

## EDITORIALE

Sull'uso (e i rischi) degli oppioidi

## FORUM CLINICO

Utilizzo degli oppioidi nel ULSS 9 Scaligera

I FANS sono tutti uguali?

Vademecum farmaceutico: come prescrivere i farmaci:  
per la terapia del dolore  
ossigeno terapeutico  
per la disfunzione erettile

## NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE

### SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

dal 1 Luglio al 22 Settembre 2017

## ATTUALITA' IN TERAPIA

Tedinezolid  
Infliximab biosimilare (Flixabi®)  
Loxapina inalatoria  
Paliperidone long-acting

NET dal 16 giugno al 15 settembre 2017

## SULL'USO (E I RISCHI) DEGLI OPIOIDI

---

Un numero allarmante di morti indotte da oppioidi negli Stati Uniti ha richiamato l'attenzione delle autorità sanitarie. Dal 2000 al 2015 sono decedute in quel paese, in seguito a sovradosaggio, più di 500.000 persone, più del 60% delle quali per oppioidi (sia oppioidi da prescrizione che eroina).

L'aumento cospicuo ed imprevisto di mortalità per sovradosaggio di tali sostanze, quadruplicate dal 1999 al 2010, si correla con l'aumento della loro prescrizione e dispensazione tramite ospedali, farmacie e ambulatori<sup>1</sup>.

La stampa americana, le compagnie assicurative e alcuni uomini politici hanno puntato il dito sull'incremento dell'utilizzo degli oppioidi nel trattamento del dolore, suggerendo una riduzione al loro accesso. Una richiesta in questo senso è stata sollevata anche nell'Unione Europea.

Alla luce di questa situazione americana, può verificarsi che anche i legislatori europei siano tentati di dare avvio a uguali misure che gli USA stanno adottando per frenare questa epidemia. I dati forniti dall' European Drug Report (EDR) non supportano l'esistenza, nei paesi europei, di problemi relativi all'uso di oppioidi prescritti per il trattamento del dolore.

Secondo il recente EDR 2017, pubblicato dal European Monitoring Center on Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)<sup>2</sup>, il consumo (legale) di oppioidi pro capite negli USA è 3,5 volte superiore rispetto il consumo medio pro capite negli Stati Europei, inclusi Norvegia e Turchia. In particolare, si segnala che l'accesso al trattamento analgesico con oppioidi resta tuttora limitato in alcuni paesi dell'Est e del Sud di Europa (tra cui l'Italia).

In ogni caso, è opportuno distinguere tra gli oppioidi prescrivibili, che possono essere distratti illegalmente da una distribuzione regolare e quelli prescritti legalmente a pazienti per il trattamento del dolore. Senza questa distinzione è difficile definire strategie correttive per risolvere il problema<sup>3</sup>.

Dai dati dell'EDR emerge che gli oppioidi prescritti a pazienti per il trattamento del dolore in Europa non sono particolarmente problematici. Metadone e buprenorfina presenti sul mercato illegale provengono da pazienti in terapia per il trattamento della dipendenza.

Qualora fossero rilevati problemi con gli oppioidi prescritti, sono da implementare misure che, in ogni caso, non dovranno interferire con il regolare accesso a tali analgesici per il trattamento del dolore.

L'uso degli oppioidi per il trattamento del dolore in Italia, pur migliorato nel 2015, è inferiore ancora rispetto la maggior parte dei paesi europei<sup>4</sup>.

Nel contesto dell'ULSS 9 Scaligera (vedi pagina 3), l'uso degli oppioidi è aumentato progressivamente negli ultimi anni; dai 2,41 DDD/1000 abitanti/die di oppioidi (deboli e forti) usati nell'ULSS 21 nel 2009 (2,57 nel Veneto) si è passati alle 3,13 nel primo semestre 2017 (+30%) nell'ULSS 9 Scaligera.

Tuttavia, la diminuzione nel numero di pazienti trattati rispetto il primo semestre del 2016 e l'incremento delle formulazioni di rilascio immediato di fentanile suggeriscono che c'è ancora spazio per un miglioramento nel trattamento del dolore.

---

### Riferimenti Bibliografici

1. Center for Disease Control and prevention. Opioids basics: understanding the epidemic. In: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html> (accesso del 3.10.2017)
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017), European Drug Report 2017: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
3. Willem Scholten. European drug report 2017 and opioid induced deaths. Eur J Hosp Pharm 2017; Vol 0 No 0. In : <http://ejhp.bmj.com/>
4. Custom Consumption Graphs for Opioid Medicines. Pain & Policy Study group. In: <https://ppsg-chart.medicine.wisc.edu/>

## UTILIZZO DEGLI OPIOIDI NELL'ULSS 9 SCALIGERA

M. Font\*

P. Maimone\*

L. Trentin\*

\*Farmacista  
ULSS 9

Dal 2008 si sono succedute a livello Regionale varie iniziative per il miglioramento della valutazione e il trattamento del dolore, e ciò attraverso varie Disposizioni volte a garantire cure palliative in caso di accertata incurabilità, o in stato terminale, e per sostenere la lotta al dolore. (Decreto Regionale n.1090 del 2008; Legge Regionale n.7 del 2009).

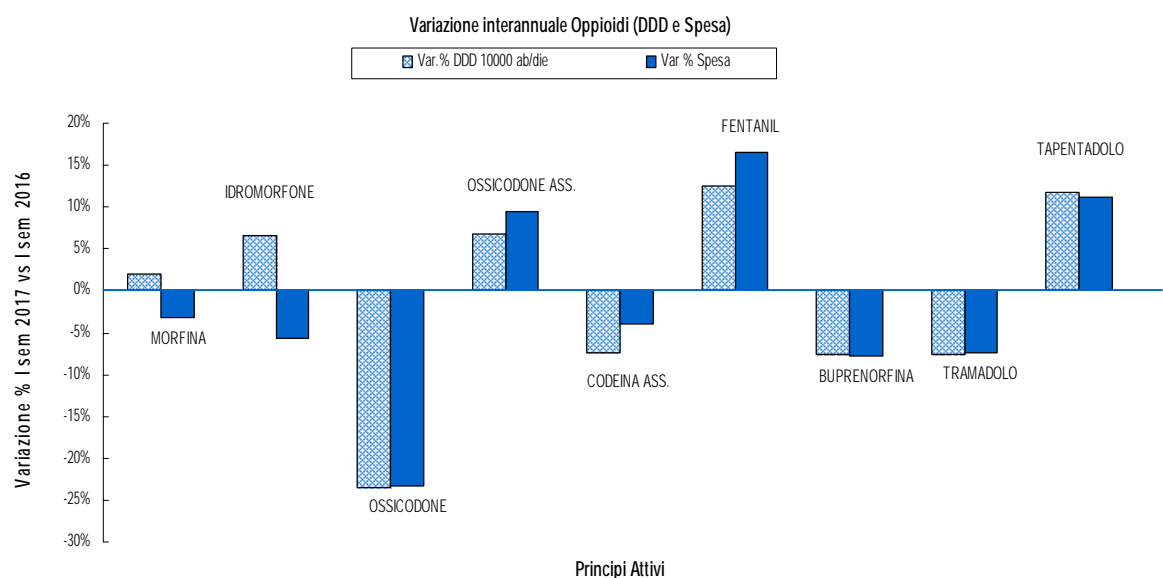
Con la Legge Nazionale 38/2010, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza, sono state introdotte numerose disposizioni per tutelare l'accesso alle cure palliative e al trattamento del dolore. Tra queste, la semplificazione delle modalità di prescrizione degli oppioidi.

Da monitoraggi regolari sull'uso degli oppioidi nella Regione Veneto (DsF 3/2008 pp 108; DsF 2010 n.6 pp 244-7) emerge un progressivo e consistente aumento dell'uso di tali prodotti: in pratica, da 2,41 DDD/1000 abitanti/die, riscontrate nell'ex-ULSS 20 nel 2009 (2,57 nel Veneto), nel primo semestre 2017 sono state prescritte nell'ULSS 9 Scaligera 3,13 DDD/1000 abitanti/die

Tuttavia, rispetto al primo semestre 2016, si osserva nell'ULSS 9 Scaligera un andamento decrescente sia per numero di pazienti trattati, sia per numero di DDD (-3% in entrambi i casi), mentre tende ad aumentare leggermente la spesa (+5%), in conseguenza all'impiego di nuovi principi attivi e/o di associazioni con brevetto : tapentadolo (20%); oxicodone+naloxone (+14%) e fentanil (18%). (vedi Grafico 1).

L'uso delle associazioni di tramadolo (con paracetamolo oppure con dexketoprofene) e di pentazocina è irrilevante. Complessivamente aumenta l'utilizzo degli oppioidi forti che attualmente raggiunge il 50% .

Grafico 1: Variazione inter-annuale di spesa e DDD degli oppioidi (1° semestre 2016/ 1° semestre 2017)



\*ASS: associazioni

Nel caso del fentanil, l'incremento nell'uso delle formulazioni short acting (in forma di spray, compresse sublinguali, pastiglie per la mucosa buccale) si riflette nel numero di pazienti trattati (circa 7%) e soprattutto nel numero di DDD (+55%), determinando un aumento cospicuo della spesa (+28%).

Dal 2016 al 2017 resta invariato il numero di pazienti trattati con la formulazione long acting di fentanil in cerotti, mentre aumenta leggermente il numero di DDD (+1,9%) e la spesa (+1,3%).

L'incremento dell'uso delle forme short acting di fentanil, ma non delle formulazione long acting, suggerisce un uso non congruo di questo farmaco, in quanto la forma a rilascio immediato trova indicazione solamente per il **trattamento dei picchi di dolore acuto in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide** per il dolore cronico tumorale.

Per picco di dolore acuto si intende una esacerbazione transitoria del dolore, che si aggiunge ad un dolore persistente controllato.

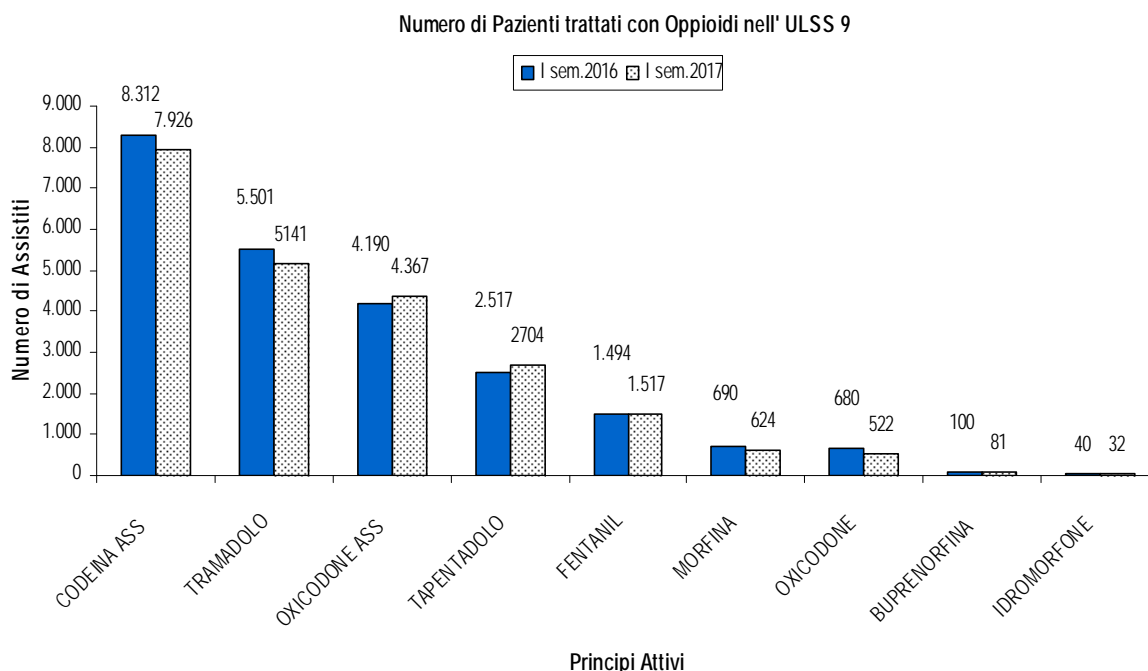
I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quanti assumono almeno: 60 mg di morfina orale al giorno ò 25 mcg di fentanil transdermico l'ora ò 30 mg di ossicodone al giorno ò 8 mg di idromorfone orale al giorno; oppure una dose di un altro oppioide di pari efficacia analgesica per almeno una settimana o più a lungo.

Una volta stabilita la dose ottimale (ossia quando, in media, si riesce a trattare in maniera efficace un episodio dolorifico con una singola unità), i pazienti vanno tenuti alla posologia raggiunta, limitando il ricorso a fentanil short acting **ad un massimo di quattro unità al giorno**.

Se il paziente soffre di più di quattro episodi di dolore intenso al giorno, è **necessario rivalutare la dose dell'oppioide a lunga durata d'azione usato per il dolore persistente**.

Se la dose dell'oppioide a lunga durata d'azione è stata incrementata, può essere necessario rivalutare la posologia di fentanil short acting utilizzata per il trattamento del dolore episodico intenso.

**Grafico 2. Numero di trattati con i vari oppioidi (I° semestre 2016/ I° semestre 2017)**



\*ASS: associazioni

## I FANS SONO TUTTI UGUALI?

M.Font\*  
P.Maimone\*  
L. Trentin\*

\*Farmacista  
ULSS 9

## Introduzione

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS rappresentano una classe eterogenea di composti ampiamente utilizzati come antidolorifici, antipiretici ed antinfiammatori; vengono soprattutto prescritti per patologie muscolo-scheletriche, come la malattia osteoartrosica o altre condizioni dolorose, che sono causa di disabilità motoria e fisica soprattutto nella popolazione anziana. Sono farmaci di notevole utilizzo, sia tramite prescrizioni a carico del SSN (classe A, Nota AIFA 66), sia come farmaci in classe A con ricetta bianca che il cittadino può acquistare direttamente in farmacia, che in classe C (farmaci da banco (OTC) o senza obbligo di ricetta medica (SOP).

I potenziali rischi correlati all'impiego dei FANS a livello gastrointestinale, cardiovascolare, renale, epatico, oppure per gravi reazioni d'ipersensibilità sono accertati e noti da tempo, anche se sembrano sussistere differenze significative tra i vari principi attivi.

Obiettivo di questo articolo è di riportare gli ultimi aggiornamenti della letteratura sui rischi correlati all'uso di tali farmaci e di valutare il loro utilizzo nell'ULSS 9 Scaligera<sup>1,2,32</sup>

## Come vengono utilizzati i FANS?

## Dati di utilizzo locali

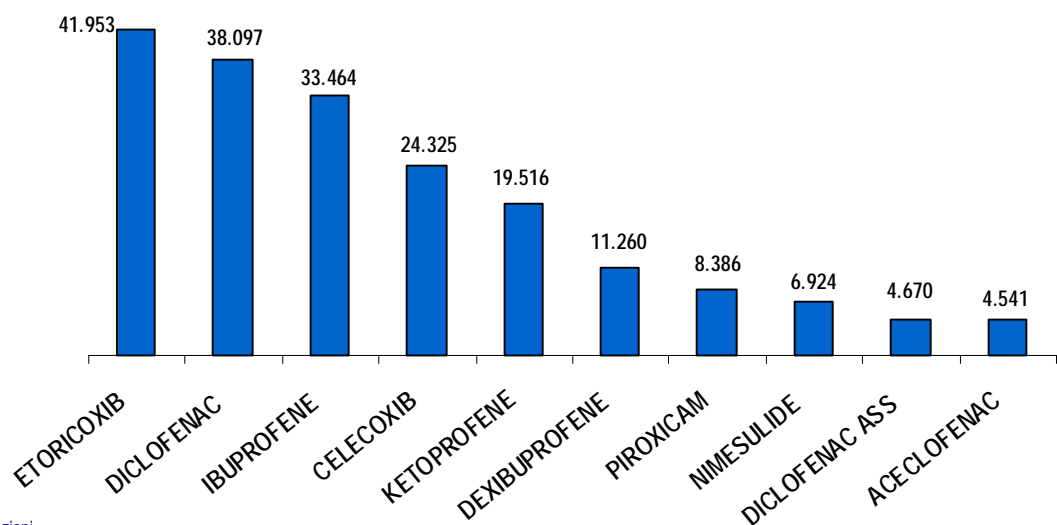
In base ai dati di consumo 2016 dei FANS nell'ULSS9 Scaligera, emerge che il maggior utilizzo è rappresentato da prodotti collocati in classe C rispetto a quelli in classe A (a carico del SSN secondo la Nota AIFA 66), e ciò sia in termini di numero di confezioni che di spesa. Diversi sono i tipi di FANS dei due gruppi.

Quelli più utilizzati a carico del SSN sono, in primo luogo, etoricoxib, e poi in ordine decrescente diclofenac, ibuprofene e celecoxib. Quelli di classe C maggiormente acquistati sono: ibuprofene, ketoprofene e diclofenac (vedi grafico 1 e 2).

In termini di percentuali di spesa 2016 nell'ULSS9 Scaligera, i FANS costituiscono valori piuttosto esigui: solo l'1% della convenzionata totale e il 4% della spesa totale per prodotti di classe C (a carico del cittadino). Si tratta pertanto di una classe farmacologica con un modesto impatto economico.

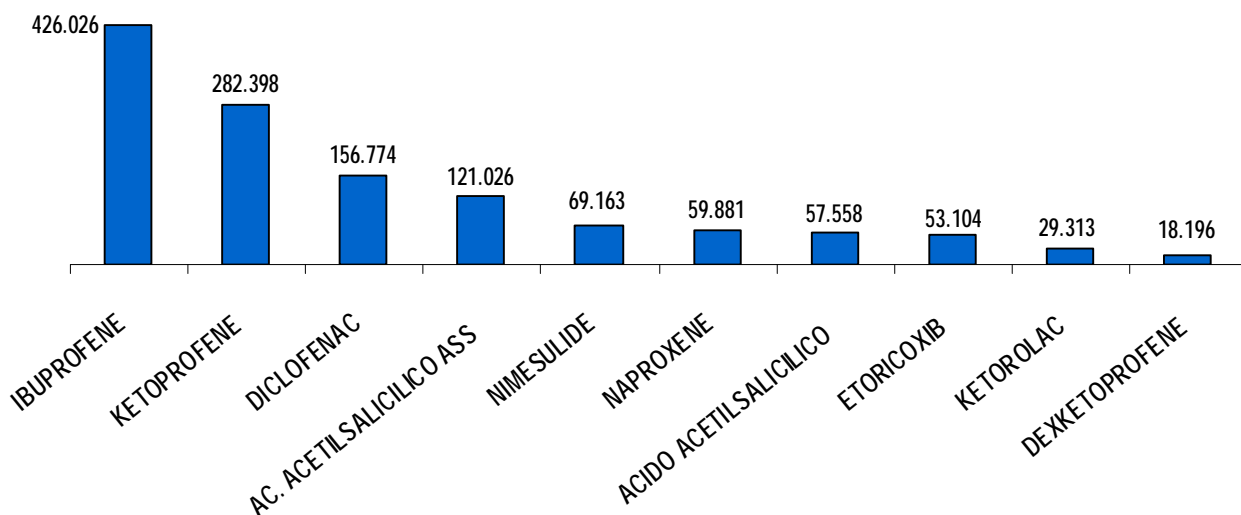
Tuttavia, in conseguenza al largo utilizzo dei FANS e ai frequenti problemi di sicurezza riscontrati con i diversi principi attivi (vedi tabella 2), è importante fornire un'informazione aggiornata sulla loro sicurezza relativa.

