
SIF Novità Regolatorie Numero 10, Maggio 2015

SOMMARIO

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

- **Elenco aggiornato dei farmaci innovativi**
- **Aggiornamento scheda di monitoraggio Abraxane®**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Gilenya®**
- **Inserimento nella piattaforma web dei registri di Daklinza®, Kalydeco® e Harvoni® e Prolia®, e del registro unico SMR (*Standard monitoring Registry*) di Viekirax® e Exviera®**
- **Chiarimenti inerenti l'associazione Tafinlar® - trametinib in regime 648/96**
- **Procedura di applicazione *Managed Entry Agreement* per Kadcylla® ed Avastin®**
- **Lista Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antivirali per l'epatite**
- **Avvio immediato del programma per uso compassionevole di nivolumab in II linea e successive, per i pazienti con diagnosi di tumore al polmone squamocellulare non resecabile e/o metastatico**

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

- **Pembrolizumab, parere favorevole del CHMP per il melanoma avanzato**
- **Parere positivo del CHMP dell'EMA per penna pre-riempita di abatacept**
- **Ipercolesterolemia, parere positivo dell'EMA per evolocumab**
- **Parere positivo degli esperti FDA per la combinazione ivacaftor-lumacaftor per il trattamento della fibrosi cistica**
- **FDA approva ramucirumab per il carcinoma del colon-retto metastatico,**
- **Carcinoma mammario triplo negativo, FDA concede *Fast Track* a sacituzumab govitecan**
- **Parere positivo FDA per talimogene laherparepvec, primo virus oncolitico per il trattamento del melanoma**
- ***Priority review* FDA per nuova indicazione di ticagrelor nei pazienti con storia di infarto**

Farmacovigilanza news

- **Reazioni crociate tra darunavir e trimetoprim**
- **Associazione tra uso di farmaci per le malattie infiammatorie intestinali ed infertilità**
- **Comunicazione EMA sui medicinali contenenti codeina**
- **Comunicazione EMA sui medicinali contenenti corticosteroidi**
- ***Warning* della FDA sul rischio di acidosi nei pazienti che assumono inibitori SGLT-2**
- **EMA: avvio della revisione su Tysabri®**
- **Nota Informativa Importante su Gilenya®**

- **Nota Informativa Importante su Imnovid®**
- **Nota Informativa Importante su Sustiva®**
- **Nota informativa importante su Harvoni®, Sovaldi® e Daklinza®**

Prontuari regionali

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

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

Elenco aggiornato dei farmaci innovativi

Ai sensi dell'art.1 comma 1 dell'accordo sottoscritto in data 18 novembre 2010 (Rep.Atti n.197/csr), l'Agenzia Italiana del Farmaco pubblica l'elenco aggiornato dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico Scientifica, possiedono il requisito della innovatività terapeutica "importante" ovvero innovatività terapeutica "potenziale".

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-aggiornato-farmaci-innovativi-24052015-0>

Aggiornamento scheda di monitoraggio Abraxane®

Per quanto concerne la specialità Abraxane®, in seguito al parere favorevole espresso dalla Commissione Tecnico Scientifica, è stato eliminato il criterio di esclusione per i pazienti di età superiore ai 75 anni.

A tal fine, la scheda di monitoraggio, consultabile nella Lista dei Registri, è stata modificata con l'introduzione di un alert specifico per questa popolazione in merito alla gestione delle reazioni avverse.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

Pubblicazione schede di monitoraggio Gilenya®

A partire dal 12/05/2015 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilitàSSN, il medicinale GILENYA per la seguente nuova indicazione terapeutica

GILENYA è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti: Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento della durata di un anno con almeno una terapia *disease modifying*.

- I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale, o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non *responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM.

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 consultabile sul sito dell'AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-gilenya-29042015>

Inserimento nella piattaforma web dei registri di Daklinza®, Kalydeco®, Harvoni®, Prolia® e del registro unico SMR (*Standard monitoring Registry*) di Viekirax® e Exviera®

A partire dal 05/05/2015 sono presenti sulla piattaforma web, i registri della specialità medicinali Daklinza®, per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti, e Kalydeco®, per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549.

A partire dal 14/05/2015 e dal 21/05/2015 sono presenti sulla piattaforma web rispettivamente il registro della specialità medicinale Harvoni®, per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti, il registro PT (Piano terapeutico) di Prolia® per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture e per la perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture

L'erogazione di tutti e quattro i farmaci a carico del SSN è consentita su prescrizione nell'ambito dei centri di riferimento individuati dalle singole Regioni.

