi livelli di farmaci nel sangue rispetto a E/C/F/TAF.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=4&id=18016>

Farmacovigilanza news

Nota informativa importante su ketorolac trometamina

A seguito delle analisi sui dati di prescrizione e di segnalazione spontanea sulle sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, l'Agenzia Italiana del Farmaco segnala nuove disposizioni sulle raccomandazioni d'uso per la prescrizione di medicinali a base di ketorolac trometamina per uso sistemico.

La nota informativa raccomanda di attenersi alle seguenti indicazioni: 1) la forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; 2) la forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato; 3) l'uso del ketorolac trometamina non è indicato per il trattamento di altri tipi di dolore quali ad esempio lombo-sciatalgia, artrosi, cefalea, colica biliare, pulpite ed altre affezioni dolorose odontoiatriche; 4) ketorolac trometamina può essere associato a un più alto rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto agli altri FANS, soprattutto se usato al di fuori delle indicazioni e della durata d'uso autorizzata

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-ketorolac-trometamina-13042015>

Comunicazione EMA su ibuprofene

Il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, (PRAC) dell'EMA ha completato una revisione che sottolinea un piccolo aumento del rischio di problemi cardiovascolari, come infarto del miocardio o ictus nei pazienti che assumono alte dosi di ibuprofene (pari o superiori a 2400 mg al giorno). Nessun aumento del rischio cardiovascolare è stato rilevato con dosi di ibuprofene fino a 1.200 mg al giorno, ovvero la più alta dose di solito utilizzata per i farmaci da banco per uso orale.

Secondo l'Agenzia i benefici dell'ibuprofene sono superiori ai rischi, anche se si raccomanda di aggiornare i consigli per l'uso di alte dosi di ibuprofene. Tali dosaggi devono essere evitati in pazienti con gravi patologie cardiovascolari concomitanti o precedenti. I medici dovranno valutare attentamente i fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione, diabete e colesterolo) prima di iniziare una terapia con tale farmaco. Il PRAC ha inoltre osservato che in studi di laboratorio l'ibuprofene ha dimostrato di ridurre gli effetti anti-aggreganti dell'aspirina, anche se l'uso occasionale non dovrebbe pregiudicare i benefici dell'antiaggregante a basso dosaggio. Resta comunque da confermare a livello clinico tale ipotesi di laboratorio.

Le raccomandazioni per ibuprofene valgono anche per dexibuprofene, un farmaco simile all'ibuprofene. Una dose elevata di dexibuprofene è una dose pari o superiore a 1.200 mg al giorno

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-su-ibuprofene-13042015>

Sicurezza delle incretine nell'anziano

Lo studio SAVOR-TIMI 53 pubblicato su *Diabetes Care* ha analizzato la sicurezza cardiovascolare del saxagliptin nei pazienti diabetici. Leiter e colleghi hanno valutato 8561 pazienti anziani di età >65 anni e 2330 pazienti di età >75 anni. Come *outcome* primario è stata considerata una combinazione di mortalità cardiovascolare, casi di infarto miocardico non fatale e casi di ictus ischemico non fatale, mentre come *endpoint* secondario è stata considerata l'associazione dell'*endpoint* primario più casi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione coronarica e angina instabile.

L'incidenza sia dell'*endpoint* primario sia di quello secondario non ha mostrato differenze significative tra il gruppo trattato con saxagliptin e il gruppo di controllo, trattato con placebo, sia nel sottogruppo dei pazienti anziani sia in quello dei pazienti molto anziani. Invece, il rischio di ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca è risultato superiore del 25% con saxagliptin rispetto al placebo nel gruppo dei pazienti al di sopra dei 65 anni ($P = 0,042$) e superiore del 47% nel gruppo degli ultra 75enni ($P = 0,026$).

Risultati simili sono osservati nello studio EXAMINE che ha confrontato mortalità e insufficienza cardiaca in 5380 pazienti con diabete di tipo 2 assegnati in modo casuale al trattamento con alogliptin, un altro inibitore della DPP-4. Nei pazienti che non avevano

una storia di scompenso cardiaco di base si è evidenziato un aumento del 76% del rischio di ospedalizzazione dovuta ad insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con alogliptin rispetto al gruppo di controllo. Il farmaco non ha mostrato differenze significative rispetto al placebo per gli *endpoint* di partenza.

