



Update dell'iter regolatorio per il patch test

Maria Nicotra

28/05/2024

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

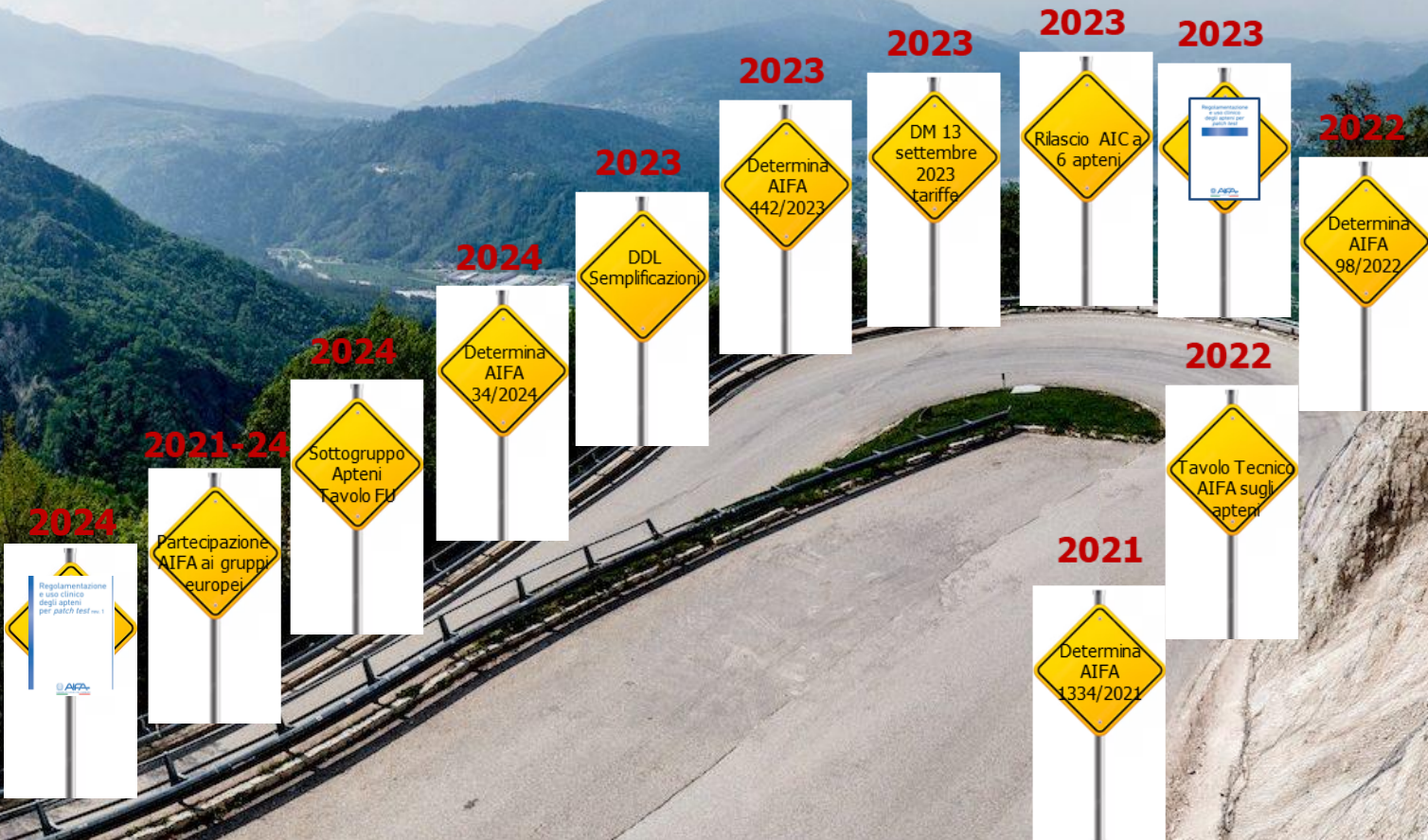
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Maria Nicotra**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Il processo di regolamentazione degli allergeni per patch test



Regolamentazione e uso clinico degli apteni per *patch test* rev. 1

PREFAZIONE	9
INTRODUZIONE	13
SEZIONE 1 Il percorso di regolamentazione degli apteni per <i>patch test</i>: l'approccio dell'AIFA	17
1.1 Autorizzazione in via transitoria all'uso clinico di apteni ritenuti necessari in assenza di alternative autorizzate <i>ope legis</i> o con AIC	17
1.2 Istituzione del Tavolo tecnico per l'uso clinico di apteni per <i>patch test</i>	18
1.3 Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di <i>patch test</i>	19
1.4 Individuazione di un modello di classificazione degli apteni per <i>patch test</i>	19
1.5 Elaborazione di una linea guida sui criteri di valutazione dei dossier di apteni	20
1.6 Partecipazione ai gruppi europei operanti nell'ambito dei medicinali allergeni	20
1.7 Individuazione di interventi legislativi <i>ad hoc</i>	20
SEZIONE 2 Le serie aggiornate di apteni per <i>patch test</i> elaborate dal Tavolo Tecnico AIFA	23
2.1 Serie Base Adulti	24
2.2 Serie Base Pediatrica rev. 1	25
2.3 Le Serie Integrative	30
2.3.1 Serie Integrativa Cosmetici rev. 1	30
2.3.2 Serie Integrativa Odontoiatrica	31
2.3.3 Serie Integrativa Ortopedica	32
2.3.4 Serie Integrativa Parrucchieri	32
2.3.5 Serie Integrativa Labbra	33
2.3.6 Serie Integrativa Palpebre	34
2.3.7 Serie Integrativa (Met)Acrilati	34
2.4 Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad uso topico	37

