

Aprile 2016

2

EDITORIALE

Scegliere bene

FORUM CLINICO

Farmaci da scartare:
bilancio 2016

Preparazione e uso
terapeutico della cannabis

DALLA LETTERATURA

Smettere di fumare:
vareniclina (*Champix*[®]) non
meglio dei sostituti della
nicotina.

L'ossigenoterapia iperbarica
non utile per il piede
diabetico.

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI AVVERSE**

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. dal 16.02.2016 al
15.04.2016
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Dulaglutide
Insulina glargine biosimilare



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



SCEGLIERE BENE

Non tutti i farmaci approvati dagli enti regolatori si sono dimostrati più efficaci o più sicuri di altre opzioni terapeutiche esistenti per una determinata indicazione; in altre parole, non hanno dimostrato di apportare un valore aggiuntivo rispetto a quanto già in commercio. Succede anche che, dopo alcuni anni di utilizzo, alcune terapie inizialmente promettenti si rivelino, in seguito, meno efficaci o più rischiose del previsto.

A partire da tali considerazioni, una rivista indipendente - *La revue Prescrire* - pubblica ogni anno l'elenco dei farmaci che conviene non prescrivere, e che, per la curiosità e l'interesse suscitati e con autorizzazione degli editori, riportiamo in questo numero.

Si tratta di oltre 70 farmaci il cui rapporto beneficio/rischio è stato considerato sfavorevole dalla redazione di *Prescrire*. Questa scelta può destare sorpresa fra molti prescrittori convinti che l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un medicinale sia, di *per sé*, una garanzia – assoluta o relativa - per un suo impiego affidabile nella pratica clinica.

L'AIC valuta sicuramente l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco, ma rispetto a che cosa? In molti casi la valutazione è verso il solo placebo oppure verso un unico *comparator*, non necessariamente quello più idoneo. Ne deriva un'incertezza complessiva su vantaggi (o svantaggi) rispetto alla migliore terapia attualmente disponibile.

A questa incertezza si deve aggiungere quella sulla sicurezza a lungo termine, difficilmente rilevabile negli studi registrativi e che solo, dopo anni di utilizzo, si riesce meglio a documentare.

La mera permanenza nel mercato farmaceutico, dunque, non è motivo per fare di un farmaco la migliore scelta per una data indicazione o condizione. Sono molto diversi i criteri che le agenzie regolatorie applicano per il ritiro di un medicinale (di solito per problemi conclamati di sicurezza) e quelli che un prescrittore dovrebbe seguire per selezionare la terapia ottimale. Più esplicitamente: un determinato farmaco non dovrebbe mai essere usato in situazioni in cui esistono alternative terapeutiche di maggiore efficacia o di maggiore sicurezza (oppure di minor incertezza su entrambe). Per fare ciò, occorre documentarsi e scegliere con criterio. L'elenco dei prodotti da non utilizzare può diventare un'utile riflessione per selezionare la terapia più corretta.

Uno dei due studi riportati in questo numero, nella rubrica "Dalla letteratura", documenta per vareniclina, un farmaco per il trattamento del tabagismo (nonché uno dei 74 farmaci della lista), un'efficacia simile ai sostituti della nicotina, peraltro più tollerati.

L'altro studio è sull'ossigenoterapia iperbarica (OTI) per il trattamento delle lesioni ulcerative del piede diabetico. Esso ne evidenzia l'inutilità, anche se in contraddizione con i risultati di altri studi finora svolti, ma coincidenti con quelli di una revisione di studi clinici pubblicata nel 2013. In assenza di ulteriori indagini, che confermino o smentiscano la validità di tale intervento, cioè in condizioni d'incertezza, è meglio non raccomandare l'OTI per il trattamento delle lesioni ulcerative del piede diabetico.

Tradotto da:
La revue
Prescrire.
Pour mieux
soigner, des
médicaments à
écarter: bilan
2016; 36 (388):
138-146

PER UNA CURA MIGLIORE FARMACI DA SCARTARE: BILANCIO 2016

E' fuori da ogni ragionevole dubbio che, quando si cura, dovrebbero essere prescritti quei farmaci i cui benefici siano stati dimostrati e siano chiaramente superiori ai loro effetti negativi. Invece, ogni anno, ottengono l'approvazione medicinali privi, o con scarsa dimostrazione, di una loro utilità clinica. Peggio ancora, alcuni prodotti sono registrati nonostante siano meno efficaci o più dannosi di quelli disponibili. Dopodiché, intense campagne pubblicitarie riescono a dimostrare che sono migliori rispetto ai trattamenti esistenti e convincono medici e pazienti a utilizzarli. Prestigiosi "opinion leader" parlano in loro favore in occasione di conferenze e in media specializzati, e il loro parere è propagato da specialisti del settore. Esistono infine altri casi, in cui farmaci che sembravano promettenti, si rivelano meno efficaci o più rischiosi di quanto inizialmente si pensasse.

Consentendo di lasciare sul mercato questi farmaci potenzialmente in grado di provocare più male che bene, accontentandosi di interventi palliativi e di mezze misure invece che escluderli dal mercato, l'autorità sanitaria abdica al compito di proteggere la salute della gente. Se ciò non viene fatto, è almeno importante che ne siano informati medici e pazienti, i primi per non prescriberli, i secondi per non utilizzarli.

Tale esortazione giunge da **Prescrire**, una rivista francese di informazione sanitaria indipendente, finanziata esclusivamente dai suoi abbonati, che nel numero di febbraio 2016 ha stilato la **lista nera dei farmaci** il cui **rapporto rischio/beneficio** è sfavorevole e che, pertanto, **dovrebbero essere ritirati dal mercato**. Tale rivista dichiara che non può e non vuole sostituirsi alle autorità sanitarie e regolatorie, ma intende essere di ausilio per il personale sanitario fornendo gli strumenti per migliorare quanto più possibile la farmacoterapia.

Di seguito sono riassunte le motivazioni che, secondo *Prescrire*, giustificano l'eliminazione dal commercio dei seguenti prodotti:

- Farmaci attivi ma che, in rapporto alla condizione clinica, espongono a rischi sproporzionati rispetto ai benefici attesi.
- Vecchi farmaci, ormai superati, in quanto sostituiti da nuovi prodotti che presentano un rapporto beneficio/rischio più favorevole.
- Nuovi farmaci il cui rapporto beneficio/rischio è meno favorevole di farmaci più datati.
- Farmaci la cui efficacia non è stata provata al di là di un effetto placebo, e che espongono a rischi sproporzionati di effetti avversi.
- Combinazioni di dosi fisse che assommano gli effetti avversi e le interazioni farmacologiche dei singoli componenti, senza nessun miglioramento significativo della loro efficacia.

InfoFarma riporta i farmaci "da scartare", suddivisi per aree terapeutiche, riprendendo il commento originale della rivista francese. Non sono presi in considerazione alcuni prodotti in commercio in Francia ma non in Italia.

CARDIOLOGIA

Aliskiren (*Rasilez*®) - Farmaco antipertensivo inibitore della renina privo di efficacia preventiva documentata sulla riduzione di accidenti cardiovascolari. Viceversa, uno studio su pazienti diabetici ha evidenziato che espone a un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari e a insufficienza renale. E' più prudente scegliere tra i numerosi farmaci antipertensivi di dimostrata efficacia, in particolare *diuretici tiazidici* o *ACE-inibitori*.

Fenofibrato (*Fulcro*® e al.), **Bezafibrato** (*Bezalip*® e al.) - Ipocolesterolemizzanti privi di efficacia nella prevenzione cardiovascolare, al di là di un effetto placebo, espongono a numerosi effetti indesiderati, in particolare cutanei, ematologici e renali. Quando è giustificato un fibrato, il *gemfibrozil* è il solo che presenta una certa efficacia dimostrata sulle complicazioni cardiovascolari dell'ipercolesterolemia.

Ma a condizione di sorvegliare attentamente la funzione renale e l'attività CPK serica.

Ivradadina (*Corlentor*[®], *Procoralan*[®]) - Inibitore della corrente cardiaca IF, espone a turbe della vista e ad affezioni cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, bradicardia talora grave e ad altri disturbi del ritmo cardiaco. Non apporta avanzamenti in campo anginoso e neppure nell'insufficienza cardiaca. In campo anginoso si dispone di trattamenti provati ed efficaci: *beta-bloccanti*, *amlodipina*, *verapamile*, *calcio-antagonisti*. In caso di insufficienza cardiaca esistono scelte terapeutiche migliori: evitare di aggiungere un farmaco a un trattamento già ottimizzato, oppure utilizzare un *beta-bloccante* di efficacia dimostrata sulla mortalità.

Nicorandil (*Ikorel*[®] e *al*) - Vasodilatatore privo di efficacia dimostrata, al di là dell'effetto sintomatico in prevenzione della crisi anginosa da sforzo, espone a ulcerazioni mucocutanee talora gravi. Nella prevenzione della crisi anginosa da sforzo un derivato *nitrato* rappresenta una scelta migliore.

Olmesartan (*Olmetec*[®] e *al*), + **Idroclorotiazide** (*Olmegan*[®] e *al*), + **Amlodipina** (*Sevikar*[®] e *al*) - Olmesartan è un antagonista dell'angiotensina II non più efficace di altri sartani nell'ipertensione arteriosa. Espone però ad enteropatie con diarree croniche talora gravi e a perdita di peso, e probabilmente ad un eccesso di mortalità cardiovascolare. E' preferibile scegliere un altro sartano tra i numerosi disponibili, quali *losartan* o *valsartan*, che non provocano tali effetti indesiderati.

Trimetazidina (*Vastarel*[®]). E' un farmaco dalle proprietà incerte utilizzato nell'angina, privo di efficacia dimostrata fatta eccezione per un moderato effetto sintomatico, in particolare in caso di test di angina da sforzo. Espone a sindromi parkinsoniane, allucinazioni, trombopenie. Nella prevenzione della crisi anginosa da sforzo un derivato *nitrato* rappresenta una scelta migliore.

DIABETOLOGIA – NUTRIZIONE

Linagliptin (*Trajenta*[®]), + **metformina** (*Jentadueto*[®]) **Saxagliptin** (*Onglyza*[®]), + **metformina** (*Komboglyze*[®]); **Sitagliptin** (*Januvia*[®], *Xelevia*[®]), + **metformina** (*Janumet*[®] e *al*) - **Vildagliptin** (*Galvus*[®]) + **metformina** (*Euclais*[®]).

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), enzima del catabolismo delle incretine, sono ormoni intestinali che stimolano la secrezione post-prandiale di insulina. Essi mancano di efficacia clinica dimostrata sulle complicanze del diabete: accidenti cardiovascolari, insufficienza renale, disfunzioni neurologiche, ecc. Presentano invece un gravoso profilo di effetti indesiderati quali: gravi reazioni di ipersensibilità (tra cui anafilassi ed effetti cutanei gravi quali la sindrome di Stevens-Johnson); infezioni, in particolare urinarie e delle alte vie respiratorie; pancreatiti; pemfigoidi bollosi; ostruzioni intestinali. Un trattamento di dimostrata efficacia, quale quello con *metformina*, *glibenclamide* o *insulina*, e talora l'accettazione di una HbA1c meno rigida, sono scelte terapeutiche spesso più ragionevoli.

Orlistat (*Xenical*[®]). Presenta un'efficacia modesta temporanea in termini di perdita di peso, circa 3,5 kg in più rispetto al placebo in 12-24 mesi, senza dimostrazione di effetto favorevole a lungo termine e al prezzo di disturbi digestivi molto frequenti, affezioni epatiche, iperossaluria e fratture ossee negli adolescenti. Orlistat modifica l'assorbimento digestivo di numerose sostanze ed espone a carenza o a riduzione di efficacia di alcuni farmaci: vitamine liposolubili A, D, E, K, ormoni tiroidei, certi antiepilettici. L'efficacia dei contraccettivi orali diminuisce in caso di diarree severe. I farmaci non permettono di perdere peso in maniera durevole. E' molto più conveniente puntare a modificazioni dell'attività fisica e dietetica, con sostegno relazionale (se necessario).