Grafico 1 FANS: Confezioni Erogate in classe A



\*ASS: associazioni

Grafico 2 FANS: Confezioni Erogate in classe C



\*ASS: associazioni

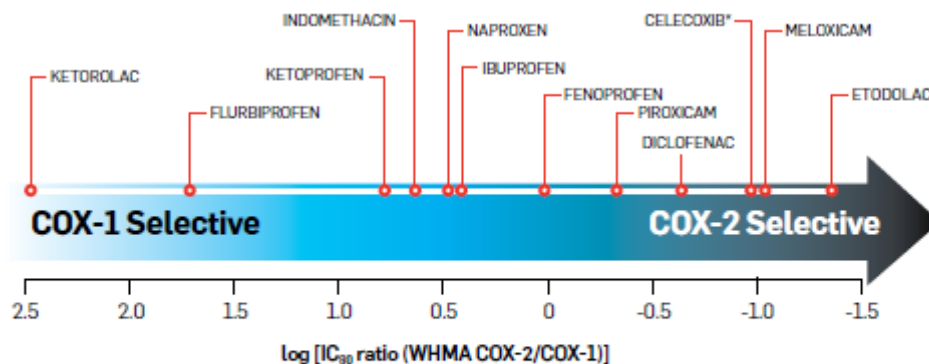
### Profilo farmacologico dei FANS

I FANS agiscono da inibitori della sintesi delle prostaglandine a partire dall'acido arachidonico, mediante l'inibizione più o meno selettiva dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX), inibendo la produzione di prostaglandine e di tromboxano. Esistono due tipi di COX: tipo 1 e tipo 2. La COX-1 è un enzima costitutivo, espresso nella maggior parte dei tessuti e piastrine ed è coinvolto nell'omeostasi tissutale.

La COX-2 è inducibile dall'attivazione di cellule infiammatorie ad opera di citochine flogogene in tessuti quali l'endotelio vascolare o le articolazioni durante l'infiammazione, generando la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) dotata di attività cardioprotettiva di vasodilatazione ed antiaggregazione. L'effetto analgesico si deve principalmente all'inibizione della COX-2 ma tale inibizione comporta dei rischi cardiovascolari.

La COX-1, d'altra parte, genera tromboxani con attività di aggregazione piastrinica e di vasocostrizione. L'inibizione della COX-1 si associa ad una diminuzione dell'aggregazione piastrinica e ad una maggiore gastrolesività. Alcuni FANS si comportano da inibitori non selettivi delle COX, altri da inibitori preferenziali delle COX-2 ed infine da inibitori selettivi dei COX-2. La selettività relativa alle due isoforme COX attribuita ai vari FANS è rappresentata nella figura 1<sup>1,2</sup>.

Figura 1: Selettività ciclo-ossigenasica dei FANS



IC<sub>50</sub> = NSAID concentration needed to inhibit COX enzymatic activity by 50%.  
WHMA = "William Harvey human modified whole blood assay".  
\*COX-2 selective inhibitor.

In **tabella 1** sono riportate le indicazioni terapeutiche di alcuni FANS maggiormente utilizzati e la relativa dose minima efficace e dose massima consigliata<sup>3</sup>.

**Tabella.1 Dose minima efficace e Dose massima consigliata di alcuni FANS soggetti a prescrizione medica (RCP)<sup>3</sup>**

Principio Attivo	Dose min efficace	Dose max consigliata	Indicazione
Celecoxib	200 mg	400 mg	Trattamento sintomatico di osteoartrosi, artrite reumatoide e spondilite anchilosante.
Etoricoxib	30-90 mg	120 mg	Trattamento sintomatico di OA,AR, AS e del dolore e dei segni di infiammazione associati al AG
Naprossene	500 mg	1000 mg	Trattamento di AR, OA, AS,artropatia gottosa e di varie forme di reumatismo extraarticolare (lombosciatalgie, mialgie, nevralgie, sindromi radicolari, periartriti, fibromiositi).
Ibuprofene	1800 mg	2400 mg	<b>Trattamento sintomatico dei dolori di varia origine e natura.Come antireumatico in:</b> • OA in tutte le sue localizzazioni (artrosi cervicale, dorsale, lombare; artrosi della spalla, dell'anca, del ginocchio, artrosi diffusa, ecc.), periartrite scapolo-omeroale, lombalgie, sciatalgie, radicolo-nevriti; fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva; AR, morbo di Still. <b>Come analgesico</b> in forme dolorose di diversa eziologia:• nella traumatologia accidentale e sportiva;• nella pratica dentistica, nei dolori post-estrazione e dopo interventi odontostomatologici;• in ostetricia: nel dolore post-episiotomico e post-partum;• in ginecologia: nella prevenzione e nel trattamento della dismenorrea;• in chirurgia: nel trattamento del dolore post-operatorio;• in oculistica: nel dolore post-operatorio e nelle forme dolorose di varia eziologia;• in medicina generale: nel trattamento di emicrania e cefalea.
Ketoprofene	150 mg	200 mg	Trattamento sintomatico di AR, OA, SA e delle manifestazioni acute articolari e periarticolari (borsite, capsulite, sinovite, tendinite); di spondilite cervicale, del dolore in sede lombare (strappi, lombaggine, sciatica, fibrosite), delle sindromi dolorose muscolo-scheletriche e della dismenorrea.
Dexketoprofene	25 mg	75 mg	Trattamento sintomatico di affezioni dolorose di intensità da lieve a moderata, quali dolore muscolo-scheletrico, dismenorrea, dolore dentale.
Nimesulide	100 mg	200 mg	Trattamento del dolore acuto. Trattamento sintomatico del OA dolorosa. Dismenorrea primaria.
Diclofenac	75-100 mg	150 mg	Malattie reumatiche infiammatorie e degenerative. Stati dolorosi da flogosi di origine non reumatica o a seguito di trauma. Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

## La sicurezza dei FANS

Nel corso degli anni, la sicurezza dei FANS ha dato origine a numerosi provvedimenti regolatori che ne hanno determinato il ritiro dal mercato oppure restrizioni d'uso. In **tabella 2** sono riportati i provvedimenti adottati negli ultimi 10 anni<sup>4-13</sup>.

Dal 2004 al 2007 sono stati ritirati dal commercio tre inibitori della COX-2 (COXIB): rofecoxib, valdecoxib e lumiracoxib, sviluppati e successivamente introdotti in commercio con l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi avversi gastrointestinali correlati ai FANS non selettivi.

Tuttavia, una loro superiorità clinicamente significativa rispetto ai FANS tradizionali non è stata mai dimostrata; oltre a ciò, il loro impiego è stato correlato ad un consistente aumento del rischio cardiovascolare e/o epatico (lumiracoxib).

Alla luce dei dati di sicurezza post-marketing, sia l' FDA che l'EMA hanno effettuato varie revisioni sulla sicurezza di questa classe di farmaci. Nel 2016 sono stati pubblicati i dati dello **studio PRECISION**<sup>20</sup>, attesi da tempo, i cui risultati forniscono una informazione molto rilevante sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine su tre FANS di maggiore impiego.

Tabella 2 Provvedimenti Regolatori FANS<sup>4-13</sup>

Principio Attivo	Anno	Provvedimento Regolatorio	Motivo
Rofecoxib <sup>12</sup>	2004	Ritiro dal mercato	Elevato rischio di eventi cardiovascolari
Valdecoxib <sup>6</sup>	2005	Ritiro dal mercato	Profilo rischio beneficio non favorevole: Rischio cardiovascolare/ Reazioni cutanee gravi
Lumiracoxib <sup>13</sup>	2007	Ritiro dal mercato	Rischio epatotossicità
Etoricoxib <sup>4</sup>	2005	Warning	Rischio cardiovascolare. Limitazioni nell'utilizzo (OA, AR, AG dose 60_90_120 mg/ tempo). Rivalutazione del pz. <b>Controindicato</b> pz. con rischio cardiovascolare documentato e in pazienti con ipertensione non controllata
	2008	Warning	<b>Divieto di utilizzo</b> in pz. con ipertensione non controllata. Attento monitoraggio per ipertesi che hanno già cominciato il trattamento
	2016	Warning	Rischio cardiovascolare. Limitazioni nell'utilizzo (AR,SA_dose raccomandata 60 mg/die)
Celecoxib <sup>5</sup>	2004	Warning	Elevato rischio di eventi cardiovascolari (OA, AR dose 400 mg /die). Valutare alternative disponibili
	2005	Warning	Rischio cardiovascolare. Limitazioni del dosaggio (dose 200 mg/die). <b>Controindicato</b> pz. con rischio cardiovascolare documentato
Nimesulide <sup>7</sup>	2010	Warning	Rischio Epatossicità. Limitazioni nell'utilizzo (massimo 15gg). Seconda linea di trattamento. <b>Controindicato</b> in pz con compromissione della funzionalità epatica
	2012	Warning	Rischio epatico e gastrointestinale: Restrizioni delle indicazioni terapeutiche a condizioni acute (dolore acuto e dismenorrea primaria). In alcuni paesi Belgio, Spagna, ed Irlanda è stato ritirato; in Italia la <b>prescrizione è con ricetta medica non ripetibile</b> .
Piroxicam <sup>8</sup>	2007	Warning	Rischio gastrointestinale e cutaneo: restrizioni delle indicazioni terapeutiche [OA_SA_AR (20mg/die)]_seconda linea di trattamento in eventuale associazione a PPI o misoprostolo. <b>Controindicato</b> in pz. con malattie infiammatorie croniche intestinali, tumori gastrici, diverticolite, che utilizzano anticoagulanti e con pregressa storia di gravi reazioni allergiche
Ketorolac Trometamina <sup>9</sup>	2007	Warning	Rischio grave tossicità gastrointestinale:restrizioni delle indicazioni terapeutiche a condizioni acute (dolore post operatorio moderato severo_colica renale) e <b>non</b> croniche. Utilizzo forma iniettiva max 2gg, max 5 per la formulazione orale.
Ketoprofene (Topico) <sup>10</sup>	2009	Warning	Rischio fotosensibilizzazione e ipersensibilità cutanea <b>Divieto</b> di esposizione al sole
	2011	Warning	Con le formulazioni topiche, rischio fotosensibilizzazione e ipersensibilità cutanea e co-sensibilizzazione con filtri solari. <b>Controindicato</b> prima dell' esposizione al sole.
Diclofenac <sup>11</sup> (OTC/SOP)	2015	Warning	Rischio trombotico cardiovascolare. Limitazioni di utilizzo [(75mg/die per un massimo da 3 a 5 gg)]. Considerare_ttrattamenti alternativi per pz. con rischio cardiovascolare documentato

## STUDIO PRECISION

Si tratta di un RCT **di non inferiorità di fase IV**, multicentrico, in doppio cieco, sponsorizzato dalla ditta, che aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza cardiovascolare di celecoxib versus altri FANS non selettivi, quali naprossene ed ibuprofene nel trattamento di una popolazione (n = 24.081 pazienti) con osteoartrite o con artrite reumatoide e rischio cardiovascolare (23% circa dei pazienti con pregresso evento cv).

I pazienti, con una età media di 63 anni, sono stati randomizzati al trattamento con celecoxib (100 mg/12h), ibuprofene (600 mg/8h) o naprossene (375 mg/12h).

Tutti i pazienti assumevano contemporaneamente esomeprazolo (20 o 40 mg) per la gastroprotezione e circa un 45% di essi anche acido acetilsalicilico per prevenzione cardiovascolare (dose >325 mg/die).

I pazienti con artrite reumatoide potevano aumentare il dosaggio analgesico di celecoxib fino a 400 mg/die, di ibuprofene fino a 2400/die, e di naprossene fino a 1000 mg/die. Nei pazienti con osteoartrite, a causa delle restrizioni regolatorie per questa indicazioni non potevano superare i 200 mg/die di celecoxib (ma potevano aumentare le dose di ibuprofene e di naprossene)<sup>14</sup>.

L'**endpoint composito primario** era rappresentato dalla prima comparsa di uno tra i seguenti eventi avversi: decesso per cause cardiovascolari (inclusa quella per cause emorragiche), infarto miocardico non fatale, ictus non fatale.

Come end point secondari sono stati considerati gli eventi gastrointestinali clinicamente significativi e un outcome cardiovascolare composito che includeva gli eventi considerati nell'end point primario, la rivascolarizzazione coronarica, il ricovero per angina instabile e gli attacchi ischemici transitori.

Come outcome terziari, gli eventi avversi renali clinicamente rilevanti, l'anemia ferropenica d'origine gastrointestinale e il ricovero per scompenso o per ipertensione (vedi tabella 3).

Lo studio ha mostrato che il celecoxib, somministrato a basse dosi, risultava essere non inferiore ad ibuprofene e a naprossene relativamente alla sicurezza cardiovascolare. Il rischio di eventi gastrointestinali era significativamente minore con celecoxib rispetto i due FANS non selettivi.

Il rischio di eventi renali era significativamente inferiore per celecoxib rispetto ibuprofene ma non rispetto a naprossene.

Dopo un anno di trattamento il 40% di pazienti aveva interrotto il trattamento, percentuale che superava il 50% a 24 mesi, il che rende difficilmente estrapolabili i risultati dopo l'anno di trattamento per il potenziale bias di selezione tra quelli che hanno continuato ad assumere il farmaco<sup>15,16</sup>.

Tabella 3 Risultati dello studio PRECISION<sup>5</sup>

Popolazione	Interventi	Outcome primario	Outcome secondari	Outcome terziari
24.081 pazienti Età media: 63 anni Diagnosi: Osteoartrite, Artrite Reumatoide. Popolazione con rischio cardiovascolare Iniziato nel 2006, concluso nel 2014	Celecoxib 100 mg / 12 ore vs Ibuprofene 600 mg/ 8h Naprossene 375 mg / 12h Trattamento concomitante con omeprazolo 20-40 mg/die	Decesso per cause cardiovascolari (incluso il decesso per emorragia), infarto miocardico non fatale, ictus non fatale.  Celecoxib vs Naprossene HR 0,93 (IC 95% 0,76-1,13 ) p<0,001*  Celecoxib vs Ibuprofene HR 0,85 (IC 95% 0,70-1,04) p<0,001*	<b>Eventi cv maggiori*:</b> Celecoxib vs naprossene: 0,97 (0,83-1,12);IC 95%  Celecoxib vs ibuprofene: 0,87 (0,75-1,01).IC 95%  <b>Eventi GI gravi:</b> celecoxib vs naprossene: 0,71 (0,54-0,93) p=0,01; IC 95%  Celecoxib vs Ibuprofene: 0,65 (0,50-0,85) p=0,002 IC 95%	◆ <b>Eventi renali:</b> Celecoxib vs naprossene: 0,79 (0,56-1,12); celecoxib vs ibuprofene: 0,61 (0,44-0,85) p=0,004 IC 95% ◆ Anemia ferropenica da origine GI ◆ Scompenso o ipertensione

\*Quelli del outcome primario+revascolarizzazione coronaria, ricovero per angina instabile o TIA.

- eventi gastrointestinali clinicamente significativi e anemia ferropenica da origine GI.
- p<0.001 per non inferiorità

### Efficacia di FANS e COXIB nelle malattie reumatiche

Dai risultati dello studio PRECISION si evince che, nei pazienti con osteoartrosi oppure con artrite reumatoide e con aumentato rischio cardiovascolare, celecoxib alla dose di 200 mg/die non presenta un rischio cardiovascolare superiore a quello di FANS non selettivi, quali naprossene o ibuprofene.

Celecoxib sembra avere un vantaggio anche sul rischio gastrointestinale e dal punto di vista renale una sicurezza simile a quella di naprossene.

Tuttavia, una dose moderata di celecoxib (200 mg/die) mostra un'efficacia antalgica leggermente inferiore a quella di ibuprofene e di naprossene.

Risultati simili sono stati riscontrati in tre metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'efficacia di vari FANS non selettivi e selettivi nella osteoartrite e nell'artrite reumatoide<sup>17-19</sup>.

In queste indicazioni, diclofenac 150 mg/die ed etoricoxib alle dosi di 60 oppure 90 mg/die sembrano avere un'efficacia superiore rispetto gli altri FANS<sup>17,19</sup>.

L'uso di paracetamolo non dimostra efficacia analgesica in queste condizioni<sup>17,18</sup>. Nel dolore da osteoartrosi del ginocchio le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico hanno dimostrato una efficacia antalgica superiore a quella dei FANS<sup>18</sup>.

### Rischio Cardiovascolare da FANS e COXIB

Dopo il ritiro dal commercio di vari COXIB (rofecoxib nel 2004, vademecoxib nel 2005) per l'aumentato rischio cardiovascolare (nel 2007 è stato ritirato dal commercio anche lumiracoxib per aumentata epatotossicità), è stato successivamente rilevato che tale aumento non era solo limitato ai COX-2 selettivi ma riguardava anche ai FANS non selettivi (vedi tabella 2).

Varie metanalisi da RCT<sup>19,25,26</sup> e da studi osservazionali<sup>21-24, 27,28</sup> hanno valutato diversi outcome cardiovascolari per alcuni COXIB e FANS non selettivi.

Il **rischio d'infarto miocardico** correlato a FANS (selettivi e non) è stato valutato in due metanalisi da studi osservazionali<sup>21,22</sup>. In entrambe è stato rilevato un aumento del rischio di infarto correlato alla dose e alla presenza di pregressa malattia coronarica<sup>21,22</sup>. Il rischio tende a salire già con un uso breve di tali farmaci, addirittura alla prima settimana di trattamento, e si mantiene elevato durante il primo mese<sup>21</sup>; usi più prolungati non sembrano aumentare ulteriormente il rischio.

Per quanto riguarda i principi attivi, si osserva un gradiente di rischio, maggiore per rofecoxib, etoricoxib<sup>22</sup> e diclofenac, minore con celecoxib. I risultati relativi al rischio di naprossene sono contrastanti: risulta essere quello a minor rischio<sup>22</sup> mentre nello studio di Bally<sup>21</sup> il rischio di infarto è significativamente aumentato e simile a quello di diclofenac.

