

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XIII - N. 6 2006

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

## LE NOTE AIFA 2007

### 241 LE NOTE AIFA 2007 PER L'USO APPROPRIATO DEI FARMACI

- Premessa
- Il metodo e il percorso
- Le novità
- Le note AIFA 2007

### 243 LE NOTE

### 307 ALLEGATI

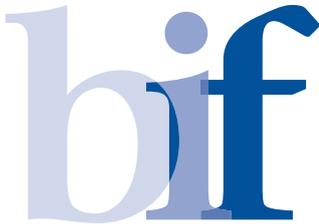
- Piano terapeutico AIFA per prescrizione di clopidogrel
- Farmaci in Nota con PT e/o PHT

### 311 INDICE DEI PRINCIPI ATTIVI

### 313 INDICE DELLE SPECIALITÀ



MINISTERO DELLA SALUTE  
AIFA - AGENZIA ITALIANA  
DEL FARMACO



# bollettino d'informazione sui farmaci

BIMESTRALE DELL'AIFA - MINISTERO DELLA SALUTE

Direttore responsabile  
**Nello Martini**

Direttore scientifico  
**Antonio Addis**

Comitato scientifico  
**Francantonio Bertè**  
**Marco Bobbio**  
**Fausto Bodini**  
**Franca De Lazzari**  
**Albano Del Favero**  
**Nicola Montanaro**  
**Luigi Pagliaro**  
**Paolo Preziosi**  
**Alessandro Rosselli**  
**Alessandro Tagliamonte**  
**Gianni Tognoni**  
**Francesca Tosolini**  
**Massimo Valsecchi**

Redazione  
**Elisabetta Neri**  
**Linda Pierattini**  
**Francesca Rocchi**  
**Carmela Santuccio**  
**Valeria Severi**

Segreteria di Redazione  
**Monica Pirri**

Redazione editoriale  
**Il Pensiero Scientifico Editore**  
Via Bradano 3/c, 00199 Roma  
Tel. 06 86282335  
Fax 06 86282250  
pensiero@pensiero.it  
www.pensiero.it  
Responsabile: Manuela Baroncini

Stampa  
**Istituto Poligrafico  
e Zecca dello Stato**

Eventuali incongruenze cronologiche tra il materiale citato e la data di pubblicazione del BIF sono dovute alla numerazione in arretrato del Bollettino. Fa testo la data di chiusura in tipografia.

© Ministero della Salute  
La riproduzione e la divulgazione dei contenuti del BIF sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Questo numero è stato chiuso in febbraio 2007.

**Comunicazioni  
e osservazioni  
al Bollettino  
dovranno essere  
inoltrate presso:**

Redazione  
Bollettino d'Informazione  
sui Farmaci  
Agenzia Italiana  
del Farmaco  
Ministero della Salute  
Via della Sierra Nevada, 60  
00144 Roma  
Fax 06 59784657

[bif@aifa.gov.it](mailto:bif@aifa.gov.it)  
[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:

M. Andretta, L. Bozzini,  
C. Brutti, R. Cuscito,  
M. Di Barbora, E. Donnarumma,  
E. Matarangolo, I. Pagano,  
A.M. Passera, F. Preti

# Le note AIFA 2007 per l'uso appropriato dei farmaci

## Premessa

**L**e note per l'appropriatezza rappresentano ancora oggi uno dei terreni dove è stato maggiormente sperimentato il tentativo di far incontrare le scelte regolatorie con le prove di efficacia presenti in letteratura.

L'introduzione di questo strumento regolatorio risale al 1994 e coincide con un'importante ridefinizione dei medicinali ritenuti essenziali, e quindi rimborsabili, per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'obiettivo originario era quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza per questo interferire con la libertà prescrittiva del singolo medico.

La necessità di uno strumento regolatorio di questo tipo risiede soprattutto nel cercare di rispondere ad una doppia esigenza: da una parte garantire l'accesso a tutti i farmaci ritenuti essenziali ed efficienti per le malattie croniche ed epidemiologicamente rilevanti e dall'altra governare le nuove indicazioni dei medicinali registrati per il mercato nazionale ed europeo ma che non sempre garantiscono un vantaggio terapeutico rispetto alle scelte di cura esistenti.

Nel corso del tempo le note hanno subito una evoluzione nei contenuti, nella forma e nelle finalità pur mantenendo sempre il principale obiettivo di riassumere e documentare un percorso di valutazione critica della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA. Ogni aggiornamento delle note si arricchisce di tutti i commenti raccolti nel corso delle passate edizioni e tiene conto dei nuovi dati presenti nell'ambito della letteratura scientifica.

Il processo continuo di revisione delle note AIFA viene portato avanti in un'ottica di condivisione scientifica e culturale del sistema note e con la finalità prima di recepire tutti i suggerimenti necessari ad evitare un ostacolo all'accesso alle terapie efficaci ed essenziali. In questo contesto le nuove note per l'appropriatezza hanno raccolto molte delle indicazioni provenienti dalla medicina generale; in ogni caso le note AIFA devono essere tenute in considerazione e osservate anche dai medici ospedalieri e specialisti.

## Il metodo e il percorso

Sulla base dell'esperienza sviluppata nel corso delle precedenti tre edizioni delle note, il metodo è stato ulteriormente arricchito inserendo alcuni passaggi che hanno l'obiettivo di rendere, per quanto possibile, ancora più trasparente il percorso utilizzato. La sottocommissione della CTS delegata all'aggiornamento delle note per l'appropriatezza è stata affiancata da un gruppo di lavoro che ha permesso di analizzare tutti gli aspetti

critici posti dall'applicazione delle note. L'analisi delle criticità ha consentito di raccogliere in modo sistematico tutte le proposte di soluzioni e modifiche possibili e di fornire alla CTS un documento con la ricognizione di tutti i commenti legati ad ogni singola nota. Tale gruppo di lavoro è stato costituito da rappresentanti della medicina generale e della medicina ospedaliera oltre che da professionisti dei settori farmaceutici delle Regioni. I lavori di tale gruppo sono stati sintetizzati in un documento pubblicato sul Bollettino di Informazione sui Farmaci (n. 5-6/2005) distribuito a tutti i medici e farmacisti italiani.

Sulla base di questo primo passaggio è stata elaborata una proposta di revisione delle note nella sua parte "normativa" (executive summary), che è stata presentata ufficialmente ai rappresentanti delle diverse categorie coinvolte (medici, farmacisti, produttori, distributori, servizi farmaceutici territoriali e regionali). I rilievi e i commenti raccolti da quest'ultimo passaggio sono serviti per la stesura definitiva della parte normativa delle note.

A questo punto gli uffici hanno raccolto in un formato unico le motivazioni e i criteri applicativi di ogni nota. Quest'ultimo elaborato ha tenuto conto anche dei diversi aggiornamenti bibliografici necessari per l'aggiornamento finale del documento. Nel testo viene riportata, in ordine alfabetico, la bibliografia di riferimento utilizzata dalla CTS nell'ambito della stesura delle note.

Il documento integrale, ratificato in via definitiva dalla CTS, è stato discusso ed approvato sulla base anche di una valutazione generale di impatto del nuovo provvedimento nell'ambito del generale utilizzo dei medicinali.

## Le novità

Le principali novità che riguardano le nuove note per l'appropriatezza possono essere riassunte secondo i seguenti punti:

- sono stati semplificati diversi percorsi prescrittivi soprattutto per quanto riguarda la prescrizione che origina in ambito specialistico e prosegue in un contesto di medicina generale;
- sono state riviste le indicazioni terapeutiche secondo uno schema più fedele a quanto riportato in scheda tecnica;
- le motivazioni e i criteri applicativi sono stati organizzati secondo uno schema strutturato e unico che dovrebbe aiutare a seguire il ragionamento e la documentazione utilizzata per la stesura della nota stessa.

Uno dei maggiori contrasti provocati fino ad oggi dalle note risiedeva nel fatto che queste venivano intese soprattutto come dei vincoli prescrittivi per la medicina generale e non

per quella specialistica ed ospedaliera. Molte aree terapeutiche sono invece fortemente condizionate dall'induzione prescrittiva di tipo specialistico, ossia da una scelta del farmaco che nasce da una prescrizione specialistica e viene poi proseguita dal medico di medicina generale. Le nuove note per l'appropriatezza hanno eliminato per alcuni farmaci l'obbligo di un passaggio specialistico (diagnosi e piano terapeutico), assicurando una gestione più complessiva del paziente. Rimangono comunque valide le avvertenze per un uso attento dei farmaci che per i dosaggi più elevati possono esporre a particolari rischi.

### Le note AIFA 2007

I criteri che hanno guidato la stesura delle note si riferiscono in particolare ai seguenti casi:

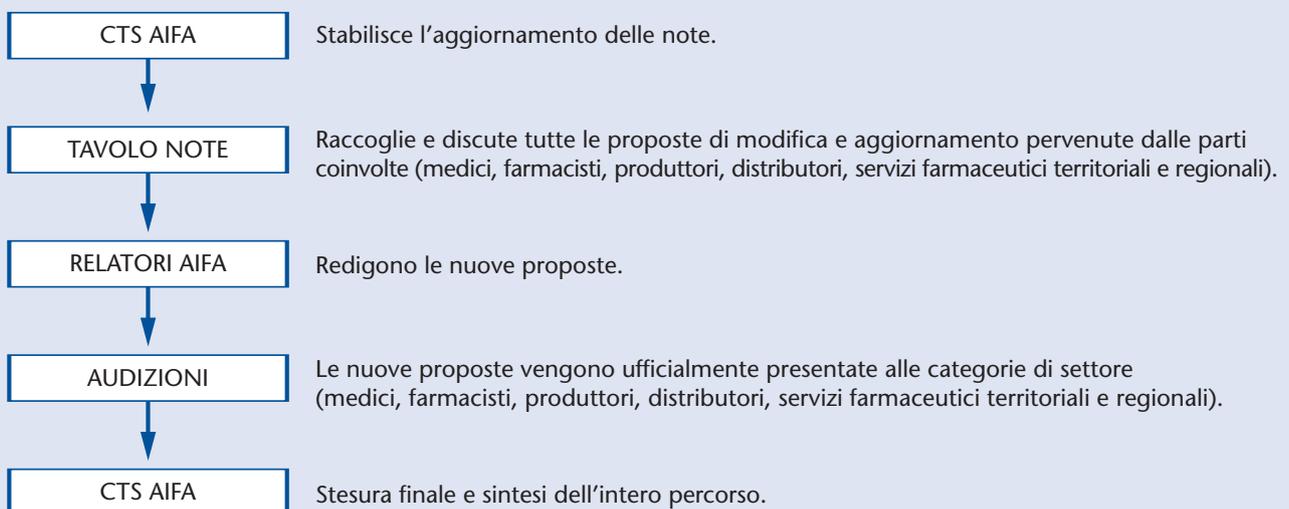
- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

**In ogni caso il contenuto delle note AIFA non modifica, né può modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialità medicinali. Inoltre, le note AIFA non hanno valore retroattivo e quindi non incidono sui trattamenti iniziati precedentemente e fino al successivo controllo da parte del medico o della struttura specialistica.**

Ove viene specificato che la rimborsabilità dei medicinali inclusi nella nota è soggetta alla definizione di una diagnosi e di un piano terapeutico, si intende che quest'ultimo viene trasmesso in copia al medico di medicina generale e al settore farmaceutico della ASL di appartenenza del paziente.