DOLORE – REUMATOLOGIA

Antalgia - Da scartare sono numerosi farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Sono disponibili opzioni terapeutiche con bilancio benefici/rischi più favorevole. Il **paracetamolo** è l'antidolorifico di prima scelta: è efficace nel dolore moderato e presenta pochi rischi quando la posologia è rispettata. Alcuni FANS, quali

ibuprofene o **naprossene**, alla più piccola dose efficace e per la durata più breve possibile, sono un'alternativa.

Celecoxib (*Celebrex*® e al.) - **Etoricoxib** (*Arcoxia*® e al.) - **Parecoxib** (*Dynastat*®). In rapporto ad altri FANS altrettanto efficaci, espongono a un sovrappiù di incidenti cardiovascolari (tra cui trombosi ed infarto del miocardio) e di effetti indesiderati cutanei.

Diclofenac (*Voltaren*® e al.) - **Aceclofenac** (*Airtal*®). In rapporto ad altri FANS altrettanto efficaci, espongono a un sovrappiù di effetti indesiderati cardiovascolari (tra cui infarto del miocardio, insufficienza cardiaca) e morte di origine cardiovascolare.

Ketoprofene gel (*Fastum*®, *Orudis*®). Espone a un eccesso di fotosensibilizzazioni (eczemi, eruzioni bollose) in rapporto ad altri FANS topici altrettanto efficaci.

Piroxicam (*Feldene*® e al.). Per via sistemica espone a un eccesso di turbe digestive e cutanee (tra cui la sindrome di Lyell) senza essere più efficace di altri FANS.

Osteoporosi – Numerosi farmaci autorizzati per l'osteoporosi sono da scartare in quanto la loro efficacia è tutt'al più modesta, mentre espongono ad effetti indesiderati gravi. In certe situazioni, quando i mezzi non medicamentosi e l'apporto di calcio e di vitamina D sono ritenuti insufficientemente efficaci, l'**acido alendronico** o, in alternativa, il **raloxifene**, presentano un migliore bilancio beneficio/rischio, malgrado i loro notevoli limiti.

Denosumab (*Prolia*® 60 mg) – Nella prevenzione delle fratture osteoporotiche presenta un'efficacia assai modesta ed è privo di efficacia clinica dimostrata nella "perdita ossea" in caso di cancro prostatico. Espone ad effetti indesiderati sproporzionati: dolori alla spina dorsale e muscoloscheletrici, infezioni gravi (tra cui endocarditi) legati agli effetti immunodepressori del farmaco (a base di anticorpi monoclonali). Per la perdita ossea non si conoscono farmaci soddisfacenti.

Rabelato di stronzio (*Protelos*®) – Presenta un'efficacia modesta nella prevenzione di recidive di fratture vertebrali. I suoi effetti indesiderati sono sproporzionati: turbe neuropsichiatriche; eventi cardiovascolari, tra cui trombosi venose ed embolie polmonari, infarto del miocardio, mortalità d'origine cardiovascolare; reazioni di ipersensibilità, tra cui sindrome di Lyell e sindromi di ipersensibilità multiorgano (o Dress).

Artrosi – Sono da scartare i farmaci autorizzati nel trattamento di fondo dell'artrosi, in quanto privi di efficacia dimostrata al di fuori dell'effetto placebo, ma con notevoli effetti indesiderati. Il **paracetamolo**, nel trattamento di prima scelta del dolore e alla dovuta posologia, è in tale situazione un'opzione migliore. E' talora accettabile un FANS scelto con cura ed utilizzato con prudenza.

Diacereina (*Fisiodar*®) – Espone a disturbi digestivi (tra cui emorragie digestive e melanosì del colon), edemi di Quincke ed epatiti.

Glucosamina (*Dona*® e al) - Espone a reazioni allergiche (angioedemi, neuropatie interstiziali acute) e ad epatiti.

VARI – Sono da scartare altri medicinali utilizzati principalmente in reumatologia.

Miorilassanti Sono privi di efficacia dimostrata al di fuori dell'effetto placebo:

Tiocolchicoside (*Muscoril*® e al) – Espone a diarrea, gastralgie, fotodermatosi, forse a convulsioni, è genotossico e teratogeno. Non è giustificato esporre i pazienti a questi effetti indesiderati per dei dolori muscolari. Un farmaco efficace sul dolore, come il **paracetamolo** a dosi adeguate, rappresenta un'opzione migliore.

Antigottosi

Pegloticase (*Krystexxa*®) – E' dotata di efficacia sintomatica modesta e breve nella gotta severa. I suoi effetti indesiderati sono sproporzionati: reazioni gravi nel corso della perfusione malgrado una premedicazione, reazioni anafilattiche, infezioni cutanee gravi e, forse, disturbi cardiaci gravi. Quando l'**allopurinolo** in prima scelta, e in alternativa

il **probenecid**, mostrano di essere poco efficaci o tossici, in mancanza di meglio, è preferibile ricorrere a trattamenti sintomatici delle crisi.

Anticrampi

Chinina (*generico*) – Utilizzata nei crampi, espone a effetti indesiderati gravi, talora mortali: reazioni anafilattiche, turbe amatoologiche (trombopenie, anemie emolitiche, agranulocitosi, pancitopenie), disturbi del ritmo cardiaco, tutti eventi sproporzionati rispetto ad una debole efficacia. Non si conoscono farmaci con un bilancio beneficio/rischio favorevole nei crampi: talvolta risulta utile massaggiare e muovere con delicatezza l'arto colpito.

GASTROENTEROLOGIA

Domperidone (*Motilium*[®] e al), **Droperidolo** (*Sintodian*[®] e al) – Sono neurolettici, che possono esporre a disturbi del ritmo ventricolare e a morti improvvise, eventi sproporzionati in rapporto ai sintomi trattati e alla loro limitata efficacia su nausea e vomito (e, per il *domperidone*, sul reflusso gastroesofageo). Nel reflusso, altri farmaci, quali *omeprazolo*, presentano un rapporto beneficio/rischio molto più favorevole. Nelle rare situazioni in cui appare giustificato un neurolettico antiemetico, è meglio ricorrere alla *metoclopramide*, alla più bassa dose e per il tempo più breve possibili, e da usarsi con molta prudenza.

Prucalopride (*Resolor*[®]) – Farmaco apparentato ai neurolettici ed autorizzato nella stipsi cronica, presenta un'efficacia modesta in circa un paziente su sei. Male definito è il suo profilo di effetti indesiderati, in particolare quelli cardiovascolari (palpitazioni, accidenti cardiovascolari ischemici, dubbi su un possibile allungamento dell'intervallo QT dell'ECG) e il rischio iatrogeno. Una stipsi non giustifica l'esposizione a tali rischi. Quando misure dietetiche risultano non sufficienti, lassativi di massa o di altro tipo (emollienti, lubrificanti, stimolanti), utilizzati con pazienza e cura, sono scelte meno rischiose della prucalopride.

GINECOLOGIA – ENDOCRINOLOGIA

Tibolone (*Livial*[®]) – E' uno steroide di sintesi utilizzato nel trattamento ormonale sostitutivo nella menopausa, dotato di proprietà androgene, estrogena e progestativa. Espone a disturbi cardiovascolari, cancro al seno o all'ovaio, ecc. Quando, malgrado i rischi, si sceglie un trattamento ormonale, un'opzione più ragionevole è un'associazione estroprogestinica, la più debolmente dosata e per una durata la più breve possibile.

INFETTIVOLOGIA

Moxifloxacina (*Avalox*[®]) – E' un fluorochinolone non certo più efficace degli altri, ma espone ad eventi indesiderati quali sindrome di Lyell, epatiti fulminanti e a un sovrappiù di turbe cardiache. Una migliore opzione è l'impiego di un altro fluorochinolone come *ciprofloxacina* oppure *ofloxacina*.

Telitromicina (*Ketek*[®]) – E' un macrolide senza vantaggi su altri, ma espone ad allungamento dell'intervallo QT, epatiti, disturbi visivi e perdita di conoscenza. Un altro macrolide, ad esempio la *spiramicina*, è un'opzione migliore.

NEUROLOGIA

Malattia di Alzheimer. I farmaci per l'Alzheimer disponibili all'inizio del 2016 presentano un'efficacia minima e transitoria. Sono poco maneggevoli a causa di effetti indesiderati sproporzionati ed espongono a numerose interazioni. Nessuno di tali farmaci è dotato di efficacia dimostrata per rallentare l'evoluzione della malattia, mentre possono provocare eventi gravi, talora mortali. Se utilizzati in trattamenti prolungati possono essere coinvolti in interazioni pericolose. Meglio concentrarsi sull'aiuto al paziente nella organizzazione del quotidiano, il mantenimento della attività, l'accompagnamento, ecc.

Donepezil (*Aricept*[®]) - **Galantamina** (*Reminyl*[®])
Rivastigmina (*Exelon*[®]). Sono anticolinesterasici che espongono a: disturbi digestivi, tra cui vomito talora grave; turbe neuropsichiche; disturbi cardiaci, tra cui bradicardia, sincope, disturbi della conduzione.

Memantina (*Ebixa*[®]). Antagonista dei recettori NMDA del glutamato, espone a disturbi neuropsichiatrici quali allucinazioni, confusione, sensazioni di vertigine, cefalee, che portano talora a comportamenti violenti, convulsioni. Segnalate anche affezioni cutanee gravi.

Sclerosi a placche. Il trattamento "di fondo" di riferimento di questa patologia è l'*interferone-beta*, malgrado i suoi limiti e i numerosi effetti indesiderati. Il bilancio beneficio/rischio degli altri trattamenti "di fondo" non è più favorevole, anzi nettamente sfavorevole. Ciò in particolare riguarda due immunodepressori che espongono a rischi sproporzionati e che sono da evitare.

Natalizumab (*Tysabri*[®]) – Anticorpo monoclonale, può provocare infezioni opportunistiche gravi, addirittura mortali, tra cui leucoencefalopatia multifocale progressiva (circa 2 pazienti su 1000), a reazioni di ipersensibilità talora gravi e ad affezioni epatiche.

Teriflunomide (*Aubagio*[®]) – Espone ad effetti indesiderati gravi, talora mortali: affezioni epatiche, leucopenie ed infezioni. Espone anche a neuropatie periferiche.

VARI Sono da scartare alcuni farmaci utilizzati nella cefalea e nel morbo di Parkinson.

Flunarizina (*Sibelium*[®]) – Neurolettico utilizzato nelle crisi emicraniche, presenta un'efficacia quantomeno modesta (in media, una crisi in meno in due mesi), ma espone a turbe extrapiramidali, disturbi cardiaci e ad aumento di peso. Meglio ricorrere ad altre opzioni terapeutiche, come il *propranololo*.

Tolcapone (*Tasmar*[®]) – Antiparkinson, espone ad affezioni epatiche anche mortali. Quando altre opzioni terapeutiche non sono possibili, l'*entacapone* è una scelta migliore.

PNEUMOLOGIA – ORL

I decongestionanti vasoconstrictori per via orale e nasale (*efedrina*, *nafazolina*, *ossimetazolina*, *pseudoefedrina*, *tuaminoeptano*) espongono a disturbi cardiovascolari gravi, anche mortali

(tra cui, crisi ipertensive, accidenti vascolari cerebrali, turbe del ritmo), sproporzionati per prodotti destinati a curare disturbi minori e ad evoluzione rapidamente favorevole come il raffreddore.