A partire dal 24/05/2015, infine, sarà presente sulla piattaforma web il registro unico SMR (*Standard monitoring Registry*) relativo alle specialità medicinali Exviera® e Viekirax® per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti.

L'erogazione a carico del SSN è consentita su prescrizione nell'ambito dei centri di riferimento individuati dalle singole Regioni.

Si ricorda che il medicinale Exviera® non è visualizzabile nella *worklist* in quanto prescrivibile solo in associazione con il medicinale Viekirax®.

Sarà pertanto sufficiente abilitare le strutture e i reparti per Viekirax® per autorizzare automaticamente anche la prescrizione di Exviera®.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/inserimento-nella-piattaforma-web-del-registro-daklinza-30042015>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/kalydeco-ivacaftor-nuovo-farmaco-la-fibrosi-cistica>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/inserimento-nella-piattaforma-web-del-registro-harvoni-08052015>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/attivazione-del-registro-pt-prolia-18052015>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/attivazione-del-registro-smr-viekirax-e-exviera-19052015>

Chiarimenti inerenti l'associazione Tafinlar® – trametinib in regime 648/96

Si precisa che il medicinale trametinib associato a Tafinlar® (dabrafenib) in regime 648/96 viene concesso gratuitamente dall'Azienda farmaceutica nell'ambito dell'uso compassionevole fino all'autorizzazione in Italia dell'uso in associazione con dabrafenib.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-di-chiarimento-relativa-all%E2%80%99associazione-tafinlar-%E2%80%93-trametinib-regime-64896-04052015>

Procedura di applicazione *Managed Entry Agreement* per Kadcyła® ed Avastin®

A partire dal 14/05/2015 è attiva sulla piattaforma web la procedura telematica di applicazione degli accordi di condivisione del rischio per i medicinali:

- Kadcyła®, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
- Avastin®, in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Per quanto riguarda le specifiche degli accordi, si deve fare riferimento agli accordi negoziali relativi alle specialità medicinali che AIFA ha inviato agli approvatori regionali.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/procedura-di-applicazione-managed-entry-agreement-medicinale-kadcyla-15052015>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/procedura-di-applicazione-managed-entry-agreement-medicinale-avastin-crc-15052015>

Lista Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antivirali per l'epatite

Dal 13/05/2015 è disponibile sulla piattaforma AIFA dei registri di monitoraggio, l'elenco aggiornato dei Centri prescrittori dei farmaci per il trattamento dell'epatite C.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-centri-autorizzati-alla-prescrizione-dei-farmaci-antivirali-l%E2%80%99epatite-c-aggiornamento->

Avvio immediato del programma per uso compassionevole di nivolumab in II linea e successive, per i pazienti con diagnosi di tumore al polmone squamocellulare non reseccabile e/o metastatico

Si comunica che è stato attivato un programma di uso compassionevole per l'accesso di tutti i pazienti con diagnosi di tumore al polmone squamo-cellulare non resecabile e/o metastatico al trattamento con nivolumab prodotto dalla Ditta Bristol Meyers Squibb.

I risultati dello studio di fase III che confrontava, in pazienti con tumore polmonare squamo-cellulare metastatico in progressione, durante o dopo una I linea di chemioterapia contenente platino, nivolumab vs. docetaxel, hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza altamente significativo, con OS mediana di 9.2 vs 6 mesi (HR=0,59 95%IC 0.44,0.79; p=0,00025) a favore del trattamento con nivolumab.

Tenuto conto di tali risultati, AIFA, AIOM e CIPOMO hanno congiuntamente richiesto a Bristol Myers Squibb l'attivazione di un programma di uso compassionevole, ai sensi del DM 8 maggio 2003, per tutti i pazienti italiani. L'Azienda si è resa disponibile a procedere all'immediata attivazione del programma, con l'impegno ad accogliere richieste per il trattamento di nuovi pazienti sino alla data di registrazione europea.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/avvio-immediato-del-programma-uso-compassionevole-di-nivolumab-ii-linea-e-successive-i-pazie>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Pembrolizumab, parere favorevole del Chmp per il melanoma avanzato

Il Comitato Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha adottato un parere favorevole raccomandando l'approvazione di pembrolizumab, la terapia anti-PD-1, per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia come terapia di prima linea, sia in pazienti precedentemente trattati.