Il **rischio di arresto cardiaco** aumenta con l'uso di qualsiasi FANS (selettivo e non) anche con un uso breve, tuttavia l'aumento è significativo con diclofenac e ibuprofene<sup>23</sup>.

Altre metanalisi da studi osservazionali hanno valutato il **rischio di eventi cardiovascolari** (eventi cv maggiore oppure il rischio di morte e infarto) per i vari FANS selettivi e non selettivi. Come per gli altri outcome, si conferma un aumento del rischio correlato alla dose che è particolarmente elevato per etoricoxib<sup>28</sup> e diclofenac. Il rischio sembrerebbe minore per celecoxib e per basse dosi di ibuprofene.

Per naprossene, la maggior parte delle metanalisi valutate riporta un minor rischio di evento cardiovascolare rispetto a FANS non selettivi quali diclofenac e ibuprofene, e selettivi quali rifecoxib, etoricoxib, ma paragonabile a celecoxib a basse dosi<sup>22, 23, 25, 26, 28</sup>.

Il rischio di ricovero per **insufficienza cardiaca** è aumentato con l'uso recente di FANS e varia in funzione del principio attivo, con un massimo rischio per ketorolac ed etoricoxib e minimo per celecoxib alle dosi minime efficaci. Si conferma anche una correlazione dose-risposta.

Tutti i FANS possono aumentare i **livelli pressori** attorno i 2-3 mmHg, contribuendo all'aumento del rischio cardiovascolare. Nel caso di etoricoxib, è controindicato l'uso in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata. Nei pazienti con artrite reumatoide o spondilite anchilosante, la dose raccomandata è di 60 mg limitando l'utilizzo dei 90 mg in mono-somministrazione giornaliera per quei pazienti che non hanno raggiunto un sufficiente controllo dei sintomi.

### Rischio Gastrointestinale

Il rischio di tossicità gastrointestinale da FANS è ben conosciuto da tempo e rimane una causa importante di morbilità<sup>31-33</sup>, sostanzialmente dovuta a complicanze gastrointestinali, quali perforazioni da ulcera peptica, ostruzione e sanguinamento.

Tuttavia il rischio di tali complicanze è diverso per i vari principi attivi.

Una revisione sistematica di 28 studi osservazionali ha valutato il rischio di complicanze del tratto gastrointestinale superiore, intese come perforazione da ulcera peptica, ostruzioni o sanguinamento, per i vari principi attivi (FANS selettivi e non) rispetto ai non trattati, riscontrando un gradiente che oscillava da un minimo rischio relativo di 1,4 per aceclofenac e di 1,5 per celecoxib ad un massimo di 7,4 per piroxicam e di 11,5 per ketorolac (vedi tabella 4)<sup>29</sup>.

Per quanto riguarda il rischio relativo di emorragia gastrointestinale superiore, basato su 12 studi, il gradiente di rischio riscontrato per 8 dei FANS oscillava da un minimo di 1,09 per celecoxib; 1,43 per aceclofenac e 1,88 per ibuprofene ad un massimo di 13,36 per piroxicam.

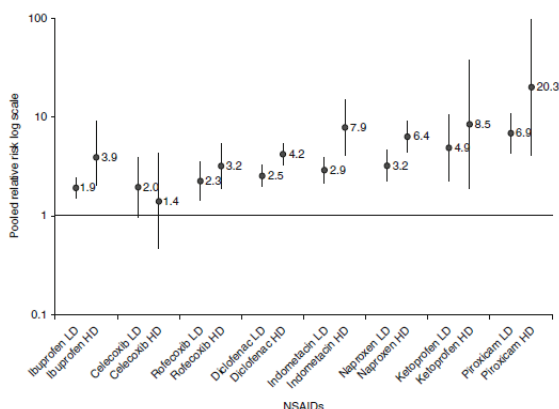
Diclofenac mostra un rischio relativo di 4,2 inferiore a quello di indometacina (5,64) e di nimesulide (5,72). Il rischio relativo di complicanze gastrointestinali con l'uso di alte dosi(HD) di FANS è superiore di 2-3 volte rispetto all'uso di dosi medio-basse(LD) con un minimo per celecoxib e un massimo per ketoprofene e piroxicam (vedi fig.2).

L'associazione di un FANS a un farmaco gastroprotettore (PPI) riduce il rischio di emorragie gastriche. La Nota AIFA 1 concede la rimborsabilità della gastroprotezione a pazienti in trattamento cronico con FANS o acido acetilsalicilico (per la prevenzione cardiovascolare) limitatamente alla sussistenza di: pregresse emorragie digestive o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; per i pazienti in trattamento concomitante con anti-coagulanti o cortisonici; in pazienti di età avanzata.

**Tabella 4 Rischio Relativo di complicanze gastrointestinali associate all'utilizzo dei FANS<sup>29</sup>**

Principio Attivo	RR
Celecoxib	1,5
Ibuprofene	1,8
Diclofenac	3,3
Nimesulide	3,8
Ketoprofene	3,9
Naprossene	4,1
Indometacina	4,1
Piroxicam	7,4
Ketorolac	11,5

**Figura 2 Rischio Relativo di complicanze gastrointestinali associati all'utilizzo dei FANS in funzione della dose minima e massima<sup>29</sup>**



**Rischio renale**

I farmaci antinfiammatori non steroidei possono influenzare la funzionalità renale per via dell'effetto inibitorio delle COX-1 che regola la filtrazione glomerulare e delle COX-2 che agisce sull'escrezione di acqua e sali.

L'assunzione di FANS triplica il rischio di sviluppare un danno renale acuto rispetto a chi non ne fa uso, e tale rischio aumenta con dosi alte rispetto a quelle medio-basse<sup>36</sup>. Per quanto riguarda il rischio dei vari principi attivi, celecoxib presenta un rischio inferiore a quello di naprossene<sup>14,35</sup>.

Tuttavia, tra i FANS non selettivi naprossene è quello che mostra un rischio minore <sup>34</sup>. In tutti i FANS, comunque, il rischio aumenta in funzione della dose<sup>34,35</sup>: ad esempio, per ibuprofene a basse dosi (>1200) il rischio di ricovero per insufficienza renale acuta era pari a 0,94; a dose tra 1200 e 2.400 pari a 1,89 e a dosi alte (>2.400) uguale a 2,32. <sup>34</sup>.

Sebbene il rischio di danno renale aumenta con qualsiasi FANS (selettivo o non), un confronto delle varie classi di FANS mostra un rischio molto aumentato di danno renale che richiede dialisi per i derivati dell'acido acetico (indometacina, diclofenac, ketorolac) a qualsiasi dose e anche per gli oxicam (tenoxicam, meloxicam, piroxicam e nimesulide). Il rischio aumenta per tutti i FANS anche per trattamenti di breve durata (a partire da 1-3 gg). <sup>30,37</sup>.

**Conclusioni: la scelta dei FANS**

- ◆ Tutti i FANS possono indurre effetti avversi (cardiovascolari, gastrointestinali, renali o altri) la cui incidenza aumenta con la dose. Il rischio di eventi cardiovascolari aumenta entro la prima settimana di trattamento, per questo motivo vanno utilizzati alla dose minima efficace e per la minor durata possibile.

- ◆ I risultati dello studio PRECISION mostrano che l'utilizzo di celecoxib a dosi basse (200 mg/die) determina un rischio cardiovascolare sovrapponibile a quello di naprossene e d'ibuprofene, con una tollerabilità gastrointestinale migliore rispetto questi FANS; per quanto riguarda il profilo di sicurezza renale celecoxib è sovrapponibile a quella di naprossene e migliore rispetto a ibuprofene.
- ◆ Dei due COXIB in commercio, etoricoxib e celecoxib sono quelli maggiormente prescritti nell'ULSS 9 Scaligera. Etoricoxib in vari studi ha mostrato un rischio cardiovascolare aumentato e può essere associato con effetti più frequenti e gravi sulla pressione arteriosa rispetto altri FANS selettivi o non selettivi.

Etoricoxib è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata. In pazienti ipertesi (anche con ipertensione controllata) l'utilizzo di etoricoxib è discutibile, vista l'esistenza di alternative più sicure dal punto di vista cardiovascolare. La dose raccomandata per il trattamento del dolore nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante è stata ridotta a 60 mg/die, limitando la dose di 90 mg/die unicamente per i pazienti che non rispondono alla dose raccomandata.

- ◆ Tra i FANS non selettivi, anche diclofenac è tra quelli con un rischio cardiovascolare e gastrointestinale aumentato pur presentando una buona efficacia nel dolore da osteoartrite o da artrite reumatoide. In pazienti con rischio cardiovascolare aumentato sarebbero preferibili altri FANS con minor rischio cardiovascolare.

#### Riferimenti Bibliografici

1. Aranguren I. et al. Safety considerations for NSAIDs Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre, 2016; 24, (2):1-13
2. Sessa A. Farmaci antinfiammatori non steroidei; Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2017 1: .51-7.
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto(RCP) per: Celecoxib; Etoricoxib; Naprossene; Ibuprofene; Ketoprofene; Dexketoprofene; Nimesulide; Diclofenac. (RCP AIFA\_aggiornamento luglio 2017) in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
4. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Etoricoxib del 12/09/2016:02/2005:09/2008. in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
5. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Celecoxib del 22/12/2004:02/2005;. in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
6. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Valdecoxib del 14/04/2005 in. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
7. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Nimesulide del 02/2010:02/2012. in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
8. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Piroxicam del 11/2007.in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
9. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Ketorolac Trometamina del 05/2007.in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
10. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Ketoprofene per uso cutaneo del 06/2009; 04/2011.in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
11. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Diclofenac del 24/07/2015. in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
12. Note informative importanti AIFA (Aggiornamento luglio 2017). Rofecoxib del 29/09/2004.in <http://www.agenziafarmaco.gov.it/nii>
13. Comunicato Stampa EMA (Aggiornamento luglio 2017). Lumiracoxib del 13/12/2007. in [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Lumiracoxib/human\\_referral\\_000122.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Lumiracoxib/human_referral_000122.jsp)
14. Nissen SE. et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis; N Engl J Med 2016; 375:2519-2529
15. Felson DT. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs.; N Engl J Med.2016; 29:375:2595-6
16. Groser T. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med.2017;376:1389.
17. Da Costa BR., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017 ;390:e21-e33.
18. Bannuru RR. et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis A Systematic Review and Network Meta-analysisAnn Intern Med. 2015;162:46-54.
19. Van Walssem A. et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis; Arthritis Res Ther. 2015; 17: 66.
20. Ungprasert et al. What Is The "Safest" Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? American Medical Journal 2012; 3 : 115-123.
21. BallyM. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ.2017;357:j1909
22. Varas Lorenzo C. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf.2013 ;22:559-70.
23. Sondergaard KB. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.2017; 3:100-107
24. Olsen AMS. et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction A Nationwide Cohort Study ;Circulation. 2011;123:2226-35.
25. Bhala N. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013;382:769-79
26. Trelle S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ.2011;342:c7086
27. Arfe A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ. 2016; 28:354:14857
28. McGettigan P. et al. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med.2011;8(9)
29. Castellastague J. et al., Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project); Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146
30. Yuan JQ. et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2016 ;43(12):1262-75
31. Grattagliano I. et al. Danno gastrointestinale da FANS Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2012;1: 88-95
32. Moore N. et al. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs; Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1061–1075
33. Wolfe MM et al., Gastrointestinal Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory; N Engl J Med.1999;17:340(24):1888-99
34. Griffin MR. et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol.2000;151(5):488-96.
35. Schneider V. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis; Am J Epidemiol. 2006;164:881-9
36. Hunter TS. et al. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. Am J Manag Care.2015;21:S139-47

## VADEMECUM FARMACEUTICO

---

Bacchielli M. ·  
Brasola S. °  
Brazzale G. °  
Ferrari A. °  
Font M. °  
Luppino MR. °  
Maimone P. °  
Mezzalana L. °  
Ragno A. \*  
Segala N. ·  
Zimol R. °

·Fderfarma  
\*Assofarm  
°ULSS 9 Scaligera

### Presentazione

Per alcune categorie di medicinali la prescrizione non è agevole. Sono frequenti dubbi, che diventano poi domande poste ai Servizi Farmaceutici, e non sono poche le difficoltà interpretative sulle corrette modalità di prescrizione. Diventa così complicato redarre correttamente una ricetta per l'“intersezione” di norme nazionali con norme regionali, oppure quando nel tempo si susseguono indicazioni e modifiche della normativa e riclassificazioni di medicinali.

Si è quindi cercato, attraverso il Vademecum qui proposto, di fornire indicazioni schematiche per la prescrizione di farmaci nella terapia del dolore, per l'ossigeno, per i medicinali nel trattamento della disfunzione erettile. Ci si è soffermati in particolare quando indicare la nota limitativa, quale dicitura esporre ad esempio in caso di terapia del dolore e quali formalismi sono necessari in ricetta.

E' stato inoltre schematizzato cosa indicare in ricetta in presenza di eventuali esenzioni (distinguendo le malattie croniche, gli status di invalidità o le malattie rare) e quanti pezzi è possibile erogare ai pazienti.

Come si vedrà, l'argomento più complesso è la terapia del dolore, infatti sono presenti tre tabelle piuttosto articolate: dolore severo a carico SSN, altri tipi di analgesici a carico SSN e la prescrizione di analgesici a totale carico del cittadino.

Si auspica che il “Vademecum” porti chiarezza e risparmio di tempo per medici prescrittori e farmacisti, nell'ottica di un miglior accesso alle terapie da parte dei pazienti. Si tratta comunque di un lavoro in progress che verrà aggiornato, in caso di nuove indicazioni regionali o di novità normative nazionali.

# 1. Farmaci nella Terapia del Dolore Severo: modalità di prescrizione, dispensazione, compartecipazione alla spesa

## FARMACI ALLEGATO III - BIS

Farmaci	Codice Esenzione	Ticket	Indicazioni su Ricetta	Max pezzi Ricetta	Tipo Ricetta	Validità Ricetta	Obblighi del Medico	Obblighi del Farmacista
<b>Allegato III bis* Sezione A</b> <i>Es. Morfina cloridrato in fiale da 10/20 mg Temgesic in fl/cpr</i>	TDL	NO	Posologia	Copertura fino a 30 gg di terapia: arrotondamento per eccesso	SSN/RMR: fino max 2 farmaci diversi esclusivamente allegato III bis o 2 dosaggi diversi dello stesso farmaco	30 gg esclusa la data di emissione	Nome e Cognome pz Codice Fiscale Posologia Dose Modo di somministrazione Firma Timbro con n. Tel. e Indirizzo Data	Annotare: Nome, Cognome, Estremi Documento > 18 anni Data Timbro Controllo formalismi
	Codice Esenzione patologia cronica** o non esente o malattia rara	SI	Posologia	2				
	Codice invalidità o per reddito***	NO	Posologia	2				
<b>Allegato III bis* Sezione D</b> <i>Es. Co-efferalgan cpr Depalgot cpr Durogesic cer.trans Efferora cpr Mafren cer.trans Oramorph solos Oxycontin cpr Palexia cpr Tachidol cpr Targin cpr Transfec cer</i>	TDL	NO	Posologia auspicabile****	Copertura fino a 30 gg di terapia: arrotondamento per eccesso	SSN: fino max 2 farmaci diversi esclusivamente allegato III bis o 2 dosaggi diversi dello stesso farmaco	30 gg esclusa la data di emissione	Nome e Cognome pz Codice Fiscale Posologia auspicabile Firma Timbro Data	Acquirente > 18 anni Data Timbro Controllo formalismi
	Codice Esenzione patologia cronica** o non esente o malattia rara	SI	Posologia auspicabile	2				
	Codice invalidità o per reddito***	NO	Posologia auspicabile	2				

\* medicinali Allegato III Bis: Buprenorfina, Codeina, Diidrocodemina, Fentanil, Idrocodone, Idromorfone, Metadone, Morfina, Ossicodone, Ossimorfone, Tapentadol

\*\* codici di esenzione per patologia cronica si veda elenco Decreto n.117 del 14.09.2017

\*\*\* codici Invalidità 3G1, 3G2, 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3M1, 3S1, 3T1, 3V1, 3V2; codici per reddito 6R2, 6R3

\*\*\*\* In assenza di posologia il Farmacista consegna le confezioni indicate in ricetta

## 2A. Altri farmaci a carico del SSN per la Terapia del Dolore

Farmaci	Codice Esenzione	Ticket	Indicazioni su Ricetta	Max pezzi Ricetta	Tipo Ricetta	Validità Ricetta	Obblighi del Medico	Obblighi del Farmacista	
Paracetamolo Tutti i dosaggi e formulazioni (Valido <u>solo</u> nella Regione Veneto)	006*	NO	Dicitura Classe A	3 Pezzi fino a 60 gg di cura	SSN (la ricetta non deve riportare altri farmaci a carico SSN)	30 gg esclusa quella di emissione	Dicitura classe A Codice di Esenzione Codice Fiscale Nome e Cognome del pz Data Timbro Firma	Data Timbro	
	013*								
Nimesulide	048*	NO	NOTA 66	1	SSN	30 gg esclusa quella di emissione	nota 66 Nome Cognome pz Codice Fiscale Firma Timbro Data	Data Timbro	
	054 *								SI
	Codici di esenzione patologia cronica** invalidità o reddito*** o malattia rara	assenza codice di esenzione	SI						
		Codici di esenzione patologia cronica** o malattia rara	NO						
Altri FANS	invalidità o reddito***	NO	NOTA 66	2	SSN	30 gg esclusa quella di emissione	nota 66 Nome Cognome pz Codice Fiscale Firma Timbro Data Pluriprescrizione: <b>consentita solo ai pazienti in trattamento da almeno 6 mesi</b>	Data Timbro	
	assenza codice di esenzione	SI							
	Codici di esenzione patologia cronica** o malattia rara	invalidità o reddito***	NO						
		assenza codice di esenzione	SI						
Tramadolio	Codici di esenzione patologia cronica** o malattia rara	NO	-	Max 6 per copertura fino a 180 gg	SSN	30 gg esclusa quella di emissione	Nome Cognome pz Codice Fiscale Firma Timbro Data Pluriprescrizione consentita solo ai pz con trattamento da almeno 6 mesi*	Data Timbro	
		NO							
	invalidità o reddito***	NO							
	assenza codice di esenzione	SI							

\* 006 artrite reumatoide, 013 diabete mellito, 048 patologia neoplastica, 054 spondilite anchilosante; in assenza di codici di esenzione il costo del Farmaco è a carico del cittadino

\*\* codici di esenzione per patologia cronica si veda elenco Decreto n.117 del 14.08.2017

\*\*\* codici Invalidità 3G1, 3G2, 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3M1, 3S1, 3T1,3V1, 3V2 ;codici per reddito 6R2, 6R3

\* il farmaco non va somministrato più a lungo di quanto assolutamente necessario.