Le Serie aggiornate elaborate dal Tavolo Tecnico AIFA



Fornire a tutti gli *stakeholders* uno strumento che consenta l'identificazione degli **allergeni più idonei alle esigenze cliniche**, tenendo conto:

- delle conoscenze tecnico-scientifiche più aggiornate;
- delle necessità diagnostiche;
- della tutela dei pazienti;
- delle produzioni disponibili;
- dei requisiti normativo-regolatori necessari per l'eventuale AIC

Per ottenere la **regolamentazione** del settore e per favorire la presenza sul mercato di **prodotti con AIC** valutati dall'Autorità competente,

è necessario che i **dosaggi degli apteni** usati nella pratica clinica e riportati nelle linee guida di riferimento siano **stabiliti in modo rigoroso**

e non siano oggetto di modifiche frutto di pubblicazioni basate su approcci prevalentemente empirici, in quanto:

- i tempi regolatori non sono compatibili con tali rapidi cambiamenti
- l'impatto sulle Aziende titolari di AIC sarebbe troppo oneroso.

Obiettivi delle Serie aggiornate redatte dal Tavolo Tecnico:

- individuare gli apteni ritenuti necessari dal punto di vista clinico;
- verificare il loro miglior dosaggio/veicolo;
- fornire una indicazione clinica condivisa frutto delle diverse realtà che operano nel settore;
- favorire la produzione di apteni adeguati alle necessità diagnostiche attuali;
- incoraggiare l'utilizzo sistematico sul territorio per ottenere dati epidemiologici di prevalenza e rilevanza in un contesto regolamentato e condiviso

Metodologia per la elaborazione delle nuove serie del Tavolo tecnico

- Base di lavoro: serie standard e integrative SIDAPA;
- Revisione degli apteni di ciascuna serie alla luce della letteratura scientifica aggiornata, verificando la concentrazione/veicolo più idonei, la correttezza del mantenimento dell'aptene nella serie e l'inserimento di nuovi apteni;
- Revisione delle serie come tali alla luce della letteratura scientifica aggiornata e di esigenze cliniche rilevate;
- Suddivisione di ciascuna serie integrativa in «**core**», da utilizzare in modo integrale e sistematico, e «**addizionali**», da utilizzare in base a criteri di valutazione clinico-anamnestica;
- Verifica delle produzioni attuali per garantire la disponibilità di apteni rispondenti alle esigenze diagnostiche attuali

SEZIONE 2 Le serie aggiornate di apteni per <i>patch test</i> elaborate dal Tavolo Tecnico AIFA	23
2.1 Serie Base Adulti	24
2.2 Serie Base Pediatrica rev. 1	25
2.3 Le Serie Integrative	30
2.3.1 Serie Integrativa Cosmetici rev. 1	30
2.3.2 Serie Integrativa Odontoiatrica	31
2.3.3 Serie Integrativa Ortopedica	32
2.3.4 Serie Integrativa Parrucchieri	32
2.3.5 Serie Integrativa Labbra	33
2.3.6 Serie Integrativa Palpebre	34
2.3.7 Serie Integrativa (Met)Acrilati	34
2.4 Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad uso topico	37

La Serie Base Pediatrica rev. 1

A. APTENI CONFERMATI:

1. Balsamo del Perù (25%, vas)
2. Cobalto (II) cloruro esaidrato (1%, vas)
3. Cocamidopropilbetaina (1%, acq)
4. Colofonia (20%, vas)
5. Compositae mix II (5%, vas)
6. Dispersi mix (6.6%, vas)
7. Lanolina Alcoli (30%, vas)
8. Mercapto mix (2%, vas)
9. Metilcloroisotiazolinone/Metilisotiazolinone (Kathon CG) (0.02%, acq)
10. Metilisotiazolinone (MIT) (0.2%, acq)
11. Neomicina solfato (20%, vas)
12. Nichel solfato esaidrato (5%, vas)
13. p-Fenilendiamina (PPD) (1%, vas)
14. Potassio bicromato (0.5%, vas)
15. Profumi mix I + Sorbitan sesquioleato (8%+5%, vas)
16. Profumi mix II (14%, vas)
17. Resina p-ter-butilfenolformaldeidica (1%, vas)
18. Tiuram mix (1%, vas)
19. Vaselina (100%)