Il parere favorevole, che si è basato sui dati di oltre 1.500 pazienti adulti con melanoma avanzato, sarà ora sottoposto alla revisione della Commissione Europea per l'autorizzazione alla commercializzazione.

Pembrolizumab, che verrà commercializzato con il marchio Keytruda, è una delle prime immunoterapie di nuova generazione che agisce bloccando il legame tra PD-1 e il suo ligando, è la prima terapia anti-PD-1 approvata negli Stati Uniti e il primo farmaco ad essere inserito nell'EAMS (*Early Access to Medicines Scheme*) nel Regno Unito, che è stato introdotto con l'obiettivo di rendere disponibile, con netto anticipo, una terapia efficace e innovativa prima dell'approvazione europea.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003820/WC500187081.pdf

Parere positivo del CHMP dell'EMA per penna pre-riempita di abatacept

Il CHMP dell'EMA ha dato parere positivo all'approvazione di una nuova penna pre-riempita per l'autosomministrazione di abatacept. La penna, che prende il nome di ClickJectPreFilled Pen, è indicata per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide nella forma da moderata a severa e deve essere utilizzata in combinazione con metotressato, nei soggetti che non hanno ottenuto una risposta adeguata alla terapia precedente con DMARD. Attualmente abatacept è disponibile in siringhe pre-riempite per l'autosomministrazione sottocute o attraverso infusioni endovenose. La nuova penna offre ai pazienti con artrite reumatoide moderata-severa una nuova opzione per

la somministrazione di abatacept. La nuova penna preriempita di abatacept ha un design leggero e strutturato e una superficie antiscivolo per facilitare la presa. Include un pulsante di attivazione blu scuro che facilita il funzionamento "one-touch", ha una finestra di visualizzazione di grandi dimensioni e un indicatore che conferma che la dose del farmaco è stata completamente iniettata e include delle istruzioni che spiegano il processo di iniezione per garantire una somministrazione affidabile del farmaco..

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=3&id=18227>

Ipercolesterolemia, parere positivo dell'EMA per evolocumab

Il CHMP ha approvato in via preliminare evolocumab, il primo di una nuova classe di per l'ipercolesterolemia noti come anti PCSK9, per i pazienti che non rispondono alle statine o non possono farne uso e per il trattamento di ipercolesterolemia familiare omozigote. Evolocumab inibisce la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Prodotta principalmente nel fegato, la proteina PCSK9 si lega ai recettori delle LDL, promuovendone la degradazione e, quindi, riducendo la capacità del fegato di rimuovere il colesterolo LDL dalla circolo sanguigno.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003766/WC500187093.pdf

Parere positivo degli esperti FDA per la combinazione ivacaftor-lumacaftor per il trattamento della fibrosi cistica

Un Comitato di esperti dell'FDA ha dato parere favorevole all'approvazione della combinazione di ivacaftor e lumacaftor per il trattamento di pazienti con fibrosi cistica a partire dai 12 anni d'età, che presentano la delezione F508 del gene CFTR in condizione di omozigosi. La decisione definitiva dell'Agenzia americana è attesa per il prossimo 5 luglio.

Alcuni membri del comitato, tuttavia, hanno espresso dubbi sull'effettivo beneficio apportato dall'aggiunta di lumacaftor alla terapia, rispetto al solo ivacaftor. Sei esperti hanno espresso l'impossibilità di valutare il beneficio aggiuntivo di lumacaftor in base ai dati a disposizione. Quattro membri del comitato hanno votato favorevolmente sul fatto che le prove disponibili non avevano mostrato un beneficio aggiuntivo del farmaco, rispetto a tre voti a favore dei benefici aggiuntivi della combinazione.

Se approvata, la nuova combinazione di Vertex Pharmaceuticals sarà la prima terapia ad agire sulla causa specifica della malattia in pazienti a partire dai 12 anni e che presentano la mutazione F508del omozigote del gene CFTR. La delezione F508 è l'alterazione genetica più comune nei soggetti con fibrosi cistica, presente nel 50% dei pazienti italiani affetti dalla malattia e nel 90% dei pazienti nel Nord America. Negli Stati Uniti 8.500 soggetti con fibrosi cistica a partire dai 12 anni d'età sono portatori di questa mutazione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=4&id=18385>

FDA approva ramucirumab per il carcinoma del colon-retto metastatico

Ramucirumab è stato approvato dall'FDA in combinazione con il regime chemioterapico FOLFIRI per il trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma del colon retto avanzato o metastatico e in progressione dopo un trattamento iniziale con bevacizumab, oxaliplatino e una fluoropirimidina.