Da queste analisi emerge l'importanza di valutare lo scompenso cardiaco come *outcome* principale nel diabete mellito di tipo 2, essendo questa una patologia che può peggiorare lo stato di salute dei pazienti cardiopatici. Dallo studio EXAMINE si evince inoltre che per i pazienti diabetici che hanno necessità di un inibitore della DPP-4 per ottimizzare il controllo glicemico e per i quali vi sono dubbi di scompenso cardiaco, sarebbe preferibile somministrare alogliptin.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.pharmastar.it/index.html?cat=34&id=17996&frommailing=y&Email=yhpn_tbt@ubgznavy.vg&Password=&newsid=4297&src=arjfyrggre_cuneznfgne&lid=95847801678N

Uso di statine e rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2

I ricercatori dell'Università di Kuopio (Finlandia) hanno valutato il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 tra coloro che assumono statine. I ricercatori hanno valutato gli effetti del trattamento con statine in circa 9000 uomini non diabetici di età compresa tra i 45 e i 73 anni per 6 anni. Un paziente su 4 stava assumendo una statina all'inizio dello studio. Durante tutto il periodo del follow-up, 625 uomini hanno sviluppato il diabete mellito di tipo 2. I soggetti trattati con statine hanno mostrato un rischio di sviluppare tale patologia più alto del 40% rispetto ai non trattati. In particolare, per quanto riguarda simvastatina e atorvastatina, i ricercatori hanno evidenziato una correlazione dose dipendente. Questi risultati dovrebbero indurre i medici a valutare attentamente i rischi/benefici correlati all'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti in pazienti con rischio di sviluppare diabete. Un limite di tale studio è stato aver considerato solo gli uomini bianchi, non consentendo di estendere tali risultati alle donne o ad altre etnie. I ricercatori hanno dimostrato che le statine potrebbero slatentizzare il diabete in due modi: attraverso l'aumento dell'insulino-resistenza, ma anche compromettendo la funzione endocrina pancreatica.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://download-v2.springer.com/static/pdf/461/art%253A10.1007%252Fs00125-015-3528-5.pdf?token2=exp=1430040393~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F461%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00125-015-3528-5.pdf*~hmac=fbf003a15a8638951cb92596c09fa80f1a3079ecef11913825ef99ca760448a

Uso prolungato di bifosfonati e possibile riduzione del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2

Uno studio inglese ha valutato l'associazione tra uso di bifosfonati ed il rischio di sviluppare diabete. Gli autori, grazie al database del *The Health Improvement Network* (THIN), di medici di medicina generale del Regno Unito, hanno identificato circa 36.000 soggetti non diabetici esposti a bifosfonati per più di un anno e più di 126.000 controlli di pari età, sesso e BMI non esposti. Il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 è

risultato significativamente più basso nei pazienti esposti ai bifosfonati rispetto ai controlli (IRR aggiustato 0,52; IC al 95% 0,48-0,56; $P < 0,0001$). Dalle analisi è emersa una differenza di genere, infatti la riduzione del rischio è apparsa maggiore nelle donne (51%) rispetto agli uomini (23%). La riduzione del rischio è risultata correlata alla durata della terapia. Questi risultati smentiscono quelli di uno studio precedente in cui invece l'uso dei bifosfonati aumentava il rischio di sviluppare diabete. Gli autori comunque ritengono che sono necessari ulteriori studi prima di affermare il ruolo dei bifosfonati nella prevenzione del diabete.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2014-3481>

Minor rischio di anemia grave per i pazienti trattati con simeprevir rispetto a telaprevir

Uno studio multicentrico pubblicato su *Gastroenterology and Hepatology* ha valutato il rischio di sviluppare anemia grave in pazienti trattati con triplice terapia con simeprevir rispetto a telaprevir. Sono stati trattati 281 pazienti, tutti con HCV di genotipo 1, con simeprevir, PEG-IFN α 2b e ribavirina per 12 settimane, seguito da altre 12 settimane di PEG-IFN α 2b e ribavirina, e 530 pazienti con telaprevir in combinazione con PEG-IFN α 2b e ribavirina per 12 settimane, seguite da ulteriori 12 settimane di PEG-IFN α 2b e ribavirina. I casi di anemia grave durante il periodo di trattamento sono stati 81 (30,5%) e 144 (54,1%) per simeprevir e telaprevir rispettivamente. Circa la metà dei pazienti trattati con simeprevir hanno richiesto una diminuzione della dose di ribavirina iniziale rispetto a più del 90% dei pazienti trattati con telaprevir. I pazienti trattati con triplice terapia a base di simeprevir hanno quindi presentato un rischio minore di sviluppare anemia grave rispetto a coloro trattati con telaprevir, bisogna comunque considerare che il genotipo ITPA (inosina trifosfato pirofosfatasi) e l'età possono essere utili per individualizzare il trattamento per ridurre i rischi da eventi avversi correlati all'anemia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777545>

Associazione potenzialmente pericolosa tra sofosbuvir e amiodarone.