## 2B. Altri farmaci analgesici a totale carico del cittadino

Farmaci	In quali casi Prescrivere	Prezzo	Max pezzi Ricetta	Tipo Ricetta	Validità Ricetta	Obblighi del Medico	Obblighi del Farmacista
<b>Paracetamolo</b>	In assenza codici 006* 013* 048* 054*	a carico del cittadino	*	Ricetta Ripetibile Bianca (solo per 1000 mg)	6 mesi	Data Timbro Firma	Data Timbro Prezzo
<b>Nimesulide</b>	In assenza NOTA 66	a carico del cittadino	1	Ricetta Non Ripetibile Bianca	30 gg esclusa la data di emissione	Nome Cognome pz o Codice fiscale Data Timbro Firma	Data Timbro Prezzo
<b>Altri FANS</b>	In assenza NOTA 66	a carico del cittadino	*	Ricetta Ripetibile Bianca	6 mesi	Data Timbro Firma	Data Timbro Prezzo
<b>Tramadolo</b>	-	a carico del cittadino	-	Ricetta Non Ripetibile Bianca	30 gg esclusa la data di emissione	Nome Cognome pz o Codice fiscale Data Timbro Firma	Data Timbro Prezzo

\* 006 artrite reumatoide, 013 diabete mellito, 048 patologia neoplastica, 054 spondilite anchilosante

\* Se viene prescritta una sola confezione il paziente potrà riutilizzare la ricetta per 10 volte nell'arco di 6 mesi

## Ossigeno Terapeutico a carico del SSN

Prescrizione	Classe di appartenenza	Tipo di Ricetta	Indicazioni su Ricetta	Codici di esenzione	N. Bombole	Ticket	Validità ricetta	Obblighi Medico	Obblighi del Farmacista
Ossigeno Gassoso	A-PHT	Ricetta Rossa	dosaggio e numero di bombole	<b>Esenzione Patologia cronica:</b> 024,048,049,050,051,052 <b>Esenzione per malattia rara</b>	3 max 60 gg di terapia	NO	30 gg escluso giorno di emissione	Nome e Cognome pz, Codice Fiscale; firma timbro data	Apposizione AIC o codice a barre prodotto erogato Timbro data Indicare su ricetta eventuale quota fissa corrisposta dal paziente; Tariffare in distinta contabile sconto 0,6%
				<b>Esenzione</b> <b>*Status_Invalidità :</b> 3G1,3G2,3L1,3M1,3C1,3C3, 3N1,3S1,3T1,3V1,3V2 <b>Esenzione Per Reddito</b> :6R2, 6R3	2	NO	30 gg escluso giorno di emissione		
Ossigeno Liquido	A-PHT	Piano Terapeutico (Spec)	-	Senza codici esenzione	2	SI 2€ bomb max 4€/ricetta	30 gg escluso giorno di emissione		
<b>Distribuzione diretta esclusiva da parte delle Aziende ULSS</b>									

**Farmaci per il trattamento della Disfunzione Erettile: erogazione a carico del SSN**

Principio Attivo	Indicazione su ricetta	Codici Esenzione	Ticket	Ricetta	Obblighi del medico
Alprostadil * Caverject F10 mg	NOTA 75	Codici invalidità: 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3N1, 3S1, 3T1 per patologia: 046 per reddito	NO	SSN	Piano Terapeutico (da Andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) Dichiarare in ricetta di aver fornito al pz. tutte le informazioni su dose/effetti indesiderati e modalità di utilizzo Nome e Cognome del pz Codice Fiscale Data Firma Timbro
		-	SI		
Avanafil ** Spedra 12cpr 100mg Spedra 12cpr 200mg	NOTA 75	Codici invalidità: 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3N1, 3S1, 3T1 per patologia: 046 per reddito	NO	SSN A PHT	Piano Terapeutico (da Andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) Nome Cognome pz Codice Fiscale Data Firma Timbro
		-	SI		
Sildenafil 25 mg 8 cpr** Accord Actavis Mylan Teva Zentiva	NOTA 75	Codici invalidità: 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3N1, 3S1, 3T1 per patologia: 046 per reddito	NO	SSN A PHT	Piano Terapeutico (da Andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) Nome Cognome pz Codice Fiscale Data Firma Timbro
		-	SI		
Tadalafil 20 mg** Cialis 20 mg 12 cpr	NOTA 75	Codici invalidità: 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3N1, 3S1, 3T1 per patologia: 046 per reddito	NO	SSN A PHT	Piano Terapeutico (da Andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) Nome Cognome pz Codice Fiscale Data Firma Timbro
		-	SI		
Vardenafil ** Levitra 12cpr 20mg	NOTA 75	Codici invalidità: 3L1, 3M1, 3C1, 3C3, 3N1, 3S1, 3T1 per patologia: 046 per reddito	NO	SSN A PHT	Piano Terapeutico (da Andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) Nome Cognome pz Codice Fiscale Data Firma Timbro
		-	SI		

\* se disfunzione erettile da lesioni complete del midollo spinale ed ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico qualora vi sia mancanza di risposta, intolleranza o contro indicazione agli inibitori della PDE5.

\*\* se disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico, di origine traumatica, infiammatoria/degenerativa o labrogena (in seguito a chirurgia o radioterapia della regione pelvica).

Nota importante: in presenza di pazienti con codici di esenzione 3G1, 3G2, 3V1, 3V2, l'erogazione di tali farmaci può avvenire senza nota e gratuitamente.

## POTENZIALE ACCUMULO CEREBRALE E TISSUTALE DA MEZZI DI CONTRASTO LINEARI A BASE DI GADOLINIO

P. Maimone  
Farmacista  
Verona

Magnevist<sup>®</sup>/Bayer Spa  
Magnegita<sup>®</sup>/ Agfa h.c.immaging  
MultiHance<sup>®</sup>/ Bracco imaging  
Gadovist<sup>®</sup> / Bayer Spa  
ProHance<sup>®</sup>\*/Bracco imaging  
Primovist<sup>®</sup> \*/ Bayer Spa

Mezzi di contrasto paramagnetici  
Classe H<sup>+</sup>/C<sup>\*</sup>

L'Agenzia regolatoria Europea (EMA), attraverso un **Comunicato stampa** dello scorso 21 luglio 2017 (il 5° per l'anno 2017) a seguito di una revisione avviata precedentemente dal **PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee\_EMA)** lo scorso marzo 2016 per i mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio, ne ha **confermato e raccomandato la restrizione di utilizzo nelle scansioni corporee per un potenziale accumulo nei tessuti cerebrali.**

Ancora nel 2007 la **Food and Drugs Administration (FDA)** aveva richiesto l'inserimento di un' [avvertenza in etichettatura](#) contro i rischi potenziali dei mezzi di contrasto a base di gadolinio in pazienti affetti da malattie renali, per i quali era stato evidenziato lo sviluppo di **fibrosi nefrogenica sistemica**. Sempre l'agenzia americana nel 2015 aveva avviato una [valutazione del rischio](#) di **accumulo cerebrale** del metallo in pazienti ripetutamente esposti al mezzo di contrasto.

Il gadolinio è un metallo di transizione interna comunemente usato come mezzo di contrasto in molte **delle procedure diagnostiche di risonanza magnetica**; i mezzi di contrasto a base di gadolinio sono stati immessi in commercio per la prima volta negli anni '80.

Lo ione gadolinio è dotato di notevole suscettibilità magnetica (Gd<sup>+++</sup>) in quanto presenta ben 7 elettroni spaiati negli orbitali più esterni.

A seconda delle caratteristiche chimico-fisiche del chelante, i mezzi di contrasto a base di gadolinio si distinguono in:

- ◆ **MdC che presentano una struttura molecolare lineare e non hanno carica molecolare** (Omniscan<sup>®</sup> e OptiMARK<sup>®</sup>, quest'ultimo disponibile solo in USA)
- ◆ **MdC che presentano struttura lineare e sono dotati di carica molecolare** (Magnevist<sup>®</sup>, MultiHance<sup>®</sup>, Primovist<sup>®</sup> e Vasovist<sup>®</sup>),
- ◆ **MdC che hanno struttura ciclica con carica molecolare** (Gadovist<sup>®</sup> e ProHance<sup>®</sup>)
- ◆ **MdC senza carica molecolare** (Dotarem<sup>®</sup>).

**I primi, a struttura lineare, sembra abbiano una maggiore probabilità di rilasciare nell'organismo ioni liberi GdO<sub>3</sub><sup>+</sup>, là dove è assente la carica molecolare la possibilità è ancora maggiore (Omniscan<sup>®</sup>); a differenza degli agenti macrociclici che invece sembrano essere più stabili. [1-4]** La struttura ciclica sembra impedire la rottura tra il ligando e lo ione, e anche qui la presenza della carica molecolare determina una suscettibilità al fenomeno ancora minore (Dotarem<sup>®</sup>). Due studi clinici, uno di fase III ed uno di fase IV, hanno evidenziato come i composti macrociclici presentino un il migliore profilo di tollerabilità versus i lineari.

**Gli effetti collaterali finora riconosciuti riguardano un possibile accumulo nei pazienti affetti da insufficienza renale (fibrosi sistemica nefrogenica), un rischio che, secondo nuovi dati della letteratura, sembrerebbe in realtà esteso a tutti i pazienti.**

Il metallo si accumulerebbe nel cervello, nelle ossa (anche per lungo tempo) ed in altri organi, anche in persone con una normale funzionalità renale, un dato in contraddizione con quanto finora comunemente accettato. Al momento si conosce ben poco se l'accumulo avvenga sotto forma di ione libero o chelato [9].

Il gadolinio sembra essere in grado di aumentare i livelli sierici di citochine infiammatorie. La popolazione pediatrica (bambini ed adolescenti) presenta un' estrema vulnerabilità cerebrale all'esposizione di tossine; anche per le donne in gravidanza può essere rischioso somministrare il gadolinio, quest'ultimo infatti data la sua natura intrinseca strutturale, è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Uno studio osservazionale su una coorte di 37.788 pazienti, ha mostrato un'incidenza di reazioni avverse erano dello 0.22% per i mezzi di contrasto lineari ionici versus lo 0.05% per quelli lineari ma non ionici. [5-10]

Alla luce delle segnalazioni e delle evidenze raccolte nel corso degli anni, l'EMA ha emanato una serie di raccomandazioni sia per gli operatori sanitari che per i pazienti, ricordando che:

- ◆ l'accumulo di gadolinio nel cervello è stato confermato dalla spettrometria di massa e dagli incrementi di intensità del segnale nel tessuto cerebrale, i dati di stabilità, così come gli studi in vitro e non clinici, mostrano che i mezzi di contrasto lineari rilasciano gadolinio dalle molecole di ligando in misura maggiore rispetto ai mezzi di contrasto macrociclici, anche se non vi è attualmente alcuna prova che queste piccole quantità causino alcun danno.

- ◆ Solo due dei mezzi di contrasto lineari- acido gadoxetico e acido gadobenico - resteranno disponibili dal momento che questi medicinali vengono captati dal fegato, e possono pertanto essere utilizzati per il rilevamento di lesioni

epatiche scarsamente vascolarizzate, specialmente nella fase ritardata del rilevamento, che non può essere investigata adeguatamente con altri agenti.

- ◆ le autorizzazioni all'immissione in commercio dei mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio per uso endovenoso gadodiamide e gadoversetamide, così come la formulazione per uso endovenoso dell'agente lineare acido gadopentetico, saranno sospese nell'Unione Europea.

- ◆ Le formulazioni intra-articolari del mezzo di contrasto lineare a base di acido gadopentetico continueranno ad essere disponibili poiché la dose di gadolinio richiesta per le scansioni è molto bassa; anche tutti gli agenti macrociclici sottoposti alla revisione - gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo - resteranno disponibili.

- ◆ Gli operatori sanitari devono utilizzare i mezzi di contrasto a base di gadolinio solamente quando le informazioni diagnostiche essenziali non possono essere ottenute con una scansione non intensificata.

- ◆ Gli operatori sanitari devono sempre utilizzare la dose più bassa che fornisce sufficiente intensificazione per la diagnosi.

- ◆ Non sono stati attribuiti effetti avversi neurologici, come disturbi cognitivi o del movimento, all'accumulo di gadolinio nel cervello con nessuno dei mezzi di contrasto a base di gadolinio

Tabella 1: provvedimento normativo per i mezzi di contrasto a base di gadolinio

Medicinale®	Principio Attivo	Struttura Chimica	Modalità di somministrazione	Raccomandazione
Artirem/Dotarem	Acido Gadoterico	Macrociclico	EV	In ESSERE
Artirem/Dotarem	Acido Gadoterico	Macrociclico	Intrarticolare	In ESSERE
Gadovist	Gadobutrolo	Macrociclico	EV	In ESSERE
Magnevist	Acido Gadopentenoico	Lineare	Intrarticolare	In ESSERE
Primovist	Acido Gadoxetico	Lineare	EV	In ESSERE
Prohance	Gadoteridolo	Macrociclico	EV	In ESSERE
Magnevist	Acido Gadopentenoico	Lineare	EV	SOSPESO
Omniscan	Gadodiamide	Lineare	EV	SOSPESO
Optimark	Gadoversetamide	Lineare	EV	SOSPESO
Multihance	Acido Gadobenico	Lineare	EV	Uso limitato alle sole scansioni Epatiche

#### Riferimenti Bibliografici

1. Comunicazione EMA/457616/2017 del 21 luglio 2017
2. FDA\_2015 Gadolinium-based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Drug Safety Communication - FDA Evaluating the Risk of Brain Deposits With Repeated Use
3. Nota informativa importante AIFA del 14/02/2007
4. Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio\_ BIF XV N.2 2008
5. Goischke HK [Safety assessment of gadolinium-based contrast agents \(GBCAs\) requires consideration of long-term adverse effects in all human tissues](#), *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Apr 12;3(2):2055217317704450
6. Glutig K et al., [Safety of gadobutrol in more than 1,000 pediatric patients: subanalysis of the GARDIAN study, a global multicenter prospective non-interventional study](#), *Pediatr Radiol*. 2016 Aug;46(9):1317-23.
7. [Tanaka A](#) et al., A Japanese, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced MR Imaging of the Central Nervous System. [Magn Reson Med Sci](#). 2016;15(2):227-36
8. [Bruder Q](#) et al., 2015 Update on Acute Adverse Reactions to Gadolinium based Contrast Agents in Cardiovascular MR. Large Multi-National and Multi-Ethnic Population Experience With 37788 Patients From the EuroCMR Registry. [J Cardiovasc Magn Reson](#). 2015 Jul 14;17:58
9. [Rogosnitzky M](#) et al., Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms [Biometals](#). 2016 Jun;29(3):365-76

## SPECIALITÀ A BASE METILPREDNISOLONE IN FORMA INIETTABILE: DIVIETO DI SOMMINISTRAZIONE A PAZIENTI ALLERGICI ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO

Solu medrol® 40 mg/ml AIC n. 023202017

Metilprednisolone Hikma 40 mg AIC n. 042331013 (1 fl)

Metilprednisolone Hikma 40 mg AIC n. 042331025 (10 fl)

Glicorticoidi

Classe A RR

L'AIFA attraverso una **Nota Informativa Importante del 28/08/2017**, in seguito alle raccomandazioni del PRAC (Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza) dell'EMA lo scorso agosto, ha raccomandato che i medicinali iniettabili a base di metilprednisolone che contengono lattosio e che potenzialmente potrebbero contenere tracce di proteine del latte vaccino, non devono essere utilizzati nei pazienti con allergia nota o sospetta alle proteine del latte vaccino.

Il lattosio disaccaride di origine bovina viene utilizzato come eccipiente in alcuni medicinali. Lo ritroviamo maggiormente in preparazioni solide orali ma anche in soluzioni iniettabili o polveri liofilizzate (corticosteroidi) per aerosol.

Questi prodotti possono anche contenere tracce di proteine del latte le quali possono innescare una reazione allergica nei pazienti allergici alle stesse.[1-3] L'allergia al latte vaccino è una reazione avversa su base immunitaria, indotta dalle proteine del latte vaccino.

Reazioni di broncospasmo ed anafilassi si sono avute in pazienti allergici alle proteine del latte vaccino, per reazioni allergiche acute con medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina.

La maggioranza dei pazienti era di età inferiore ai 12 anni. In alcuni dei casi riportati, la reazione avversa è stata erroneamente interpretata come una mancanza di effetto terapeutico, portando alla somministrazione di ulteriori dosi di metilprednisolone e successivo peggioramento della condizione clinica del paziente.

In tutti i casi in cui l'esito è stato riportato, i pazienti si sono ristabiliti. La prevalenza di allergia al latte vaccino, su esposizione alimentare può raggiungere fino al 3% della popolazione e risulta chiaramente distinta dall'intolleranza al lattosio, la quale è una reazione non mediata dal sistema immunitario bensì causata dalla mancanza di lattasi. Queste raccomandazioni sono state effettuate a seguito di una revisione, condotta a livello europeo; i medicinali saranno riformulati per rimuovere qualsiasi traccia di proteine del latte.

Nel frattempo, le informazioni dei prodotti saranno aggiornate per riportare la controindicazione e le avvertenze relative al rischio di reazioni allergiche nei pazienti allergici alle proteine del latte vaccino.

Nessun altro medicinale contenente lattosio bovino è autorizzato in Europa per l'uso nelle reazioni allergiche acute.

**Alle Aziende** è stato richiesto di presentare dati che permettano la sostituzione delle formulazioni contenenti lattosio derivato dal latte vaccino entro il 2019.

**Viene raccomandato pertanto agli operatori sanitari:**

◆ **Che le iniezioni di metilprednisolone contenenti lattosio di origine bovina sono ora controindicate in pazienti con allergia nota sospetta alle proteine del latte vaccino.**

◆ **In questi pazienti la somministrazione del medicinale deve essere interrotta e le condizioni cliniche del paziente devono essere trattate di conseguenza.**

N.b. le seguenti specialità Depo Medrol® ed Urbason® solubile, a base di metilprednisolone non contengono lattosio come eccipiente. Il produttore di queste due formulazioni, dichiara su scheda tecnica (aggiornamento sett.2017) che non è presente il lattosio come eccipiente.

Riferimenti Bibliografici

1. Comunicazione EMA/443893/2017 del 1 agosto 2017
2. Nota Informativa Importante AIFA del 28/08/2017
3. [Kelso JM](#) Potential food allergens in medications. [J Allergy Clin Immunol](#). 2014 Jun;133(6):1509-18

**DACLIZUMAB (ZINBRYTA®): POTENZIALE INSUFFICIENZA EPATICA FULMINANTE RACCOMANDAZIONI PROVVISORIE SULL'UTILIZZO**

**Zinbryta®/Biogen Italia srl**

Inibitori dell'interleuchina

Classe A\_ RLR

Lo scorso luglio 2017 l'AIFA attraverso una **Nota informativa importante** ha comunicato agli operatori sanitari delle **raccomandazioni provvisorie** relativamente al **rischio di insufficienza epatica fulminante fatale correlato all'utilizzo di daclizumab**, raccomandandone l'utilizzo nel trattamento della sclerosi multipla recidivante solo in pazienti adulti che presentino i seguenti requisiti: elevata attività di malattia nonostante un ciclo di trattamento completo ed adeguato con almeno una terapia disease-modifying; o sclerosi multipla recidivante severa ad evoluzione rapida, in pazienti non idonei al trattamento con altre terapie disease-modifying.