Il farmaco è già stato approvato dall'FDA per la terapia del carcinoma gastrico e del tumore del polmone non a piccole cellule, mentre l'Ema gli ha finora dato l'ok solo per la prima indicazione.

La nuova approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III RAISE in cui ramucirumab, aggiunto alla chemioterapia standard di seconda linea (FOLFIRI), ha ritardato in modo significativo la progressione della malattia e prolungato la sopravvivenza. L'endpoint primario dello studio, che aveva arruolato 1072, era la sopravvivenza globale (OS) mentre quelli secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la percentuale di risposta obiettiva e la sicurezza.

Nello studio, i pazienti del gruppo ramucirumab avevano mostrato miglioramenti statisticamente significativi sia dell'OS (13,3 mesi contro 11,7; HR 0,84; IC al 95% 0,73 - 0,98) sia della PFS (5,7 mesi contro 4,5; HR 0,79; IC al 95% 0,7-0,9) rispetto a quelli assegnati al placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm444496.htm>

Carcinoma mammario triplo negativo, FDA concede *Fast Track* a sacituzumab govitecan

L'FDA ha concesso la *Fast Track*, ovvero la procedura di valutazione accelerata, per sacituzumab govitecan, anticorpo coniugato sperimentale sviluppato da Immunomedics per la terapia del carcinoma della mammella triplo negativo.

Sacituzumab govitecan è un anticorpo coniugato a SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan, inibitore della topoisomerasi I utilizzato nel trattamento di tumori solidi, come il carcinoma del colon retto metastatico. L'anticorpo a cui si lega SN-38 è chiamato hRS7 ed è un anticorpo umanizzato che lega l'antigene TROP-2 (*trophoblastcell-surfaceantigen*), conosciuto anche come EGP-1 (*epithelial glycoprotein-1 antigen*). TROP-2 è espresso in numerosi tumori, come il carcinoma della mammella, della cervice, del colon e del retto, del polmone, del pancreas e della prostata e solo limitatamente in tessuti sani dell'uomo.

L'anticorpo ha la capacità di essere internalizzato nelle cellule dopo il legame con TROP-2, e una volta introdotto all'interno delle cellule rilascia la molecola con effetti citotossici.

Studi preclinici sul farmaco hanno mostrato che sacituzumab govitecan rilascia una quantità superiore di SN-38 in modelli di tumore pancreatico, rispetto all'irinotecan. In diversi modelli animali di tumori umani, il farmaco ha aumentato considerevolmente la sopravvivenza e la regressione tumorale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://pharmastar.it/index.html?cat=4&id=18326>

Parere positivo FDA per talimogene laherparepvec, primo virus oncolitico per il trattamento del melanoma

Gli esperti dell'FDA si sono espressi con 22 voti a favore e solo uno contrario per talimogene laherparepvec, richiedendone l'approvazione per il trattamento del melanoma metastatico e l'Agenzia darà il suo giudizio finale il prossimo 28 ottobre.

Talimogene laherparepvec (T.vec) è il capostipite di una nuova classe di virus oncolitici, derivato dall'HSV-1 e progettato per agire attraverso due importanti meccanismi differenti e complementari: provocare una lisi tumorale locale e innescare una risposta immunitaria sistemica antitumorale.

Il virus attenuato e modificato geneticamente viene iniettato direttamente nel tumore, dove si replica fino a provocare la rottura della membrana delle cellule tumorali. Le particelle virali vengono quindi rilasciate localmente nel tessuto tumorale insieme con il GM-CSF, espresso dalle cellule tumorali modificate dal virus, in modo da attivare una risposta immunitaria sistemica mirata a uccidere le cellule tumorali presenti nell'organismo.

Il trattamento con talimogene si è dimostrato in grado di ridurre le dimensioni del tumore nel 64% dei pazienti con melanoma avanzato, con una marcata riduzione anche delle lesioni metastatiche non trattate direttamente con il farmaco.