Omalizumab (*Xolair*[®]) – Anticorpo monoclonale anti-IgE autorizzato nell'asma persistente severa e orticaria cronica spontanea, espone a effetti indesiderati sproporzionati: infezioni, reazioni di ipersensibilità e a disturbi cardiaci. In queste due condizioni, un trattamento con un corticoide alla posologia minimale la più efficace è un'opzione migliore.

PSICHIATRIA – DIPENDENZA

Antidepressivi. Numerosi farmaci autorizzati nella depressione espongono a rischi gravi più di altri, senza presentare una migliore efficacia, anche se, in generale, sono dotati di una modesta attività antidepressiva, sovente di lenta comparsa. Meglio è allora scegliere antidepressivi di cui si conosce il profilo di effetti indesiderati, in quanto da più lungo tempo impiegati.

Agomelatina (*Valdoxan*[®]) – Di efficacia non dimostrata al di fuori dell'effetto placebo, espone a epatiti e pancreatiti, suicidi e depressioni, affezioni cutanee gravi (tra cui la sindrome di Stevens-Johnson).

Duloxetina (*Cymbalta*[®]) – E' un inibitore del reuptake di serotonina e noradrenalina che, oltre agli effetti indesiderati dei farmaci di tale classe, può determinare disturbi cardiaci legati alla sua attività noradrenergica, vale a dire ipertensione arteriosa, tachicardi e disturbi del ritmo. Oltre a ciò, può provocare epatiti e ipersensibilità con affezioni cutanee gravi (tra cui la sindrome di Stevens-Johnson).

Citalopram (*Seropram*[®]), **Escitalopram** (*Seroplex*[®]) – Anche questi farmaci, inibitori del reuptake della serotonina, espongono ad eccesso di allungamenti dell'intervallo QT e torsione di punta in rapporto ad altri antidepressivi della stessa classe.

Venlafaxina (*Effexor*[®] e al) – Antidepressivo non imipraminico, non inibitore del reuptake della serotonina, non inibitore della

monoaminoossidasi, presenta attività serotoninergica e noradrenergica.

Espone agli effetti indesiderati degli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina ed, inoltre, a disturbi cardiaci legati alla sua attività noradrenergica: ipertensione arteriosa, tachicardie, turbe del ritmo cardiaco, allungamento dell'intervallo QT, e a rischio elevato di arresto cardiaco in caso di sovradosaggio.

Dapoxetina (*Priligy*[®]) – Inibitore del reuptake della serotonina, presenta un'efficacia assai modesta come antierezione precoce. Gli effetti indesiderati sono sproporzionati, in quanto può indurre aggressività accentuata, sindromi serotoninergiche, sincope. Per tale condizione appare più indicato un approccio psicocomportamentale.

Tabagismo. I farmaci autorizzati nella dipendenza da tabacco sono da scartare in quanto non sono più efficaci della *nicotina* ed espongono ad un maggior numero di effetti indesiderati. Come ausilio medicamentoso nel tabagismo, la *nicotina* è un'opzione migliore.

Bupropione (*Elontril*[®], *Wellbutrin*[®], *Zyban*[®]) – Amfetaminico, può indurre turbe neuropsichiche (aggressività, depressione, idee suicidarie), reazioni allergiche talora gravi (angioedemi, reazione di Stevens-Johnson), dipendenza, malformazioni cardiache congenite in caso di esposizione del nascituro nel corso della gravidanza.

Vareniclina (*Champix*[®]) – Espone a depressione, suicidio, eruzioni cutanee gravi (tra cui, sindrome di Stevens-Johnson) e ad eventi cardiaci (angina e infarto del miocardio, fibrillazioni auricolari).

ONCOLOGIA - EMATOLOGIA

- Catumaxomab (*Removab*[®])
- Defibotide (*Defitelio*[®])
- Panitumumab (*Vectibix*[®])
- Trabectedina (*Vondelis*)
- Vandetanib (*Caprelsa*[®])
- Vinflunina (*Javlor*[®])

Non si entra nel dettaglio in quanto farmaci di esclusivo uso specialistico ospedaliero.

CONCLUSIONE

Da un punto di vista della salute dei pazienti, come giustificare una loro esposizione ad un farmaco che provoca più effetti indesiderati di un altro della stessa famiglia farmacologica di efficacia simile? Come giustificare di esporre i pazienti ad effetti indesiderati gravi, quando l'efficacia di un medicinale non è neppure stata dimostrata al di là dell'effetto placebo?

Sono questi i due quesiti principali che alla fine si pongono gli autori dell'articolo di *Prescrivere*. E la risposta appare scontata, dal momento che dovrebbe essere l'autorità sanitaria a impedire concretamente l'utilizzo di prodotti con profilo beneficio/rischio sfavorevole. E se ciò spesso per vari motivi non si verifica, e gli appelli e gli allarmi passano inosservati tra campagne promozionali e pubblicitarie, l'invito implicito è che i prescrittori operino contro le opinioni degli specialisti, le autorizzazioni all'immissione in commercio e le decisioni di rimborso dei responsabili della salute pubblica. E ciò nell'interesse esclusivo dei pazienti.

L Guizzon
Farmacista, Vicenza

PREPARAZIONE ED USO DELLA CANNABIS PER USO TERAPEUTICO

A fronte di una prescrizione magistrale contenente Cannabis ad uso medico, redatta secondo le disposizioni del recente DM 9 novembre 2015, il presente articolo vuole fornire alcune pratiche indicazioni al farmacista per l'allestimento del preparato e opportune informazioni al paziente per la corretta assunzione del medicinale.

Cosa deve fare il farmacista a fronte di una ricetta magistrale di Cannabis?

In attesa della Cannabis prodotta dallo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, secondo le disposizioni del DM 9 novembre 2015, il farmacista deve approvvigionarsi della materia prima presso i fornitori autorizzati all'importazione di Cannabis prodotta in Olanda (es. Acef e Farmalabor). Attualmente sono disponibili in Italia quattro tipologie di materie prime: Bedrocan, Bedrolite, Bediol e Bedrobinol. Dietro a queste denominazioni si celano in realtà quattro differenti cultivar di Cannabis, con altrettante peculiari caratteristiche. Il Bedrocan ha un contenuto minimo del 19% di tetraidrocannabinolo, THC (e meno dello 0,1% di cannabidiolo, CBD) e si presenta come infiorescenze essiccate. Il Bedrobinol, sempre costituito da infiorescenze essiccate, presenta invece un contenuto minore di THC (minimo 12%) e un pari contenuto di CBD (<0,1%). Il Bediol e il Bedrolite rappresentano invece le due tipologie di Cannabis che contengono un più elevato titolo in CBD (minimo 6% per il Bediol, minimo 9% per il Bedrolite) e si presentano sottoforma di granulato. La differenza tra queste tipologie "a CBD" si evidenzia nel contenuto in THC: 7,5% per il Bediol (che lo rende la forma più simile al Sativex[®], lo spray oromucosale autorizzato come specialità per il trattamento della spasticità nella Sclerosi Multipla), e meno dello 0,1% per quanto riguarda il Bedrolite[®] (che quindi, potenzialmente, non dovrebbe presentare un'attività psicoattiva).

Le formulazioni magistrali a base di Cannabis allestibili, secondo prescrizione medica, sono le seguenti: cartine, buste filtro o capsule.

A seguito del DM 9 novembre 2015¹, l'estrazione su base oleosa di Cannabis prevede una obbligatoria titolazione quali-quantitativa dei principi attivi con metodica cromatografica (HPLC o cromatografia gassosa) accoppiata ad una spettrometria di massa, da effettuarsi per ogni singola preparazione. Tale precauzione risulterebbe dettata al fine di garantire al paziente la corretta qualità del principio attivo che sta assumendo dal momento che, ad oggi, i metodi di verifica analitica e tecnologica delle specifiche di titolazione e dei metodi di preparazione dell'oleolita non risultano descritti in nessuna Farmacopea ufficiale. Poiché queste metodiche sono impraticabili nelle farmacie, le principali formulazioni allestibili si limitano alle **cartine** o alle **capsule** che il paziente potrà utilizzare per via orale (tramite decozione) o per via inalatoria (attraverso uno specifico vaporizzatore).

Relativamente alle **cartine**, una volta pesata la quantità totale di Cannabis da utilizzare (tenendo aperto il meno possibile il contenitore per evitare l'evaporazione di acqua e quindi la perdita di peso), si dovrà procedere a pesare per ciascuna cartina la quantità di prodotto prescritto.

Per quanto concerne invece le **capsule**, compito del farmacista è quello di sminuzzare accuratamente la materia prima e di trovare un eccipiente di dimensione particellare adeguata a garantire il riempimento volumetrico della capsula. È infine opportuno ricordare al paziente di non assumere le capsule per via orale come tali, ma di provvedere alla loro apertura per utilizzare il contenuto per preparare il decotto.

Infine, si dovrà accuratamente compilare il registro di entrata e uscita in quanto la Cannabis è inserita come sostanza nella Tabella II sezione B delle sostanze stupefacenti. In particolare, al momento dell'arrivo della materia prima il farmacista dovrà numerare ciascuna confezione secondo quanto previsto dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) e intestare una specifica pagina per il carico di ciascuna sostanza acquistata (una per ogni "tipologia" di Cannabis). Una volta allestita la preparazione magistrale, il farmacista potrà, a

discrezione, aprire una pagina per ogni dosaggio di forma farmaceutica allestita (utilizzando come documento di carico il foglio di lavorazione e come documento di scarico la ricetta medica), oppure utilizzare la medesima pagina della materia prima per lo scarico (utilizzando sempre come documento di scarico la ricetta medica), a seconda delle indicazioni fornite dall'ULSS di residenza.

Il farmacista, in ottemperanza alle NBP, dovrà inoltre riportare sulla ricetta quanto segue:

- a. il numero progressivo della preparazione;
- b. la data di spedizione;
- c. la data limite di utilizzazione;
- d. gli eventuali eccipienti aggiunti per la corretta esecuzione della preparazione;
- e. il prezzo praticato;
- f. le avvertenze d'uso e le eventuali precauzioni.

Tutte le ricette dovranno essere inoltre inviate con cadenza mensile al Servizio Farmaceutico di pertinenza.

Infine, è compito del farmacista quello di istruire il paziente in merito al corretto utilizzo delle cartine confezionate. A questo scopo si ritiene possano essere utili le seguenti informazioni.

Come si deve preparare il decotto?

Se il decotto è la via di somministrazione indicata dal medico, il farmacista suggerirà al paziente di mettere in acqua fredda il contenuto della cartina in un quantitativo di acqua pari al contenuto di cannabis (1mg=1ml di acqua), quindi di accendere il fuoco e attendere l'ebollizione. Da questo momento il paziente dovrà lasciare a bollire per 15 minuti e si consiglierà al paziente di bere il decotto ancora caldo con anche il residuo di foglie presente sul fondo.

La richiesta di bere ancora caldo il decotto è giustificata dal fatto che i cannabinoidi, essendo molecole liposolubili e resinose, tenderebbero ad adsorbirsi sulle pareti della tazza, vanificando in parte l'assunzione del preparato. Il consiglio di ingerire anche le foglioline è volto a ricercare il massimo assorbimento dei principi attivi: infatti, per i motivi di cui sopra, gran parte del THC resterà all'interno della foglia e solo assumendo anche il residuo di foglie si potrà garantire la completa assunzione della posologia indicata.