B. APTENI INSERITI:

1. Idrossietil metacrilato (HEMA) (2%, vas)
2. Quaternium 15 (1%, vas)

C. APTENI ELIMINATI:

1. Dimetilaminopropilamina (DMAPA) (1%, acq)
2. Formaldeide (2%, acq)
3. Sorbitan sesquioleato (20%, vas)

La Serie Integrativa Cosmetici rev. 1

A. APTENI CONFERMATI

1. Butil idrossianisolo (BHA) (2%, vas)
2. Decil glucoside (5%, vas)
3. Diazolidinilurea (2%, vas)
4. DMDM idantoina (2%, acq)
5. Glicole propilenico (5%, vas)
6. Imidazolidinilurea (2%, vas)
7. Olio dell'albero del tè (5%, vas)
8. Olio di Ylang Ylang (*Cananga odorata*) (2%, vas)
9. Quaternium 15 (1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alcol cetilstearyllico (20%, vas)
2. 2-Bromo-2-nitro-1,3-propan diolo (Bronopol) (0.5%, vas)
3. DL-alfa tocoferolo acetato (10%, vas)
4. Gallati Mix (1% vas) (*propyl gallate* 0.5%; *octyl gallate* 0.25%; *dodecyl gallate* 0.25%)
5. Isopropil miristato (10%, vas)
6. Lauril glucoside (3%, vas)
7. Olio di sandalo (10%, vas)
8. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, *tween* 80) (10%, vas)
9. Propolis (10%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Acido evernico (0.1%, vas)
2. Alcol cetilstearyllico (30%, vas)
3. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)
4. Isopropil miristato (5%, vas)
5. Olio di sandalo (2%, vas)
6. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, *tween* 80) (5%, vas)
7. Propolis (20%, vas)
8. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Cosmetici da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	COCAMIDO DIETANOLAMINA (DEA) <i>Cocamide diethanolamide</i> CAS 68603-42-9, 61791-31-9	0.5%, vas	NO
2	DODECIL GALLATO <i>Dodecyl gallate;</i> <i>lauryl gallate</i> CAS 1166-52-5	0.3%, vas	NO
3	GOMMA LACCA <i>Shellac</i> CAS 9000-59-3	20%, vas	NO
4	OCTIL GALLATO <i>Octyl gallate</i> CAS 1034-01-1	0.3%, vas	NO
5	OLIO ESSENZIALE DI CITRONELLA <i>Oil of Lemongrass</i> CAS 8007-02-1	2%, vas	SI
6	PROPIL GALLATO <i>Propyl gallate</i> CAS 121-79-9	0.5%, vas	NO
7	RESINA TOLUENSOLFONAMIDO FORMALDEIDICA <i>Tosylamide formaldehyde resin</i> CAS 25035-71-	10%, vas	SI

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

La Serie Integrativa Odontoiatrica

A. APTENI CONFERMATI

1. Alluminio cloruro esaidrato (2%, vas) (concentrazione idonea nel bambino di età inferiore a 8 anni)
2. Benzoile perossido (1%, vas)
3. Mercurio metallico (0.5%, vas)
4. Metilidrocchinone (1%, vas)
5. Titanio biossido (0.1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alluminio cloruro esaidrato (10%, vas) (concentrazione idonea nell'adulto)
2. Bisfenolo A diglicidilmetacrilato (BIS-GMA) (2%, vas)
3. Carvone (5%, vas)
4. Etile acrilato (0.1%, vas)
5. Eugenolo (1%, vas)
6. N,N-Dimetil-p-toluidina (2%, vas)
7. Oro (I) sodio tiosolfato idrato (0.25%, vas)
8. Palladio cloruro (1%, vas)
9. Solfato di rame pentaidrato (1%, acq)

C. APTENI ELIMINATI

1. 4-Tolildietanolamina (2%, vas)
2. Bisfenolo A dimetacrilato (2%, vas)
3. Canforochinone (1%, vas)
4. Etile acrilato (1%, vas)
5. Eugenolo (2%, vas)
6. N,N-Dimetil-p-toluidina (5%, vas)

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Odontoiatrica da testare su base clinico-anamnestica

APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1 ETILENGLICOLE DIMETACRILATO (EGDMA) <i>Ethylene glycol dimethacrylate</i> , CAS 97-90-5	2%, vas	SI
2 MERCURIO (II) AMIDO CLORURO <i>Mercuric chloride, ammoniated</i> CAS 10124-48-8	1%, vas	SI
3 MERCURIO (II) CLORURO <i>Mercury(II) chloride</i> CAS 7487-94-7	0.1%, vas	NO
4 METILE METACRILATO (MMA) <i>Methyl methacrylate</i> CAS 80-62-6	2%, vas	SI
5 N-ETIL-p-TOLUENESULFONAMIDE <i>N-Ethyl-p-toluenesulfonamide</i> CAS 80-39-7	0.1%, vas	NO
6 SODIO TETRACLOROPALLADATO TRIIDRATO <i>Sodium tetrachloropalladate</i> CAS 13820-53-6	3%, vas	NO
7 STAGNO CLORURO <i>Tin(II) chloride</i> CAS 7772-99-8	0.5%, vas	NO
8 TRITILENGLICOLE DIMETACRILATO (TEGDMA) <i>Triethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-16-0	2% vas	SI