Daclizumab è stato il primo anticorpo umanizzato ad essere stato autorizzato dall'EMA ancora nel 1999, con il nome commerciale di Zenapax® nell'indicazione: "profilassi nel rigetto di trapianto renale allopatico" in associazione ad immunosoppressori e corticosteroidi in pazienti che non sono altamente immunizzati; il farmaco è stato poi ritirato volontariamente dalla ditta (Roche) nel 2008, la quale ha confermato che i motivi di tale ritiro non erano legati alla sicurezza [1].

Nel 2017 Daclizumab entra in commercio con un altro nome commerciale (Zinbryta®) e per il trattamento della sclerosi multipla recidivante.

L'EMA ha avviato una rivalutazione di Zinbryta® in seguito a un caso fatale di insufficienza epatica fulminante verificatosi nel corso di uno studio osservazionale in corso; inoltre sono stati segnalati altri quattro casi di danno epatico grave.[2-3]

**Il rischio di danno epatico con daclizumab era già noto al momento dell'approvazione nell'Unione Europea nel luglio 2016;** Diversi studi avevano già evidenziato la tossicità epatica da daclizumab; una revisione che includeva anche gli studi registrati, ha mostrato un'incidenza di reazioni avverse del 84% di cui quelle epatossiche rappresentavano il 16%.

La tossicità epatica è dose dipendente: del 13% alla dose di 150 mg e del 20% alla dose di 300 mg. Stesso andamento si è osservato per i livelli sierici delle transaminasi che erano tre volte il limite superiore rispetto al basale. Alla luce di questi dati, diverse misure sono state adottate per gestire il rischio, inclusa la fornitura di materiale educativo per gli operatori sanitari e per i pazienti, sulle modalità di prevenzione o riduzione del danno epatico.[3-7]

L'Agenzia Italiana del Farmaco, sulla base di quanto detto ed in attesa del completamento della revisione sul profilo di sicurezza di daclizumab, ha comunicato le seguenti raccomandazioni provvisorie:

- ◆ Daclizumab è controindicato in pazienti con epatopatia o compromissione epatica preesistente ;
- ◆ Daclizumab non è raccomandato in pazienti con patologie autoimmuni concomitanti;
- ◆ prestare massima attenzione in caso di co-somministrazione di daclizumab con altri medicinali epatotossici, inclusi medicinali senza obbligo di prescrizione e di integratori erboristici.
- ◆ I livelli sierici di transaminasi e bilirubina del paziente devono essere monitorati almeno mensilmente sia durante il trattamento sia per un periodo fino a 4 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab.

Si raccomanda agli operatori sanitari:

- ◆ Attento monitoraggio dei pazienti in trattamento per rilevare segni e sintomi di danno epatico e d informarli riguardo ai sintomi cui prestare attenzione.
- ◆ In caso di segni o sintomi indicativi di danno epatico, il paziente deve essere prontamente indirizzato a un epatologo.
- ◆ Considerare l'interruzione del trattamento, qualora non si ottenga una risposta terapeutica adeguata, daclizumab potrebbe non essere più un'opzione terapeutica appropriata.
- ◆ Il personale medico deve rivalutare se daclizumab continui a essere la terapia più appropriata.

Riferimenti Bibliografici

1. Public statement on Zenapax Comunicazione EMA / 683.765 / 2008 del 16/01/2009
2. Nota Informativa importante AIFA del 17/07/2017
3. Comunicazione EMA/366148/2017 del 9/06/2017
4. Milo R. The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis; *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Jan; 7(1): 7-21.
5. Giovannoni G et al Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of clinical studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep;9:36-46
6. Gold R et al., Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurol.* 2016 Jul 26;16:117.

## RISCHIO DI ERRORI TERAPEUTICI CON SOLUZIONI ORALI DI LEVETIRACETAM 100 MG/ML

Keppra®/Ucb Pharma Srl

Italept®/ So.Se.Pharma Srl

Altri Antiepilettici

Classe A\_RR

Tutte le specialità e gli equivalenti

Lo scorso luglio 2017 l'AIFA attraverso una **Nota informativa importante** ha comunicato agli operatori sanitari **il rischio di sovradosaggio accidentale con levetiracetam soluzione orale (100 mg/ml) fino a 10 volte la dose prescritta**. Levetiracetam è un derivato pirrolidinico, analogo al piracetam; la soluzione orale 100 mg/ è ora indicata:

- ◆ come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione a partire da 1 mese di età ;

- ◆ come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche e/o tonico-cloniche generalizzate a partire dai 12 anni di età;

- ◆ come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria dai 16 anni di età.

Il **sovradosaggio di levetiracetam** può portare a gravi eventi avversi, come ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma.

Nei casi in cui è stato possibile risalire alla causa del sovradosaggio accidentale segnalato, questo era dovuto o all'utilizzo di una siringa inappropriata o alla mancata comprensione da parte di chi si prende cura del paziente su come misurare in maniera appropriata la dose.

La maggior parte dei casi si è verificata in bambini di età compresa tra i 6 mesi e gli 11 anni.

◆ Si raccomanda pertanto ai medici di prescrivere sempre la dose in mg con l'equivalenza in ml sulla base della corretta età del paziente.

◆ Si raccomanda ai farmacisti di assicurarsi di dispensare l'appropriata confezione di levetiracetam soluzione orale

◆ Ad ogni prescrizione, medici e farmacisti devono istruire il paziente e/o chi se ne prende cura su come misurare la dose prescritta ,ricordando ai pazienti o a chi se ne prende cura di usare solamente la siringa fornita con il medicinale.

Una volta che il flacone è vuoto, la siringa deve essere gettata e non conservata. [vedi tab.1];

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di prodotti medicinali contenenti levetiracetam soluzione orale hanno concordato una revisione del foglietto illustrativo e del confezionamento esterno al fine di aumentare la chiarezza sui dosaggi raccomandati e di evitare confusione circa il formato appropriato di flacone e siringa.

Allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di errori di dosaggio, i titolari sono stati incoraggiati ad utilizzare, per le soluzioni orali a base di levetiracetam, codici colore e pittogrammi allo scopo di differenziare una formulazione dall'altra, specificando in modo chiaro la fascia di età a cui la formulazione è destinata, ed indicando in modo chiaro su astuccio/etichetta quale dispositivo di dosaggio debba essere utilizzato.

Tabella 1 Riepilogo età / formulazione / dose

Età_peso	Formulazione	Concentrazione
Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi d'età:	flacone da 150 ml con siringa da 1 ml	100 mg/ml
Bambini da 6 mesi a meno di 4 anni d'età e di peso inferiore a 50 kg	flacone da 150 ml con siringa da 3 ml;	100 mg/ml
Bambini di 4 anni o di età superiore e di peso inferiore a 50 kg	flacone da 300 ml con siringa da 10 ml	100 mg/ml
Bambini, adolescenti e adulti del peso di 50 kg o superiore	flacone da 300 ml con siringa da 10 ml.	100 mg/ml

Riferimenti Bibliografici

1.Nota Informativa importante AIFA del 18/07/2017

## G.U. E NORMATIVA REGIONALE DAL 01.07.2017 al 22.09.2017

F. Schievenin  
Farmacista  
ULSS1 Dolomiti

### NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

#### Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati/aggiornati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.

◆ **Evolocumab (Repatha®)** indicato per l'**ipercolesterolemia e dislipidemia mista** e per l'**ipercolesterolemia familiare omozigote**.

**Per l'indicazione** "pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta: in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato";

**Le UO individuate sono:** ULSS 1 Dolomiti (UOC Medicina Generale Belluno); ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Cardiologia Treviso); ULSS 3 Serenissima (UOC Medicina/Ambulatorio dislipidemie Mestre); ULSS 4 Veneto Orientale (UOC Medicina Portogruaro); ULSS 5 Polesana (UOC Cardiologia Rovigo); ULSS 6 Euganea (SC Medicina Cittadella); ULSS 7 Pedemontana (UOS Ambulatorio Diabetologia c/o UOC Medicina Interna Bassano); ULSS 8 Berica (UOC Cardiologia Arzignano); ULSS 9 Scaligera (UOC Cardiologia San Bonifacio); AOUI Verona (UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo); AO Padova (UOC Clinica Medica I).

**Per l'indicazione** "in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno dodici anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote"  
**le UO individuate sono:** AOUI Verona (UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo e UOC Pediatria); AO Padova (UOC Clinica Medica I e UOC Clinica Pediatrica).

◆ **Blinatumomab (Blincyto®)** indicato per il trattamento di adulti con **leucemia linfoblastica acuta (LLA)** da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia. **Le UO individuate sono** le UOC di Ematologia di ULSS 2 Marca Trevigiana, ULSS 8 Berica, ULSS 3 Serenissima, AOUI Verona, AO Padova.

◆ **Obinutuzumab (Gazyvaro®)** indicato in associazione a clorambucile nel trattamento di pazienti adulti affetti da **leucemia linfatica cronica (LLC)** non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena.

**Centri sovraziendali:** ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso), ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia), AO di Padova, AOUI di Verona; **Centri periferici presso UO di Ematologia:** ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno), ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 8 Asolo), ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 13 Mirano), ULSS 6 Euganea (ex ULSS 15 Alta Padovana), ULSS 5 Polesana (ex ULSS 8 Rovigo);

**Centri periferici presso UO di Oncologia e Medicina, qualora sia operante un Ematologo: IOV.**

◆ **Alirocumab (Praluent®)** indicato in adulti con **ipe colesterolemia primaria** (familiarità 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 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.

**Le UO individuate sono:**

ULSS 1 Dolomiti (UOC Medicina Generale Belluno); ULSS 2 Marca Trevigiana (UOC Cardiologia Treviso); ULSS 3 Serenissima (UOC Medicina/Ambulatorio dislipidemie Mestre); ULSS 4 Veneto Orientale (UOC Medicina Portogruaro); ULSS 5 Polesana (UOC Cardiologia Rovigo); ULSS 6 Euganea (SC Medicina Cittadella); ULSS 7 Pedemontana (UOS Ambulatorio Diabetologia c/o UOC Medicina Interna Bassano); ULSS 8 Berica (UOC Cardiologia Arzignano); ULSS 9 Scaligera (UOC Cardiologia San Bonifacio); AOUI Verona (UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo); AO Padova (UOC Clinica Medica I).

◆ **Crizotinib (Xalkori®)** indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con **carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK** in stadio avanzato e per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule positivo per ALK in stadio avanzato;

◆ **Nintedanib (Vargatef®)** indicato in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con **carcinoma polmonare non a piccole cellule** localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea;

◆ **Nivolumab (Opdivo®)** indicato per il trattamento del **carcinoma polmonare non a piccole cellule** localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti e indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.

Per questi tre farmaci sono stati individuati quali Centri autorizzati alla prescrizione le **UOC di Oncologia dei centri Hub di I livello**: ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno); ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso); ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia - Mestre); ULSS 5 Polesana (ex ULSS 18 Rovigo); ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza); Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar – Verona; AOUI Verona; IOV.

Tutte le rimanenti **UO di Oncologia individuate quali centri Spoke II livello** possono prescrivere questi farmaci solamente attraverso il **Piano di Cura Regionale condiviso con il centro Hub**.

◆ **Delamanid (Delyba®)** indicato per l'uso nell'ambito di un'opportuna terapia di associazione per la **tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB)** nei pazienti adulti, quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità.

Le **UO individuate sono le UOC/UOS di Malattie Infettive di** ULSS 1 Dolomiti (Belluno); ULSS 2 Marca Trevigiana (Treviso); ULSS 3 Serenissima (Venezia e Mestre); ULSS 5 Polesana (Rovigo); ULSS 7 Pedemontana (Santorso); ULSS 8 Berica (Vicenza); ULSS 9 Scaligera (Legnago e Negrar); AOUI Verona; AO Padova.

◆ **Elotuzumab (Empliciti®)** indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento del **mieloma multiplo** in pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una linea di terapia precedente;

◆ **Daratumumab (Darzalex®)** indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con **mieloma multiplo recidivato e refrattario**, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Le **UO individuate sono i Centri di I, II, III livello** (vedi sintesi normativa Infarma 2/2017).

◆ **Insulina degludec (Tresiba®)** indicata nel trattamento del **diabete mellito** in adulti, adolescenti e bambini dell'età di 1 anno. L'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione, a seguito dell'estensione dell'indicazione terapeutica nei bambini a partire dall'età di 1 anno, è aggiornato con l'aggiunta delle seguenti **UOC di Pediatria**: Feltre e Belluno (ULSS 1 Dolomiti); Treviso e Castelfranco (ULSS 2 Marca Trevigiana); Venezia, Mestre e Dolo/Mirano (ULSS 3 Serenissima); Rovigo (ULSS 5 Polesana); Cittadella e Camposampiero (ULSS 6 Euganea); Santorso e Bassano (ULSS 7 Pedemontana); Vicenza e Arzignano (ULSS 8 Berica); AOUI Verona; AO Padova.

**Alemtuzumab (Lemtrada®)** indicato nella **Sclerosi Multipla**. Sono autorizzati alla prescrizione sia i **Centri Hub** che i **Centri Spoke PS**. Lo stesso decreto integra l'elenco dei **Centri Spoke PS** con l'inclusione del **UOC Neurologia dell'Ospedale di Belluno (ULSS 1 Dolomiti)**.

**Nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA)** per il trattamento dell'**Epatite C cronica**. **Integrazione dell'elenco dei Centri Autorizzati** con l'inclusione di: UOC Gastroenterologia Ospedale di Chioggia (ULSS 3 Serenissima); UO Medicina (ambulatorio di epatologia) Ospedale di Jesolo (ULSS 4 Veneto Orientale); UOC Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva Ospedale di San Bonifacio e UODS Centro Malattie Diffusive – Ambulatorio Epatologico Verona (ULSS 9 Scaligera).

◆ **Sacubril/Valsartan (Entresto®)** indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'**insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione**. Le UO individuate sono le **UOC di Cardiologia e Medicina dotate di attività ambulatoriale dedicata** (per il dettaglio vedi Decreto n. 76 del 2-2.06.2017).

◆ **Golimumab (Simponi®)**: **aggiornamento** dei Centri autorizzati alla prescrizione a seguito di **nuova indicazione terapeutica per l'area reumatologica**. Per il dettaglio dei Centri vedere **Decreto n. 77 del 22.06.2017**.

◆ **Apremilast (Otezla®)** indicato da solo o in associazione a farmaci DMARD per il trattamento dell'**artrite psoriasica attiva** in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD;

◆ **Ixekizumab (Taltz®)** indicato per il trattamento della **psoriasi a placche** di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.

**Individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione**. Per il dettaglio dei Centri vedere i **Decreti n. 77 del 22.06.2017 e n. 105 del 08.08.2017**.

◆ **Loxapina (Adasuve®)** indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da **schizofrenia o disturbo bipolare**. Le UO individuate sono tutte le **UO di Psichiatria** delle strutture pubbliche della Regione del Veneto. La prescrizione di Loxapina è soggetta a **diagnosi e PT su template AIFA**.

◆ **Ceritinib (Zykadia®)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con **carcinoma polmonare non a piccole cellule** positivo per ALK in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib;

◆ **Pembrolizumab (Keytruda®)** indicato per il trattamento di I linea, in monoterapia, del **carcinoma polmonare non a piccole cellule** metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS • 50% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK e per il trattamento in monoterapia del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato

o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS • 1% e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere Keytruda®.

Per questi due farmaci sono stati individuati quali Centri autorizzati alla prescrizione le **UOC di Oncologia dei Centri Hub di I livello** di seguito indicate: ULSS 1 Dolomiti (ex ULSS 1 Belluno); ULSS 2 Marca Trevigiana (ex ULSS 9 Treviso); ULSS 3 Serenissima (ex ULSS 12 Venezia - Mestre); ULSS 5 Polesana (ex ULSS 18 Rovigo); ULSS 8 Berica (ex ULSS 6 Vicenza); Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar – Verona; AOUI Verona; IOV.

Tutte le rimanenti UO di Oncologia individuate quali centri Spoke II livello possono prescrivere questi farmaci solamente attraverso il Piano di Cura Regionale condiviso con il centro Hub.

◆ **Daclizumab (Zinbryta®)** indicato per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (RMS) nei pazienti adulti. Sono stati individuati quali Centri autorizzati alla prescrizione i centri Hub e i centri Spoke PS.

◆ **Ivacaftor/lumacaftor (Orkambi®)** indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR.

Le UO individuate sono l'UOC Fibrosi Cistica della AOUI di Verona e l'UOC Pediatria dell'Ospedale di Treviso (ULSS 2 – Marca Trevigiana).

- Determina del 19.01.2017 in G.U. n. 34 del 10.02.2017
- Decreto n. 30 del 21.03.2017
- Decreto n. 34 del 28.03.2017
- Decreto n. 35 del 28.03.2017
- Decreto n. 36 del 28.03.2017
- Decreto n. 42 del 13.04.2017
- Decreto n. 64 del 07.06.2017
- Decreto n. 65 del 07.06.2017
- Decreto n. 69 del 15.06.2017
- Decreto n. 70 del 15.06.2017
- Decreto n. 76 del 22.06.2017
- Decreto n. 77 del 22.06.2017
- Decreto n. 81 del 04.07.2017
- Decreto n. 102 del 08.08.2017
- Decreto n. 104 del 08.08.2017

#### Approvazione atto aziendale Azienda Zero

Il Decreto n. 84 del 07.07.2017 approva l'atto aziendale adottato da Azienda Zero, a seguito della verifica della sua conformità ai principi ed ai contenuti delle linee guida approvate con DGR n. 733 del 29.05.2017.

Decreto n. 84 del 07.07.2017

#### Modalità prescrittive e di dispensazione dei medicinali equivalenti a base di pregabalin per il trattamento del dolore neuropatico

Con Nota del 13.07.2017, AIFA comunica che a partire dal 1-6.07.2017 i medicinali equivalenti a base di pregabalin autorizzati per l'indicazione "dolore neuropatico periferico e centrale" sono prescrivibili a carico del SSN per le indicazioni di cui alla Nota AIFA 4.

Pertanto, dal 16.07.2017:

◆ il medico potrà prescrivere a carico del SSN con Nota AIFA 4 sia la specialità medicinale Lyrica sia i farmaci equivalenti a base di pregabalin autorizzati per l'indicazione "dolore neuropatico periferico e centrale in soggetti adulti";

◆ il farmacista in presenza di ricette SSN recanti la prescrizione del farmaco Lyrica con Nota AIFA 4, potrà proporre al paziente l'eventuale sostituzione solo con il farmaco equivalente autorizzato per l'indicazione "dolore neuropatico periferico e centrale in soggetti adulti".