Gilead Sciences mette in guardia circa i pericoli inerenti l'utilizzo concomitante di sofosbuvir (da solo o con ledispavir) ed amiodarone; in particolare la casa farmaceutica ha notificato agli operatori sanitari 9 casi di bradicardia sintomatica dopo aver assunto questi farmaci in combinazione. La maggior parte dei pazienti era anche in trattamento con un beta-bloccante, e in tre casi è stato necessario il posizionamento di un pacemaker. L'FDA sta prendendo provvedimenti in merito a tale problematica, come la realizzazione di nuove etichette per entrambi i farmaci antivirali con raccomandazioni sui potenziali rischi con i pazienti che "non hanno altra alternativa come opzioni di trattamento vitale". L'azienda farmaceutica chiede ai medici di informare i pazienti sugli eventuali segni e sintomi correlati all'evento bradicardico in maniera tale da consultarli subito nel caso dovessero verificarsi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.pharmastar.it//binary_files/allegati/Comunicato_Gilead_00941.pdf

Possibile aumento del rischio di complicanze alla nascita con l'uso di gliburide in gravidanza

Negli ultimi 10 anni, il ricorso alla sulfonilurea gliburide per trattare il diabete gestazionale è aumentato, tuttavia, per quanto facile da usare, gliburide potrebbe non essere una buona alternativa all'insulina a causa di molti effetti a breve e a lungo termine. In uno studio osservazionale pubblicato di recente su *Jama Pediatrics* il farmaco è risultato associato a un maggior rischio di esiti negativi della gravidanza rispetto all'insulina. Rispetto ai bambini nati da donne trattate con l'insulina per curare il diabete gestazionale, quelli nati da donne trattate con gliburide sono risultati a rischio relativo più alto del 41% di dover essere ricoverati in terapia intensiva neonatale, del 63% di avere problemi respiratori e del 43% di essere grandi per l'età gestazionale. Tuttavia, nelle donne trattate con gliburide gli autori hanno trovato un rischio inferiore di traumi ostetrici e di dover subire un taglio cesareo. Lo studio evidenzia la necessità di affrontare le preoccupazioni relative all'impiego di gliburide per il trattamento del diabete gestazionale, questioni che devono essere risolte prima che si possa raccomandare un uso continuativo di questo farmaco durante la gravidanza.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=34&id=18024>

Tenofovir alafenamide fumarato più sicuro di tenofovir a livello osseo e renale

Tenofovir alafenamide fumarato, il pro farmaco di tenofovir conosciuto come TAF, presenta un profilo di sicurezza migliore a livello renale e osseo rispetto alla formulazione originale del farmaco (tenofovir disoproxil fumarato), quando somministrato in pazienti con HIV. Come spiegano gli autori dello studio, gli effetti di tossicità a livello renale osservati con la formulazione originale di tenofovir avevano spinto Gilead a sviluppare una nuova formulazione in grado di ridurre gli effetti sul rene. TAF, infatti, viene metabolizzato in modo differente e la sua concentrazione nel plasma è inferiore del 90% rispetto a tenofovir. Il miglior profilo di sicurezza a livello renale e osseo di TAF era già stato dimostrato precedentemente in due studi di fase II. Per confermare questi dati, gli esperti dell'Università del North Carolina a Chapel Hill, hanno condotto due studi di fase III identici condotti su pazienti con infezione da HIV, *naïve* al trattamento. Il primo studio è stato condotto in Asia, Europa e Nord America, il secondo in Europa, America Latina e Nord America. In totale sono stati arruolati 1733 pazienti randomizzati a ricevere il regime tutto in uno *once a die* costituito da elvitegravir, cobicistat ed emtricitabina più tenofovir o TAF. A 48 settimane, in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati, i due farmaci avevano un'efficacia simile. Al contrario, il profilo di sicurezza a livello renale e osseo è risultato migliore con TAF rispetto alla formulazione originale di tenofovir. In particolare, per quanto riguarda gli effetti sul rene, il cambiamento dei livelli medi di creatinina sierica era di 0,08 mg/dl con la nuova formulazione rispetto a 0,11 mg/dl con la formulazione originale ($p < 0,001$). Il cambiamento del rapporto tra le concentrazioni urinarie di proteine e creatinina era del 3% con TAF e del 20% con la nuova formulazione ($P = 0,001$), mentre il cambiamento del rapporto tra albumina e creatinina era del 5% con TAF e del 7% con tenofovir ($P < 0,001$). Per quanto riguarda gli effetti sull'osso, il cambiamento della densità minerale ossea a livello spinale era di 1,30% con TAF e di 2,86% con tenofovir ($P < 0,001$), e a livello dell'anca di 0,66 con TAF e 2,95 con tenofovir ($P < 0,001$). L'incidenza di altri eventi avversi era simile tra le due formulazione, inclusa diarrea (3,3% vs 2,5%), nausea (2,2%