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

La Serie Integrativa Ortopedica

A. APTENI CONFERMATI

1. Alluminio cloruro esaidrato (2%, vas) (concentrazione idonea nel bambino di età inferiore a 8 anni)
2. Benzoile perossido (1%, vas)
3. Molibdeno (5%, vas)
4. Titanio biossido (0.1%, vas)
5. Vanadio metallico (5%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Alluminio cloruro esaidrato (10%, vas) (concentrazione idonea nell'adulto)
2. Bisfenolo A diglicidilmetacrilato (BIS-GMA) (2%, vas)
3. Etile acrilato (0.1%, vas)
4. Gentamicina solfato (20%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Bisfenolo A dimetacrilato (2%, vas)
2. Etile acrilato (1%, vas)
3. Gentamicina solfato (25%, vas)
4. Metilidrochinone (1%, vas)
5. N,N-Dimetil-p-toluidina (5%, vas)

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Ortopedica da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1	ETILENGLICOLE DIMETACRILATO (EGDMA) <i>Ethylene glycol dimethacrylate</i> , CAS 97-90-5	2%, vas	SI
2	METILE METACRILATO (MMA) <i>Methyl methacrylate</i> CAS 80-62-6	2%, vas	SI
3	N,N-DIMETIL-p-TOLUIDINA <i>N,N-Dimethyl-p-toluidine</i> CAS 99-97-8	2%, vas	SI
4	TRIETILENGLICOLE DIMETACRILATO (TEGDMA) <i>Triethylene glycol dimethacrylate</i> CAS 109-16-0	2% vas	SI

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

La Serie Integrativa Parrucchieri

A. APTENI CONFERMATI

1. 3-Aminofenolo (1%, vas)
2. 4-Aminofenolo (1%, vas)
3. Ammonio persolfato (2.5%, vas)
4. Glicerilmonotioglicolato (1%, vas)
5. o-Nitro-p-fenilendiamina (1%, vas)
6. p-Toluendiamina solfato (1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Ammonio tioglicolato (2.5%, acq)

C. APTENI ELIMINATI

1. Ammonio tioglicolato (2%, acq)
2. Disperso arancio 3 (1%, vas)

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Parrucchieri da testare su base clinico-anamnestica

	APTENE PER <i>PATCH TEST</i>	%, veicolo	Autorizzazione <i>ope legis/AIC</i>
1	LAURIL GLUCOSIDE <i>Lauryl glycoside</i> CAS 110615-47-9	3%, vas	NO
2	IDROCHINONE <i>Hydroquinone</i> CAS 123-31-9	1%, vas	SI

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

La Serie Integrativa Labbra

A. APTENI CONFERMATI

1. Carvone (5%, vas)
2. Imidazolidinilurea (2%, vas)
3. Olio di menta piperita (2%, vas)
4. Quaternium 15 (1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Gallati mix (1%, vas)
2. Propolis (10%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Anetolo (5%, vas)
2. Olio di menta verde (*Spearmint oil*) (2%, vas)
3. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)
4. Vanillina (10 %, vas)

Sono di seguito riportati gli apteni aggiuntivi della Serie Integrativa Labbra, da testare a discrezione del medico sulla base di criteri clinico-anamnestici:

1. Trans anetolo (5%, vas)

La Serie Integrativa Palpebre

A. APTENI CONFERMATI

1. Benzalconio cloruro (0.1%, acq)
2. Imidazolidinilurea (2%, vas)
3. Sesquiterpene Lattone mix (0.1%, vas)

B. APTENI INSERITI O MODIFICATI NELLA CONCENTRAZIONE

1. Clorexidina digluconato (0.5%, acq)
2. Timerosal (0.1%, vas)

C. APTENI ELIMINATI

1. Clorexidina diacetato (0.5%, acq)
2. Compositae mix (5%, vas)
3. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)
4. Timerosal (0.05%, vas)
5. Trietanolamina (TEA) (5%, vas)

Apteni aggiuntivi alla Serie Integrativa Palpebre da testare su base clinico-anamnestica