Nello studio OPTiM, T-vec è stato in grado di migliorare in modo significativo anche la percentuale di risposta duratura (DDR), mantenuta ininterrottamente per almeno 6 mesi, rispetto alla terapia di controllo con GM-CSF (16,3% contro 2,2%; $P < 0,0001$), così come la percentuale di risposta obiettiva (ORR), risultata rispettivamente del 26,4% contro 5,7%, e quella di risposta completa, pari al 10,8 % contro 0,7%.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/index.html?cat=4&id=18245>

Priority review FDA per nuova indicazione di ticagrelor nei pazienti con storia di infarto

La FDA ha concesso la revisione prioritaria alla *Supplemental New Drug Application* (sNDA) presentata per ticagrelor in compresse per i pazienti con una storia di infarto.

La sNDA si basa sui risultati di PEGASUS-TIMI 54: uno studio di *outcome* su larga scala che ha coinvolto oltre 21.000 pazienti e che ha valutato ticagrelor in compresse da 60 e da 90 mg verso placebo, in associazione a basso dosaggio di aspirina, nella prevenzione secondaria cronica di eventi aterotrombotici nei pazienti che hanno subito un infarto da uno a tre anni prima dell'arruolamento nello studio.

La data di revisione è fissata nel terzo trimestre del 2015.

Lo studio PEGASUS-TIMI è parte del programma PARTHENON di AstraZeneca. Lo studio PLATO, con più di 18 mila pazienti coinvolti, è stato il primo all'interno del programma e ha gettato le basi che hanno permesso a ticagrelor di essere approvato in più di 100 Paesi e incluso nelle 12 principali linee guida di trattamento della Sindrome Coronarica Acuta. Sono in corso ulteriori studi all'interno del programma PARTHENON per valutare il ruolo di ticagrelor nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con arteriopatia periferica, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio e nei pazienti con diabete e aterosclerosi coronarica.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/2015029--us-fda-grants-priroity-review-for-brilinta>

Farmacovigilanza news

Reazioni crociate tra darunavir e trimetoprim

Uno studio retrospettivo di coorte con disegno caso-controllo dimostra il rischio di comparsa di reazioni crociate tra darunavir e trimetoprim. In questo studio su 405 pazienti con infezione da HIV che in qualsiasi momento del loro percorso avevano ricevuto una terapia antiretrovirale contenente darunivir e un trattamento con trimetoprim sulfametoxazolo, una reazione allergica a darunavir si è verificata nel 5,1% (n=4) dei pazienti con storia di allergia al trimetoprim rispetto all'1,2% (n=4) dei pazienti con anamnesi farmacologica negativa (p=0,05). La stima della probabilità confermava un aumento del rischio significativo (odds ratio 4,29).

La ragione della cross-reattività risiederebbe nella struttura chimica in parte comune tra i due farmaci che condividono un gruppo solfonamidico. Nella scheda tecnica del darunavir è segnalata questa possibilità ed è consigliata cautela quando si somministra l'antivirale in pazienti con allergia nota alle sulfonamidi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buijs+B%2C+van+den+Berk+G%2C+et+al.+Cross-reactivity+between+darunavir+and+trimethoprim-sulfamethoxazole+in+HIV-infected+patients.+AIDS+2015%3B29%3A785-91>

Associazione tra uso di farmaci per le malattie infiammatorie intestinali ed infertilità

Una revisione statunitense ha indagato gli eventuali effetti dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali sulla fertilità maschile e sui rischi di danni al feto.

Dall'analisi dei dati è emerso che oltre la metà dei pazienti in trattamento farmacologico per una malattia infiammatoria cronica intestinale presenta un'infertilità di vario grado, (rispetto all'8-17% dei maschi di pari età secondo studi epidemiologici nella popolazione generale) dovute ad alterazioni quantitative (numero) e qualitative dei gameti (morfologia e motilità). In caso di concepimento sotto trattamento o a breve termine dalla sua sospensione, non si rileva alcun rischio per il feto, fatta eccezione che con l'impiego di azatioprina e mercaptopurina.

L'importanza di questa revisione sta nel fatto che molti pazienti in trattamento farmacologico per una malattia cronica intestinale sono in età fertile ed è quindi determinante un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici ed una informazione accurata del paziente che favorisca scelte consapevoli.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sands+K%2C+Jansen+R%2C+et+al.+Review+article%3A+the+safety+of+therapeutic+drugs+in+male+inflammatory+bowel+disease+patients+wishing+to+conceive.+Aliment+Pharmacol+Ther+2015%3B41%3A821-34>

Comunicazione EMA sui medicinali contenenti codeina

Il CMDh (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures*) ha adottato nuove misure per ridurre al minimo il rischio di gravi effetti indesiderati, tra cui problemi di respirazione, conseguenti all'uso di medicinali a base di codeina in età pediatrica.