Ogni nota è composta da una parte regolatoria (executive summary) che indica le limitazioni di prescrivibilità all'interno delle indicazioni registrate dei diversi farmaci coinvolti. A ciò si aggiunge una sezione che motiva le decisioni regolatorie commentando il contesto (background) e le prove di efficacia. È stata introdotta una sezione per le particolari avvertenze che dovrebbero guidare l'applicazione della prescrizione appropriata di questi farmaci. Per ogni nota vi è una selezione delle più importanti referenze che hanno guidato il processo decisionale in ambito CTS. 

#### Le tappe del percorso di stesura delle note AIFA.



#### Ogni singola nota risulta così strutturata:

- principi attivi e parte concisa (executive summary);
- background, evidenze disponibili, particolari avvertenze, bibliografia;
- elenco, in ordine alfabetico, delle specialità medicinali in commercio (al 9 gennaio 2007) per ogni principio attivo;
- i farmaci equivalenti o presenti in lista di trasparenza sono indicati con una lettera G alla fine della descrizione della specialità. Nel caso si tratti di un generico puro segue anche il nome della ditta produttrice.

**NOTA 1****Gastroprotettori:**

- misoprostolo
- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo
- misoprostolo + diclofenac\*

**Background**

È noto come il trattamento cronico con i FANS possa determinare un aumentato rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave è stimato fra l'1 e il 2% per anno, ed aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio specificate nella nota limitativa.

Sulla base di studi clinici randomizzati e osservazionali anche l'uso di anticoagulanti e l'età avanzata (65-75 anni) sono risultati essere condizioni predisponenti al rischio di complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore. Pertanto tali condizioni devono essere considerate fattori suggestivi di popolazioni a maggior rischio, ma non raccomandazioni tassative per trattare, ad esempio, tutti gli anziani o tutti coloro che assumono anticoagulanti.

Gli inibitori di pompa (PPI), fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB. Non ci sono dati a supporto di un beneficio nell'impiego dei PPI nei pazienti trattati con i COXIB.

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati inoltre gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando accanto agli inibitori di pompa anche gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti-secretivi (H2 antagonisti).

**Evidenze disponibili****Misoprostolo**

Risulta ancor oggi l'unico farmaco per il quale esistono dati convincenti che ne di-

**La prescrizione a carico del SSN è limitata:**

- alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:
  - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei;
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
- età avanzata.

mostrano l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS. Lo studio MUCOSA di grandi dimensioni (8.853 pazienti) ha infatti documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo. Una meta-analisi di 24 studi, che ha valutato l'efficacia del misoprostolo non in base alla riduzione delle complicanze ma solo in base alla riduzione dell'incidenza di ulcere gastriche o duodenali diagnosticate endoscopicamente, ha confermato detta efficacia: (NNT = 8) per prevenire un'ulcera gastrica e (NNT = 30) per prevenire un'ulcera duodenale.

Il misoprostolo somministrato alla dose di 800 µg ha però una tollerabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nello studio MUCOSA i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano più numerosi fra quelli trattati con misoprostolo più FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS più placebo (20,1% p<0,001).

**Inibitori della pompa protonica**

Numerosi studi hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial

esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive. Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogate, infatti gli studi hanno utilizzato come end-point terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione); 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 µg/die per il misoprostolo e 300 mg/die per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) è mancata soprattutto un'attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente meta-analisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da *H. pylori* sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso pa-

\*La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66.

1 ziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata.

### Particolari avvertenze

L'importanza dell'infezione da *H. pylori* nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio è dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da *H. pylori* e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* risulta equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 1,9% con eradicazione e 0,9% con omeprazolo). Mentre nei pazienti che assumono naprossene al posto dell'ASA a basse dosi l'inibitore di pompa risulta più efficace della semplice eradicazione (probabilità di recidiva del sanguinamento a 6 mesi 18,8% con eradicazione e 4,4% con omeprazolo).

Nei pazienti con storia di sanguinamento gastrico e che devono continuare

una profilassi secondaria con ASA a basse dosi, l'eradicazione dell'infezione probabilmente si pone perciò come strategia profilattica più conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non è chiaro se l'eradicazione vada comunque eseguita in tutti i pazienti infetti che fanno uso cronico di FANS tradizionali.

Una metanalisi recente di Koch et al. ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio più rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da *H. pylori* risulta indicata l'eradicazione. Non è invece appropriato l'uso di preparazioni "gastroprotette" o tamponate di ASA, che hanno un rischio emorragico non differente da quello dell'ASA standard.

Gli H2-inibitori non sono stati inclusi tra i farmaci indicati per la prevenzione e il trattamento del danno gastrointestinale da FANS perché in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche, che sono le più frequenti fra quelle da FANS anche se hanno efficacia pressoché uguale a quella del misoprostolo sulle ulcere duodenali. Una revisione non sistematica del danno gastrointestinale da FANS non raccomanda gli H2-inibitori per la prevenzione dei danni gastrointestinali da FANS; li ammette per la terapia delle ulcere previa sospensione dei FANS, ma non se si seguivano i FANS. I dati clinici citati non possono essere applicati ai COXIB.

Va segnalato come in uno studio in pazienti con storia di sanguinamento gastrico recente, il trattamento per sei mesi con omeprazolo più diclofenac si sia dimostrato egualmente efficace rispetto al celecoxib nel prevenire la ricorrenza del sanguinamento gastrico.

Al momento non vi sono ulteriori dati sulla letteratura scientifica internazionale che documentino un'efficacia nella gastroprotezione con misoprostolo e/o inibitori della pompa protonica nei confronti del danno gastrointestinale da COXIB.

#### DICLOFENAC/MISOPROSTOLO

■ ARTROTEC 30 cpr 50 mg + 200 mcg ■ ARTROTEC 30 cpr 75 mg + 200 mcg ■ MISOFENAC 30 cpr 50 mg + 200 mcg ■ MISOFENAC 30 cpr 75 mg + 200 mcg

#### ESOMEPRAZOLO

■ AXAGON 14 cpr gastrores 20 mg ■ AXAGON 14 cpr gastrores 40 mg ■ ESOPRAL 14 cpr gastrores 20 mg ■ ESOPRAL 14 cpr gastrores 40 mg ■ LUCEN 14 cpr gastrores 20 mg ■ LUCEN 14 cpr gastrores 40 mg ■ NEXIUM 14 cpr gastrores 20 mg ■ NEXIUM 14 cpr gastrores 40 mg

#### LANSOPRAZOLO

■ LANSOPRAZOLO EG 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO EG 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOX 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ LANSOX 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ LANSOX 15 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOX 30 14 cps 30 mg [G] ■ LIMPIDEX 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ LIMPIDEX 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ LIMPIDEX 15 14 cps 15 mg [G] ■ LIMPIDEX 30 14 cps 30 mg [G] ■ ZOTON 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ ZOTON 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ ZOTON 15 14 cps 15 mg [G] ■ ZOTON 30 14 cps 30 mg [G]

#### MISOPROSTOLO

■ CYTOTEC 50 cpr 200 mcg ■ MISODEX 50 cpr 200 mcg

#### OMEPRAZOLO

■ ANTRA 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ ANTRA 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ LOSEC 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ LOSEC 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ MEPRAL 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ MEPRAL 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ OMEPRAZEN 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ OMEPRAZEN 14 cps 20 mg rilascio modificato

#### PANTOPRAZOLO

■ PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTECTA 14 cpr gastrores 40 mg ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 40 mg ■ PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTORC 14 cpr gastrores 40 mg ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 40 mg

#### RABEPRAZOLO

■ PARIET 14 cpr gastrores 10 mg ■ PARIET 14 cpr gastrores 20 mg

**Bibliografia**

1. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-10.
2. Chan FKL, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
3. Cullen D, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 135-40.
4. Daneshmend TK, et al. Abolition by omeprazole of aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990; 31: 514-7.
5. Derry S, et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183-7.
6. Ekstrom P, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drug continuous therapy. A nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
7. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine, Section 4, Gastroenterology II*, 2000: 2-3.
8. Graham DY, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-75.
9. Graham DY. Critical effect of Helicobacter pylori infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002; 7: 1-8.
10. Graham DY. NSAIDs, Helicobacter pylori and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347: 2162-4.
11. Hawkey CJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated either Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
12. Jia-Qing, et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
13. Kelly YP, et al. Risk of aspirin - associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996; 384: 1413-6.
14. Koch M, et al. Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomised controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2321-32.
15. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
16. Silverstein, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
17. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
18. Yeomans ND, et al. A comparison of Omeprazole with ranitidine for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-26.

Data aggiornamento: *novembre 2006*  
 Prossimo aggiornamento previsto: *giugno 2007*



**NOTA 2**

**Acidi biliari:**

- chenourso-desossicolico
- taurourso-desossicolico
- urso-desossicolico

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:**

- cirrosi biliare primitiva;
- colangite sclerosante primitiva;
- colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare;
- calcolosi colesterinica.



**Background**

La presente nota nasce per il fatto che alcuni prodotti a base di acidi biliari riportano "indicazioni minori" quali le "dispepsie biliari". Tali indicazioni, per il carattere indefinito del disturbo, per la sua limitata rilevanza clinica se isolatamente considerato, oltre che per l'assenza di studi adeguati a supporto di tali indicazioni, non possono essere poste a carico del SSN. Pertanto, sono rimborsate solo le prescrizioni riferite alle situazioni cliniche indicate nella presente nota.

**Evidenze disponibili**

Le prime tre indicazioni si riferiscono a epatopatie croniche nelle quali modificazioni quali-quantitative della funzione biligenetica hanno un ruolo patogenetico molto importante, determinando alterazioni anatomiche e funzionali del fegato (epatopatie colestatiche). L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di efficacia terapeutica in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza significativi o, nel

caso di malattie prive di altre terapie utili, anche marginali. Tali evidenze, non univoche ma nettamente prevalenti per la cirrosi biliare primitiva (l'acido ursodesossicolico è stato recentemente approvato per la terapia di questa malattia dalla Food and Drug Administration), sono meno chiare ma non inesistenti per le altre epatopatie colestatiche in nota. Le sperimentazioni controllate e randomizzate hanno invece dimostrato che l'acido ursodesossicolico non è efficace nelle epatiti croniche virali, nelle quali non favorisce l'eliminazione dell'RNA del virus C e non migliora le lesioni istologiche.