Per rassicurare sui dubbi circa la "variabilità" dei risultati della decozione in ambiente domestico, uno studio³ ha vagliato tutte le possibili modifiche

al processo di decozione, verificando come variazioni anche importanti nel processo di decozione in realtà portano ad un risultato pressochè identico. Tuttavia, possiamo suggerire alcuni accorgimenti ad integrazione delle indicazioni ministeriali:

- **quantità di acqua da impiegare:** nel caso di cartine da 25 mg, utilizzare 25 ml di acqua non consentono una decozione per 15 minuti, pena l'evaporazione totale del mezzo acquoso. La migliore opzione, per quantità così piccole, è quella di aumentare il volume di acqua a 100 ml (in questo modo si aumenta contestualmente il "solvente" disponibile per la parziale solubilizzazione del THC e si evita l'essiccazione del solvente acquoso);
- **tempo di decozione:** il contenuto in THC aumenta in modo significativo passando da 10 a 20 minuti di decozione;
- **preparazione di dosi multiple:** nel caso in cui il paziente voglia preparare un quantitativo di decotto da assumere durante la giornata o durante la settimana si può suggerire l'aggiunta di latte (anche ad elevata digeribilità, 50/50 con acqua) per garantire la stabilità del decotto che, comunque, dovrà essere conservato alla temperatura di 4°C per non più di 5 giorni.

Come si assume la Cannabis per via inalatoria?

Un'altra modalità di utilizzo delle cartine o delle capsule è rappresentata dalla vaporizzazione. In questo caso la procedura dipende dal tipo di vaporizzatore utilizzato (varia a seconda del produttore e della tipologia), ma in linea generale, si possono suggerire le seguenti modalità:

- tritare finemente con un grinder ("macina erba", sminuzzature) il contenuto della cartina. Quindi, impostata la temperatura del vaporizzatore (210°C), si dovrà aggiungere la Cannabis nella camera di vaporizzazione;
- avviato il processo, si dovrà attendere che il vapore si sia formato (riempimento del palloncino o altro) e quindi si dovrà inalare il vapore formato.

Data l'ampia varietà di vaporizzatori in commercio, si suggerisce che il vaporizzatore utilizzato abbia come bruciatore una resistenza elettrica e che sia impostabile la temperatura (possibilmente a

210°C)². Questo consentirà un'eccellente trasformazione del THCA in THC (oltre il 95%) e una limitata perdita di principi attivi nelle parti del vaporizzatore o nel residuo di infiorescenze. Volcano Medic[®], Plenty Vaporizer[®], Arizer Solo[®] e DaVinci Vaporizer[®] riscaldano mediante resistenza

elettrica, Vap-or-Smoke[®] con butano (vedi tabella 1)

Tabella 1. Alcuni vaporizzatori in commercio

Vaporizzatore	Prezzo	Sito Produttore
Volcano Medic	498€	http://www.storz-bickel.com/
Plenty Vaporizer	299€	http://www.storz-bickel.com/
Arizer Solo	224€	https://arizer.com/
Da Vinci Vaporizer	220€	http://www.davincivaporizer.com/
Vap-or-smoke *	100€	http://upinsmoke.org.uk/Elemental-Technologies

*questo vaporizzatore estrae minor quantità di principio attivo e ha un maggior residuo di THC e CBD nel device (2)

La biodisponibilità delle diverse formulazioni

La via inalatoria, grazie alla grande irrorazione dell'epitelio polmonare, consente un rapido e completo assorbimento dei principi attivi. In questo modo viene evitato l'effetto di primo passaggio e questo garantisce una biodisponibilità 10 volte superiore rispetto alla somministrazione orale.

Per quanto riguarda l'insorgenza e la durata d'azione, la via inalatoria presenta un picco di attività già dopo solo 2 minuti dall'assunzione con una persistenza di attività di circa 4 ore. Viceversa, la via orale presenta un picco di attività dopo circa 60-90 minuti, ma l'effetto viene percepito per oltre 11 ore (vedi tabella 2).

Tabella 2: Via orale e via inalatoria a confronto

	Vaporizzatore	Via orale	Sativex [®]
Pico plasmatici THC	1-2 minuti	30-90 minuti	60-90 minuti
Durata effetto THC	2-3 ore	4-12 ore	2-12 ore
THC introdotto	13 mg	20 mg	10,8 mg (4 puff) 21,6 mg (8 puff)
AUC mcg/ml THC (Biodisponibilità)	77	7,7	12,5 mcg/ml 23 mcg/ml

Riferimenti Bibliografici

1. Decreto Ministeriale 9 novembre 2015
2. Hazekamp, Bastola "Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of cannabinoid composition of cannabis tea", J Ethnopharmacol 2007; 113(1):85-90
3. Lanz, Mattsson "Medicinal Cannabis: In vitro validation of vaporizers for the smoke-free inhalation of Cannabis", PLOS ONE, 2016 11(1):e0147286. doi: 10.1371/journal.pone.0147286
4. Grotenhermen F, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids", Clin Pharmacokinet. 2003;42(4):327-60.
5. Stott CG, White L, Wright S, Wilbraham D, GuyGW, "A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray.", Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(5):1135-47

L Bozzini¹

1. Farmacista Verona

SMETTERE DI FUMARE: VARENICLINA (Champix®) NON MEGLIO DEI SOSTITUTI DELLA NICOTINA.

Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs Varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial.

JAMA. 2016 Jan 26;315(4):371-9. doi: 10.1001/JAMA. 2015.19284 (Reperibile gratuitamente in <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2484340>)

In base a un nuovo studio, indipendente perché finanziato da U.S. National Heart, Lung, and Blood Institute e pubblicato su *JAMA* alla fine di gennaio 2016, le compresse di varenicline (*Champix*®) non sono risultate più efficaci dei cerotti o delle losanghe da succhiare a base di nicotina nella disassuefazione dal fumo.

Lo studio e i risultati.

L'indagine è stata condotta su più di 1.000 fumatori intenzionati a smettere di fumare, reclutati nelle comunità di Madison e Milwaukee (Wisconsin), randomizzati in tre gruppi e per 12 settimane trattati in aperto con:

- cerotto alla nicotina: 241 soggetti;
- varenicline: 424 soggetti;
- cerotto + losanga a base di nicotina: 421 soggetti.

A ciascun paziente sono stati offerti sei interventi di consulenza e di sostegno nel percorso di disassuefazione. Su 1096 partecipanti allo studio (48% maschi, età media 48 anni, fumatori da circa 20 anni, media 17 sigarette al giorno), 917 (84%) hanno fornito i dati di follow-up a 12 mesi.

Dopo 26 settimane dall'inizio dello studio, a ciascun partecipante è stato chiesto se avesse fumato nei sette giorni precedenti. Per verificare la veridicità delle affermazioni, è stato condotto un test sulle concentrazioni di monossido di carbonio nel respiro, che dovevano essere particolarmente basse per confermare l'astensione. Di seguito sono riportati i risultati dell'indagine.

A 26 settimane sono stati valutati non fumatori:

- 55 soggetti su 241 trattati con cerotti alla nicotina (22,8%);
- 100 soggetti su 424 trattati con varenicline (23,5%);

- 113 soggetti su 421 sottoposti alla combinazione di cerotto e losanghe alla nicotina (26,8%).

In base ai dati emersi, le differenze tra i gruppi appaiono troppo piccole per essere statisticamente significative.

Dopo un anno, i cerotti alla nicotina sono stati ripresi dal 21% dei trattati, la varenicline dal 19%, la combinazione del cerotto e losanghe a base di nicotina dal 20%. Appare pertanto evidente che, indipendentemente dal trattamento utilizzato, un fumatore su cinque è riuscito a smettere di fumare.

Eventi avversi

Sono riportati in Tabella.

Numero e percentuale di pazienti

Eventi avversi	Cerotti nicotina N. 241	Varenicline N. 424	Cerotto/ losanghe nicotina N. 421
Nausea	20 (8,3%)	121 (28,5%)	62 (14,7%)
Vomito	6 (2,5%)	22 (5,2%)	13 (3,1%)
Stipsi	5 (2,1%)	29 (6,8%)	13 (3,1%)
Insonnia	35 (14,5%)	94 (22,2%)	45 (10,7%)
Sogni anomali/ vividi	40 (16,6%)	98 (23,1%)	55 (13,1%)
Sonnolenza	10 (4,2%)	68 (16,0%)	26 (6,2%)
Vertigini	18 (7,5%)	27 (6,4%)	20 (4,8%)
Cefalea	15 (6,2%)	29 (6,8%)	28 (6,7%)
Orticaria/ prurito	53 (22%)	7 (1,7%)	74 (17,6%)
Rash	27 (11,2%)	9 (2,1%)	48 (11,4%)

Da segnalare che, siccome dati di sorveglianza post-marketing hanno messo in luce sintomi neuropsichiatrici, anche gravi, associati all'uso della vareniclina (anomalie del comportamento, agitazione, umore depresso, idee e tentativi di suicidio), persone con storie di questi sintomi sono state escluse dallo studio.

Conclusioni

I risultati dello studio sembrano indicare che il cerotto alla nicotina, ampiamente disponibile e di facile utilizzo, è in grado di produrre percentuali di disassuefazione dal fumo a lungo termine simili a quelle prodotte da vareniclina o combinazione di cerotto più losanga di nicotina.

Molti effetti collaterali sono risultati più frequenti con vareniclina rispetto agli altri due trattamenti a base di nicotina.

Secondo gli autori dell'indagine, *“mentre studi in precedenza condotti avevano suggerito una maggiore efficacia di vareniclina e della combinazione cerotto + losanga a base di nicotina rispetto al solo cerotto, ciò non è stato confermato dallo studio attuale. Oltre a ciò, vareniclina e combinazione non differivano tra loro nei loro effetti sull'astinenza alla 26^a o 52^a settimana. Anche se le cause di tali effetti nulli sono sconosciute, alcuni dati indicano l'esistenza di un livello relativamente basso di dipendenza dei fumatori partecipanti allo studio. Tuttavia, questa ipotesi è chiaramente post-hoc e speculativa”*.

Da segnalare infine che i vantaggi del trattamento con sostituti della nicotina rispetto alla vareniclina, oltre che da un minor numero di effetti indesiderati (anche gravi), sono rappresentati dalla più facile accessibilità (senza ricetta medica) e dal costo.

L'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA NON E' UTILE PER LE LESIONE ULCERATIVE DEL PIEDE DIABETICO

Fedoroko L et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016 Jan 6. pii: dc152001

Secondo un nuovo studio controllato randomizzato, su 103 pazienti diabetici con lesioni ulcerative agli arti inferiori non cicatrizzanti con le cure standard, quanti sono stati sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica hanno avuto le stesse probabilità di amputazione di pazienti che hanno ricevuto un trattamento simulato. Pubblicato on line il 6 gennaio 2016 in *Diabetes Care*, lo studio ha inoltre evidenziato che la terapia iperbarica aggiuntiva non migliora la guarigione delle lesioni rispetto ad un trattamento simulato.

Gli autori della ricerca tuttavia sottolineano che, siccome il campione di soggetti indagati era piuttosto limitato per uno studio epidemiologico e l'intervallo di confidenza non poteva essere che di ampie dimensioni, non è da escludere che una sottopopolazione non ancora identificata di pazienti diabetici con ulcere croniche al piede

possa trarre vantaggio da un'ossigenoterapia iperbarica. Ma, fino a quando non sarà confermata l'esistenza di tale sottopopolazione da futuri studi non è corretto raccomandare il ricorso ad una terapia iperbarica di ossigeno per ridurre le indicazioni di amputazione o per facilitare la guarigione delle ferite.