APTENE PER PATCH TEST	%, veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC
1 GOMMA LACCA <i>Shellac</i> CAS 9000-59-3	20%, vas	NO
2 ORO (I) SODIO TIOSOLFATO IDRATO <i>Gold sodium thiosulfate hydrate</i> CAS 10210-36-3; 10233-88-2	0.25%, vas	SI
3 TRIE TANOLAMINA (TEA) <i>Triethanolamine</i> CAS 102-71-6	2.5%, vas	SI

vas =vasellina, *petrolatum*; acq=soluzione acquosa

La Serie Integrativa (Met)Acrilati

- sostituisce la precedente Serie Unghie Artificiali SIDAPA
- nasce dall'esigenza di disporre di una serie trasversale dato il diffuso utilizzo di tali composti in prodotti di ampio impiego merceologico in ambiti professionali ed extra professionali molto diversi
- I criteri utilizzati dal Tavolo Tecnico per l'individuazione degli apteni da includere nella serie "core" sono stati:
 - adeguata prevalenza epidemiologica;
 - potenzialmente non cross-reagenti con 2-HEMA;
 - potenzialmente non cross-reagenti tra loro;
 - diffuso e crescente interesse merceologico.
- I criteri utilizzati per l'individuazione degli apteni "addizionali" sono stati:
 - accertata cross reattività non infrequente con 2-HEMA;
 - utilizzo merceologico settoriale;
 - prevalenza tale da non giustificare l'inserimento nel core

Criticità nell'esecuzione di patch test con (met)acrilati

- 2-HEMA è un buon *marker* di allergia a (met)acrilati; in pazienti con reazioni a cosmetici per le unghie e prodotti ad uso odontoiatrico identifica l'85-90% dei casi.
- Molti pazienti presentano sensibilizzazioni multiple ai (met)acrilati, sebbene non siano stati esposti a tutti i composti risultati positivi:
 - ✓ Cross allergia (2-HEMA e EGDMA e tra 2-HEMA e HPMA);
 - ✓ Co sensibilizzazione dovuta alla presenza di impurezze, spesso rilevanti e non riportate nei MSDS
- Il patch test con (met)acrilati può raramente indurre sensibilizzazione attiva
- Occorre considerare possibili reazioni ritardate
- I (met)acrilati sono sostanze volatili e la concentrazione dell'aptene per il patch test può essere inferiore a quella dichiarata.

Sulla base della disamina effettuata e dei criteri adottati, sono stati inseriti nella Serie Integrativa (Met)Acrilati *core* gli apteni di seguito riportati:

1. Bisfenolo A diglicidil metacrilato (Bis-GMA):
 - presenta prevalenza e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA e con acrilati alifatici (EA, BA);
 - non cross reagisce con ECA (210).
2. Etile acrilato (EA):
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
3. Etilcianoacrilato (ECA):
 - presenta prevalenza epidemiologica e impatto merceologico adeguati;
 - non cross reagisce con 2-HEMA;
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210).
4. Butil acrilato (BA):
 - non cross reagisce con 2-HEMA (210);
 - non cross reagisce con BIS-GMA (210);
 - presente in molte serie (met)acrilati estere;
 - è considerato un aptene emergente (Spencer et al., 2016), da monitorizzare anche per il significativo aumento della produzione indiana di BA previsto nel prossimo decennio (<https://www.chemanalyst.com/industry-report/india-butyl-acrylate-market-747>).

Sono di seguito riportati gli apteni addizionali della Serie Integrativa (Met)Acrilati, da testare a discrezione del medico sulla base di criteri clinico-anamnestici:

1. Etilenglicole metacrilato (EGDMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA;
 - molte positività a EGDMA sono il risultato di cross reattività alla sensibilizzazione primaria da 2-HEMA;
 - può essere metabolizzato a 2-HEMA;
 - può rilasciare 2-HEMA al sito del *patch test*;
2. 2-Idrossipropilmetacrilato (HPMA):
 - Cross reagisce con 2-HEMA.
3. Isobornil acrilato (IBOA):
 - Prevalentemente presente nei *glucose sensor*, anche se dati di letteratura recenti riferiscono sempre più frequentemente la presenza di tale aptene nei cosmetici per le unghie (208, 213).
4. Metil metacrilato (MMA):
 - Può cross reagire con 2-HEMA.
5. N,N-Dimetilamonoetil metacrilato (DMAEMA)
6. Tetraetilenglicole dimetacrilato (TeEGDMA)
7. Trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA)
8. Uretano dimetacrilato (UDMA)

Appendice 3 – Lista Apteni per la diagnosi di DAC da Medicinali ad Uso Topico

Il criterio applicato per la revisione e l'aggiornamento delle serie integrative pubblicate non è stato ritenuto idoneo per la revisione degli apteni da utilizzare per la diagnosi di Dermatite Allergica da Contatto (DAC) da medicinali ad uso topico, tenuto conto che

- in questo ambito, la valutazione anamnestica preliminare guida la scelta degli apteni da testare;
- le possibili combinazioni sono molteplici e differenti a seconda dell'esposizione e della complessità del quadro clinico del paziente;
- è difficile la definizione di una serie predefinita;
- è necessaria la disponibilità di un gran numero di apteni di cui possono disporre solo pochi centri specialistici.

Per tali motivazioni il Tavolo Tecnico ha ritenuto che, in questo ambito, possa essere più utile disporre di una lista di apteni, noti dalla letteratura come responsabili di DAC, a cui lo specialista può fare riferimento.