vs 2,0%), emicrania (2,9% vs 2,1%), infezioni del tratto respiratorio superiore (3,6% vs 3,1%).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=5&id=18014>

Maggiore suscettibilità a riattivazione/reinfezione da virus varicella zoster nei pazienti con sclerosi multipla trattati con natalizumab

L'accresciuta incidenza di significativi aumenti di livelli di anticorpi IgG contro il virus varicellazoster (anti-VZV) in pazienti con sclerosi multipla (SM) trattati con natalizumab potrebbe indicare un'associazione del trattamento della SM con questo farmaco con un elevato rischio di una riattivazione subclinica del VZV e/o di nuovi episodi infettivi da VZV. Rimane da determinare in più ampi studi prospettici se ciò sia predittivo di un aumentato rischio di herpes zoster o perfino di riattivazione sintomatica di altri virus neurotropi. È quanto emerso da uno studio tedesco, apparso *online* sul *Multiple Sclerosis Journal*. I livelli delle IgG anti-VZV in campioni di siero appaiati sono stati misurati a intervalli di 6-8 mesi in pazienti affetti da SM trattati con natalizumab, in donatori sani di sangue e in soggetti infetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). L'incidenza di aumenti significativi dei livelli di IgG anti-VZV in pazienti con SM trattati con natalizumab si è attestato su 4,26 per 100 anni-persona, un valore risultato notevolmente superiore a quello dei donatori sani di sangue. La valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche disponibili dei pazienti con aumento dei livelli di IgG anti-VZV non ha rivelato l'insorgenza di manifestazioni dell'herpes zoster.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://msj.sagepub.com/content/early/2015/03/20/1352458515576984.abstract>

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

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano XALKORI (crizotinib) per l'indicazione "trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare positivo per chinasi del linfoma anaplastico in stadio avanzato".	Sardegna	Determinazione	264	Aprile	2015
Aggiornamento febbraio e marzo 2015 del Prontuario Terapeutico Regionale adottato con DGR 28/2015	Emilia Romagna	Determinazione	4625	Aprile	2015
Centri autorizzati a prescrivere i farmaci Incivo 648, Victrelis 648, Humira, Eylea	Trentino Alto Adige	Circolare	09.04.15	Aprile	2015
Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare	Sardegna	Determinazione	269	Aprile	2015
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano PRADAXA (dabigatran) per l'indicazione "trattamento della trombosi venosa profonda /TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti"	Sardegna	Determinazione	271	Aprile	2015
Flusso informativo FED: Rilevazione di informazioni relative alla somministrazione del farmaco sofosbuvir	Emilia Romagna	Circolare	02.04.15	Aprile	2015
Individuazione Centri idonei alla prescrizione del medicinale "Pradaxa" (dabigatran) per il trattamento della TVP e dell'embolia polmonare e del medicinale "Xalkori" (crizotinib).	Liguria	Delibera Giunta Regionale	589	Aprile	2015
Inserimento nella piattaforma web del Registro Eylea "Edema Maculare Diabetico". Centri prescrittori	Puglia	Circolare	12.04.15	Aprile	2015
Nomina della Commissione Regionale del Farmaco e approvazione del regolamento della commissione	Emilia Romagna	Delibera Giunta Regionale	392	Aprile	2015
Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia - Riunione del 18.03.2015	Sicilia	Circolare	02.04.15	Aprile	2015
Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia- Riunione del 14.04.2015	Sicilia	Circolare	24.04.15	Aprile	2015

Rideterminazione delle autorizzazioni ai centri prescrittori alla prescrizione del medicinale per l'epatite cronica C "Sovaldi" (sofosbuvir) ex decreto n. 20/15. Direttive vincolanti	Campania	Decreto Dirigenziale	53	Aprile	2015
--	----------	----------------------	----	--------	------

Fonte della tabella: Azygos srl

SIF Novità Regolatorie n°9 – Aprile 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/novitaregolatorie/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 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), 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, 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@segr.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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it