Nulla è cambiato invece per quanto riguarda la prescrizione e la dispensazione per l'indicazione "epilessia" che dovrà avvenire su ricetta SSN senza indicazione della Nota AIFA 4.

Nota del Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medico-regionale n. 296275 del 19.07.2017  
Comunicato AIFA del 13.07.2017

#### Linee di indirizzo per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente

La Regione Veneto con DGR n. 1098 del 01.07.2014 ha approvato i percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente, individuando i criteri di selezione dei pazienti candidabili, i requisiti dei centri abilitati all'impianto e attivando un monitoraggio dei casi trattati.

Sulla base del monitoraggio effettuato ad aprile 2016, la CTR-DM ha ritenuto opportuno aggiornare i succitati percorsi. Le linee di indirizzo prodotte a luglio 2017 hanno quindi lo scopo di aggiornare i percorsi assistenziali approvati con DGR n. 1098 del 01.07.2014.

- DGR n. 1073 del 13.07.2017

**Linee di indirizzo DPC Regione Veneto**

Il Decreto n. 87 del 20.07.2017 reca le Linee di indirizzo ad integrazione delle procedure uniformi di acquisizione, prescrizione, spedizione e controllo delle ricette di farmaci oggetto di DPC (articolo 4 accordo DPC – DGR n. 739 del 27.05.2016).

Le linee di indirizzo costituiranno riferimento normativo per le Commissioni Farmaceutiche Aziendali in caso di contestazioni relative alla acquisizione, prescrizione e dispensazione dei farmaci oggetto di DPC.

Le linee di indirizzo sono costituite da 7 articoli:

- ◆ Prescrizioni e ricette
- ◆ Farmaci e prescrizioni particolari (EBPM, farmaci a brevetto scaduto o farmaci equivalenti in PHT e EX OSP2, fattori della coagulazione, farmaci non scaduti di brevetto – co-marketing – possibilità di sostituzione)
- ◆ Procedura operativa ordinaria del farmacista
- ◆ Procedure straordinarie consentite al farmacista per casi particolari (turno e casi di necessità e urgenza, mancata disponibilità del farmaco presso i distributori, ritiro mancato o parziale da parte dell'assistito, impossibilità tecnica di invio ordine, prodotti con fustella non annullata, errori di consegna e resi)
- ◆ Procedure Aziende ULSS (procedura d'acquisto, gestione farmaci DPC, gestione del magazzino, rendicontazione dell'inventario)
- ◆ Procedura dei distributori intermedi di medicinali per uso umano (procedura ingresso merci, allocazione voci e immagazzinamento, controllo e certificazione delle temperature, inventario, ricezione e consegna degli ordini effettuati dalle farmacie, consegne, resi a fornitore e all'Azienda ULSS, modalità di gestione dei medicinali prossimi alla scadenza)
- ◆ Vigilanza, controllo e sanzioni (irregolarità ricette, gestione non conforme del medicinale oggetto di DPC, casi di addebito diretto da parte dell'ULSS alla farmacia).

---

Decreto n. 87 del 20.07.2017 in Bur n. 75 del 04.08.2017

**Divieto di prescrizione e di esecuzione di preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenenti le sostanze medicinali efedrina e pseudoefedrina**

La G.U. n. 189 del 14.08.2017 in vigore dal giorno stesso della sua pubblicazione prevede il divieto per i medici di prescrivere e per i farmacisti di eseguire preparazioni magistrali a scopo dimagrante contenenti:

- ◆ **efedrina;**
- ◆ **pseudoefedrina, in quantitativi superiori a 2400mg per ricetta.**

---

Decreto del 27.07.2017 in G.U. n. 189 del 14.08.2017

## TEDIZOLID

J01XX11 Altri antibatterici per uso sistemico.  
SIVEXTRO® 6 cpr riv 200 mg classe A-PHT - RNRL  
SIVEXTRO® infus ev 6 fl 200 mg classe H-OSP  
MSD Italia srl

Data dell'autorizzazione europea: 23/03/2015  
Data AIC: 15/06/2015

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, gli specialisti individuati (infettivologo o altro specialista con competenza infettivologica identificato dal CIO) dovranno compilare la scheda cartacea di prescrizione<sup>1</sup>.

La rimborsabilità è limitata alle sole infezioni complicate della cute e dei tessuti molli quando si sospetta o si ha la certezza che l'infezione sia causata da batteri Gram positivi sensibili.  
**Farmaco sottoposto a monitoraggio aggiuntivo**

### Indicazioni terapeutiche:

Tedizolid è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti.

### Posologia e modalità di somministrazione<sup>2</sup>:

Tedizolid fosfato compresse rivestite con film o polvere per concentrato per infusione può essere usato come terapia iniziale. I pazienti che iniziano il trattamento con la formulazione parenterale possono passare a quella orale se clinicamente indicato. Il dosaggio raccomandato è 200 mg una volta al giorno per 6 giorni.

## IL NOSTRO GIUDIZIO

**Tedizolid mostra una efficacia simile a linezolid con uno schema posologico semplificato.**

Tuttavia, le limitate conoscenze sulla sicurezza e sull'efficacia renderebbero consigliabile un uso del farmaco limitatamente ai casi in cui il trattamento di prima linea non è indicato.

## PUNTI CHIAVE

◆ Le infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI - Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection), comprendono, sia le infezioni complicate che non complicate della cute e dei tessuti molli. Si stima che il tasso di incidenza delle ABSSSI sia di 24,6 casi per 1.000 soggetti/anno<sup>3-5</sup>.

◆ I batteri più frequentemente responsabili delle ABSSSI sono i cocci Gram-positivi e, tra questi, *S. Aureus* (di cui meticillino resistente - MRSA dal 30%-40% dei casi, nei due studi considerati) e gli streptococchi  $\alpha$ -emolitici (*S. Pyogenes* causa 0,4 casi gravi su 100.000 abitanti).

Il trattamento delle ABSSSI può prevedere l'utilizzo di vari antibiotici, ma la diffusione delle resistenze ha ridotto progressivamente le opzioni terapeutiche ed ha spinto la ricerca di nuovi antimicrobici tra cui gli ossazolidinoni, antimicrobici sintetici che inibiscono la sintesi proteica del batterio.

◆ Tedizolid fosfato è un profarmaco di ossazolidinone. Viene rapidamente convertito dalle fosfatasi in tedizolid, porzione microbiologicamente attiva contro i batteri Gram-positivi e presenta un'attività batteriostatica contro enterococchi, stafilococchi e streptococchi in vitro<sup>1,6</sup>.

◆ In vitro tedizolid ha mostrato una MIC<sub>50</sub> (Minimal Inhibitory Concentration) verso le MRSA pari a 0,25 µg/ml rispetto a 1 µg/ml di linezolid<sup>10</sup>.

◆ L'efficacia clinica di tedizolid fosfato è stata valutata in due trial clinici di fase 3: ESTABLISH-1 ed ESTABLISH-2.<sup>6-9</sup> I comuni criteri di inclusione sono stati: pazienti con ABSSSI con un'area di lesione di 75 cm<sup>2</sup> (cellulite o erisipela, ascesso cutaneo maggiore o piaghe infette), la cui infezione (sospetta o documentata) è associata ad un patogeno Gram positivi.

◆ ESTABLISH-1 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità in cui 667, pazienti adulti (età media 43 anni) sono stati randomizzati a tedizolid fosfato compresse 200 mg/die per 6 giorni (n=332) oppure a linezolid 600 mg/12 ore compresse per 10 giorni (n=335)<sup>6,7</sup>.

◆ ESTABLISH-2 è uno studio, randomizzato in doppio cieco, di non inferiorità. 666 pazienti adulti (età media 46 anni), sono stati randomizzati a tedizolid fosfato 200 mg/die ev per 6 giorni (n=332) oppure linezolid 600 mg ev/12 ore per 10 giorni (n=334), con la possibilità di passare al regime orale<sup>6,8</sup>.

◆ In entrambi gli studi l'endpoint primario è stata la risposta clinica alle 48-72 ore dall'inizio del trattamento, definita nel seguente modo: nessun incremento dell'area lesionata rispetto al basale (riduzione di almeno il 20% dell'area lesionata nello ESTABLISH-2), non essere deceduto per qualsiasi causa e non avere assunto concomitantemente altri antibiotici sistemici. ESTABLISH-1 richiedeva anche pazienti afebrili (temperatura <math>\bullet 37,6^{\circ}\text{C}</math>)<sup>6-8</sup>.

◆ La risposta clinica alle 48-72 ore (end-point primario) per tedizolid fosfato si è dimostrato in entrambi gli studi non inferiore a quella di linezolid:

◆ ESTABLISH-1: risposta clinica 79,5% nel gruppo tedizolid vs 79,4% nel gruppo linezolid;

◆ ESTABLISH-2: risposta clinica 85% nel gruppo tedizolid vs 83% nel gruppo linezolid.

◆ Non si sono riscontrate differenze significative nella risposta clinica tra tedizolid e linezolid alla fine del trattamento (11° giorno) in nessuno dei due studi.

◆ Non sono state osservate differenze di efficacia tra i due antibiotici nei pazienti che presentavano una infezione confermata da MRSA<sup>6-8</sup>, neppure in funzione del grado di severità dell'infezione<sup>9</sup>.

◆ Gli effetti avversi, osservati durante il trattamento, dopo l'inizio della terapia, sono stati nel gruppo trattato con tedizolid del 40,8% (ESTABLISH-1) e del 45% (ESTABLISH-2) vs 43,3% e 43% rispettivamente per linezolid, di cui gravi l'1,5% e 2% con tedizolid e 1,2% e 3% rispettivamente con linezolid<sup>6-8</sup>.

Gli eventi avversi di natura gastrointestinale sono stati i più frequenti (nausea, diarrea e vomito) ma con una frequenza minore rispetto linezolid; tuttavia la frequenza di accessi era leggermente maggiore con tedizolid<sup>6-8</sup>.

Con linezolid sono stati riportati effetti avversi gravi quali mielosoppressione, neuropatia ottica e periferica e inibizioni delle monoamminossidasi che limiterebbe l'uso anche di agenti serotoninergici o adrenergici.

La riduzione della conta piastrinica e di neutrofili e i valori di concentrazione di emoglobina sotto i limiti è stata simile con i due antibiotici.

L'incidenza di sintomi correlati a neuropatia periferica sono stati osservati nel 1,2% dei pazienti con tedizolid e del 0,6% con linezolid.

L'incidenza di perdita di acuità visiva è stata simile per i due antibiotici. Non sono stati osservati casi di acidosi lattica né di sindrome serotoninergica<sup>6-8</sup>.

◆ Il trattamento con tedizolid, come tutti i trattamenti antibiotici, altera la flora intestinale e può favorire la proliferazione di Clostridium difficile provocando diarrea da C. difficile (CDAD).

◆ Tedizolid non richiede aggiustamenti posologici in caso di insufficienza renale o epatica. Durante il trattamento con tedizolid non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A4, anche se in vitro, negli epatociti, è stata osservata l'induzione dell'mRNA del CYP3A4<sup>2</sup>.

◆ L'esperienza clinica nei pazienti con età <math>\bullet 75</math> anni è limitata e la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite.<sup>1</sup> In caso di neutropenia, prendere in considerazione una opzione terapeutica alternativa<sup>2</sup>.

## COSTO DEL FARMACO

FARMACO	Posologia	COSTO trattamento*
SIVEXTRO® 6 cpr riv 200 mg	200 mg /die per 6 gg	€ 1.828,47 (PVP) €1.227,59 ( ex-factory)
SIVEXTRO® infus ev 6 fl 200 mg	200 mg /die per 6 gg	€ 1.828,47 (PVP); €1.227,59 ( ex-factory)
Linezolid 10 cpr riv 600 mg	600mg / 12 ore 10 gg	€ 479.99 (PVP) € 283.57 (ex-factory)
Linezolid 10 sacche 2 mg/ml 300 ml	600 mg / 12 ore per 10 gg	€ 624.44 (PVP) € 378.36 (ex-factory)
ZIVOXID® 10 sacche 2 mg/ml 300 ml	600 mg / 12 ore per 10 gg	€ 914.25 (PVP) €553.95 (ex-factory)
ZIVOXID® 10 cpr 600 mg	600 mg / 12 ore per 10 gg	€ 914.25 (PVP) €553.95 (ex-factory)

\*Costo trattamento secondo prezzo vendita al pubblico (PVP) e prezzo ex-factory considerato lo sconto obbligatorio alle strutture pubbliche. FARMADATI Italia

---

**VISTO DAGLI ALTRI****NON APPORTA NIENTE DI NUOVO**

Tedizolid ha un profilo di effetti avversi simile a quello di linezolid ma con più rischi d'interazioni.

Una somministrazione giornaliera al posto di due con linezolid non costituisce un vantaggio sufficiente per preferire tedizolid, i cui effetti avversi sono al momento più incerti.

La revue Prescrire 2016; 36:813-5.

---

**Riferimenti Bibliografici**

- 1.Determina AIFA 842/2017. GU n.120 del 25/05/2017 (all. 1)
- 2.Schede Tecniche Tedizolid. (aggiornamento 16.08.2017)
- 3.Russolini GM, Scaglione F, De Waure C, Di Nardo F, Drago F. Le infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI). Problemi e prospettive in un'era di crescente diffusione delle antibiotico-resistenze. Italian Health Policy Brief, 2016; pag. 1-6
- 4.Stevens DL et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2014;59(2):147-59
- 5.V Ki, C Rotstein. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19(2):173-184.
- 6.Sivextro : EPAR - Product Information: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 7.Prokocimer P; De Anda C; Fang E; Mehra P, Das A: Tedizolid phosphate vs Linezolid for treatment of acute Bacterial skin structure infections. The ESTABLISH-1 Randomized trial. JAMA 2013; 309:559-69
- 8.Moran GJ; Fang E; Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P: Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomized, double-blind, phase 3, non inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014; 14:696-705.
- 9.Sandison T ; De Anda C; Fang E; Das AF; Prokocimer P. Clinical response of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections by severity measure using a pooled analysis from two phase 3 double-blind trial. Antimicrobial agents and chemotherapy 2017; 61:1-4.
- 10.Philippe Prokocimer, Paul Bien, Carisa DeAnda, Chris M. Pillar and Ken Bartizala. In Vitro Activity and Microbiological Efficacy of Tedizolid (TR-700) against Gram-Positive Clinical Isolates from a Phase 2 Study of Oral Tedizolid Phosphate (TR-701) in Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections. [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2012 ; 56(9): 4608-4613.

## INFLIXIMAB BIOSIMILARE

### INFLIXIMAB BIOSIMILARE

L04AB02, Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa

FLIXABI® ev fl 100 mg

Biogen Italia Srl

Classe H, Ricetta limitativa ripetibile RRL

Data dell'autorizzazione europea: 26/05/2016

Data AIC 05/01/2017

#### Indicazioni:

**Artrite reumatoide** in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità fisica in pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata

**Malattia di Crohn Adulti** in fase attiva, di grado da moderato a grave, che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie

**Malattia di Crohn bambini ed adolescenti** in fase attiva grave di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie.

**Colite ulcerosa adulti** in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

**Colite ulcerosa bambini ed adolescenti** in fase attiva di grado grave nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

**Spondilite anchilosante** in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

**Artrite psoriasica** attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD.

**Psoriasi a placche** di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il metotrexato o psoralene più raggi ultravioletti A (PUVA)

#### Posologia e modalità di somministrazione:

Il trattamento con Flixabi deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti e deve essere somministrato per via endovenosa. Ai pazienti trattati deve essere consegnato il foglio illustrativo e la Scheda di Allerta. Durante il trattamento con deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

**Posologia Adulti** (• 18 anni). Artrite reumatoide Una infusione endovenosa di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane. Flixabi deve essere somministrato in concomitanza con metotrexato. I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento o dopo l'aggiustamento del dosaggio.

**Malattia di Crohn** in fase attiva, di grado da moderato a grave. Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da una infusione supplementare di 5 mg/kg a 2 settimane dalla prima infusione. Se un paziente non risponde alla terapia dopo 2 dosi, non gli deve essere somministrato nessun ulteriore trattamento con Flixabi. I dati disponibili non supportano un ulteriore trattamento con Flixabi nei pazienti non responder entro 6 settimane dalla prima infusione. Nei pazienti responder, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono: Mantenimento: infusione supplementare di 5 mg/kg alla settimana 6 dopo la prima dose, seguita da infusioni ripetute ogni 8 settimane; Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano.

**Malattia di Crohn fistolizzante** in fase attiva. Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione. Se un paziente non risponde dopo 3 dosi, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con Flixabi. Nei pazienti responder, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono: Mantenimento: infusioni supplementari di 5 mg/kg ogni 8 settimane; Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano, seguita da infusioni di 5 mg/kg ogni 8 settimane.

## IL NOSTRO GIUDIZIO

Flixabi® sembrerebbe più immunogeno e, conseguentemente, meno efficace rispetto ai due biosimilari di infliximab attualmente in commercio.

**Colite ulcerosa.** Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente raggiunta entro 14 settimane dall'inizio del trattamento, cioè dopo tre somministrazioni.

È necessario valutare attentamente se continuare la terapia nei pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

**Spondilite anchilosante.** Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 6 settimane (cioè dopo 2 dosi) non deve ricevere nessun ulteriore trattamento con Flixabi.

**Artrite psoriasica** Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane. Psoriasi: una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 14 settimane (cioè dopo 4 dosi), non si devono somministrare ulteriori trattamenti con Flixabi<sup>1</sup>.

## PUNTI CHIAVE

Flixabi<sup>®</sup> è il terzo farmaco biosimilare di Remicade<sup>®</sup>.

Il suo principio attivo è l'infliximab, un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante; si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNF• ([citochina](#) proinfiammatoria) la quale gioca un ruolo chiave nella reazione autoimmune.

L'approvazione di Flixabi<sup>®</sup> si basa su due studi: uno di fase 3<sup>2-3</sup>, che ha valutato l'efficacia, la sicurezza, l'immunogenicità e la farmacocinetica di Flixabi<sup>®</sup> versus il suo originator Remicade<sup>®</sup>; ed un altro che ne ha valutato il profilo farmacocinetico rispetto al suo originator.

Nello **studio clinico di fase 3** della durata di 54 settimane, una popolazione di 584 pazienti affetti da artrite reumatoide, con età media di 52 anni, già in trattamento con metotrexate, è stata trattata con Flixabi<sup>®</sup> in associazione con lo stesso e confrontata rispetto all'originator (Remicade<sup>®</sup>); L'end point primario era la variazione dell'ACR20 alla 30a settimana rispetto il basale.