## Particolari avvertenze

La calcolosi colesterinica potenzialmente trattabile con acidi biliari è caratterizzata da calcoli singoli o multipli (diametro uguale o inferiore a 1 cm), radiotrasparenti, con colecisti funzionante, in pazienti non obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Nella colelitiasi, la terapia con sali bi-

liari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, ecc.); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe, per i quali è necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva e a basso rischio. Si ritiene opportuno limitare l'uso dei sali

biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% e il 60%. Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti.

La prescrizione di acidi biliari non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia. Il trattamento con acidi biliari non è rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale e in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.

### ACIDO CHENOURSODESOSSICOLICO

■ BILENOR 30 cps 250 mg

### ACIDO TAOURSODESOSSICOLICO

■ TAURO 20 cps 150 mg ■ TAURO 20 cps 250 mg

### ACIDO URSODESOSSICOLICO

■ ACIDO URSODESOSSICOLICO MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 150 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO RATIOPHARM GMBH 20 cpr 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO EG 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO RATIOPHARM GMBH 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO ANGENERICO 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO DOROM 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO EG 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO PLIVA PHARMA 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO TEVA PHARMA ITALIA 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO WINTHROP PHARM.ITALIA 20 cps 300 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO WINTHROP PHARM.ITALIA 20 cps 450 mg [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO TEVA PHARMA ITALIA 20 cps 450 mg rilascio modificato [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO DOROM 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ ACIDO URSODESOSSICOLICO PLIVA PHARMA 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ BILIEPAR 20 cps 150 mg [G] ■ BILIEPAR 20 cps 300 mg [G] ■ BILIEPAR 20 cps 450 mg rilascio controllato [G] ■ DESOCOL 20 cps 300 mg [G] ■ DESOXIL 20 cpr 150 mg [G] ■ DESOXIL 20 cpr 300 mg [G] ■ DESOXIL RC 20 cpr 450 mg [G] ■ DEURSIL 20 cps 150 mg [G] ■ DEURSIL 20 cps 300 mg [G] ■ DEURSIL RR 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ DEURSIL RR MITE 20 cps 225 mg rilascio prolungato [G] ■ DISSOLURSIL 20 cps 300 mg [G] ■ DISSOLURSIL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ FRAURS 20 cps 150 mg [G] ■ FRAURS 20 cps 300 mg [G] ■ LITOFF 20 cpr 300 mg [G] ■ LITOFF 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G] ■ LITURSOL 20 cpr 150 mg [G] ■ LITURSOL 20 cpr 300 mg [G] ■ LITURSOL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ URDES 20 cpr 150 mg [G] ■ URDES 20 cpr 300 mg [G] ■ URDES 20 cpr riv gastrores 225 mg [G] ■ URDES 20 cpr riv gastrores 450 mg [G] ■ URSACOL 20 cpr 150 mg [G] ■ URSACOL 20 cpr 300 mg [G] ■ URSILON 20 cps 300 mg [G] ■ URSILON RETARD 20 cps 450 mg [G] ■ URSILON RETARD MITE 20 cps 225 mg [G] ■ URSOBIL 20 cpr 300 mg [G] ■ URSOBIL 20 cps 150 mg [G] ■ URSOBIL HT 20 cps 450 mg rilascio controllato [G] ■ URSODAMOR 20 cpr 150 mg [G] ■ URSODAMOR 20 cpr 300 mg [G] ■ URSODIOL 20 cps 300 mg [G] ■ URSODIOL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G] ■ URSOFALK 20 cps 150 mg [G] ■ URSOFALK 20 cps 300 mg [G] ■ URSOFALK SR 20 cps 450 mg [G] ■ URSOFLOR 20 cps 150 mg [G] ■ URSOFLOR 20 cps 300 mg [G] ■ URSOFLOR R 20 cpr 450 mg cessione ritardata [G] ■ URSOLAC 20 cps 300 mg [G] ■ URSOLAC 20 cps 450 mg cessione ritardata [G] ■ URSOLISIN 20 cps 150 mg [G] ■ URSOLISIN 20 cps 300 mg [G] ■ URSOBIL 20 cps 250 mg ■ URSOBIL scir 200 ml 150 mg/10 ml

### Bibliografia

1. Angelico M, et al. Recombinant interferon-alpha and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow up. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 263-9.
2. Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993; 19: 459-64.
3. Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53.
4. Boucher E, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical trial in 8 patients. *Hepatology* 1995; 21: 322-7.
5. Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
6. Combes B, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the floric duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 602-5.
7. Gouliis J, et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053-60.
8. Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999: Ch. 25.
9. Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
10. May GR, et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 139-48.
11. Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
12. Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992; 16: 820-39.

Data aggiornamento:  
novembre 2006  
Prossimo aggiornamento previsto:  
novembre 2007

**NOTA 3**

Farmaci per la terapia del dolore:

- tramadolo

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:**

- dolore lieve e moderato in corso di patologia neoplastica o degenerativa e sulla base di eventuali disposizioni delle Regioni e delle Province Autonome.

**Background**

I prodotti a base di tramadolo sono approvati con l'indicazione generica di "stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità, come pure in dolori indotti da interventi diagnostici e chirurgici". Alcune di queste condizioni patologiche associate a dolore non possono essere poste a carico del SSN a causa del loro carattere episodico. Infatti, questa nota è stata dettata dall'intento di limitare la rimborsabilità del tramadolo al trattamento del dolore cronico di natura neoplastica o degenerativa, in aggiunta agli analgesici già disponibili in fascia A. Mentre la prescrizione di oppiacei utilizzabili in queste situazioni è regolamentata dalla Legge 49/2006, quella del tramadolo non avrebbe trovato alcuna limitazione della rimborsabilità, stante l'esclusione (Decreto del Ministero della Salute del 19 giugno 2006) del medesimo principio attivo (considerato a basso potere d'abuso) dalla Tabella II, sezione B e D, di cui alla Legge 49/2006. At-

tualmente, il tramadolo, per le indicazioni non a carico del SSN, è prescrivibile su ricetta bianca (RNR).

**Evidenze disponibili**

Il tramadolo è un analgesico con un doppio meccanismo d'azione: è agonista oppioide dei recettori  $\mu$  ed è responsabile dell'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e serotonina. È un farmaco non appartenente ad una classe specifica ed ha apparentemente un basso potenziale d'abuso e di euforia. La sua efficacia sembra essere simile a quella di dosi equianalgesiche di codeina e idrocodone, così come la potenziale sedazione e nausea.

**Particolari avvertenze**

Benché il tramadolo sia indicato "per stati dolorosi acuti e cronici di diverso tipo e causa e di media e grave intensità", in

caso di condizioni neoplastiche e degenerative, il tramadolo si colloca ai gradini più bassi dell'approccio farmacoterapeutico al dolore, potendo disporre degli oppiacei per i gradini superiori.

Non è consigliabile affrontare i dolori più intensi aumentando le dosi di tramadolo, considerando complessivamente il suo profilo benefico/rischio. Infatti, il tramadolo è risultato associato al rischio, anche se basso, di crisi convulsive, e di comparsa di disturbi psichiatrici. Poiché l'insorgenza di convulsioni può verificarsi a dosi di poco superiori a quelle normalmente impiegate in terapia, la possibilità di aggiustare i dosaggi è molto limitata. Pertanto, nel caso di risposta analgesica inadeguata, anziché aumentare le dosi, è opportuno scegliere un altro farmaco, possibilmente nella fascia superiore (III, oppioidi) della scala OMS. Naturalmente, il tramadolo dovrebbe essere usato con estrema cautela nei pazienti con un passato di crisi convulsive o nei pazienti che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva.

**TRAMADOLO**

■ ADAMON 30 cpr 150 mg rilascio prolungato ■ ADAMON 30 cpr 200 mg rilascio prolungato ■ CONTRAMAL 20 cps 50 mg ■ CONTRAMAL 5 fiale 100 mg 2 ml ■ CONTRAMAL 5 fiale 50 mg 1 ml ■ CONTRAMAL gtt os 10 ml 100 mg/ml ■ CONTRAMAL gtt os 30 ml 10% ■ CONTRAMAL SR 100 20 cpr 100 mg rilascio prolungato ■ CONTRAMAL SR 150 10 cpr 150 mg rilascio prolungato ■ CONTRAMAL SR 200 10 cpr 200 mg rilascio prolungato ■ FORTRADOL 10 cpr 150 mg rilascio prolungato ■ FORTRADOL 10 cpr 200 mg rilascio prolungato ■ FORTRADOL 20 cpr 100 mg rilascio prolungato ■ FORTRADOL 20 cps 50 mg ■ FORTRADOL 5 fiale 100 mg/2 ml ■ FORTRADOL 5 fiale 50 mg/1 ml ■ FORTRADOL gtt os 10 ml 100 mg/ml ■ FRAXIDOL 20 cps 50 mg ■ FRAXIDOL 5 fiale 2 ml 100 mg ■ FRAXIDOL gtt os 10 ml 100 mg/ml ■ PRONTALGIN 20 cpr eff 50 mg ■ PRONTALGIN 20 cps 50 mg ■ PRONTALGIN 5 fiale IM EV 100 mg 2 ml ■ PRONTALGIN gtt os 10 ml ■ TRADONAL SR 30 cps 100 mg rilascio prolungato ■ TRADONAL SR 30 cps 150 mg rilascio prolungato ■ TRADONAL SR 30 cps 200 mg rilascio prolungato ■ TRADONAL SR 30 cps 50 mg rilascio prolungato ■ TRAFFLASH 20 cpr orodispers 50 mg ■ TRALODIE 10 cps 150 mg rilascio prolungato ■ TRALODIE 10 cps 200 mg rilascio prolungato ■ TRALODIE 20 cps 100 mg rilascio prolungato ■ TRAMADOLO HEXAN 20 cps 50 mg ■ TRAMADOLO ANGNERICO 20 cps rigide 50 mg ■ TRAMADOLO MEDA PHARMA 30 cps 50 mg ■ TRAMADOLO HEXAL 5 fiale 100 mg 2 ml ■ TRAMADOLO SANDOZ 5 fiale 100 mg 2 ml ■ TRAMADOLO DOROM 5 fiale 100 mg/2 ml ■ TRAMADOLO ANGNERICO 5 fiale 2ml 100mg/2ml ■ TRAMADOLO HEXAL gtt os 10 ml ■ TRAMADOLO MEDA gtt os 10 ml ■ TRAMADOLO SANDOZ gtt os 10 ml 10% ■ TRAMADOLO EG os gtt 10 ml 10% ■ TRAMADOLO ANGNERICO os gtt fl 10ml ■ TRAMADOLO SANDOZ 20 cpr 100 mg rilascio prolungato ■ TRAMADOLO VIATRIS 5 fiale 2 ml 50 mg ■ TRAMALIN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato

**Bibliografia**

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline. n°44 June 2000. [www.sign.ac.uk/index.html](http://www.sign.ac.uk/index.html)
2. AGS Panel on Persistent Pain in Older

Persons. The Management of Persistent Pain in Older Persons. J Am Geriatr Soc 2002; 50: S205-S224.