Dibattito sulla terapia di ossigeno iperbarico

Gli autori hanno presentato i risultati preliminari del loro studio presso *American Diabetes Association 2015* nel corso di un dibattito, in cui si sono pronunciati contro l'uso dell'ossigenoterapia iperbarica delle ulcere del piede diabetico, sottolineando le carenze di altri due studi randomizzati pubblicati su tale terapia per questa popolazione di pazienti (Abida et al. *Eur J Vasc Surg Endovasc* 2003; 205: 513-518 e Löndahl et al. *Diabetes Care* 2010; 33: 998-1003). In entrambi questi studi sono state

sorprendentemente riportate basse percentuali di guarigione nei gruppi di confronto sottoposti a trattamento simulato, apparso privo di benefici, il che potrebbe spiegare perché si sia evidenziato "un beneficio apparente" con l'ossigenoterapia iperbarica.

Per altro verso, i risultati dello studio attuale corroborano quelli di una revisione retrospettiva attuata da Margolis et al. su 793 pazienti trattati con una terapia iperbarica rispetto a 5.466 pazienti sottoposti alla cura standard (*Diabetes Care* 2013; 36: 1961-1966). Questi due studi mostrano ora che se si esegue una cura corretta delle ferite, non si ottiene assolutamente nessun beneficio con l'aggiunta di un'ossigenoterapia iperbarica.

L'ossigeno assunto con una normale respirazione guarisce le ulcere del piede?

Nel loro studio, gli autori hanno valutato i dati di 103 pazienti diabetici, visti presso il loro centro tra il 2009 e il 2012, che presentavano lesioni del piede di grado 2 - 4 Wagner (dove 0 = nessuna ulcera e 5 = ulcera che necessita di amputazione), persistenti da almeno un mese nonostante il trattamento. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, così da ricevere anche un'ossigenoterapia iperbarica (49 pazienti) o un trattamento simulato (54 pazienti), somministrati 5 giorni alla settimana per 6 settimane.

In ciascuna delle 30 sessioni, i pazienti del gruppo di studio in trattamento iperbarico respiravano ossigeno a 244 kPa di pressione per 90 minuti, quelli del gruppo simulazione lo respiravano a 125 kPa per lo stesso tempo. Tutti i pazienti erano sottoposti a visita medica settimanale per 12 settimane e ricevevano il controllo delle infezioni, sbrigliamento,

Lo studio è stato finanziato da una borsa di studio incondizionata da parte dell'Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Gli autori non hanno alcun rapporto finanziario rilevante.

La sintesi dello studio, curato da Marlene Busko, è stato pubblicato il 19 gennaio 2016 da Medscape in <http://www.medscape.com/viewarticle/857418>.

prescrizioni per dispositivo protesico di scarico (off loading), medicazioni avanzate per la cura.

L'età media dei pazienti era di 61 anni. Vi erano più uomini nel gruppo simulazione rispetto al gruppo ossigeno iperbarico (70% vs 63%); un numero minore di pazienti del gruppo di simulazione presentava diabete di tipo 1 (1 su 54 contro 6 su 49 del gruppo iperbarico) e diabete da un minor numero di anni (12 vs 19).

Alla fine dello studio di 12 settimane, 11 pazienti su 49 del gruppo ossigeno iperbarico sono stati ritenuti necessitanti di amputazione maggiore, sotto il ginocchio, rispetto a 13 su 54 del gruppo di simulazione (odds ratio 0,91; P = 0,846). Analogamente, 14 pazienti su 49 del gruppo ossigeno iperbarico presentavano soddisfatti i criteri per una amputazione minore, a livello del piede, rispetto a 13 pazienti su 54 del gruppo simulazione (odds ratio 1,26; P = 0,605).

Oltre a ciò, non si è notata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di dimensioni della ferita, valutazione della ferita (punteggio Bates-Jensen), o classificazione della ferita (punteggio Wagner). 10 pazienti (20%) del gruppo ossigeno iperbarico presentavano la guarigione delle ferite rispetto a 12 pazienti (22%) del gruppo di simulazione (score Wagner 0 - 1, odds ratio, 0,90; p = 0,823).

Secondo gli autori dello studio esistono buoni risultati (livello 1) secondo i quali l'ossigenoterapia iperbarica migliora la guarigione delle ferite in pazienti con lesioni da radioterapia per trattamento di neoplasie. Ma queste ferite sono molto diverse dalle ulcere agli arti inferiori dei pazienti con diabete e neuropatia, mentre attualmente non esistono dimostrazioni che il trattamento iperbarico nei pazienti diabetici sia efficace.

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.**OSTEONECROSI DELLA
MANDIBOLA/
MASCELLA****Altri antineoplastici****Aflibercept**

Zaltrap®/SANOFI SPA

Classe H OSP

La correlazione tra casi di osteonecrosi della mandibola/mascella e la somministrazione di aflibercept, indicato nel trattamento di seconda linea del carcinoma colo-rettale metastatico in associazione allo schema FOLFIRI, è stata evidenziata dalla Nota Informativa Importante dell'AIFA dello scorso marzo¹. L'insorgenza della grave reazione avversa, in molti casi, è stata rilevata in pazienti che ricevevano una terapia concomitante con bifosfonati per via endovenosa, classe terapeutica notoriamente correlata al grave evento avverso.

La ditta produttrice del farmaco ha comunicato che, a fronte di una stima di 22.700 pazienti trattati a livello mondiale fino ad agosto 2015, ha ricevuto otto segnalazioni post-marketing di osteonecrosi della mandibola/mascella¹. Tra gli otto casi, in tre è stato documentato l'uso concomitante di bifosfonati mentre negli altri casi anche la circostanza di una procedura dentale invasiva¹. L'Agenzia riporta anche i dati di una metanalisi di tre studi clinici di fase III nella quale la frequenza di osteonecrosi è stata lo 0,2% tra i trattati con l'aflibercept (n=1.333) rispetto a <0,1% tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo (n=1.329)¹. L'AIFA ritiene che, sulla base delle evidenze provenienti dalla letteratura e dalla revisione delle segnalazioni post-marketing, si possa affermare che esiste un potenziale effetto di classe degli agenti anti-angiogenetici che agiscono sul VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare), cui aflibercept appartiene¹.

Alla luce di quanto detto, gli aggiornamenti inseriti nel RCP del farmaco evidenziano che: a) la somministrazione di aflibercept può costituire un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di osteonecrosi della mandibola/mascella, in particolare quando somministrato in concomitanza con i bifosfonati per via endovenosa; b) le procedure odontoiatriche invasive in pazienti già trattati oppure che devono essere trattati con

bifosfonati per via endovenosa devono essere evitate; c) prima di intraprendere la terapia con aflibercept è opportuno effettuare una visita odontoiatrica ed eventuali procedure odontoiatriche preventive¹.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Marzo 2016. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 31/03/2016).

EFFETTI SUL SISTEMA IMMUNITARIO**Immunosoppressori****Fingolimod**

Gilenya®/NOVARTIS FARMA

Classe A PHT

L'AIFA, con Nota Informativa Importante del gennaio scorso, ha evidenziato nuove informazioni sugli effetti immunosoppressivi del fingolimod¹. Sulla base di segnalazioni derivanti da studi clinici e dal post-marketing è stato rilevato il rischio di sviluppare carcinoma basocellulare durante il trattamento con il fingolimod. Viene quindi raccomandato di sorvegliare la comparsa di lesioni cutanee e di eseguire un controllo dermatologico all'inizio della terapia, dopo almeno un anno e, successivamente, almeno annualmente. In presenza di tumori maligni diagnosticati, incluso il carcinoma basocellulare, il trattamento con fingolimod è controindicato.

In riferimento al rischio di contrarre infezioni che interessano il SNC, sia virali (es. virus herpes simplex o varicella zoster), sia fungine (es. meningite criptococcica) o batteriche (es. micobatterio atipico), è stato raccomandato di: 1) posticipare l'inizio della terapia con fingolimod in presenza di severe infezioni, fino alla guarigione dell'infezione; 2) prendere in considerazione l'interruzione della terapia e valutarne il rapporto beneficio/rischio prima della sua ri-somministrazione nel caso di sviluppo di un'infezione grave; 3) interrompere il trattamento con il fingolimod almeno per due mesi, periodo durante il quale si deve persistere con il controllo delle infezioni.

Per quanto riguarda il noto rischio di sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), infezione opportunistica potenzialmente fatale causata dal virus JVC, entro 3 mesi dall'inizio previsto della terapia con fingolimod, va effettuata una RM da utilizzare come riferimento rispetto alle successive RM di routine.

Durante il trattamento con il fingolimod sono stati segnalati dei **casì di linfoma**, tuttavia non viene specificata nessuna informazione aggiuntiva. Infine, viene raccomandato di effettuare un emocromo completo nei 6 mesi precedenti l'inizio della terapia con il farmaco o nei 6 mesi successivi all'interruzione della terapia precedente al fingolimod. L'emocromo, in seguito, deve essere effettuato con periodicità, ogni tre mesi dopo l'inizio del trattamento con il fingolimod e poi annualmente, e in caso di insorgenza di infezione¹

1. AIFA, Nota Informativa Importante 7 Gennaio 2016. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 11/04/2016).

CHETOACIDOSI E GRAVI INFEZIONI URINARIE

Ipoglicemizzanti

Canaglifozin, Canaglifozin/metformina

Invokana®/JANSSEN CILAG

Vokanamet®/JANSSEN CILAG

Dapaglifozin, Dapaglifozin/metformina

Forxiga®/ASTRA ZENECA

Xigduo®/ASTRA ZENECA

Empaglifozin

Jardiance®/BOEHRINGER INGELHEIM

Classe A PHT

Il 26 febbraio scorso l'Agenzia regolatoria europea ha pubblicato i risultati della revisione, iniziata a giugno dell'anno scorso su richiesta della Commissione Europea (*InfoFarma n. 3-4/2015, pag. 30*), sul rischio di chetoacidosi diabetica osservato durante il trattamento con la classe terapeutica degli ipoglicemizzanti orali che inibiscono il trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2)^{1,2}. **La revisione europea ha confermato il rapporto beneficio/rischio positivo della classe terapeutica, ha definito rara la frequenza di chetoacidosi diabetica**, la cui presentazione atipica (moderato incremento della glicemia) in alcuni dei casi può ritardarne la diagnosi^{1,2}.

Le azioni regolatorie intraprese hanno comportato l'aggiornamento delle raccomandazioni contenute negli RCP delle specialità medicinali coinvolte. In particolare, è stato raccomandato di tenere in considerazione, prima dell'inizio della terapia, i fattori di rischio predisponenti alla reazione avversa: bassa produzione di insulina da parte delle

cellule pancreatiche (per es. in pazienti con diabete di tipo 2 con livelli bassi di C-peptide), condizioni che predispongono ad una limitata assunzione di cibo o a severa disidratazione, repentina riduzione della dose di insulina, incremento del fabbisogno di insulina dovuto a malattia acuta, intervento chirurgico o abuso di alcol^{1,2}. L'EMA, inoltre, ha raccomandato la sospensione temporanea della terapia con gli inibitori del SGLT2 in caso di chirurgia maggiore o di ospedalizzazione per gravi patologie^{1,2}.

Al contrario della FDA che nel suo ultimo aggiornamento del dicembre 2015 (*InfoFarma n. 6/2015, pag. 23-24*) aveva pubblicato il numero di segnalazioni di chetoacidosi ed anche di urosepsi correlabili alla classe degli inibitori del SGLT2, l'Agenzia regolatoria europea non ha pubblicato alcun dato in merito.

L'ultimo rapporto pubblicato dall'**Institute for Safe Medication Practices (ISMP)** statunitense ha **evidenziato un incremento del numero di casi di chetoacidosi diabetica** rispetto a quelli riportati in precedenza dalla FDA: nel periodo settembre 2014-giugno 2015 risultano 168 segnalazioni per canaglifozin, 80 per dapaglifozin e 12 per empaglifozin (l'ultimo tra i tre principi attivi ad essere stato autorizzato in USA)³.