LISTA APTEI PER LA DIAGNOSI DI DAC DA MEDICINALI AD USO TOPICO

APTEI PER PATCH TEST	% veicolo	Autorizzazione ope legis/AIC			
			5	DICLOFENAC <i>Diclofenac</i> CAS 15307-79-6	5%, vas NO
PATOLOGIE PER AREE A RISCHIO PIÙ FREQUENTI					
ULCERE E DERMATITI DA STASI					
1	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI	0.1%, vas	
2	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI		
3	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI		
4	DEXPANTENOLO <i>Dexpanthenol</i> CAS 81-13-0	5%, vas	NO		
5	FRAMICETINA SOLFATO; NEOMICINA B SOLFATO <i>Framycetin sulphate;</i> <i>Neomycin B sulphate</i> CAS 4146-30-9 (28002-70-2)	10%, vas	SI		
6	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI		
7	SODIO FUSIDATO <i>Fusidic acid sodium salt</i> CAS 751-94-0	2%, vas	NO		
DERMATITI PERIORBITALI					
1	ATROPINA SOLFATO <i>Atropine sulfate</i> CAS 5908-99-6	1%, acq	NO		
2	BACITRACINA <i>Bacitracin</i> CAS 1405-87-4	20%, vas	SI		
3	CANAMICINA SOLFATO <i>Kanamycin sulfate</i> CAS 5965-95-7	10%, vas	SI		
4	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI		
			6	FENILEFRINA CLORIDRATO <i>Phenylephrine hydrochloride</i> CAS 61-76-7	10%, acq NO
			7	FENIL MERCURIO ACETATO <i>Phenylmercuric acetate</i> CAS 62-38-4	0.05%, vas SI
			8	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas SI
			9	TOBRAMICINA <i>Tobramycin</i> CAS 32986-56-4	20%, vas NO
DERMATITI ANOGENITALI					
1	BENZOCAINA <i>Benzocaine</i> CAS 94-09-7	5%, vas	SI		
2	BUFEXAMAC <i>Bufexamac</i> CAS 2438-72-4	5%, vas	NO		
3	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI		
4	LIDOCAINA CLORIDRATO <i>Lidocaine hydrochloride</i> CAS 6108-05-0	15%, vas	SI		
5	TETRACAINA CLORIDRATO <i>Tetracaine hydrochloride</i> CAS 136-47-0	1%, vas	SI		
6	TRIAMCINOLONE ACETONIDE <i>Triamcinolone acetonide</i> CAS 76-25-5	0.1%, vas	NO		

CATEGORIE FARMACOTERAPEUTICHE				DISINFETTANTI/ANTISETTICI			
CORTICOSTEROIDI							
1	CLOBETASOLO 17-PROPIONATO <i>Clobetasol-17-propionate</i> CAS 25122-46-7	1%, vas	NO	1	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI
2	DESOSSIMETASONE <i>Desoximetasone</i> CAS 382-67-2	1%, vas	NO	2	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
3	IDROCORTISONE 17-BUTIRRATO <i>Hydrocortisone 17-butyrate</i> CAS 13609-67-1	0.1%, vas	NO	3	POLIVINILPIRROLIDONE IODIO <i>Povidone iodine</i> CAS 25655-41-8	10%, acq	NO
4	PREDNISOLONE <i>Prednisolone</i> CAS 50-24-8	1%, vas	NO	ALTRI			
5	TRIAMCINOLONE ACETONIDE <i>Triamcinolone acetonide</i> CAS 76-25-5	0.1%, vas	NO	1	BENZOILE PEROSSIDO <i>Benzoyl peroxide</i> CAS 94-36-0	1%, vas	SI
ANESTETICI LOCALI				2	BUFEXAMAC <i>Bufexamac</i> CAS 2438-72-4	5%, vas	NO
1	BENZOCAINA <i>Benzocaine</i> CAS 94-09-7	5%, vas	SI	3	CLIOCHINOLO VIOFORMIO <i>Clioquinol, Vioform</i> CAS 130-26-7	5%, vas	SI
2	CINCOCAINA CLORIDRATO DIBUCAINA CLORIDRATO <i>Cinchocaine (dibucaine) hydrochloride;</i> CAS 61-12-1	5%, vas	SI	4	CLOREXIDINA DIGLUCONATO <i>Chlorhexidine digluconate</i> CAS 18472-51-0	0.5%, acq	SI
3	LIDOCAINA CLORIDRATO <i>Lidocaine hydrochloride</i> CAS 6108-05-0	15%, vas	SI	5	DEXPANTENOLO <i>Dexpanthenol</i> CAS 81-13-0	5%, vas	NO
4	PRILOCAINA CLORIDRATO <i>Prilocaine hydrochloride</i> CAS 1786-81-8	5%, vas	NO	6	ERITROMICINA <i>Erythromycin</i> CAS 114-07-8	2%, vas, 10%, vas	NO
5	TETRACAINA CLORIDRATO <i>Tetracaine hydrochloride</i> CAS 136-47-0	1%, vas	SI	7	FENIL MERCURIO ACETATO <i>Phenylmercuric acetate</i> CAS 62-38-4	0.05%, vas	SI
ANTIBIOTICI/ANTIMICROBICI				8	MICONAZOLO <i>Miconazole</i> CAS 22916-47		NO
1	CLORAMFENICOLO <i>Chloramphenicol</i> CAS 56-75-7	5%, vas	SI	9	TIOCONAZOLO <i>Tioconazole</i> CAS 65899-73-2	1%, vas	NO
2	BACITRACINA <i>Bacitracin</i> CAS 1405-87-4	20%, vas	SI				
3	GENTAMICINA SOLFATO <i>Gentamicin sulphate</i> CAS 1405-41-0	20%, vas	SI				
4	FRAMICETINA SOLFATO; NEOMICINA B SOLFATO <i>Framycetin sulphate;</i> <i>Neomycin B sulphate</i> CAS 4146-30-9 (28002-70-2)	10%, vas	SI				
5	SODIO FUSIDATO <i>Fusidic acid sodium salt</i> CAS 751-94-0	2%, vas	NO				