3. Jacobi J, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30: 119-41.
4. [www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/](http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/)

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:  
giugno 2007

## NOTA 4

- gabapentin
- pregabalin
- duloxetina

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto a:

- nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da *herpes zoster*;
- neuropatia associata a malattia neoplastica documentata dal quadro clinico o strumentale  
*gabapentin, pregabalin*;
- neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale  
*duloxetina, gabapentin, pregabalin*.

L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti restanti indicazioni autorizzate: trattamento della depressione per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin.

### Background

Il dolore neuropatico (o neurogeno) viene definito dall'International Association for the Study of Pain (IASP) come "dolore associato a lesione primaria o disfunzione del sistema nervoso". Tale sindrome è stata progressivamente identificata a partire da denominatori comuni essenzialmente clinici, rappresentati sia dalla modalità di presentazione dei sintomi (coesistenza di disturbi di sensibilità, assenza di stimolazione nocicettiva), sia dalla durata (la cronicità del dolore neuropatico è legata a persistenza per settimane, mesi o anni), sia dalla risposta ai trattamenti farmacologici (scarsa agli oppioidi ed antinfiammatori non steroidei; significativa ai farmaci anticonvulsivanti, antidepressivi e antiaritmici). Le condizioni cliniche responsabili del dolore neuropatico sono identificabili in molteplici quadri morbosi associabili sia a compromissione del sistema

nervoso centrale che periferico. La valutazione dell'effetto dei farmaci sul dolore è basata sull'impiego di scale analogiche o numeriche strutturate per quantificarne l'entità o la ricaduta su altri aspetti più generali del quadro clinico (ad es. la qualità di vita).

### Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere provocato da meccanismi diversi, e nello stesso paziente il dolore può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazio-

ni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

### Particolari avvertenze

La duloxetina è autorizzata soltanto per il trattamento della neuropatia diabetica negli adulti, mentre gabapentin e pregabalin hanno indicazioni meno selettive (dolore neuropatico in generale). Nonostante ciò le condizioni cliniche più studiate per questi due ultimi principi attivi sono quelle riportate nella presente nota. L'impiego di questi farmaci per le restanti indicazioni autorizzate (trattamento della depressione per la duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin) non è assoggettato a nota limitativa.

#### DULOXETINA

- CYMBALTA 28 cps gastror 60 mg ■ XERISTAR 28 cps gastror 60 mg

#### GABAPENTIN

- GABAPENTIN LABORATORI ALTER 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN ALLEN 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN DOC GENERICI 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN EG 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN HEXAL 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN PLIVA PHARMA 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN SANDOZ 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 30 cps 400 mg [G] ■ GABAPENTIN LABORATORI ALTER 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN ALLEN 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN DOC GENERICI 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN EG 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN HEXAL 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN MOLteni & C. F.LLI ALITTI 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN PLIVA PHARMA 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 50 cps 100 mg [G] ■ GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 50 cps 100 mg blister [G] ■ GABAPENTIN SANDOZ 50 cps 100 mg blister [G] ■ GABAPENTIN ALLEN 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN DOC GENERICI 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN EG 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN HEXAL 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN MOLteni & C. F.LLI ALITTI 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN PLIVA PHARMA 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 50 cps 300 mg [G] ■ GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 50 cps 300 mg blister [G] ■ GABAPENTIN SANDOZ 50 cps 300 mg blister [G] ■ GABAPENTIN MOLteni & C. F.LLI ALITTI 50 cps 400 mg [G] ■ NEURONTIN 100 50 cps 100 mg [G] ■ NEURONTIN 300 50 cps 300 mg [G] ■ NEURONTIN 400 30 cps 400 mg [G]

#### PREGABALIN

- LYRICA 14 cps 150 mg ■ LYRICA 14 cps 25 mg ■ LYRICA 14 cps 75 mg ■ LYRICA 56 cps 150 mg ■ LYRICA 56 cps 300 mg ■ LYRICA 56 cps 75 mg

**Bibliografia**

1. Bone M, et al. Gabapentin postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6.
2. Caraceni A, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
3. Dworkin RH, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34.
4. Dworkin RH, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
5. Freynhagen R, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
6. Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
7. Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
8. Hahn K, et al. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
9. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-22.
10. Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
11. Levendoglu F, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
12. Morello CM, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999 159: 1931-7.
13. Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 5: 346-56.
14. Rice AS, et al. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
15. Richter RW, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-60.
16. Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
17. Rowbotham M, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80: 1837-42.
18. Sabatowski R, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
19. Serpell MG, for the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
20. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 3: 53-62.
21. Woolf CJ, et al. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.

**Data aggiornamento:**  
*novembre 2006*  
**Prossimo aggiornamento previsto:**  
*giugno 2007*

4

**NOTA 5**

**Enzimi pancreatici:**

- pancrelipasi

**La prescrizione a carico del SSN è consentita nei pazienti in una delle seguenti condizioni comportanti maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine:**

- insufficienza pancreatica esocrina conseguente a pancreatite cronica;
- pancreasectomia;
- neoplasie del pancreas;
- fibrosi cistica.

5

**Background**

La pancreatite cronica, la fibrosi cistica e le neoplasie del pancreas possono causare una perdita della funzionalità pancreatica con conseguente riduzione della produzione degli enzimi.

**Evidenze disponibili**

La supplementazione orale con enzimi pancreatici si rende necessaria per

compensare la ridotta o assente secrezione causata da varie malattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.

**Particolari avvertenze**

Attualmente tutte le preparazioni disponibili sono "gastroprotette" per cui non serve associare alla supplementazione di enzimi pancreatici anche inibitori della secrezione acida gastrica o antiacidi.

La posologia è regolata sulla base del

numero di scariche alvine, la consistenza e la quantità delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.

Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo, e periorale se tratti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

La prescrizione di enzimi pancreatici non è rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia.

5

**PANCRELIPASI**

■ CREON 10000 UI 100 cps 150 mg rilascio modificato ■ PANCREX 100 cps 340 mg

**Bibliografia**

1. Andren-Sandberg, A. Theory and practice in the individualization of oral pancreatic enzyme administration for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 51.
2. De Boeck K, et al. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype.

3. Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 17-29.
4. Perez MM, et al. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983; 52: 346-52.
5. Slaff J, et al. Protease-specific suppression

of pancreatic exocrine secretion.

*Gastroenterology* 1984; 87: 44-52.

6. Steer ML, et al. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-90.

**Data aggiornamento:***novembre 2006***Prossimo aggiornamento previsto:***novembre 2007*

8

**NOTA 8**

- levocarnitina

**La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

- carenza primaria di carnitina;
- carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico.

**Background**

La carnitina è un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale; il SSN garantisce pertanto la gratuità dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'età adulta; nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/L o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali.

**Evidenze disponibili**

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico.

Sono state pubblicate 3 ricerche (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui è stata dimostrata la possibilità di ridurre la posologia dell'eritropoietina in circa il 50% dei casi trattati con 1 grammo di levocarnitina per via endovenosa a fine dialisi. La levocarnitina può pertanto essere usata in regime ospedaliero anche domiciliare, quando sia stato ottimizzato l'apporto di ferro, per ridurre la posologia dell'eritropoietina e per migliorare l'insufficiente risposta alla terapia con eritropoietina che si verifica in alcuni pazienti.

Secondo la Società Italiana di Nefrologia per i pazienti in trattamento emodialitico cronico sarebbe preferibile la somministrazione della L-carnitina per via endovenosa alla dose di 20 mg/kg a fine dialisi. Infatti solo il 15% di una dose orale di L-carnitina è assorbita; la rimanente dose viene degradata dai batteri in-

testinali in trimetilamina (TMA) e trimetilamina-N-ossido (TMAO), sostanze che vengono escrete dal rene nel soggetto normale, ma non nei pazienti in trattamento dialitico.

**Particolari avvertenze**

L'accumulo di queste sostanze nei pazienti in dialisi può determinare disturbi cognitivi e alitosi. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

Attualmente le sole specialità incluse nella nota sono a base di formulazioni utilizzabili per via orale mentre le evidenze disponibili si riferiscono a studi effettuati con formulazioni utilizzate per via endovenosa.

**LEVOCARNITINA**

■ CARNITENE os soluz 10 flaconcini 2 g PT / PHT

**Bibliografia**

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 297-301.
2. Caruso U, et al. Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Dial Transplant* 1999; 27: 498-506.
3. Eknoyan G, et al. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-

- related disorders. National Kidney Foundation. Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 868-876.
4. Famularo G, et al. Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. *Carnitine today*. Hidelberg: Springer-Verlag, 1997: 119-61.
5. Kletzmayer J, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kid Intern* 1999; 55: S93-106.

6. Labonia WD, et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-64.
7. Pons R, et al. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Clin Neurol* 1995; 10: S8-21.

**Data aggiornamento:**  
*novembre 2006*  
**Prossimo aggiornamento previsto:**  
*novembre 2007*

8

**NOTA 9 e 9 BIS**

- ticlopidina
- clopidogrel

**Le note 9 e 9 bis sono abolite e la prescrizione del clopidogrel a carico del SSN è vincolata all'adozione del Piano Terapeutico AIFA riportato in allegato (pag. 307).**

9

9 bis

**Background**

La nota 9, che limitava la rimborsabilità della ticlopidina a determinate situazioni cliniche, è da ritenersi superata in base all'esperienza e alle conoscenze ormai acquisite su questo farmaco. La limitazione del suo impiego ai soggetti intolleranti all'ASA dovrebbe essere considerata un'acquisizione medica dettata direttamente dal suo limitato profilo di sicurezza, piuttosto che proposta mediante una nota riguardante la sua rimborsabilità.

Pertanto, la ticlopidina può essere prescritta a carico del SSN senza le limitazioni della precedente nota 9 (ora abolita), ma con una particolare attenzione al rischio di reazioni avverse gravi a livello della crasi ematica (leucopenia e/o piastrinopenia). La raccomandazione di sorvegliare tale rischio rimane tuttora valida.

Al tempo stesso, le evidenze a sostegno dell'impiego del clopidogrel pubblicate in questi ultimi anni hanno suggerito un superamento delle limitazioni dettate dalla nota 9 bis mediante l'adozione di un piano terapeutico AIFA (PT-AIFA), di tipo vincolante, nel quale sono previste le situazioni cliniche per le quali la prescrizione di clopidogrel è a carico del SSN.

**Evidenze disponibili**

In base alla metanalisi del Antithrombotic Trialists' Collaboration la ticlopidina si è dimostrata efficace al pari di altri antiaggreganti nella prevenzione degli eventi vascolari gravi in pazienti ad alto rischio. Inoltre, da una metanalisi sull'impiego a breve termine di antiaggreganti in aggiunta all'ASA dopo intervento di stent coronarico non sono emerse differenze significative tra ticlopidina e clopidogrel.