1. EMA, 26 February 2016. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. www.ema.europa.eu (accesso del 23/03/2016).

2. AIFA, Nota Informativa Importante 14/03/2016. Raccomandazioni aggiornate sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 23/03/2016).

3. ISMP, January 13, 2016 – Data from 2015 Quarter 1-2. www.ismp.org (accesso del 23/03/2016).

INSUFFICIENZA CARDIACA

Ipoglicemizzanti

Alogliptin, Alogliptin/metformina

Vipidia®/TAKEDA

Vipdomet®/TAKEDA

Alogliptin/pioglitazone

Incresync®/TAKEDA

Saxagliptin, Saxagliptin/metformina

Onglyza®/ASTRA ZENECA

Komboglyze®/ASTRA ZENECA

Classe A PHT

Circa due anni fa, la FDA aveva intrapreso una revisione sul rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca correlabile agli ipoglicemizzanti che agiscono sul sistema delle incretine (*cf. InfoFarma n. 2/2014, pag. 24*).

Le conclusioni della revisione, di recente pubblicazione, **hanno confermato che esiste un potenziale incremento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca tra i trattati con saxagliptin o con alogliptin, soprattutto per i soggetti con preesistenti patologie cardiache, come l'insufficienza, o con nefropatie¹**. Queste evidenze, che derivano dai risultati di due ampi studi clinici versus placebo, sono già state inserite dalla FDA negli RCP dei medicinali contenenti i due principi attivi, da soli o in associazione precostituita con altri ipoglicemizzanti¹.

Il primo studio, il SAVOR, RCT in doppio cieco condotto su 16.492 pazienti con anamnesi di patologie cardiovascolari o ad alto rischio cardiovascolare, ha confrontato per 2 anni (durata mediana) il saxagliptin rispetto al placebo. I risultati hanno evidenziato che un maggior numero di pazienti del braccio trattato con l'ipoglicemizzante è stato ospedalizzato per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (3,5% vs 2,8%; HR stimato 1,27; IC 95% 1,07-1,51). I fattori di rischio che sono stati identificati nei soggetti ospedalizzati erano l'insufficienza cardiaca o il danno renale¹.

Il secondo studio, l'EXAMINE, RCT in doppio cieco, ha arruolato 5.380 pazienti che avevano già subito un evento coronarico acuto (es. infarto del miocardio o angina instabile che aveva richiesto l'ospedalizzazione) e che sono stati trattati con alogliptin o placebo per 1,5 anni in media. Anche in questo studio, una percentuale maggiore di trattati con il farmaco è stata ospedalizzata almeno una volta per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (3,9% vs 3,3%)¹.

1. FDA Drug Safety Communication, April 5, 2016. FDA adds warning about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. www.fda.gov (accesso del 12/04/2016).

RITIRO IMMEDIATO: RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO SFAVOREVOLE

Preparati per il cavo faringeo

Fusafungina

Locabiotol®/STRODER

Classe C

Il 1 aprile scorso, l'AIFA ha disposto il ritiro immediato della fusafungina, commercializzata in Italia unicamente come formulazione in spray nasale e orale, indicata nel trattamento locale antibatterico e antinfiammatorio delle patologie delle vie respiratorie superiori¹. L'azione regolatoria fa seguito alla valutazione non favorevole del rapporto beneficio/rischio del medicinale da parte dell'EMA ed in particolare alla **rilevazione del rischio di gravi, anche se rare, reazioni allergiche incluso il broncospasmo, di deboli evidenze sull'efficacia del farmaco e del potenziale rischio di promuovere resistenza agli antibiotici^{1,2}**.

1. AIFA, Comunicato del 01/04/2016. AIFA dispone ritiro medicinale Locabiotol in seguito a valutazione Comitato UE. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 04/04/2016).

2. EMA, Press release 01 April 2016. CMDh endorses revocation of authorisations for fusafungine sprays used to treat airway infections. www.ema.europa.eu (accesso del 04/04/2016).

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO G.U. e Normativa regionale dal 16.02.2016 al 15.04.2016

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Aggiornamento tabelle sostanze stupefacenti e psicotrope

- A partire dal 05.03.2016 **nella Tabella I** del DPR 309/90, e successive modificazioni, **sono inserite** le seguenti sostanze: 25B-NBOMe (2C-B-NBOMe); 25CNBOMe (2C-C-NBOMe); Metilone (beta-cheto-MDMA).

- A partire dalla stessa data sono **escluse dalle tabelle dei medicinali** le seguenti sostanze: Destropropossifene, Fenproporex, Mefenorex, Meprobamato, Tetracepam dalla **sezione B**; Destropropossifene dalla **sezione C** e Meprobamato, Destropropossifene e Tetracepam dalla **sezione E**.

- A partire dal 17.03.2016 **nella Tabella I** del DPR 309/90, e successive modificazioni, **sono inserite** le seguenti sostanze: HMMA, HHMA, HMA.

- *Decreto del 04.02.2016 in G.U. n. 41 del 19.02.2016*

- *Decreto del 10.02.2016 in G.U. n. 51 del 02.03.2016*

Modifica della Nota AIFA 65

Risulta modificata la Nota AIFA 65 per la prescrizione e dispensazione a carico del SSN dei farmaci impiegati per il trattamento della Sclerosi Multipla.

La modifica prevede:

- **l'aggiornamento della definizione dei criteri di diagnosi della sclerosi multipla:** sulla base dell'ultima revisione dei criteri diagnostici di McDonald del 2010, pazienti con un attacco, evidenza clinica obiettiva di una lesione (sindrome clinicamente isolata) ed evidenza clinica o di RMN di disseminazione spaziale e temporale soddisfano i criteri per la diagnosi di sclerosi multipla. Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo i criteri di McDonald del 2010, viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN, anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di sclerosi multipla.

- **l'inserimento dei nuovi principi attivi Teriflunomide, Dimetilfumarato, Peginterferone beta-1;**
- **l'esclusione del principio attivo Fingolimod** la cui prescrizione e' monitorata da AIFA mediante specifico registro di monitoraggio.
- *Determina del 26.02.2016 in G.U. n. 65 del 18.03.2016*

Attività di rimborso alle Regioni in attuazione del meccanismo prezzo/volume per i medicinali Sovaldi e Harvoni

Ai fini dell'applicazione del **meccanismo prezzo/volume** per le specialità medicinali **Sovaldi e Harvoni**, l'azienda farmaceutica dovrà provvedere all'emissione di **note di credito alle strutture sanitarie autorizzate** fino a concorrenza degli importi dovuti alle Regioni riportati in allegato alla Determina AIFA del 24.03.2016. Le note di credito dovranno essere intestate esclusivamente alle strutture sanitarie ospedaliere acquirenti **a compensazione di fatture emesse dall'azienda farmaceutica e non ancora saldate**, per le quali siano già scaduti i termini di pagamento pattuiti, per importi non superiori a quelli delle medesime fatture, **entro i 30 giorni successivi alla pubblicazione in G.U. della Determina AIFA del 24.03.2016.** Le note di credito non vincolano in alcun modo l'azienda sanitaria rispetto ad acquisti futuri nei confronti dell'azienda farmaceutica e dovranno essere comunicate sia ad AIFA che alle regioni entro le scadenze stabilite.

- *Determina AIFA del 24.03.2016 in G.U. n. 72 del 26.03.2016*

Sperimentazioni cliniche di Fase I: autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie

L'AIFA, con Determina n. 809/2015 ha stabilito i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di Fase I. Le **modalità per l'autocertificazione dei requisiti minimi** sono state definite successivamente con Determina n. 451/2016. L'autocertificazione deve essere redatta conformemente all'**allegato 1** alla Determina

n. 451/2016.

Per le strutture private le certificazioni devono essere rilasciate da parte della ASL.

La **trasmissione** della certificazione deve essere effettuata **per via telematica all'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali dell'AIFA** almeno **90 giorni** prima dell'avvio dell'attività. Le sperimentazioni in corso o la cui domanda è stata presentata in forma valida al Comitato Etico competente e all'AIFA prima dell'entrata in vigore della Determina possono essere concluse o avviate anche in assenza dei requisiti.

- *Determina del 19.06.2015 in G.U. n. 158 del 10.07.2015*

- *Determina del 29.03.2016 in G.U. n. 78 del 04.04.2016*

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

- **Sono stati individuati** i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco **Ibrutinib (Imbruvica®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma Mantellare (MCL) recidivato o refrattario e indicato per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfocitica Cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione del 17p o la mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata. Risultano autorizzate le **UU.OO. di Ematologia delle**

Strutture Sanitarie della Regione Veneto;

- **Sono stati aggiornati** i Centri Regionali autorizzati alla **prescrizione di farmaci biologici** nelle aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologia; **è stato inoltre aggiornato** il relativo **documento di indirizzo regionale**;

- **E' stato integrato** l'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale **Avastin®** per l'indicazione terapeutica "trattamento della degenerazione maculare correlata all'età" mediante l'inserimento dell'**U.O. di Oculistica della Casa di Cura polispecialistica "dott. Pederzoli" (VR)**;

- **E' stato aggiornato** l'elenco dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco **Radium 223 Dicloruro (Xofigo®)** indicato nel trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. Oltre alle U.O.C. di Oncologia e alle U.O. di Medicina Nucleare, sono state incluse anche le **U.O.C. di Radioterapia** di ULSS 1, 6, 8, 9, 12, 18, AOUI di Verona, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di

Negrar, IRCCS IOV;

- **E' stato integrato** l'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale **Omalizumab (Xolair®)** indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea mediante l'inserimento, includendovi oltre alle UOC di Dermatologia e Pediatria e agli specialisti allergologi, anche le U.O.S.D. di Dermatologia delle ULSS 1 e 18.

- *Decreto n. 3 del 12.01.2016*

- *Decreto n. 329 del 22.12.2015*

- *Decreto n. 12 del 16.02.2016*

- *Decreto n. 17 del 04.03.2016*

- *Decreto n. 18 del 04.03.2016*

Aggiornamento elenco farmaci infusionali DDF3 - ambulatoriale

In seguito dell'immissione in commercio di nuovi farmaci ad alto costo, è stata aggiornata la lista dei farmaci oggetto di rilevazione attraverso il canale di erogazione A (A=somministrazione interna in regime ambulatoriale).

- *Circolare regionale prot. n. 528454 del 10.12.2014*

- *Circolare regionale prot. n. 183078 del 30.04.2015*

- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 53472 del 11.02.2016*

Erogazione di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete

Il Decreto del DG dell'Area Sanità e Sociale n. 21/2016 introduce nuovi indirizzi per la **prescrizione e dispensazione a carico del SSR di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione** a favore di soggetti affetti da diabete mellito.

Il Decreto meglio specifica le tipologie di pazienti diabetici e **ridefinisce** a livello regionale il **numero massimo di strisce reattive** per la misurazione della glicemia capillare **e di lancette pungidito** erogabili a carico del SSR per tipologia di paziente diabetico e, per l'effetto, si modificano gli allegati A e B alla DGR n. 2696/2014.

Paziente affetto da diabete mellito insulino-trattato***Strisce reattive***

- massimo 400 strisce/anno per i diabetici in trattamento con insulina 1 iniezione/die (basale o altro tipo);
- massimo 800 strisce/anno per i diabetici in trattamento con insulina 2 iniezioni/die (basal-plus, premiscelata, ecc);
- massimo 1200 strisce/anno per i diabetici in trattamento con insulina 3 iniezioni/die;
- 1800 strisce/anno per i diabetici in trattamento con insulina basal-bolus (4 o più iniezioni/die);
- massimo 3000 strisce/anno per i diabetici in terapia con microinfusore;
- massimo 3000 strisce/anno per i diabetici tipo 1 in età evolutiva (<18anni);
- massimo 1800 strisce nel corso della gravidanza per le pazienti con diabete gestazionale insulino-trattato;

Lancette pungidito

- massimo 400 lancette/anno, ferma restando la possibilità del medico di prescrivere quantitativi superiori a fronte di specifiche esigenze, dandone opportuna motivazione alle Aziende ULSS di appartenenza dell'assistito (relazione con allegato Programma di cura).