I risultati (ITT) hanno mostrato come il tasso di risposta di Flixabi<sup>®</sup>, era pari al 55.5% versus il 59.0% per Remicade<sup>®</sup>. La differenza tra i due trattamenti era di -3.5% [IC 95% (-11.57-4.51%)].

La differenza riscontrata tra i due biosimilari dell' infliximab (Remsima ed Inflextra) rispetto a Remicade, nello studio PLANETRA<sup>4</sup> era pari a -0,02[IC95%(-0,06-0,105)].

L'incidenza di reazioni avverse tra i due gruppi era comparabile (57.6% Flixabi<sup>®</sup> vs 58.0% Remicade<sup>®</sup>), così come per le reazioni avverse gravi (9.0 % Flixabi<sup>®</sup> vs 8.9 % Remicade<sup>®</sup>).

I risultati relativi all' immunogenicità alla 30a settimana di Anticorpi anti-infliximab ADA sono stati de 55.1 % per Flixabi<sup>®</sup> vs 49.7% con Remicade<sup>®</sup>.

E' stato osservato come per i pazienti ADA positivi del gruppo Flixabi<sup>®</sup>, ci sia un'incidenza di reazioni avverse correlate all'infusione del 40%.

La presenza di ADA positivi modifica la risposta al farmaco. Infatti, pur non raggiungendo la significatività statistica, l'efficacia risulta essere minore per il Flixabi<sup>®</sup> 56.7% versus 58.7% dell'originator.

L'approvazione di questo farmaco da parte dell'EMA<sup>6</sup> è stata contestata da 14 su 33 membri della Commissione CHMP in quanto è stato ritenuto che Flixabi<sup>®</sup> sia associato ad una maggiore incidenza di ADA rispetto al Remicade<sup>®</sup> sia negli studi di fase 1 che di fase 3.

Pur non escludendo che tale differenza possa essere dovuta al caso e/o alle limitazioni del test di immunogenicità, la differenza rilevata però meriterebbe un maggiore approfondimento.

L'efficacia di Flixabi<sup>®</sup>, risulta essere minore rispetto al Remicade<sup>®</sup> con una differenza di - 3.5 che potrebbe essere dovuta alla maggiore incidenza di ADA positivi; incidenza peraltro che potrebbe essere stata sottostimata in quanto il trattamento associato a metotrexate sembra possedere un'azione protettiva nei confronti della formazione di ADA positivi.

## Leggenda:

**ACR 20 (American College of Rheumatology)** il quale è un criterio standard di esito, dicotomico, per misurare l'efficacia dei farmaci o dei trattamenti per l'[artrite reumatoide](#); ACR20 sta ad indicare un miglioramento • 20% sulla base di 7 criteri di valutazione

- A. la conta del numero di articolazioni dolenti,
- B. la conta del numero di articolazioni tumefatte
- C. la misurazione della VES o della PCR,
- D. la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ, 6-8),
- E. il rilievo del grado di dolore riferito dal paziente espresso su scala visuo-analogica (VAS dolore),
- F. il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS medico),
- G. il giudizio del paziente sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica (VAS paziente).

## ADA Anticorpi antiinfliximab

## COSTO CONFEZIONE

I biosimilari di infliximab hanno tutti lo stesso costo; l'utilizzo di infliximab biosimilare consentirebbe un risparmio a confezione del 25% pari a € 212.50 rispetto all'originator.

Principio Attivo	Prodotto	Contenuto	Costo Confezione*
Infliximab biosimilare	FLIXABI	EV FL 100MG	637,52
Infliximab biosimilare	INFLEXTRA	EV FL 100MG 10ML	637,52
Infliximab biosimilare	REMSIMA	EV FL 100MG	637,52
Infliximab originator	REMICADE	EV FL 100MG 20ML	850,02

\* prezzo al pubblico (Fonte Farmadati)

## VISTO DAGLI ALTRI

### HAS FRANCE

L'agenzia Francese considera che l'attuale beneficio dei bisimilari Remsima®, Inflectra® e Flixabi® è sostanziale per tutte le indicazioni autorizzate

### Riferimenti Bibliografici

1. Scheda Tecnica AIFA (3/08/2017)
2. [Choe JY et al.](#), A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:58-64
3. [Shin D et al.](#), A Randomized, Phase I Pharmacokinetic Study Comparing SB2 and Infliximab Reference Product (Remicade®) in Healthy Subjects. *BioDrugs.* 2015 ;29:381-8
4. [Yoo DH et al.](#), A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther.* 2016 2;18:82.
5. HAS FRANCE Luglio 2016: INFLECTRA, REMSIMA, FLIXABI biosimilaires d'infliximab, anti-TNF
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/004020/WC500208358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf)

## LOXAPINA INALATORIA

N05AH01, Antipsicotici diazepine, ossazepine, tiazepine, ossepine

ADASUVE® polvere per inalazione 9.1 mg

Ferrer International SAS

Classe H, Diagnosi e piano terapeutico

Data dell'autorizzazione europea: 20/02/2013

Data AIC 6/05/2015

**Indicazioni:** ADASUVE® è indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione.

**Posologia e modalità di somministrazione:** ADASUVE® deve essere somministrato soltanto in ambito ospedaliero sotto la supervisione del personale sanitario. Deve essere disponibile un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per trattare i possibili effetti indesiderati respiratori gravi come il broncospasmo.

La dose iniziale raccomandata di 9,1 mg e se necessario può essere somministrata una seconda dose dopo 2 ore e non devono essere somministrate più di due dosi. Può essere somministrata una dose più bassa da 4,5 mg se la dose standard non era stata ben tollerata, o se il medico decide che la dose più bassa sia più appropriata. E' necessaria un'attenta osservazione del paziente nella prima ora dopo ciascuna somministrazione.

### Popolazioni speciali

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE® in **pazienti con età superiore a 65 anni** non sono state stabilite e non è stato studiato in **pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica**. La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE® in **bambini** di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

ADASUVE® viene somministrato per via inalatoria; al momento dell'utilizzo il prodotto viene rimosso dall'astuccio e quando la linguetta a strappo è rimossa, si accende una luce verde che indica che il prodotto è pronto per l'uso.

## IL NOSTRO GIUDIZIO

Loxapina inalatoria richiede per il suo utilizzo la collaborazione del paziente e presenta un rischio aumentato di broncospasmo;

il suo impiego non presenta vantaggi rispetto ai trattamenti alternativi. L'efficacia di loxapina in pazienti con agitazione grave non è nota.

## PUNTI CHIAVE

La loxapina è un antipsicotico di prima generazione, antagonista dei recettori D2 della dopamina, presentando anche un antagonismo rilevante sui recettori 5-HT2A della serotonina.

◆ L'efficacia clinica di ADASUVE® è stata valutata attraverso due RCT di fase 3<sup>2-3</sup>, con lo stesso disegno, della durata di 4 mesi nei quali loxapina inalatoria (5-10 mg) è stata confrontata a placebo, nel trattamento del disturbo bipolare e della schizofrenia.

La popolazione del primo studio era di 365 pazienti, con età media di 40 anni affetti da disturbo bipolare; il secondo studio aveva arruolato 374 pazienti con età media di 43 anni, affetti da schizofrenia. In entrambi gli studi i criteri di inclusione si basavano sulla diagnosi secondo il DSM-IV e con un valore di PANSS-EC\* score >14 e con un valore medio di circa 17.5.

L'end point primario, in entrambi gli studi era il cambiamento degli score della scala (PANSS-EC) dal basale alle 2 ore successive alla prima dose. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dell'agitazione rispetto al placebo.

In entrambi gli studi, la riduzione del PANSS-EC score era statisticamente significativa rispetto al placebo; nel primo studio: la variazione era di -8.09 per Loxapina 5mg, di -9.03 per Loxapina 10 mg, di -4.8 per placebo [p<0,0001]; nel secondo studio la variazione era di -8.03 per Loxapina 5mg, di -8.8 per Loxapina 10 mg e di -5.5 per placebo [p<0,0001]. Con Loxapina, gli eventi avversi osservati più frequentemente erano sedazione, nausea e disgeusia, quest'ultima correlata alla via di somministrazione.

◆ Nel primo studio non si sono verificate reazioni avverse gravi, solo due pazienti nel gruppo loxapina 10 mg hanno abbandonato lo studio per una moderata reazione ansiosa.

◆ Nel secondo studio invece, 6 pazienti hanno presentato reazioni avverse gravi, rispettivamente 3 per loxapina 10 mg (distonia, crisi oculogira, gastroenterite) e 3 nel gruppo placebo (esacerbazione schizofrenia, cefalea, agitazione severa).

◆ Un terzo studio<sup>5</sup> ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della loxapina inalatoria in pazienti schizofrenici o con disturbo bipolare che presentavano compromissione della funzionalità respiratoria, quali asma ed ostruzione cronica polmonare. I pazienti arruolati erano in totale 157 suddivisi in due gruppi: 66 pazienti erano affetti da asma, con età media di 37 anni e 91 pazienti erano affetti da broncopneuropatia ostruttiva cronica (BPCO) con età media di 57 anni. Lo studio ha avuto una durata di 3 mesi.

I due gruppi sono stati trattati con loxapina inalatoria alla dose di 10 mg e confrontati verso placebo. I risultati hanno confermato un aumentato rischio di eventi avversi di tipo respiratorio nei pazienti trattati con loxapina inalatoria, in particolare nei pazienti asmatici (53.8% loxapina vs 11.5% placebo), rischio aumentato ma comunque minore nei pazienti con BPCO (19.2% loxapina vs 11.1% placebo).

Nel caso in cui la somministrazione di loxapina dovesse avvenire fortuitamente in pazienti a rischio è opportuno somministrare un broncodilatatore.

◆ Un solo studio<sup>4</sup> ha confrontato loxapina inalatoria 10 mg rispetto un antipsicotico atipico, aripirazolo intramuscolo per la riduzione dell'agitazione motoria in pazienti affetti da

schizofrenia e/o disturbo bipolare. Si tratta di uno studio di fase IIIb<sup>6</sup>, studio "PLACID", già concluso ma i cui risultati non sono ancora disponibili.

◆ Una recentissima revisione<sup>8</sup> sulla loxapina inalatoria che ha considerato tutti gli studi clinici registrativi (fase I,II, III) ed due serie di casi, considera la loxapina inalatoria come una delle alternative agli antipsicotici atipici nel paziente con agitazione live-moderata e soprattutto cooperativo.

◆ La loxapina può rappresentare un'alternativa agli antipsicotici per via intramuscolare nei pazienti parzialmente cooperativi. Il suo utilizzo è sconsigliato nei pazienti non cooperanti e con agitazione severa<sup>7</sup>.

**Leggenda:**

\*PANSS score: Scala messa a punto nel 1987, è composta da 30 elementi suddivisi in 3 distinti gruppi: uno riguarda i sintomi positivi (7 elementi), un secondo riguarda i sintomi negativi (7 elementi) e un terzo riguarda i sintomi patologici generali (16 elementi). I sintomi sono valutati su una scala a 7 punti. PANSS Totale punteggio minimo = 30, massimo = 210  
PANSS EC: PANSS Excited Component subscale è una sottoscala del PANSS (sintomi positivi-negativi). Essa valuta 5 sintomi associati all'agitazione (ostilità, mancanza di collaborazione, impulsività, tensione ed eccitabilità) con un punteggio che può variare da un minimo di 5 (assenza di sintomi) ad un massimo di 35 (paziente sintomatico).  
CGI-s: Clinical global impression scale criterio impressione clinica globale e viene codificata su una scala a 7 punti che va da "Normale-Per niente ammalato" a "Fra i malati più gravi"

**COSTO TRATTAMENTO**

Principio Attivo	Via di somministrazione	Prodotto	Contenuto	Costo/Dose*
Loxapina	inalatoria	ADASUVE	INAL 9,1 MG	120,13
Aloperidolo + Prometazina (5 + 50 mg)	iniettabile	ALOPERIDOLO+ FARGANESSE	2 MG/ML 5 F + 50 MG/ML 5F	1,66
Aripirazolo	iniettabile	ABILIFY	7,5 MG/ML 1,3 ML	4,77
Olanzapina	iniettabile	ZYPREXA	10 MG 1 FL	30,53
Aripirazolo	orale	ARIPIRAZOLO	28 CPR 15MG	2,38
Olanzapina	orale	OLANZAPINA	28 CPR 10 mg	1,75
Risperidone	orale	RISPERIDONE	60 CPR 2 mg	0,45

Note : ciascun inalatore monodose contiene 10 mg di loxapina ed eroga 9,1 mg di loxapina. \* prezzo al pubblico (Fonte Farmadati)

**VISTO DAGLI ALTRI**

**HAS FRANCE<sup>9</sup>**

L'agenzia Francese analizzando la loxapina conclude che il trattamento non apporta nessun miglioramento nel controllo dell'agitazione da lieve a moderata in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.

**NICE<sup>10</sup>**

L'agenzia Inglese non raccomanda l'utilizzo della loxapina inalatoria per il trattamento dell'agitazione acuta e dei disturbi del comportamento associati a schizofrenia e disturbo bipolare. L'efficacia e la sicurezza della loxapina inalatoria non è stata stabilita in pazienti con agitazione sostenuta.

**Riferimenti Bibliografici**

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP AIFA aggiornamento 3/08/2017) in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmacif>
- [Kwentus J et al., Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. \*Bipolar Disord.\* 2012;14:31-40.](#)
- [Lesem MD, et al., Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. \*Br J Psychiatry.\* 2011;198:51-8.](#)
- [San L, et al., Rationale and design of the PLACID study: a randomised trial comparing the efficacy and safety of inhaled loxapine versus IM aripirazolo in acutely agitated patients with schizophrenia or bipolar disorder. \*BMC Psychiatry.\* 2017;17:126](#)
- [Gross N, et al., Safety and tolerability of inhaled loxapine in subjects with asthma and chronic obstructive pulmonary disease--two randomized controlled trials. \*J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.\* 2014;27:478-87.](#)
- EudraCT Number: 2014-000456-29 Efficacy and Safety of inhaled loxapine compared with antipsychotic in acutely agitated patients with schizophrenia or bipolar disorder in <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000456-29/ES>
- [Kheiraoui F, et al., Valutazione di Health Technology Assessment sulla Loxapina Inalatoria QJPH\\_2017\\_6, 4.](#)
- [De Berardis D, et al., The Role of Inhaled Loxapine in the Treatment of Acute Agitation in Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Review. \*Int. J. Mol. Sci.\* 2017, 18, 349;](#)
- HAS FRANCE\_Trasparency Committee Opinion\_2014. in [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1747982/fr/adasuve-loxapine-antipsychotique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1747982/fr/adasuve-loxapine-antipsychotique)
- NICE\_new therapies subgroup\_2015. in: <http://gmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20recommendaion%20Loxapine.pdf>

## PALIPERIDONE LONG ACTING

### N05AX13, altri antipsicotici

TREVICTA® 175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA® 263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA® 350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA® 525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Janssen Cilag SPA

Classe H; Ricetta limitativa non ripetibile RLNR

Data dell'autorizzazione europea: 05/12/ 2014

Data AIC 9/05/2017

### Indicazione

TREVICTA® è una nuova formulazione iniettabile a somministrazione trimestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con la formulazione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.

### Posologia

TREVICTA® può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e deve essere somministrato da un operatore sanitario.

I pazienti trattati adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (preferibilmente per quattro o più mesi) e per i quali non è richiesto un aggiustamento della dose, possono passare a TREVICTA®. La dose deve basarsi sulla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile moltiplicata per 3,5<sup>1</sup>

Ultima dose Paliperidone palmitato mensile (mg)	Dose di Trevicta® (mg)
50	175
75	263
100	350
150	525

### Modalità di somministrazione

Dopo la dose iniziale deve essere somministrato per iniezione intramuscolare una volta ogni 3 mesi. Se necessario, l'aggiustamento della dose di TREVICTA® può essere fatto ogni 3 mesi, con incrementi nel range 175-525 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente.

Data la natura del rilascio prolungato la risposta del paziente a un aggiustamento della dose potrebbe non risultare evidente per diversi mesi. Se il paziente resta sintomatico, deve essere gestito secondo la pratica clinica.

Se si interrompe TREVICTA® o se si passa ad altro trattamento, devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato, con conseguenti aggiustamenti della dose<sup>1</sup>.

### Popolazioni speciali

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite. In generale, la posologia di TREVICTA® raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale.

Invece per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da • 50 a < 80 ml/min) la dose deve essere aggiustata e il paziente deve essere stabilizzato usando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e successivamente passare a TREVICTA®.

In pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 ml/min) il trattamento non è consigliato. In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave, in tali pazienti si raccomanda cautela. La sicurezza e l'efficacia di TREVICTA® in bambini e adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite.

TREVICTA® viene somministrato **solo** per uso intramuscolare; ciascuna iniezione deve essere praticata solo da un operatore sanitario che somministra l'intera dose in una singola iniezione nel muscolo deltoide dopo vigorosa agitazione della fiala per risospenderne il principio attivo<sup>1-2</sup>.

### IL NOSTRO GIUDIZIO

Ad oggi non è noto se la somministrazione di paliperidone trimestrale possa dare vantaggi rispetto a quella mensile in termini di aderenza al trattamento, aspetto centrale nel collocare PP3M all'interno del percorso terapeutico.

Non è neppure noto se la nuova formulazione trimestrale abbia un profilo di tollerabilità a lungo termine simile alla formulazione mensile.

## PUNTI CHIAVE

Il paliperidone palmitato appartiene alla classe degli antipsicotici atipici ed è il metabolita attivo del risperidone.

Dal 2007 è autorizzato nell'Unione europea (UE) con la denominazione Invega®, nella formulazione orale, per il trattamento della schizofrenia e dal 2011, con la denominazione Xeplion®, come iniezioni mensili per il trattamento di mantenimento della schizofrenia.

Nelle due specialità a rilascio prolungato, paliperidone è legato all'acido grasso palmitato che ne consente il rilascio lento dopo l'iniezione.

◆ L'efficacia di paliperidone palmitato a somministrazione trimestrale per il trattamento della schizofrenia è stata valutata attraverso due studi clinici di Fase III<sup>3-4</sup>; in entrambi i studi i pazienti avevano un'età media di 38 anni, erano affetti da schizofrenia secondo i criteri del DSM-IV e presentavano un PANSS-EC\* score tra 70 e 120.

Gli studi presentavano lo stesso disegno ed entrambi comprendevano 4 fasi: una fase di screening e di test della tollerabilità orale della durata di 3 settimane, una fase di transizione in aperto a dose flessibile di paliperidone iniettabile a somministrazione mensile della durata di 17 settimane, una fase di stabilizzazione in aperto con una dose singola di paliperidone a somministrazione mensile della durata di 12 settimane ed infine una fase di randomizzazione in doppio cieco con paliperidone a somministrazione trimestrale per i pazienti precedentemente stabilizzati con la formulazione mensile e confrontati verso placebo nel primo studio.