Per quanto riguarda il clopidogrel, le principali evidenze a sostegno delle situazioni cliniche ammesse alla rimborsabilità nel PT-AIFA (vincolante) sono le seguenti:

- **Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST in associazione con ASA:** si veda lo studio di Yusuf et al. del 2001.
- **Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent:** si veda lo studio PCI-CURE di Metha et al, 2001, nonché le linee-guida American College of Cardiology/American Heart Association del 2005.
- **Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA:** si veda lo studi COMMIT e CLARITY-TIMI.

- **Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus:** si vedano lo studio CAPRIE e l'analisi post-hoc dello studio stesso, pubblicata nel 2004 su *Stroke*.

**Particolari avvertenze**

Per la ticlopidina, una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti). Si può presentare un fenomeno ancora più grave quale la porpora trombotica trombocitopenica. Sono stati documentati anche casi di anemia aplastica.

Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia e/o piastrinopenia rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio mediante l'esecuzione periodica dell'esame emocromocitometrico.

Anche per il clopidogrel sono stati documentati casi di porpora trombocitopenica.

Va inoltre tenuto presente il rischio di sanguinamento nei pazienti trattati. Tale rischio di base aumenta con l'associazione con ASA.

**CLOPIDOGREL**

■ PLAVIX 28 cpr riv 75 mg PT AIFA/PHT

## Bibliografia

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
2. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 113: 156-75.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324: 141.
4. Bennett CL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2524-8.
5. Chen ZM, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
6. Hallas J, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726.
7. Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
8. Page Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991; 337: 774-6.
9. Paradiso-Hardy FL, et al. Hematologic dyscrasia associated with ticlopidine therapy: evidence for causality. *CMAJ* 2000; 163: 1441-8.
10. Ringleb PA, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32.
11. Sabatine MS, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
12. Schleinitz MD, et al. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent subacute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2004; 6: 990-7.
13. Symeonidis A, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. *Am J Hematol* 2002; 71: 24-32.
14. Yusuf S, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 7: 494-502.
15. Zakarija A, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004; 35: 533-7.

Data aggiornamento:  
novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:  
giugno 2007

## NOTA 10

- acido folico
- cianocobalamina
- idrossicobalamina

## La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:

- anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati.

## Background

La cianocobalamina e l'acido folico hanno un ruolo fondamentale per la crescita e la replicazione cellulare.

Il sistema emopoietico risulta particolarmente sensibile alla loro carenza in quanto presenta un elevato turn-over cellulare. Il deficit di cobalamina e/o acido folico rappresenta la causa della maggior parte delle anemie megaloblastiche. In questi casi, l'approccio terapeutico è rappresentato dalla terapia sostitutiva.

## Evidenze disponibili

Il deficit di cobalamina può essere dovuto a malassorbimento causato ad esempio da un'insufficiente produzione di fattore intrinseco o da malattie dell'ileo terminale. L'anemia perniciosa è considerata la causa più comune di deficit di cobalamina ed è dovuta all'assenza del fattore intrinseco provocata da atrofia della mucosa gastrica o da distruzione autoimmune delle cellule parietali. Il deficit di acido folico può essere dovuto ad un ap-

porto insufficiente, ad aumentato fabbisogno e a malassorbimento.

## Particolari avvertenze

Le formulazioni di acido folico, al dosaggio di 400 mcg, autorizzate per la profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza, sono rimborsate dal SSN e non sono soggette a nota limitativa.

## ACIDO FOLICO

- FOLINA 20 cps 5 mg ■ FOLINA 5 fiale IM 2 ml 15 mg/2 ml

## CIANOCOBALAMINA

- DOBETIN 1.000 5 fiale 1.000 mcg 1 ml ■ DOBETIN gtt os 15 ml 20 mcg/ml

## IDROSSICOBALAMINA

- NEOCYTAMEN 6 fiale IM EV os 1.000 mcg

**Bibliografia**

1. Bender DA. Megaloblastic anaemia in vitamin B12 deficiency. *Br J Nutr* 2003; 89: 439-41.
2. Chanarin I, et al. Cobalamin and folate:

- recent developments. *J Clin Pathol* 1992; 45: 277-83.
3. Kuzminski AM, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-8.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

10

**NOTA 11**

- Acido folinico e suoi analoghi

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolic.

11

**Background**

I farmaci antagonisti dell'acido folico agiscono inibendo la deidrofolato reductasi enzima coinvolto nel metabolismo dei folati, per questo motivo possono provocare effetti tossici a carico di cellule a divisione rapida quali il midollo osseo e l'epitelio gastro-intestinale.

**Evidenze disponibili**

La somministrazione di acido folinico risolve la deplezione provocata dalla somministrazione di antagonisti dell'acido folico e in particolare:

- a) nelle forme orali e nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, per contrastare la tossicità a livello del midollo emopoietico, della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del meto-

trexato, antagonista della diidrofolato reductasi;

- b) nelle forme iniettabili per uso ospedaliero, in associazione a 5FU, per modularne l'efficacia terapeutica.

**Particolari avvertenze**

L'utilizzo del farmaco per altre indicazioni non ha motivazioni ai fini dell'ammissione alla rimborsabilità.

**CALCIO FOLINATO**

- SANIFOLIN 1 fiala IM EV 50 mg PHT

**Bibliografia**

1. Comella P, et al. Safety and efficacy of irinotecan plus high-dose leucovorin and intravenous bolus 5-fluorouracil for metastatic colorectal cancer: pooled analysis of two consecutive southern Italy cooperative oncology group trials. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 203-10.
2. Ferguson WS, et al. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;

19: 292-315.

3. Goorin A, et al. Safety and efficacy of l-leucovorin rescue following high-dose methotrexate for osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 362-7.
4. Jahnke K, et al., on the behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG). High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16: 445-9.

5. Sobrero A, et al. INTACC. Adjuvant sequential methotrexate 5-fluorouracil vs 5-fluorouracil plus leucovorin in radically resected stage III and high-risk stage II colon cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 24-9. Erratum in: *Br J Cancer* 2005; 93: 733.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**NOTA 12**

Eritropoietina e nuove preparazioni:

- darbepoietina  $\alpha$
- epoetina  $\alpha$
- epoetina  $\beta$

La nota 12 rimane in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

12

**DARBEPOETINA ALFA**

■ ARANESP 1 penna SC 100 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 penna SC 150 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 penna SC 20 mcg 0,5 ml PT / PHT  
 ■ ARANESP 1 penna SC 300 mcg 0,6 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 penna SC 40 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 penna SC 500 mcg 1 ml PT / PHT ■ ARANESP  
 1 penna SC 60 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 penna SC 80 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 10 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa  
 SC EV 100 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 15 mcg 0,375 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 150 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ ARANESP 1  
 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 30 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 300 mcg 0,6 ml PT / PHT ■ ARANESP  
 1 siringa SC EV 40 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 50 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 500 mcg 1 ml PT / PHT ■ ARANESP  
 1 siringa SC EV 60 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ ARANESP 1 siringa SC EV 80 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 100 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna  
 SC 150 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 20 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 300 mcg 0,6 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 40 mcg  
 0,4 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 500 mcg 1 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 60 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ NESPO 1 penna SC 80 mcg 0,4 ml PT / PHT  
 ■ NESPO 1 siringa SC EV 10 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 100 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 15 mcg 0,375 ml PT / PHT  
 ■ NESPO 1 siringa SC EV 150 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT  
 ■ NESPO 1 siringa SC EV 300 mcg 0,6 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 40 mcg 0,4 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 50 mcg 0,5 ml PT / PHT  
 ■ NESPO 1 siringa SC EV 500 mcg 1 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 60 mcg 0,3 ml PT / PHT ■ NESPO 1 siringa SC EV 80 mcg 0,4 ml PT / PHT

**EPOETINA ALFA**

■ EPREX 1 fiala EV SC 4.000 UI 1 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa EV SC 5.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa EV SC 6.000 UI 0,6 ml PT / PHT ■ EPREX  
 1 siringa EV SC 8.000 UI 0,8 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa tamp fosf 1.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa tamp fosf 10.000 UI 1 ml PT / PHT ■ EPREX  
 1 siringa tamp fosf 2.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa tamp fosf 3.000 U.I. 0,3 ml PT / PHT ■ EPREX 1 siringa tamp fosf 4.000 U.I. 0,4 ml PT / PHT  
 ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 1.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 10.000 UI 1 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 2.000 UI 0,5 ml  
 PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 3.000 UI 0,3 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 4.000 UI 0,4 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 5.000  
 UI 0,5 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 6.000 UI 0,6 ml PT / PHT ■ GLOBUREN 1 siringa SC EV 8.000 UI 0,8 ml PT / PHT

**EPOETINA BETA**

■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 1.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 10.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 2.000 UI PT / PHT  
 ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 20.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 3.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 30.000 UI PT / PHT  
 ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 4.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 5.000 UI PT / PHT ■ NEORECORMON 1 siringa EV SC 6.000 UI PT / PHT

**NOTA 13****Ipolipemizzanti:**• **Fibrati:**

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

• **Statine:**

- atorvastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- pravastatina
- rosuvastatina
- simvastatina
- simvastatina + ezetimibe

• **Altri:**

- omega 3 etilesteri

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:**■ **dislipidemie familiari:**

*bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil,*

*atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe,  
omega 3 etilesteri;*

■ **ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:**

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) [prevenzione primaria];

- in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete [prevenzione secondaria]

*atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;*

■ **ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta e da altre misure farmacologiche:**

- in soggetti con pregresso infarto del miocardio [prevenzione secondaria]

*omega 3 etilesteri;*

■ **iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:**

- indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi);

- in pazienti con insufficienza renale cronica

*atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe,  
bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil,  
omega 3 etilesteri.*

## Background

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV-correlate) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Nelle carte di rischio italiane si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni sia per gli uomini che per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte di rischio sviluppate su popolazioni statunitensi, carte che tendevano a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione.

### Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica.

Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

### Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl più
- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando (in questo caso l'indagine biomolecolare conferma praticamente sempre la diagnosi).
- [In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari](#) il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:
  - presenza di xantomatosi tendinea nel brobando oppure
  - un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

### Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)

L'espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.

L'eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più
- documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli).

[Oppure in assenza di documentazione sui familiari](#), la dislipidemia è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di *iperlipidemia combinata familiare*:

- escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia,
- escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci).

### Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000.

I criteri diagnostici includono:

- valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi più
- presenza di banda larga (broad  $\beta$  alla elettroforesi).

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomati tuberosi,
- xantomati striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

### Avvertenza

I centri specialistici, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

### Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.

La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio  $\geq 20\%$  a 10 anni.

Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

### **Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta**

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le linee-guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia.

Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF < 15 ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C)  $\geq 130$  mg/dL.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vascolopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppiabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1,25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV+ è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia.

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

### **Evidenze disponibili**

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la Carta del Rischio Cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algo-

ritmo elettronico cuore.exe dell'Istituto Superiore di Sanità, scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore, ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva.

Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

### **Particolari avvertenze**

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.). La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

#### **ATORVASTATINA**

■ LIPITOR 10 cpr 10 mg ■ LIPITOR 10 cpr 20 mg ■ TORVAST 10 cpr 10 mg ■ TORVAST 10 cpr 20 mg ■ TORVAST 30 cpr 10 mg ■ TORVAST 30 cpr 20 mg ■ TORVAST 30 cpr 40 mg ■ TOTALIP 10 cpr riv 10 mg ■ TOTALIP 10 cpr riv 20 mg ■ TOTALIP 30 cpr 10 mg ■ TOTALIP 30 cpr 20 mg ■ TOTALIP 30 cpr 40 mg ■ XARATOR 10 cpr 10 mg ■ XARATOR 10 cpr 20 mg

#### **BEZAFIBRATO**

■ BEZALIP RETARD 30 cpr riv 400 mg ■ HADIEL RETARD 30 conf 400 mg

#### **ezetimibe/simvastatina**

■ INEGY 30 cpr 10 mg + 10 mg ■ INEGY 30 cpr 10 mg + 20 mg ■ INEGY 30 cpr 10 mg + 40 mg ■ VYTORIN 30 cpr 10 mg + 10 mg ■ VYTORIN 30 cpr 10 mg + 20 mg ■ VYTORIN 30 cpr 10 mg + 40 mg

(CONTINUA)

**FENOFIBRATO**

■ FULCRO 20 cps 200 mg ■ LIPOFENE 50 cps 100 mg ■ LIPSIN 20 cps 200 mg ■ NOLIPAX 50 cps 100 mg ■ TILENE 30 cps 100 mg

**FLUVASTATINA**

■ LESCOL 14 cps 40 mg ■ LESCOL 28 cpr 80 mg rilascio prolungato ■ LIPAXAN 14 cps 40 mg ■ LIPAXAN 28 cpr 80 mg rilascio prolungato ■ PRIMESIN 14 cps 40 mg ■ PRIMESIN 28 cpr 80 mg rilascio prolungato

**GEMFIBROZIL**

■ FIBROCIT 30 cpr 600 mg [G] ■ FIBROCIT TC 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL DOC GENERICI 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL EG 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL RATIOPHARM GMBH 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL SANDOZ 20 cpr 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 900 mg [G] ■ GEMFIBROZIL DOC GENERICI 30 cpr 600 mg [G] ■ GEMFIBROZIL EG 30 cpr 600 mg [G] ■ GEMFIBROZIL MERCK GENERICS ITALIA 30 cpr 600 mg [G] ■ GEMLIPIID 30 cpr riv 600 mg [G] ■ GEMLIPIID TC 20 cpr riv 900 mg [G] ■ GENLIP 30 cpr 600 mg [G] ■ GENLIP TC 20 cpr 900 mg [G] ■ GENOZIL 600 30 cpr 600 mg [G] ■ GENOZIL 900 20 cpr 900 mg [G] ■ LIPOGEN 20 cpr 900 mg [G] ■ LIPOZID 20 cpr riv 900 mg [G] ■ LIPOZID 30 cpr riv 600 mg [G] ■ LOPID 20 cpr riv 900 mg [G] ■ LOPID 30 cpr 600 mg [G]

**LOVASTATINA**

■ LOVINACOR 20 cpr 20 mg ■ REXTAT 20 cpr 20 mg ■ TAVACOR 20 cpr 20 mg

**OMEGA 3 ETILESTERI**

■ ESAPENT 20 cps 1 g ■ ESKIM 20 cps 1 g ■ SEACOR 20 cps 1 g

**PRAVASTATINA**

■ APLACTIN 10 cpr 20 mg ■ APLACTIN 14 cpr 40 mg ■ PRASTEROL 10 cpr 20 mg ■ PRASTEROL 40 14 cpr 40 mg ■ PRAVASELECT 10 cpr 20 mg ■ PRAVASELECT 40 14 cpr 40 mg ■ SANAPRAV 10 cpr div 20 mg ■ SANAPRAV 40 14 cpr div 40 mg ■ SELECTIN 10 cpr 20 mg ■ SELECTIN 40 14 cpr 40 mg

**ROSUVASTATINA**

■ CRESTOR 28 cpr riv 5 mg ■ CRESTOR 28 cpr riv 10 mg ■ CRESTOR 28 cpr riv 20 mg ■ CRESTOR 28 cpr riv 40 mg ■ PROVISACOR 28 cpr riv 5 mg ■ PROVISACOR 28 cpr riv 10 mg ■ PROVISACOR 28 cpr riv 20 mg ■ PROVISACOR 28 cpr riv 40 mg ■ SIMESTAT 28 cpr riv 5 mg ■ SIMESTAT 28 cpr riv 10 mg ■ SIMESTAT 28 cpr riv 20 mg ■ SIMESTAT 28 cpr riv 40 mg

**SIMVASTATINA**

■ LIPONORM 10 cpr riv 20 mg ■ LIPONORM 10 cpr riv 40 mg ■ LIPONORM 28 cpr riv 20 mg ■ LIPONORM 28 cpr riv 40 mg ■ MEDIPO 10 cpr riv 20 mg ■ MEDIPO 28 cpr riv 20 mg ■ MEDIPO 28 cpr riv 40 mg ■ MEDIPO 40 10 cpr riv 40 mg ■ SINVACOR 10 cpr riv 20 mg ■ SINVACOR 28 cpr riv 20 mg ■ SINVACOR 28 cpr riv 40 mg ■ SINVACOR 40 10 cpr riv 40 mg ■ SIVASTIN 10 cpr riv 20 mg ■ SIVASTIN 10 cpr riv 40 mg ■ SIVASTIN 28 cpr riv 20 mg ■ SIVASTIN 28 cpr riv 40 mg ■ ZOCOR 10 cpr riv 20 mg ■ ZOCOR 28 cpr riv 20 mg ■ ZOCOR 28 cpr riv 40 mg ■ ZOCOR 40 10 cpr riv 40 mg

**Bibliografia**

- Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA* 2003; 290: 531-3.
- Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 89-94.
- Austin MA, et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 520-30.
- Austin MA, et al. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 67-77.
- Babirak SP, et al. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1176-83.
- Brunzell JD, et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-55.
- Cullen P, et al. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1233-49.
- Downs JR, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- Goldstein JL, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
- Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 945-1015.
- Kissebah AH, et al. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 614-24.
- Palmieri L, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 2006; 13: 562-70.
- Palmieri L, et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40 (4).
- Ferrario M, et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 19: 1-9.

20. Malmberg K, et al., for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
21. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
22. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
23. Pajukanta P, et al. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453-63.
24. Porkka KV, et al. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 133: 245-53.
25. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004; 1: 19-23.
26. Rubins HB, et al., for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
27. Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
28. Sacks FM, et al., for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
30. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
31. Shepherd J, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
32. Suviolahti E, et al. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; 385: 337-51.
33. Venkatesan S, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110-8.

Data aggiornamento:  
novembre 2006  
Prossimo aggiornamento previsto:  
giugno 2007

## NOTA 15

### • Albumina umana

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;
- grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.

## Background

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Come documentato dalle evidenze riportate nel testo che segue, l'ipoalbuminemia di per sé non è un'indicazione all'infusione di albumina. L'uso di albumina o di altri colloidali in pazienti in condizioni critiche associate o no a ipovolemia non è preferibile all'uso di soluzioni di cristalloidi. Le soluzioni concentrate di albumina hanno

specifiche indicazioni nella cirrosi, rappresentate dalla protezione della funzione renale post-paracentesi e nella peritonite batterica spontanea.

## Evidenze disponibili

Secondo linee-guida non recenti elaborate da una *Consensus Conference*, l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 me-

tanalisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: non vi sono evidenze che l'albumina riduca la mortalità in pazienti in condizioni particolarmente critiche.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima), rispettivamente di 23 e 32 trial, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. La prima metanalisi mostra una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, sia in quelli

con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della seconda metanalisi non mostrano evidenze tali per cui l'albumina, nella stessa tipologia di pazienti, possa ridurre la mortalità: secondo questo aggiornamento, nei pazienti con ustioni è confermato che l'uso di albumina possa aumentare il rischio di morte, mentre nei pazienti con ipovolemia o con ipoalbuminemia il rischio aumenta ma non è statisticamente significativo (RR = 1,01; IC 95%: 0,92-1,10 per gli ipovolemici e RR = 1,38; IC 95%: 0,94-2,03 per i pazienti con ipoalbuminemia).

I risultati della prima di queste due metanalisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal *Committee on Safety of Medicines* inglese, il quale conclude che non erano presenti sufficienti evidenze per ritirare l'albumina dal mercato, raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni.

La terza metanalisi ha esaminato separatamente i trial sull'uso di albumina in differenti condizioni. I risultati evidenziano che l'aumento del rischio di mortalità correlato all'uso di albumina in pazienti gravi è probabilmente basso; i dati mostrano una tendenza, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (RR = 1,12; IC 95%: 0,85-1,46), negli ustionati (RR = 1,76; IC 95%: 0,97-3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (RR = 1,59; IC 95%: 0,91-2,78).

Risultati sovrapponibili di effetti sfavorevoli dell'albumina si ritrovano in altre due revisioni sistematiche, che esaminavano i trial sull'uso di albumina o di altri colloidali. Anche una recente metanalisi non ha evidenziato un minor rischio di morte associato all'uso di colloidali versus cristalloidi nei pazienti critici.

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera è l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi è generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa; più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità nella peritonite batterica spontanea (SBP dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*), che rappresenta una severa e frequente complicazione nei pazienti cirrotici con ascite. Limiti del trial sono la mancanza di cecità, e di un *dose finding* che spieghi la scelta di dosi così elevate di albumina. In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione della funzione renale.

Uno schema di trattamento multifasico non usuale, studiato in un trial, ha mostrato un debole effetto favorevole di brevi cicli di albumina nei pazienti con grave ritenzione idrosalina non responsiva al trattamento diuretico; nello stesso trial, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella metanalisi di Wilkes e Navickis sono inclusi quattro trial sull'uso di albumina nella cirrosi, esaminati separatamente da quelli condotti in altra patologia. Fra i quattro trial sono compresi i due sopraccitati. Il risultato della metanalisi dei quattro trial non è significativo (RR = 0,93; IC 95%: 0,67-1,28); è significativo l'aumento di sopravvivenza nel trial condotto nella SBP, mentre il risultato puntiforme degli altri tre trial è sul versante dell'aumento di mortalità, con intervallo di confidenza che attraversa la linea di equivalenza. Un trial recente dimostrerebbe un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati *long term* con infusioni (25g/settimana nel primo anno, 25g/ogni due settimane nel secondo anno). Tuttavia, i risultati negativi de-

gli studi precedenti e riserve metodologiche di questo studio più recente (p. es: 10 anni per reclutare 100 pazienti consecutivi con cirrosi; sovrapposizione dei 10 anni di reclutamento con i 4 anni di reclutamento di un precedente trial dello stesso gruppo, senza che sia chiaro il rapporto fra i due trial; paracentesi non associate ad infusioni di albumina; analisi per protocollo, senza indicazione dei pazienti ritirati dallo studio o cambiamenti di gruppo; non cecità e non indicazione di cecità degli sperimentatori che hanno condotto le analisi) suggeriscono di attendere altri trial. Una ulteriore linea di evidenza emerge dall'esame di revisioni non sistematiche e di trattati recenti, che non citano l'impiego dell'albumina come complemento alla terapia diuretica nella cirrosi ascitica; fra queste revisioni, l'aggiornamento al maggio 2000 delle linee-guida dello *University Hospital Consortium* limiterebbe l'uso dell'albumina alle paracentesi evacuative e conclude che "l'uso dell'albumina senza paracentesi dovrebbe essere evitato".