ECCIPIENTI

1	ACIDO BENZOICO <i>Benzoic acid</i> CAS 65-85-0	5%, vas	NO
2	ALCOL CETILSTEARILICO <i>Cetyl stearyl alcohol</i> CAS 67762-27-0	20%, vas	SI
3	ALCOL STEARILICO <i>Stearyl alcohol</i> CAS 112-92-5	30%, vas	NO
4	BENZALCONIO CLORURO <i>Benzalkonium chloride</i> CAS 63449-41-2	0.1%, acq	SI 0.1%, vas
5	ETILENDIAMINA DICLORIDRATO <i>Ethylenediamine dihydrochloride</i> CAS 333-18-6	1%, vas	SI
6	FENOSSIETANOLO <i>2-Phenoxyethanol</i> CAS 122-99-6	1%, vas	NO
7	PROPILEN GLICOLE <i>Propylene glycol</i> CAS 57-55-6	5%, vas	SI

ECCIPIENTI – APTENI ADDIZIONALI

1	ACIDO SORBICO <i>Sorbic acid</i> CAS 110-44-1	2%, vas	SI
2	ALCOL BENZILICO <i>Benzyl alcohol</i> CAS 100-51-6	1%, vas	NO
3	AMERCHOL L-101 <i>Amerchol L101 (Lanolin)</i> CAS 8029-05-8	50%, vas	SI
4	BUTIL IDROSSIANISOLO (BHA); 2-tert-BUTIL-4-METOSSIFENOLO <i>Butylhydroxyanisole;</i> <i>tert-Butyl-4-methoxyphenol</i> CAS 121-00-6; 25013-16-5	2%, vas	SI
5	CATRAME DI LEGNO MIX <i>Wood tar mix</i> [birch tar CAS 8001-88-5; juniper wood oil CAS 84603-69-0; creosote, beechwood CAS 8021-39-4; canadian balsam CAS 8007-47-4]	12%, vas	SI
6	CLOROACETAMIDE <i>Chloracetamide</i> CAS 79-07-2	0.2%, vas	SI
7	CLOROCRESOLO <i>4-Chloro-3-cresol</i> CAS 59-50-7	1%, vas	SI
8	DIAZOLIDINILUREA <i>Diazolidinyl urea</i> CAS 78491-02-8	2%, vas	NO
9	IMIDAZOLIDINILUREA <i>Imidazolidinyl urea</i> CAS 39236-46-9	2%, vas	SI
10	IODOPROPINIL BUTILCARBAMATO <i>Iodopropynyl butylcarbamate</i> CAS 55406-53-6	0.2%, vas	NO
11	ISOPROPIL MIRISTATO <i>Isopropyl myristate</i> CAS 110-27-0	10%, vas	NO
12	POE SORBITAN MONOLEATO <i>Polysorbate 80; Tween 80</i> CAS 9005-65-6	10%, vas	SI
13	POLIETILEN GLICOLE <i>Polyethylene glycol 400</i> CAS 25322-68-3	Puro	NO
14	SORBITAN MONOLEATO <i>Sorbitan monooleate</i> CAS 1338-43-8	5%, vas	NO



Rinnovo dell'autorizzazione in via transitoria all'uso di apteni per patch test in assenza di alternative cliniche in commercio