Paziente affetto da diabete mellito non insulino-trattato***Strisce reattive***

- massimo 25 strisce/anno per i diabetici in trattamento solo dieta (anche se di norma non necessarie);
- massimo 50 strisce/anno per i diabetici in trattamento con uno o più antidiabetici orali che non inducono generalmente ipoglicemia (metformina, acarbosio, pioglitazone, inibitori DPP-4, agonisti recettore GLP-1, inibitori SGLT-2);
- massimo 200 strisce/anno per i diabetici in trattamento con antidiabetici orali che possono indurre ipoglicemia (sulfoniluree e glinidi in monoterapia o in associazione con altri antidiabetici orali);

Lancette pungidito

- massimo prescrivibile in egual misura a quello delle strisce reattive, ferma restando la possibilità del medico di prescrivere quantitativi superiori a fronte di specifiche esigenze, dandone opportuna motivazione alle Aziende ULSS di appartenenza dell'assistito (relazione con allegato Programma di cura).
-
- Decreto del DG dell'Area Sanità e Sociale n. 21 del 14.03.2016 in Bur n. 33 del 08.04.2016

DULAGLUTIDE

CODICE ATC: A10BX14, altri ipoglicemizzanti esclusi le insuline

TRULICITY® Eli Lilly Italia Spa

Trulicity 4 penne 0,75 mg 0,5 ml € 153,48 (PVP);

Trulicity 4 penne 1,5 mg € 153,48 (PVP);

Classificazione: CLASSE A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'endocrinologo, internista o geriatra)

PHT, con diagnosi e piano terapeutico della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea: 21/11/2014 (procedura centralizzata) **Data AIC** 28/01/2016

Indicazione: Dulaglutide è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in: Monoterapia: Quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.

Terapia di associazione: In combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico¹⁻².

Posologia e modalità di somministrazione:

Monoterapia: La dose raccomandata è di 0,75 mg una volta alla settimana.

Terapia di associazione: La dose raccomandata è di 1,5 mg una volta alla settimana.

Per popolazioni potenzialmente vulnerabili, come pazienti di età ≥ 75 anni, può essere presa in considerazione una dose iniziale di 0,75 mg una volta alla settimana.

Quando Trulicity® viene aggiunto a una terapia preesistente con metformina e/o pioglitazone, la dose di metformina e/o pioglitazone può essere mantenuta senza variazioni. Quando esso viene aggiunto alla terapia in corso con una sulfanilurea o con un'insulina prandiale, è opportuno valutare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Trulicity® deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti¹⁻².

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Dulaglutide è un agonista GLP-1 con il vantaggio della somministrazione settimanale, efficace nella riduzione dell'emoglobina glicata, sia in monoterapia che in associazione ad altri antidiabetici inclusa l'insulina. Nonostante gli studi clinici siano a lungo termine, alcuni aspetti sulla sicurezza a livello pancreatico e cardiovascolare destano qualche preoccupazione.

PUNTI CHIAVE

- Dulaglutide è il quarto agonista GLP-1 disponibile sul mercato italiano per il trattamento del diabete di tipo 2.
- L'efficacia dei due dosaggi di dulaglutide (0,75 mg e 1,5 mg) è stata valutata in 5 RCT a lungo termine (52-104 settimane) controllati vs placebo e con comparatore attivo (sitagliptin; metformina; exenatide; insulina glargine) sia in monoterapia, sia in combinazione con ipoglicemizzanti orali o insulina prandiale. L'obiettivo primario era la riduzione dell'emoglobina glicata alla 26^a o alla 52^a settimana rispetto al basale.
- Gli studi di efficacia hanno valutato come endpoint secondari altri parametri importanti per il diabete (come la riduzione della glicemia e del peso), ma non hanno valutato gli effetti che il farmaco può avere a livello micro e macrovascolare nelle complicanze del diabete.
- Nei 5 RCT sono stati inclusi più di 4.500 soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento farmacologico o meno. Sono stati arruolati pochi pazienti anziani con età ≥ 75 anni (solo 1,8%). Sono stati esclusi pazienti con malattia epatica, malattia renale grave ed insufficienza cardiaca avanzata².

- **Monoterapia:** alla 26^a settimana dall'inizio del trattamento, dulaglutide in monoterapia è risultata superiore alla metformina nella riduzione dell'emoglobina glicata in tutti e due i dosaggi, anche se la differenza dell'abbassamento è stato marginale (-0,22% del dosaggio da 1,5 mg e -0,15% da 0,75 mg).
- **In associazione a terapia basale:** il dosaggio superiore di dulaglutide (1,5 mg) è risultato superiore a tutti gli altri comparatori (sitagliptin; metformina; exenatide; insulina glargine) mentre dulaglutide 0,75 mg è risultata superiore a 3 comparatori (sitagliptin; metformina; exenatide) e non inferiore a insulina glargine².
- **Il profilo di sicurezza è molto simile a quello degli altri agonisti GLP-1.** Gli eventi avversi più frequenti rispetto ai comparatori sono a livello gastro-intestinale: nausea (dulaglutide 17,1% vs 9,9% comparators), diarrea (12,5 % vs 8,0%), vomito (9,2% vs 4,4%), riduzione dell'appetito (6,4% vs 2,2%), dispepsia (5,5% vs 3,4%)².
- **Come con altri antidiabetici incretinomimetici, anche con dulaglutide si sono verificati dei casi di aumento di enzimi pancreatici ma con una frequenza maggiore (1,5% vs 0,7% degli altri comparatori).** Inoltre si è visto che dulaglutide induceva degli effetti sul cuore: aumenti dei battiti cardiaci da 2 a 4 in più al minuto, aumento dell'intervallo PR da 2ms a 3ms, e blocco AV di primo grado (dulaglutide 1,7%-2,3% vs 0,9% placebo)².

COSTO MENSILE

	costo mensile dose min	costo mensile dose max
GLP-1 agonisti		
Exenatide somm. giornaliera (5 µg-10 µg)	127,35	127,35
Exenatide somm settimanale (2 mg)	148,48	148,48
Liraglutide (1,2 mg-1,8mg)	138,76	208,14
Lixisenatide (20 µg)	112,22	112,22
Dulaglutide (0,75 mg-1,5mg)	153,48	153,48

VISTO DAGLI ALTRI:**Scottish Medicines Consortium** (Scozia)

Dulaglutide è approvato in Scozia solo nel trattamento del diabete di tipo 2 come parte di una **triplice terapia** in pazienti che non sono controllati in modo adeguato con due antidiabetici orali³.

Arznei-Telegramm (Germania)

Si riscontra mancanza di dati inerenti gli effetti che dulaglutide può avere sulle conseguenze associate alla sindrome diabetica a livello macro e microvascolare. Inoltre, i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine non sono del tutto verificabili perché si osserveranno con il tempo durante l'utilizzo del farmaco⁴.

Pharma-kritik (Svizzera)

Sebbene dulaglutide risulti apparentemente una valida alternativa ad altri antidiabetici, vista la sua capacità di diminuire i livelli di emoglobina glicata e la dose non elevata per ottenerne l'effetto, mancano ancora dati inerenti la morbilità e la mortalità che saranno disponibili nell'arco di non meno di 5 anni e non sono ancora del tutto chiari i rischi a livello pancreatico e tiroideo⁵.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Scheda Tecnica, AIFA (14-03-2016).
2. EPAR- Public assessment report (14-03-2016)
3. Scottish Medicines Consortium Advice, 11-01-2016
4. Arznei-Telegramm 2015, 46, 27-28.
5. Pharmakritik 2016; februar

INSULINA GLARGINE BIOSIMILARE (ABASAGLAR®)

CODICE ATC: A10AE04, Insuline ed analoghi

ABASAGLAR® Eli Lilly Italia Spa

Abasaglar sc 5 cart 100 UI/ml 3 ml € 60,69 (PVP);

Abasaglar sc 5 kwikpen 100 UI/ml 3 ml € 60,69 (PVP);

Classificazione: CLASSE A; **Tipo di ricetta:** RR, continuità terapeutica H-T

Data dell'autorizzazione europea: 09/09/2014 (procedura centralizzata) **Data AIC** 28/01/2016

Indicazione:

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età¹

Posologia e modalità di somministrazione:

L'insulina glargine deve essere somministrata una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico (dose e tempi della somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, può anche essere somministrata insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale. Viene somministrata per via sottocutanea¹⁻².

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Abasaglar® è il primo biosimilare di una insulina, l'insulina glargine, che non richiedendo piano terapeutico, può essere prescritto dal medico di medicina generale. Il suo utilizzo andrebbe di preferenza consigliato nei pazienti adulti non precedentemente trattati con insulina glargina oppure in quelli che richiedono un cambio di terapia, consentendo un risparmio per il sistema sanitario nazionale. L'uso in bambini di età superiore ai 2 anni è autorizzato tuttavia gli studi effettuati non hanno incluso popolazione pediatrica.

PUNTI CHIAVE

- **Abasaglar®** è la prima insulina biosimilare approvata in Europa. Presenta le stesse indicazioni dell'originatore **Lantus®**, un'insulina glargine a lunga durata d'azione approvata per il trattamento del diabete di tipo 1 e del diabete di tipo 2. Ha inoltre, la stessa forma farmaceutica e concentrazione del farmaco originatore.
- La biosimilarità tra **Abasaglar®** e **Lantus®** è stata valutata mediante i test di comparabilità fisico-chimica e biologica e mediante studi pre-clinici di farmacodinamica, farmacocinetica e tossicologia.
- La comparabilità clinica è stata valutata in 5 studi di fase I e due RCT di fase III di non-inferiorità in cui l'efficacia e la sicurezza del biosimilare sono state valutate in confronto all'insulina originatore, **Lantus®** (limite di non-inferiorità dello 0.3%): uno studio in pazienti adulti con diabete di tipo 1, **ELEMENT 1**, in aperto, di 24 settimane con un'estensione di 28 settimane³. Il secondo studio in pazienti adulti con diabete di tipo 2, **ELEMENT 2**, era in doppio cieco per la durata di 24 settimane⁴. L'obiettivo primario di entrambi era la riduzione dell'emoglobina glicata alla 24a settimana rispetto al basale.
- **Abasaglar®** è risultato non-inferiore all'insulina **Lantus®** in entrambi gli studi. La riduzione dell'emoglobina glicata alla 24a settimana è stata simile, con una differenza (non significativa) a favore dell'originatore di 0.108% (CI 95%, da -0.002 a 0.219) nello studio **ELEMENT 1** e di 0.052% (CI 95%, da -0.070 a 0.175) nello studio **ELEMENT 2**.
- L'incidenza e la tipologia degli eventi avversi (comprese le ipoglicemie e le reazioni allergiche) nel gruppo trattato con il biosimilare sono risultate molto simili a quelle riscontrate nel gruppo che prendeva l'originatore. Anche gli eventi avversi gravi si sono verificati con frequenza comparabile nei due bracci: in particolare, nell'8% e nel 4% dei pazienti trattati con biosimilare e nel 9% e nel 5% con originatore, rispettivamente nello studio **ELEMENT 1** e **ELEMENT 2**.