Occasionalmente, l'uso dell'albumina può apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-disperzione intestinale, in cui l'edema massivo è associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

## Particolari avvertenze

Il plasma e i sostituti del plasma sono spesso usati in pazienti molto gravi, in condizioni instabili. Pertanto è necessario un controllo molto accurato e la terapia idratante ed elettrolitica dovrebbe essere di continuo aggiustata in base alle condizioni del paziente.

L'albumina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### ALBUMINA UMANA

■ ALBITAL 1 flacone EV 50 ml 25 g/ 100 ml + set PT ■ ALBUMINA UMANA BAXTER 1 flacone EV 50 ml 25% PT ■ ALBUMINA INST. GRIFOLS 1 flacone EV 100 ml 20 % PT ■ ALBUMINA INST. GRIFOLS 1 flacone EV 50 ml 20% PT ■ ALBUMINA UMANA BAXTER 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT ■ ALBUMINA UMANA ZLB BEHRING 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT ■ ALBUMINA UMANA IMMUNO BAXTER AG 1 flaconcino EV 50 ml 20% + set PT ■ ALBUMINA UMANA IMMUNO BAXTER AG 1 flaconcino EV 50 ml 25% + set PT ■ ALBUREX 1 flacone EV 50 ml 25% PT ■ ALBUTEIN 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT ■ ALBUTEIN 1 flaconcino EV 50 ml 25% PT ■ PLASBUMIN infus flacone 100 ml 20% PT ■ PLASBUMIN infus flacone 50 ml 20% PT ■ UMANALBUMIN 1 flacone EV 100 ml 20% PT ■ UMANALBUMIN 1 flacone EV 50 ml 20% PT ■ UMANALBUMIN 1 flacone EV 50 ml 25% PT

## Bibliografia

- Choi PT, et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
- Gentilini P, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-45.
- Gines A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-10.
- Gines P, et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J, et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Publ Group, eds. 1999: 427-42.
- Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- Robert I, et al. Colloid versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- Romanelli RG, et al. Long term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 403-7.
- Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-72.
- SAFE Study Investigators. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044-46.
- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
- Sola-Vera J, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147-53.
- Sort P, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.
- The Albumin Reviewers (Alderson P, et al.). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
- University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois: 35-9.
- Vermeulen LC, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155: 373-9.
- Wilkes MM, et al. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
- Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999; 318: 1643.

Data aggiornamento:  
novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:  
novembre 2007

## NOTA 28

- medrossiprogesterone
- megestrololo

La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio;
- sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata o da AIDS.

## Background

I progestinici megestrolo acetato, medrossiprogesterone acetato sono utilizzati come seconda e terza linea di terapia nel cancro mammario. Trovano, altresì, impiego per il trattamento dei carcinomi endometriali e renali (limitatamente al medrossiprogesterone acetato per via orale) e sono scarsamente impiegati nel cancro prostatico. Le indicazioni cancro dell'endometrio e mammario, per i due steroidi, sono sufficientemente basate su evidenze tali da permetterne il rimborso da parte del SSN. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancor più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

## Evidenze disponibili

Megestrololo acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura, nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, malassorbimento, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del *Performance Status*. Tale sindrome si rileva in pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS, fino all'80% in pazienti oncologici terminali, e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

Gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici riguardano, nell'anoressia/cachessia da cancro e da AIDS, il recupero ponderale, l'aumento dell'appetito e dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea

e del dolore e dal miglioramento del *Performance Status* e della qualità della vita.

Le evidenze che megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata.

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e soprattutto grassa piuttosto che a ritenzione idrica.

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1000 mg/die e di megestrolo acetato di 160-320 mg/die per via orale. Gli effetti in pazienti con carcinomi gastrointestinali non sembrano molto favorevoli.

Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica.

**MEDROSSIPROGESTERONE**

- DEPOPROVERA 1 fiala IM 1 g 6,7 ml ■ DEPOPROVERA 1 fiala IM 150 mg 1 ml ■ DEPOPROVERA 1 fiala IM 500 mg 3,4 ml ■ FARLUTAL 30 cpr 500 mg
- FARLUTAL os sosp 15 flaconcini 1.000 mg ■ FARLUTAL os sosp 30 flaconcini 500 mg ■ FARLUTAL DEPOT 1000 1 fiala IM 1 g ■ PROVERA 10 bust grat 1 g
- PROVERA 10 bust grat 500 mg ■ PROVERA 30 cpr 250 mg

**MEGESTROLO**

- MEGACE 30 cpr 160 mg [G] ■ MEGESTIL 30 cpr 160 mg [G] ■ MEGESTROLO PH&T30 cpr 160 mg [G]

**Bibliografia**

1. Loprinzi CL, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. J Clin Oncol 1993; 11: 152-4.
2. McMillan DC, et al. A prospective randomised study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer 1999; 79: 495-500.
3. Nasr SZ, et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmol 1999; 28: 380-2.
4. Nemecek PM, et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. Proc Mayo Clin 2000; 75: 386-94.
5. Simons JP, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight loss and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer. A placebo controlled multicenter study. J Clin Oncol 1996; 14: 1077-84.
6. Tehekmeydan NS, et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. Cancer 1992; 5: 1268-74.
7. Von Roenn JH, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. Ann Int Med 1994; 6: 693-9.

Data aggiornamento:  
 novembre 2006  
 Prossimo aggiornamento previsto:  
 novembre 2007

**NOTA 30 E 30 BIS**

Fattori di crescita dei leucociti:

- filgrastim
- lenograstim
- molgramostim
- pegfilgrastim

Le note 30 e 30 bis rimangono in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

**FILGRASTIM**

- GRANULOKINE 1 siringa SC 30.000.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ GRANULOKINE 30 1 fiala SC 30.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ NEUPOGEN 1 siringa EV SC 30.000.000 UI 0,5 ml PT / PHT ■ NEUPOGEN 30 1 fiala EV SC 30.000.000 UI 1 ml PT / PHT

**LENOGRASTIM**

- GRANOCYTE 34 1 fiala SC 33.600.000 UI 1 ml + 1 siringa PT / PHT ■ MYELOSTIM 34 1 fiala EV SC 33.600.000 UI 1 ml + 1 siringa PT / PHT

**PEGFILGASTRIM**

- NEULASTA 1 fiala SC 6 mg 0,6 ml PT / PHT ■ NEUPOPEG 1 fiala SC 6 mg 0,6 ml PT / PHT

**NOTA 31**

Sedativi della tosse:

- diidrocodeina
- diidrocodeina + acido benzoico
- levodropropizina

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

- tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie.

## Background

La diidrocodeina è un antitussivo ad azione centrale che inibisce la frequenza e l'intensità degli impulsi della tosse. Il sito d'azione della diidrocodeina sembra sia localizzato nel centro bulbare della tosse nel sistema nervoso centrale, mentre la levodropropizina è considerata un farmaco ad azione periferica.

## Evidenze disponibili

Secondo uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 7 giorni coinvolgente 140 pazienti, la diidrocodeina e la levodropropizina hanno mostrato un'efficacia

simile nel ridurre la tosse persistente non produttiva in pazienti con cancro al polmone primitivo o metastatico. Gli autori hanno evidenziato che entrambi i farmaci sono efficaci nel ridurre il grado di severità della tosse e che l'attività terapeutica temporale dei 2 antitussivi risulta simile. Anche dal punto di vista della tollerabilità, la percentuale di effetti collaterali è stata la stessa nei 2 gruppi di pazienti, tranne che per la sonnolenza, effetto che si è manifestato maggiormente nel gruppo dei trattati con diidrocodeina (22% vs 8%).

L'efficacia antitussiva e la tollerabilità della levodropropizina sono state valutate nei bambini con tosse persistente non produttiva in uno studio che confrontava il farmaco con il suo enantiomero, la dropropizina. I due far-

maci hanno mostrato un'efficacia simile, sebbene la levodropropizina risulti più sicura, visto che associata a rischio di sonnolenza diurna minore. L'efficacia del farmaco in pazienti adulti con tosse persistente non produttiva è stata valutata anche in un trial clinico randomizzato, in doppio cieco verso dextrometorfano: secondo gli autori l'efficacia antitussiva dei due farmaci è simile, mentre la levodropropizina presenta un profilo di sicurezza migliore.

## Particolari avvertenze

La prescrizione di sedativi per la tosse non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### DIIDROCODEINA

- PARACODINA gtt os 15 g

### DIIDROCODEINA/ACIDO BENZOICO

- PARACODINA SCIROPPPO 1 flacone 100 g

### LEVODROPROPIZINA

- DANKA gtt os 30 ml 6% ■ DANKA scir 200 ml 0,6% ■ LEVOTUSS scir 200 ml 30 mg/5 ml ■ LEVOTUSS gtt os 30 ml 6% ■ SALVITUSS gtt os 30 ml 60 mg/ml
- SALVITUSS scir 200 ml 30 mg/5 ml ■ TAUTUX gtt os 30 ml 6% ■ TAUTUX scir 200 ml 0,6%

## Bibliografia

1. Banderali G, et al. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Intern Med Res* 1995; 23:175-83.
2. Catena E, et al. Efficacy and tolerability of

levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997; 10: 89-96.