◆ Nel secondo studio, di confronto tra paliperidone a somministrazione trimestrale verso quello a somministrazione mensile, non è stata prevista la fase di transizione. L'endpoint primario, per entrambi gli studi era il tempo alla comparsa di una ricaduta.

La dose della somministrazione trimestrale dipendeva dalla dose precedente somministrazione mensile secondo la tabella di conversione fornita dalla ditta e disponibile sul RCP.

I risultati del primo studio<sup>3</sup> su 305 pazienti, precedentemente stabilizzati con paliperidone a somministrazione mensile (PP1M), mostrano come il paliperidone ad iniezione trimestrale (PP3M) abbia significativamente ritardato la comparsa di una ricaduta (ricomparsa dei sintomi della schizofrenia) rispetto al placebo con un HR 3.81 [IC 95% (2.08-6.99)]  $p < 0.0001$ .

I pazienti assegnati al placebo avevano una probabilità di ricaduta 3 volte superiore (in media 395 gg) rispetto a quelli trattati con paliperidone palmitato a iniezione trimestrale, dove il tempo medio alla ricaduta non era quantificabile.

Rispetto la popolazione iniziale, solo il 50% dei pazienti sono giunti alla fase di randomizzazione. Tra quelli che hanno iniziato questa fase (305) l'89% di essi ha concluso lo studio.

◆ Il secondo studio<sup>4</sup> è stato condotto su 1.429 pazienti con malattia riacutizzata (PANSS score di 85.7), già in trattamento con altri antipsicotici.

Dopo essere stati stabilizzati con paliperidone a somministrazione mensile per 17 settimane, 1.016 pazienti sono stati randomizzati a ricevere paliperidone a somministrazione mensile oppure trimestrale, per 48 settimane.

I risultati di questo studio di non inferiorità hanno mostrato come il paliperidone palmitato a iniezione trimestrale sia altrettanto efficace della rispettiva formulazione mensile nella prevenzione delle ricadute. Il 91% dei pazienti in trattamento con la formulazione trimestrale non ha presentato ricidive rispetto al 90% con la formulazione mensile; HR 1.2 (IC 95%: -2.7-5.1).

I precedenti miglioramenti dei sintomi e del funzionamento psicosociale sono stati mantenuti con successo con l'iniezione trimestrale e circa il 50% dei pazienti ha raggiunto la remissione sintomatica per più di 6 mesi (PP3M 58% vs PP1M 59%).

Il 70% dei pazienti sono giunti alla fase di randomizzazione e l'83.7% dei pazienti in trattamento con paliperidone a somministrazione trimestrale ha completato lo studio versus l'82% dei pazienti in trattamento con quello mensile.

In entrambi gli studi è stato valutato il profilo farmacocinetico. I risultati hanno mostrato che il profilo farmacocinetico della formulazione trimestrale sia sovrapponibile a quello della formulazione mensile.

◆ In uno studio di fase I di farmacocinetica<sup>5</sup>, il picco della concentrazione plasmatica del paliperidone a somministrazione trimestrale è stato raggiunto 23-34 giorni dopo l'iniezione, con una emivita di 2-4 mesi rispetto alla somministrazione mensile in cui il picco veniva raggiunto dopo 13-14 giorni, con un'emivita di 25-49 giorni<sup>6</sup>.

Dal punto di vista della sicurezza i dati erano sovrapponibili sia per la somministrazione trimestrale che quella mensile; nel primo studio l'incidenza delle reazioni avverse totali erano del 62% PP3M versus 58% nel gruppo placebo; nel secondo studio PP3M 68% versus il 66% PP1M.

Gli eventi avversi gravi nel primo studio si sono avuti nel 10% del gruppo placebo vs il 3% per PP3M; nel secondo studio nel 5% con PP3M versus il 7% con PP1M. Gli effetti indesiderati più comuni di Trevicta® erano insonnia, mal di testa, ansia, infezione delle vie respiratorie superiori (come raffreddori) reazioni nel sito di iniezione, aumento di peso e EPS.

Leggenda

\*PANSS Score : Scala messa a punto nel 1987, è composta da 30 elementi suddivisi in 3 distinti gruppi: uno riguarda i sintomi positivi (7 elementi), un secondo riguarda i sintomi negativi (7 elementi) e un terzo riguarda i sintomi patologici generali (16 elementi). Ciascuno dei sintomi è valutato su una scala a 7 punti; PANSS Totale punteggio minimo = 30, massimo = 210  
PPM3 Paliperidone a somministrazione trimestrale  
PPM1 Paliperidone a somministrazione mensile  
EPS Sindrome extra piramidale

COSTO MENSILE

Principio Attivo	Prodotto	Contenuto	Costo Confezione	Costo anno terapia*
Paliperidone Trimestrale	TREVICTA®	175 mg	1.011,90	4.047,60
Paliperidone Mensile	XEPLION®	50 mg	337,30	4.047,60

\* prezzo al pubblico (Fonte Farmadatì)

VISTO DAGLI ALTRI

HAS FRANCE 2016<sup>7</sup>

L'agenzia Francese dopo aver valutato il profilo del paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale ha considerato come il trattamento se comparato con paliperidone iniettabile a somministrazione mensile non apporta nessun vantaggio dal punto di vista clinico.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM\_NHS 2016<sup>8</sup>

Lo Scottish Medicines Consortium dopo aver valutato paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale ne ha approvato l'utilizzo all'interno del loro Servizio Sanitario.

Riferimenti Bibliografici

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP AIFA\_aggiornamento 3/08/2017) in <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
2. European Medicines Agency, Committee for Human Products for Medicinal Use. Summary of opinion: TREVICTA (paliperidone) in [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/004066/WC500204137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004066/WC500204137.pdf)
3. Savitz A. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 ;(7)19
4. Berwaerts J et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psych* 2015;72:830-9
5. [Matthew T. Morris](#) et al. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47: 42-52.
6. [Ravenstijn P.](#) et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol.* 2016 ;56:330-9.
7. HAS FRANCE\_TREVICTA®. In [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2678886/fr/trevicta-paliperidone-antipsychotique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2678886/fr/trevicta-paliperidone-antipsychotique)
8. Scottish Medicines Consortium\_NHS\_TREVICTA® in [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone\\_palmitate\\_Trevicta\\_Abb\\_FINAL\\_August\\_2016\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone_palmitate_Trevicta_Abb_FINAL_August_2016_for_website.pdf)

## NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)

Dal 16 giugno 2017 al 15 settembre 2017

### NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Bisoprololo/Perindopril	<b>Cosyrel®</b> Servier Italia 30 cpr <b>5 mg+5 mg</b> (€ 9,46) 30 cpr <b>10 mg+ 5 mg</b> (€ 9,83)  Classe: A Ricetta: RR	Terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascolarizzazione del miocardio) e/o insufficienza cardiaca cronica stabile con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta, in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio
	<b>Cosyrel®</b> Servier Italia 30 cpr <b>5 mg+ 10 mg</b> (€ 9,46) 30 cpr <b>10 mg+10 mg</b> (€ 9,83)  Classe: A Ricetta: RR	Terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascolarizzazione del miocardio) in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio
Daclizumab	<b>Zinbryta®</b> - Biogen Italia sc 1 sir <b>150 mg/ml</b> (€ 2.681,07)  Classe: A PHT Ricetta: RRL (centri di sclerosi multipla) Scheda monitoraggio AIFA  La Regione Veneto ha disposto che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta (Nota regionale n. 325225 del 02.08.2017)	Trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (relapsing multiple sclerosis, RMS) nei pazienti adulti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• con elevata attività di malattia nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno una terapia "disease-modifying" (DMT), oppure</li> <li>• con sclerosi multipla recidivante severa ad evoluzione rapida, che non siano idonei al trattamento con altre terapie "disease-modifying" (DMT)</li> </ul>
Etelcalcetide	<b>Parsabiv®</b> - Amgen ev 6 fl <b>2,5 mg</b> 0,5ml (€ 183,21) ev 6 fl <b>5 mg</b> 1 ml (€ 366,42) ev 6 fl <b>10 mg</b> 2 ml (€ 732,83) Classe: A PHT Ricetta: RRL (nefrologo, centri dialisi)	Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD) in emodialisi

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
<b>Acido colico</b>	<b>Orphacol®</b> - Laboratoires CTRS 30 cps <b>50 mg</b> (€ 2.430,00 ex factory) 30 cps <b>250 mg</b> (€ 8.430,00 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL	Trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari causati dal deficit di 3- $\alpha$ -idrossi-5-C27-steroidi ossidoreduttasi o deficit di 4- $\beta$ -ossosteroidi-5- $\alpha$ -reduttasi in lattanti, bambini e adolescenti da 1 mese a 18 anni di età e negli adulti
<b>Ceritinib</b>	<b>Zykadia®</b> - Novartis Farma 150 cps <b>150 mg</b> (€ 6.046,75 ex factory)  Classe: H Ricetta: RNRL (oncologo, pneumologo, internista) Scheda monitoraggio AIFA	Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib
<b>Daratumumab</b>	<b>Darzalex®</b> - Janssen Cilag ev 1fl <b>20 mg/ml</b> 5 ml (€ 425,09 ex factory) ev 1fl <b>20 mg/ml</b> 20 ml (€ 1.700,37 ex factory) Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia
<b>Delamanid</b>	<b>Deltyba®</b> - Otsuka Pharmaceutic 48 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 1.316,39 ex factory)  Classe: H Ricetta: RNRL (infettivologo, pneumologo) Scheda monitoraggio AIFA	Deltyba è indicato per l'uso nell'ambito di un' opportuna terapia di associazione per la tubercolosi polmonare multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) nei pazienti adulti, quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità. Le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici devono essere tenute in considerazione
<b>Ixekizumab</b>	<b>Taltz®</b> - Eli Lilly sc 2 pen monod <b>80 mg/ml</b> (€ 1.924,13 ex factory) sc 3 pen monod <b>80 mg/ml</b> (€ 2.886,20 ex factory) sc 2 sir monod <b>80 mg/ml</b> (€ 1.924,13 ex factory) sc 3 sir monod <b>80 mg/ml</b> (€ 2.886,20 ex factory) Classe: H Ricetta: RRL (reumatologo, dermatologo, internista) Scheda di prescrizione cartacea per l'indicazione "Psoriasi a placche"	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che non sono candidati ad una terapia sistemica
<b>Olaratumab</b>	<b>Lartruvo®</b> - Eli Lilly ev 1fl <b>10 mg/ml</b> 50 ml (€ 1.240,94 ex factory)  Classe: H Ricetta: OSP Scheda monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica potenziale	In associazione a doxorubicina è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina
<b>Venetoclax</b>	<b>Venclyxto®</b> - Abbvie 14 cpr riv <b>10 mg</b> (€ 78,06 ex factory) 7 cpr riv <b>50 mg</b> (€ 195,14 ex factory) 7 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 390,28 ex factory) 14 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 780,56 ex factory) 112 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 6.244,43 ex factory) Classe: H Ricetta: RNRL (oncologo, ematologo) Scheda monitoraggio AIFA Innovazione terapeutica potenziale	- Trattamento in monoterapia della leucemia linfatica cronica (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B. - Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B

## NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
<b>Flutemetamolo18f</b>	<b>Vizamyl®</b> GE Healthcare ev 1fl <b>400 Mbq/ml</b> 10 ml (prezzo n.d) ev 1fl <b>400 Mbq/ml</b> 15 ml (prezzo n.d)  Classe: CNN Ricetta: OSP	<p>Medicinale solo per uso diagnostico.</p> <p>VIZAMYL è un radiofarmaco indicato per rilevare con la tomografia ad emissione di positroni (PET) le immagini della densità delle placche neuritiche di •-amiloide nel cervello di pazienti adulti con decadimento cognitivo che vengono valutati per la malattia di Alzheimer (AD) e altre cause di decadimento cognitivo. Deve essere usato congiuntamente alla valutazione clinica.</p> <p>Una scansione negativa indica la presenza di poche placche o l'assenza di placche, il che non è coerente con una diagnosi di AD. Per i limiti dell'interpretazione di una scansione positiva, vedere i paragrafi 4.4 e 5.1</p>
<b>Tenofovir alafenamide</b>	<b>Vemlidy®</b> Gilead Sciences 30 cpr riv <b>25 mg</b> (€ 715,00)  Classe: CNN Ricetta: RNRL (infettivologo, pediatra, internista, gastroenterologo)	<p>Trattamento dell'epatite B cronica in adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg)</p>

## NUOVI FARMACI EQUIVALENTI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
ALENDRONATO/ COLECALCIFEROLO Bifosfonati, associazioni - M05BB03	Alendronato/colecalciferolo Teva® 4 cpr riv <b>70 mg + 2.800 UI</b>	€ 15,15	A	RR Nota 79
	Alendronato/colecalciferolo Doc®, Teva® 4 cpr riv <b>70 mg + 5.600 UI</b>	€ 13,60		
	Alendronato/colecalciferolo Sandoz® 4 cpr riv <b>70 mg + 5.600 UI</b>	€ 15,64		
BOSENTAN Antipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare - C02KX01	Bosentan Aurobindo®, Doc® 56 cpr riv 62,5mg	€ 600,00	A	RRL (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo) PHT Farmaco erogabile nella Regione Veneto esclusivamente attraverso la distribuzione diretta
	Bosentan Aurobindo®, Doc® 56 cpr riv <b>125 mg</b>			
	Bosentan Accord®, Medac Pharma®, Mylan®, Sandoz®, Ranbaxy®, Teva® 56 cpr riv <b>62,5mg</b>	€ 1.462,08		
	Bosentan Accord®, Medac Pharma®, Mylan®, Sandoz®, Ranbaxy®, Teva® 56 cpr riv <b>125 mg</b>	€ 1.512,12		
BUPROPIONE Antidepressivi - N06AX12	Bupropione Sandoz® 30 cpr <b>150 mg</b> ril mod	€ 23,72	A	RR
DUTASTERIDE Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna - G04CB02	Dutasteride Doc®, Eg®, KRKA®, Pensa®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 30 cps <b>0,5 mg</b>	€ 8,38	A	RR
EMTRICITABINA/TENOFOVIR Antivirali ad azione diretta - J05AR03	Emtricitabina/Tenofovir Eg® 30 cpr <b>200 mg + 245 mg</b>	€ 271,09	CNN	RNRL (infettivolog)
ENALAPRIL/LERCANIDIPINA ACE inibitori e calcio-antagonista - C09BB02	Enalapril/Lercanidipina Teva® 28 cpr <b>20 + 10 mg</b>	€ 10,00	A	RR
ETORICOXIB Coxib - M01AH05	Etoricoxib Mylan®, Sandoz®, 20 cpr riv <b>30 mg</b>	€ 27,95	C	RR
	Etoricoxib Alter®, Doc®, Eg®, KRKA®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 20 cpr riv <b>60 mg</b>	€ 9,01	A	RR Nota 66
	Etoricoxib Alter®, Doc®, Eg®, KRKA®, Mylan®, Sandoz®, Teva®, Zentiva® 20 cpr riv <b>90 mg</b>	€ 9,59		
	Etoricoxib Doc®, Eg®, KRKA®, Mylan®, Teva® 5 cpr riv <b>120 mg</b>	€ 2,74		
NEBIVOLOLO/ IDROCLOROTIAZIDE Betabloccanti e tiazidi - C07BB12	Nebivololo/Iidroclorotiazide Eg® 28 cpr <b>5 + 12,5 mg</b>	€ 6,18	A	RR
	28 cpr <b>5 + 25 mg</b>			
RAMIPRIL/AMLODIPINA ACE inibitori e calcio-antagonisti - C09BB07	Ramipril/Amlodipina Doc®, 30 cps <b>5 + 5 mg</b>	€ 6,12	A	RR
	30 cps <b>5 + 10 mg</b>	€ 8,04		
	30 cps <b>10 + 5 mg</b>	€ 7,22		
	30 cps <b>10 + 10 mg</b>	€ 9,14		
TENOFVIR DISOPROXIL Antivirali ad azione diretta - J05AF07	Tenofovir Disoproxil Doc® 30cpr <b>245 mg</b>	€ 59,80	H	RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo)
	Tenofovir Disoproxil Mylan®, Sandoz®, Teva® 30cpr <b>245 mg</b>	€ 119,61		
TRAVOPROST Analoghi delle PGE - S01EE04	Travoprost Doc®, Eg®, NTC®, Teva®, Zentiva® coll 1fl <b>40 mcg/ml</b> 2,5 ml	€ 10,61	A	RR

### NUOVE FORMULAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta
<b>SEVELAMER</b> Farmaci per trattamento iperkaliemia e iperfosfatemia – V03AE02	Sevelamer Doc®, Eg® os polv 60 bust 2,4 g	€ 128,98	A	RR PHT
<b>DESLORATADINA</b> Antistaminici per uso sistemico – R06AX27	Desloratadina Mylan® 20 cpr orodispers 5 mg	€ 4,13	A	RR Nota 89

### NUOVA INDICAZIONE PER FARMACI EQUIVALENTI

<b>SILDENAFIL</b> Nell'ipertensione arteriosa polmonare in adulti e bambini	Sildenafil Teva® 90x1cpr riv 20 mg	€ 678,52	A	RRL (cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo) PHT Farmaco erogabile nella Regione Veneto esclusivamente attraverso la distribuzione diretta
<b>PREGABALIN</b> Antiepilettici – N03AX16	Dolore neuropatico periferico e centrale (precedentemente le specialità generiche erano solo rimborsate dal SSN per l'indicazione "epilessia").		A	RR Nota 4

### BIOSIMILARI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE / Descrizione	Prezzo ex factory	Classe	Ricetta
<b>RITUXIMAB</b> Anticorpi monoclonali – L01XC02	Truxima® Mundipharma Ev 1 fl 500 mg 50 ml	1001,93	H	OSP

### RICLASSIFICAZIONI

PRINCIPI ATTIVI	NOME COMMERCIALE/ Descrizione	Prezzo	Classe	Ricetta	Riclassificazione
<b>BRINZOLAMIDE/BRIMONIDINA</b>	Simbrinza® Novartis Farma coll 1 fl 10 mg + 2 mg/ ml 5 ml	€ 19,50	CNN	RR	Classe C RR
<b>OSIMERTINIB</b>	Tagrisso® Astrazeneca 28 cpr riv 40 mg	€ 5.514,28	CNN	RNRL (oncologo)	classe H RNRL (oncologo, pneumologo internista) Scheda monitoraggio AIFA
	28 cpr riv 80 mg				
<b>LIDOCAINA/PRILOCAINA</b>	Lidocaina/prilocaina Teva® 1 tubo crema 2,5% +2,5 %	€ 10,32	CNN	RR	C RR
	5 tubi crema 2,5% +2,5 %	€ 50,00			

---

*IfF*

<https://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>