- Per quanto riguarda l'immunogenicità, la percentuale di pazienti con anticorpi anti-insulina nelle 24 settimane è stata del 29.8% con Abasaglar® vs 33.7% con Lantus® nello studio ELEMENT 1 e del 15.3% vs 11.0% nello studio ELEMENT 2. Nei pazienti con diabete di tipo 2, naive all'insulina glargine, non sono state riscontrate differenze significative nello sviluppo degli anticorpi tra i due prodotti, mentre, tra quelli previamente trattati con Lantus, la percentuale di pazienti ai quali sono stati riscontrati anticorpi anti-insulina è stata maggiore tra quelli trattati con il biosimilare. Tuttavia, in questa popolazione c'era già al basale una quota di pazienti con maggior sviluppo di anticorpi.
- Nonostante Abasaglar® sia approvato nel trattamento del diabete a partire dai 2 anni di età, la popolazione pediatrica non è stata inclusa negli studi clinici.

COSTO MENSILE

Il costo di una confezione di Lantus® da 5 penne o da 5 cartucce è pari a 75.86 €, mentre la confezione di Abasaglar® da 5 penne o da 5 cartucce costa 60.69 €, con un risparmio di circa il 20% rispetto all'originator.

VISTO DAGLI ALTRI:

NICE (UK)

È il primo biosimilare dell'insulina glargine a essere immesso sul mercato inglese. Non sono emerse differenze clinicamente significative con il farmaco originatore in termini di qualità, efficacia e sicurezza⁵.

Arznei-Telegramm (Germania)

È stata dimostrata la biosimilarità con l'insulina Lantus®, ma riteniamo che non vi siano dati sufficienti per preferire l'utilizzo dell'insulina glargine all'insulina basale umana o standard⁶.

Butlletí d'informació terapèutica (Spagna)

Abasaglar® è il primo biosimilare prescrivibile nell'ambito della primary care. Vista la limitata esperienza d'uso, sembra ragionevole iniziare a utilizzarla nei pazienti naive o in quelli che richiedono un cambiamento di terapia⁷.

Riferimenti Bibliografici

1. Scheda Tecnica, AIFA (14-03-2016).
2. EPAR- Public assessment report (14-03-2016)
3. Diabetes Obes. Metab. 2015, 17: 726-733.
4. Diabetes Obes. Metab. 2015, 17: 734-741.
5. NICE, <https://www.nice.org.uk/>, (15-03-2016)
6. Arznei-telegramm, 2015, 46: 83.
7. Butlletí d'informació terapèutica, 2016, 1: 4-5.

R. Zimol
Farmacista
ULSS 21 Legnago

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET) 15 febbraio - 15 aprile 2016

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Acido salicilico	Omkasa[®] - Omikron Italia coll 1 fl 1 mg/ml 10 ml € 11,80 Classe: C Ricetta: RR	OMKASA è indicato negli adulti per il trattamento antiflogistico delle blefariti e delle congiuntiviti aspecifiche (irritazioni oculari causate da polvere, smog o sole).
Bismuto/ metronidazolo / tetraciclina	Pylera[®] - Aptalis Pharma 120 cps 140 + 125 + 125 mg € 64,04 Classe: A Ricetta: RR	In combinazione con omeprazolo, Pylera è indicato per l'eradicazione dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> e per la prevenzione delle recidive di ulcera peptica in pazienti con ulcere da <i>H. pylori</i> attive o pregresse.
Safinamide	Xadago[®] - Zambon 30 cpr riv 50 mg € 130,70 30 cpr riv 100 mg € 130,70 Classe: A PT su prescrizione riservata ai medici specialisti dei centri di neurologia di aziende sanitarie (fatto salvo specifica determinazione regionale) Ricetta: RR	Xadago è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson idiopatica come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa (L-dopa) in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la malattia di Parkinson in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Netupitant/ palonosetron	Akynzeo[®] - Italfarmaco 1 cps 300 mg + 0,5 mg € 90,46 (ex-factory) Classe: H Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo)	Akynzeo è indicato negli adulti per la: - prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica a base di cisplatino altamente emetogena ; - prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena .

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</i>	<i>Indicazioni</i>
Alirocumab	Praluent® - Sanofi sc 2 penne 75 mg 1 ml sc 2 penne 150 mg 1 ml PVP € 1.272,00 Classe: CNN Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, endocrinologo, internista)	Praluent è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: - in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine oppure; - in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata. L'effetto di Praluent su morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato.
Empaglifozin/ metformina	Synjardy® - Boehringer Ingelheim 56 cpr riv 5 + 850 mg 56 cpr riv 5 + 1.000 mg 56 cpr riv 12,5 + 850 mg 56 cpr riv 12,5 + 1.000 mg PVP € 65,62 Classe: CNN Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Synjardy è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo della glicemia: - in pazienti non adeguatamente controllati alla massima dose tollerata della sola metformina; - in pazienti non adeguatamente controllati con metformina associata con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina; - in pazienti già in trattamento con l'associazione di empaglifozin e metformina in compresse distinte.
Estrogeni coniugati/ bazedoxifene	Duavive® - Pfizer Italia 28 cpr ril mod 0,45 mg + 20 mg PVP € 32,20 Classe: CNN Ricetta: RNR	Duavive è indicato per il trattamento dei sintomi da deficit di estrogeni nelle donne postmenopausali, non isterectomizzate (dopo almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale) per le quali la terapia contenente progestinici non sia appropriata. L'esperienza nel trattamento di donne di età superiore ai 65 anni è limitata.
Idarucizumab	Praxbind® - Boehringer Ingelheim ev 2 fl 2,5 g 50 ml PVP € 4.332,30 Classe: CNN Ricetta: OSP	Praxbind è un inattivatore specifico per dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con Pradaxa (dabigatran etexilato) nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti: - negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti; - nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

<p>Sacubitril/ valsartan</p>	<p>Entresto® - Novartis Farma 28 cpr riv 24 + 26 mg 28 cpr riv 49 + 51 mg PVP € 127,08</p> <p>56 cpr riv 49 + 51 mg 56 cpr riv 97 + 103 mg PVP € 254,16</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo)</p>	<p>Entresto è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione.</p>
<p>Tropicamide/ fenilefrina/ lidocaina</p>	<p>Mydrane® - Laboratoires Thea iniett (intracamerale) 20 fl 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml 0,6 ml</p> <p>Classe: CNN Ricetta: USPL, medicinale utilizzabile esclusivamente da specialisti identificati secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province Autonome con uso limitato all'oculista</p>	<p>Mydrane è indicato negli interventi di cataratta per ottenere midriasi e anestesia intraoculare durante la procedura chirurgica. Mydrane è indicato nei soli pazienti adulti.</p>

CONFEZIONI COMPLEMENTARI

ABATACEPT

Immunosoppressori - L04AA24

Orencia® Bristol-myers Squibb

sc 4 penne **125 mg/ml** click

€ 969,00 (ex-factory)

Classe H RRL (reumatologo, internista)

Indicazioni:

Orencia in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'**artrite reumatoide attiva da moderata a grave** in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa.

Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il

trattamento di combinazione con abatacept e metotressato.

La confezione da 4 penne preriempite al dosaggio pari a 125 mg si affianca alle siringhe preriempite.

In commercio esiste anche il dosaggio da 250 mg disponibile solamente come infusione endovenosa.

ACICLOVIR

Antivirali - J05AB01

Labiriad® Onxeo

2 cpr buccali **50 mg** PVP € 16,00

Classe CNN RR

Indicazioni:

Labiriad è indicato per il trattamento dell'herpes labialis ricorrente nei pazienti adulti immunocompetenti affetti da episodi frequenti di herpes.

La nuova formulazione in compresse buccali, da applicare nella regione della gengiva superiore, si affianca alle formulazioni in crema e matita cutanea indicate nel trattamento delle infezioni da virus herpes simplex delle labbra (herpes labialis ricorrente) negli adulti e negli adolescenti. A differenza delle formulazioni in crema e matita cutanea, che possono essere utilizzate anche nei soggetti di età superiore ai 12 anni, le compresse buccali vanno utilizzate solo negli adulti poiché non sono disponibili dati relativi all'uso del medicinale nei bambini.

CLOBETASOLO

Corticosteroidi, molto attivi - D07AD01

Clobetasolo Isdin®

soluz cut **500 mcg /ml** 100 ml PVP € 9,27

Classe A RR Nota 88

Indicazioni:

Trattamento di breve durata di dermatosi che rispondono alla terapia steroidea, quali psoriasi o eczemi resistenti che riguardano il cuoio capelluto e che non rispondono in maniera soddisfacente a steroidi meno attivi.

La soluzione cutanea da applicare sul cuoio capelluto si affianca alla formulazione in schiuma cutanea e in shampoo.

INSULINA ASPART

Insulina e analoghi iniettabili ad azione rapida - A10AB05

Novorapid PumpCart® Novo Nordisk

ev sc 5 cartucce **100 U/ml** 1,6 ml € 16,92 (ex-factory)

Classe H RR

Indicazioni:

NovoRapid è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

La nuova formulazione di Novorapid® può essere usata per infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) con microinfusori. Alternativamente, può essere somministrata per via endovenosa da personale sanitario.

TACROLIMUS

Immunosoppressori - L04AD02

Envarsus® Chiesi

30 cpr ril mod **0,75 mg** PVP € 63,37

30 cpr ril mod **1 mg** PVP € 169,01

30 cpr ril mod **4 mg** PVP € 338,03

Classe A RNR PT PHT

Indicazioni:

Profilassi del rigetto del trapianto negli adulti riceventi trapianto allogenico di rene o di fegato. Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori nei pazienti adulti.

Queste nuove formulazioni, da somministrare una volta/die, si affiancano alle altre già in commercio. Per una differente farmacocinetica i pazienti sottoposti a trapianto allo genico in terapia di mantenimento con altre specialità contenenti tacrolimus a rilascio immediato o prolungato, che richiedono il passaggio ad Envarsus® una volta al giorno, devono essere trasferiti su una base di dose giornaliera di 1:0,7 (mg:mg); pertanto la dose di mantenimento di Envarsus® deve essere inferiore del 30% alla dose delle altre specialità.

FARMACI EQUIVALENTI: NUOVI PRINCIPI ATTIVI

ELETRIPTAN

Agonisti selettivi dei recettori 5HT₁ - N02CC06

Eletriptan Doc[®], Mylan[®], Pfizer[®], Teva[®]
6 cpr riv 40 mg PVP € 18,57

Classe A RR

LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE

Antiparkinsoniani - N04BA03

Levodopa/carbidopa/entacapone Tecnigen[®]

1 fl 100 cpr riv 50 + 12,5 + 200 mg PVP € 57,86

1 fl 100 cpr riv 100 + 25 + 200 mg PVP € 57,86

1 fl 100 cpr riv 150 + 37,5 + 200 mg PVP € 57,86

1 fl 100 cpr riv 200 + 50 + 200 mg PVP € 57,86

Classe A RR PT PHT

RICLASSIFICAZIONI

DULAGLUTIDE

Ipoglicemizzanti - A10BX14

Trulicity[®] Eli Lilly

sc 4 penne 0,75 mg 0,5 ml PVP € 153,48

sc 4 penne 0,75 mg 0,5 ml PVP € 153,48

Dalla Classe CNN alla Classe A RRL PT dedicato PHT

NIVOLUMAB

Anticorpi monoclonali - L01XC17

Opdivo[®] Bristol Myers-Squibb

ev 1 fl 10 mg/ml 4 ml € 538,00 (ex-factory)

ev 1 fl 10 mg/ml 10 ml € 1.344,00 (ex-factory)

Dalla Classe CNN alla Classe H OSP scheda monitoraggio AIFA. Innovazione terapeutica

CICLOSPORINA

oftalmologici - S01XA18

Ikervis[®] Santen Oy

coll 30 fl 1 mg/ml PVP € 252,00

Dalla Classe CNN alla Classe C RRL (oculista)