In seguito alle nuove misure:

- L'uso di prodotti medicinali a base di codeina per la tosse ed il raffreddore è ora controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.
- L'uso di prodotti medicinali a base di codeina per la tosse ed il raffreddore non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti tra 12 e 18 anni di età che soffrono di problemi respiratori.
- L'uso della codeina è inoltre controindicato nelle donne durante l'allattamento e nei pazienti noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi.

Alcuni soggetti infatti, convertono la codeina in morfina ad una velocità superiore al normale, con conseguente presenza di alti livelli di morfina nel sangue. Questo fenomeno nei bambini, risente di una notevole variabilità ed imprevedibilità esponendo la categoria pediatrica al rischio di effetti indesiderati.

Le misure restrittive derivano da una rivalutazione dei dati disponibili di sicurezza e di efficacia della codeina quando utilizzata per curare la tosse ed il raffreddore, compresi dati di studi clinici, osservazionali e meta analisi, dati post marketing.

In totale sono stati individuati 14 casi d'intossicazione da codeina nei bambini (di età compresa tra 17 giorni e 6 anni) correlati al trattamento della tosse e di infezioni respiratorie, 4 dei quali hanno avuto esito fatale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Codeine_for_cough_public_health_communication.pdf

Comunicazione EMA sui medicinali contenenti corticosteroidi

L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti corticosteroidi per via inalatoria utilizzati nel trattamento della bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Tale rivalutazione è stata richiesta per valutare il rischio di polmonite quando questi medicinali vengono utilizzati per il trattamento della BPCO.

L'EMA rivaluterà pertanto tutti i dati disponibili sul rischio di polmonite con i corticosteroidi per via inalatoria per curare la BPCO.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-sui-medicinali-contenenti-corticosteroidi-08052015>

Warning della FDA sul rischio di acidosi nei pazienti che assumono inibitori SGLT-2

La FDA sta valutando il rischio di chetoacidosi nei pazienti con diabete di tipo 2 che assumono canaglifozin, dapaglifozin e empaglifozin, ed eventualmente modificherà le informazioni prescrittive per questa classe di farmaci. I pazienti ed i medici dovrebbero fare attenzione alla comparsa di sintomi e segni di chetoacidosi, quali difficoltà

respiratorie, nausea, vomito, dolore addominale, confusione, stanchezza e sonnolenza anomale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm446994.htm?utm_source=emailcampaign793&utm_medium=phpList&utm_content=HTMLemail&utm_campaign=Newsletter+Farmacovigilanza+n.+7-2015

EMA: avvio della revisione su Tysabri®

L'EMA ha iniziato una revisione della specialità medicinale Tysabri® impiegata nel trattamento della sclerosi multipla.

Lo scopo della revisione è quello di valutare l'efficacia delle raccomandazioni fornite agli operatori sanitari sulla gestione del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) connessa con la terapia.

L'EMA valuterà quindi i dati disponibili relativi al rischio di PML con Tysabri® allo scopo di definirlo meglio e di identificare ulteriori misure per minimizzarlo.

L'EMA inoltre esprimerà un'opinione sulla eventuale necessità di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-su-tysabri-natalizumab-08052015>

Nota Informativa Importante su Gilenya®

E' stato segnalato il primo caso di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) in un paziente con sclerosi multipla in trattamento con fingolimod, in assenza di precedente trattamento con natalizumab o con altri medicinali immunosoppressivi. Si raccomanda ai medici di prestare particolare attenzione riguardo al rischio di insorgenza di PML nei pazienti in trattamento con fingolimod.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-gilenya-fingolimod-21042015>

Nota Informativa Importante su Imnovid®

Sono stati identificati nuovi rischi correlati al trattamento con pomalidomide, in particolare

Epatotossicità:

si sono verificati alcuni casi di epatite acuta, correlata alla terapia con pomalidomide che hanno determinato il ricovero e l'interruzione del trattamento.

Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica per i primi 6 mesi di trattamento ed eventualmente anche nella fase successiva a secondo delle condizioni cliniche.

Malattia polmonare interstiziale (ILD):

si sono verificati dei casi di ILD durante il trattamento con pomalidomide.