Art. 1

1. Ai fini della commercializzazione, le Aziende produttrici degli apteni riportati in allegato alla presente determinazione (Allegato 1) per i quali non sia già disponibile l'AIC o l'autorizzazione *ope legis*, sono tenute a presentare presso il competente Ufficio dell'AIFA la domanda di AIC, ai sensi della normativa vigente, entro 36 mesi a decorrere dalla data di efficacia della presente determinazione. Qualora, per gli apteni citati in allegato 1, sia stata già rilasciata un'AIC in un Paese dello Spazio Economico Europeo, la domanda di AIC secondo procedura di mutuo riconoscimento può essere presentata a partire dalla data di efficacia della presente determina; per gli apteni citati in allegato 1 per il quali non sia stata già rilasciata tale autorizzazione, le domande di AIC potranno essere depositate a partire dal 1° dicembre 2024. Ai fini dell'uso di tali prodotti in assenza di alternativa clinica, fino alla scadenza del predetto termine di 36 mesi, gli stessi potranno rimanere in commercio, in via eccezionale, ai sensi della determina Aifa D.G. n. 1334/2021 citata in premessa, fatta salva l'adozione di eventuali provvedimenti contrari a definizione dei singoli procedimenti autorizzativi avviati.
2. I prodotti riportati nell'Allegato 1 per i quali saranno presentate le domande di AIC entro il termine di cui al comma 1, potranno rimanere in commercio, in via eccezionale, nelle more della conclusione del procedimento per il rilascio dell'AIC e, comunque, non oltre ulteriori 24 mesi dalla scadenza del predetto termine.
3. I prodotti riportati nell'Allegato 1 per i quali non vengano presentate le domande entro il termine di cui all'articolo 1, alla scadenza dello stesso non potranno ulteriormente restare in commercio.
4. La produzione di apteni di cui al comma 1 è ammessa solo in officine di produzione che abbiano regolare possesso della certificazione GMP (*Good Manufacturing Practices*) di cui al titolo IV del d.lgs. 219/2006 e per le quali il sito responsabile per il rilascio dei lotti sia essere ubicato in un Paese dello Spazio Economico Europeo.

Aggiornamento dell'Allegato 1 alla Determinazione AIFA DG 442/2023 recante il rinnovo dell'autorizzazione in via transitoria all'uso di apteni per patch test in assenza di alternative cliniche in commercio

Allegato 1 rev. 1

Elenco degli apteni per patch test utilizzati nella pratica clinica. Sono autorizzati in via transitoria all'uso solo gli apteni per i quali non è disponibile l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) o ope legis e sono disponibili nella composizione [% , veicolo] pubblicata nei riferimenti di letteratura riportati.

	APTENE PER PATCH TEST	% , veicolo (riferimento Serie pubblicate dal Tavolo Tecnico AIFA)	% , veicolo (riferimento SIDAPA*?)	% , veicolo (altri riferimenti**)	Autorizzazione ope legis (DM 13 dicembre 1991; determina AIFA DG 2130/2017) - AIC	Codice aptene SmartPractice Europe GmbH autorizzato ai sensi della Determina AIFA DG 34/2024	Codice aptene Chemotechnique MB Diagnostics AB autorizzato ai sensi della Determina AIFA DG 34/2024
1	3-AMINOFENOLO 3-Aminophenol CAS 591-27-5	1%, vas	1%, vas	1%, vas (2), (3)	NO	HD475	A-008
2	4-AMINOFENOLO 4-Aminophenol CAS 123-30-8	1%, vas	1%, vas	1%, vas (2), (3)	SI	DC321	-
3	ACIDO 2-FENIL-5-BENZIMIDAZOLO SULFONICO (EUSOLEX 232) 2-Phenyl-5-benzimidazolesulfonic acid CAS 27503-81-7		10%, vas		NO	PA466	P-024B
4	ACIDO ABIETICO Abietic acid CAS 514-10-3		5%, vas	10%, vas (2), (3)	SI 10%, vas	PG298 10%, vas	-
5	ACIDO ACETILSALICILICO Acetylsalicylic acid CAS 50-78-2		10%, vas	10%, vas (3)	NO	MS370	A-031
6	ACIDO BENZOICO Benzoic acid CAS 65-85-0	5%, vas	5%, vas	5%, vas (3)	NO	AP78	B-005

Elaborazione di un documento di assicurazione della qualità delle preparazioni estemporanee di *patch test*

È stato costituito il Sottogruppo Apteni del Tavolo tecnico di supporto della Farmacopea Ufficiale Italiana istituito presso il Ministero della Salute



redigere un Capitolo generale da pubblicare nella Farmacopea Ufficiale Italiana per l'assicurazione della qualità della preparazione degli apteni per *patch test* nei casi in cui:

- non sia disponibile l'aptene autorizzato con AIC, *ope legis* o prodotto in GMP e autorizzato al commercio ai sensi della Determina 34/2024;
- sia indispensabile utilizzare la fonte commerciale o naturale dell'aptene tal quale

Criticità

Coinvolgimento attivo e diretto degli utilizzatori

- *focus* su criticità pratica clinica → superamento
- *survey* sull'aderenza alle serie integrative esistenti
- incoraggiare il maggior numero di centri sul territorio a utilizzare un database di riferimento univoco
- incoraggiare pubblicazioni utilizzando le nuove serie nazionali per l'ottenimento di dati epidemiologici utili anche ai fini regolatori

Grazie

m.nicotra@aifa.gov.it

aifa.gov.it