I pazienti che mostrano un improvviso peggioramento dei sintomi a livello polmonare devono essere valutati al fine di escludere l'ILD, il trattamento con pomalidomide deve essere interrotto nelle more della valutazione.

Il trattamento con pomalidomide, deve essere ripreso soltanto dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio;

Insufficienza cardiaca:

Sono stati segnalati dei casi di insufficienza cardiaca soprattutto in pazienti con disturbi cardiaci pregressi al trattamento con pomalidomide.

Il farmaco deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e, qualora il trattamento fosse necessario, i pazienti devono essere costantemente monitorati e controllati al fine di scongiurare l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Imnovid-DHPC_rev_AIFA_aprile_2015.pdf

Nota Informativa Importante su Sustiva®

In Europa cesserà la commercializzazione della formulazione Sustiva® Soluzione Orale (efavirenz) 30 mg/ml entro la fine di Ottobre 2015.

La commercializzazione di Sustiva® capsule e compresse non subirà alcuna modificata.

Sustiva può comunque essere somministrato come capsule dispersibili ai pazienti pediatrici ed ai pazienti adulti non in grado di deglutire le capsule intere.

Considerato che il passaggio dei pazienti dalla soluzione orale alle capsule dispersibili potrebbe comportare una maggiore esposizione al farmaco, i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per identificare immediatamente l'eventuale comparsa di tossicità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-sustiva-24042015>

Nota informativa importante su Harvoni®, Sovaldi® e Daklinza®

E' stato documentato il rischio di sviluppare aritmie clinicamente significative quando Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir) o Daklinza (daclatasvir) in combinazione con Sovaldi (sofosbuvir) sono somministrati in concomitanza con amiodarone. In particolare:

- In pazienti in trattamento con amiodarone e Harvoni® o con amiodarone e Sovaldi® in combinazione con Daklinza® sono stati segnalati casi di bradicardia grave e blocco cardiaco.
- La bradicardia è stata osservata entro un periodo compreso tra alcune ore e due settimane dopo l'inizio del trattamento per l'epatite da HCV.
- I pazienti in trattamento con amiodarone devono essere strettamente monitorati all'inizio della terapia con Harvoni® o Sovaldi® in combinazione con Daklinza®.
- L'amiodarone deve essere iniziato nei pazienti trattati con Harvoni® o Sovaldi® in combinazione con Daklinza® unicamente quando altre terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate. Anche in questo caso è necessario uno stretto monitoraggio.

- A causa della lunga emivita dell'amiodarone, devono essere opportunamente monitorati anche i pazienti che hanno interrotto da pochi mesi il trattamento con amiodarone e che sono in attesa di iniziare la terapia con Harvoni® o Sovaldi® in combinazione con Daklinza®.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-harvoni-daklinza-e-sovaldi-07052015>

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

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Approvazione aggiornamento periodico Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - Sostituzione Allegato DCA n. 3 del 31 marzo 2015.	Trentino Alto Adige	Delibera Giunta Provinciale	719	Maggio	2015
Comunicazione su medicinale DAKLINZA (daclatasvir: centri prescrittori).	Piemonte	Comunicato	06.05.15	Maggio	2015
Ig Vena e Venital per Poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) - aggiornamento centri prescrittori	Lombardia	Circolare	08.05.15	Maggio	2015
Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Xalkori (crizotinib)	Veneto	Decreto Dirigenziale	118	Maggio	2015
Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia - Riunione del 11.05.2015	Sicilia	Circolare	19.05.15	Maggio	2015
Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Caprelsa (Vandetanib) per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide.	Puglia	Determinazione	166	Maggio	2015
Ricognizione Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Afinitor (everolimus), Avastin (bevacizumab), Inlyta (axitinib), Nexavar (sorafenib tosilato), Sutent (sunitinib maleato), torisel (temsirrolimus), Votrient (pazopanib cloridrato) per il trattamento del carcinoma renale e specifiche indicazioni, previste dai registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA)	Puglia	Determinazione	164	Maggio	2015
Rideterminazione delle assegnazioni ai Centri Prescrittori dei medicinali per l'epatite cronica C "SOVALDI" (sofosbuvir) Decreto n. 20 del 24-02-2015 e "OLYSIO" (simeprevir) Decreto n. 33 del 07-04/2015	Campania	Decreto Dirigenziale	80	Maggio	2015

Fonte della tabella: Azygos srl

SIF Novità Regolatorie n°10 – Maggio 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), 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@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; sif.farmacologia@sigr.it