3. Luporini G, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and

metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

## NOTA 32 E 32 BIS

Interferoni:

- Interferone alfa-2a ricombinante
- Interferone alfa-2b ricombinante
- Interferone alfa-2a peghilato
- Interferone alfa-2b peghilato
- Interferone n-1 linfoblastoide
- Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario)
- Interferone alfacon-1
- lamivudina

Le note 32 e 32 bis rimangono in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

**INTERFERONE ALFA**

■ ALFATER 1 fiala IM SC 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ BIAFERONE 1 fiala IM SC 3.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ BIAFERONE 1 fiala IM SC 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT

**INTERFERONE ALFA 2A**

■ ROFERON A 1 siringa SC 3.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT ■ ROFERON A 1 siringa SC 6.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT ■ ROFERON A 1 siringa SC 9.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT

**INTERFERONE ALFA 2B**

■ INTRON A 1 cartuccia SC EV 18.000.000 UI PT / PHT ■ INTRON A 1 cartuccia SC EV 30.000.000 UI PT / PHT ■ INTRON A 1 fiala SC EV 10.000.000 UI PT / PHT ■ INTRON A 1 fiala SC EV 18.000.000 UI 3 ml PT / PHT ■ INTRON A 1 fiala SC EV 25.000.000 UI 2,5 ml PT / PHT

**INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO**

■ PEGINTRON 1 fiala SC 100 mcg + 1 ago PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 100 mcg + 1 fiala solv PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 120 mcg + 1 ago PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 120 mcg + 1 fiala solv PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 150 mcg + 1 fiala solv PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 50 mcg + 1 ago PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 50 mcg + 1 fiala solv PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 80 mcg + 1 ago PT / PHT ■ PEGINTRON 1 fiala SC 80 mcg + 1 fiala solv PT / PHT

**INTERFERONE ALFA-N3 (LEUCOCITARIO)**

■ ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 1.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 3.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT ■ CILFERON A 1 fiala IM SC EV 1.000.000 UI PT / PHT ■ CILFERON A 1 fiala IM SC EV 3.000.000 UI PT / PHT ■ CILFERON A 1 fiala IM SC EV 6.000.000 UI PT / PHT

**INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO**

■ PEGASYS 1 siringa SC 135 mcg 0,5 ml + ago PT / PHT ■ PEGASYS 1 siringa SC 180 mcg 0,5 ml + ago PT / PHT

**INTERFERONE ALFACON-1**

■ INFERGEN 1 fiala SC 9 mcg + 1 siringa + 2 aghi PT / PHT

**LAMIVUDINA**

■ ZEFFIX 28 cpr riv 100 mg PT / PHT ■ ZEFFIX gtt os 240 ml 5 mg/ml PT / PHT

**NOTA 36****Ormoni androgeni:**

- testosterone
- metiltestosterone

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- ipogonadismi maschili primitivi e secondari;
- pubertà ritardata.

**Data aggiornamento:**

novembre 2006

**Prossimo aggiornamento previsto:**

novembre 2007

**TESTOSTERONE ENANTATO**

■ TESTO ENANT 1 fiala IM 250 mg 2 ml PT / PHT

**TESTOSTERONE PROPIONATO**

■ TESTOVIS 2 fiale IM 100 mg 2 ml PT / PHT

**TESTOSTERONE UNDECANOATO**

■ ANDRIOL 60 cps 40 mg PT / PHT

**NOTA 39**

Ormone della crescita  
(somatotropina)

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie individuati, dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

ETÀ EVOLUTIVA

- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:

I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;

*oppure*

b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

*oppure*

c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto b);

e

II. a) risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti;

*oppure*

b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;

*oppure*

c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS;

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi.

ETÀ ADULTA

- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica < 3µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:

a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);

b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.

## Background

### Età evolutiva

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari.

In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta  $< 3 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di

normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH  $< 9 \mu\text{g/L}$ . Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

### Evidenze disponibili

La nota attualmente in vigore è stata formulata circa due anni fa. Rispetto ad allora non sono stati prodotti dati scientifici tali da supportare un cambiamento del testo della nota vigente. In particolare, per quanto riguarda l'uso del GH in neonati SGA non ci sono dati tali da permettere di prendere in considerazione questa indicazione. La FDA ha ammesso l'uso del GH in bambini SGA, tuttavia la numerosità degli studi è troppo piccola per una valutazione di efficacia solida, anche utilizzando tecniche di analisi bayesiane. Inoltre il follow-up di questi pazienti è troppo breve rispetto alla storia naturale della malattia. La velocità di crescita, infatti, rappresenta un end point intermedio da cui non è possibile inferire l'outcome finale della statura. Gli studi che valutano la statura finale presentano forti carenze metodologiche. Uno studio è su 35 soggetti di cui 18 sono persi al follow up. Un altro studio arruola 114 bambini nel gruppo in trattamento e 34 in quello non trattato. L'analisi viene condotta solo su 77 trattati e su tutti i 34 non trattati: vengono esclusi dall'analisi i cattivi responder, quelli con bassa compliance, con malattie concomitanti e i trattati con GnRH analoghi. La statura finale del gruppo non trattato è -2 DS (+ 0,8) e quella del gruppo trattato -

1,4 DS (+1,4). La differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa, anche se nello studio citato il confronto non viene fatto. Giova ricordare che circa vent'anni orsono venne proposta e praticata la terapia con GH in bambini "short normal" cioè di statura -2,5 DS con normale produzione di GH endogeno. Questi bambini mostravano un aumento della velocità di crescita rispetto ai soggetti non trattati. Tuttavia la statura finale dei trattati e dei non trattati risultò essere simile una volta raggiunta la pubertà. Il GH, sostanzialmente, provocava un'espressione anticipata del potenziale di crescita geneticamente determinato.

### Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanità si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH). Il Registro nazionale dell'ormone della crescita è uno strumento di sanità pubblica, istituito per garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. I Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita, avranno accesso al Registro via web, mediante User ID e Password, e immetteranno i dati in tempo reale. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità. Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali che avranno accesso ai dati relativi alla propria regione.

### SOMATROPINA

■ GENOTROPIN KABIPEN 1 tubofiale 5,3 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,2 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,4 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,6 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,8 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 2 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,2 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,4 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,6 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,8 mg PT / PHT ■ GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 1 mg PT / PHT ■ HUMATROPE 1 cartuccia SC 6 mg 18 UI + 1 siringa PT / PHT ■ HUMATROPE 1 fiala IM SC 1,33 mg 4 UI + 1 fiala solv 2 ml PT / PHT ■ NORDITROPIN 1 cartuccia 5 mg 1,5 ml PT / PHT ■ NUTROPINAQ 1 cartuccia SC 2 ml 10 mg/2 ml PT / PHT ■ SAIZEN 1 fiala 1,33 mg 4 UI + 1 fiala solv 1 ml PT / PHT ■ SAIZEN 1 fiala 8 mg + 1 cartuccia PT / PHT ■ SAIZEN 3 fiale 1,33 mg 4 UI + 3 fiale solv 1 ml PT / PHT ■ ZOMACTON 1 fiala SC 4 mg + 1 fiala solv 3,5 ml PT / PHT

### Bibliografia

- American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998; 4: 165-73.
- Badaru A, et al. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 252-8.
- Buckaway CK, et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5176-83.
- Cappa M, et al. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 54-63.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research

- Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 379-81.
6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
  7. Dahlgren J, et al. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *ped Research* 2005; 57: 216-22.
  8. Dattani M, et al. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977-87.
  9. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995; 127: 857-67.
  10. Hoffman DM, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 344: 482-3.
  11. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 551-7.
  12. Maghnie M, et al. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 496-509.
  13. Maghnie M, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1324-8.
  14. Pena-Almazan S, et al. Growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5691-4.
  15. Rosilio M, et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; 152: 835-43.
  16. Saggese G, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998; 50: 320-40.
  17. Sizonenko PC, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2000; 11: 137-65.
  18. Takahashi, et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996; 334: 432-6.
  19. Tanaka T, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 323-41.
  20. Zadik Z, et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 801-5.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

## NOTA 40

### Analoghi della somatostatina:

- lanreotide
- octreotide

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- acromegalia;
- sindrome associata a tumori neuroendocrini.

### Background

La somatostatina e i suoi analoghi, octreotide e lanreotide, inibiscono la secrezione del *growth-hormone* (GH) nel 90% dei pazienti affetti da acromegalia, nei quali persista un innalzamento del GH dopo terapia chirurgica o radioterapia o in cui non sussista un'indicazione chirurgica.

ca. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia.

### Evidenze disponibili

Non vi sono al momento dati da studi randomizzati che consiglino l'utilizzo degli analoghi della somatostatina in prima linea

in alternativa ai trattamenti locoregionali.

Questi farmaci hanno azione inibente sulla produzione di molti peptidi prodotti da tumori neuroendocrini e risultano quindi efficaci nel controllo delle sindromi associate a questa patologia. Il controllo dei sintomi si può ottenere nel 70-90% dei pazienti con tumore carcinomatoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari.

### LANREOTIDE

■ IPSTYL 1 fiala IM 30 mg + 1 fiala solv + 1 siringa PT / PHT ■ IPSTYL 1 siringa SC 120 mg PT / PHT ■ IPSTYL 1 siringa SC 60 mg PT / PHT ■ IPSTYL 1 siringa SC 90 mg PT / PHT

### OCTREOTIDE

■ LONGASTATINA 1 fiala EV SC 1 mg 5 ml multidose PT / PHT ■ LONGASTATINA 3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT ■ LONGASTATINA 5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT ■ LONGASTATINA 5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT ■ LONGASTATINA LAR 1 fiala IM 10 mg + 1 siringa PT / PHT ■ LONGASTATINA LAR 1 fiala IM 20 mg + 1 siringa PT / PHT ■ LONGASTATINA LAR 1 fiala IM 30 mg + 1 siringa PT / PHT ■ SAMILSTIN 3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT ■ SAMILSTIN 5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT ■ SAMILSTIN 5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT ■ SANDOSTATINA 1 fiala EV SC 0,2 mg/ml PT / PHT ■ SANDOSTATINA 3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT ■ SANDOSTATINA 5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT ■ SANDOSTATINA 5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 10 mg + 2 fiale solv PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 10 mg + siringa PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 20 mg + 2 fiale solv PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 20 mg + siringa PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 30 mg + 2 fiale solv PT / PHT ■ SANDOSTATINA LAR 1 fiala IM 30 mg + siringa PT / PHT

**Bibliografia**

1. Lamberts S, et al. Octreotide. N Engl J Med 1996; 334: 246-54.
2. Moore D, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. 2001:81. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health.

- www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/Acromegaly.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
3. Newman CB. Medical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 171-90.
  4. Steward PM. Current therapy for acromegaly. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 128-32.

5. Tomasetti P, et al. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1468-71.

Data aggiornamento:  
novembre 2006  
Prossimo aggiornamento previsto:  
novembre 2007

40

**NOTA 41**

- calcitonina

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:

- morbo di Paget.

41

**Background**

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemicica è principalmente dovuta alla potente azione inibitoria esercitata sugli osteoclasti. Questa caratteristica è efficacemente sfruttata nel trattamento dei disordini ossei come la malattia di Paget e nell'ipercalemia.

**Evidenze disponibili**

Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di effica-

cia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea, non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato.

Uno studio condotto dal *Cochrane Group* per stabilire l'efficacia del trattamento con calcitonina rispetto al placebo, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'aumento di massa ossea e il rischio relativo di fratture. La calcitonina può cau-

sare nausea, diarrea e *flushing*. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti.

**Particolari avvertenze**

La prescrizione della calcitonina non è rimborsata dal SSN per le altre indicazioni autorizzate.

**CALCITONINA DI SALMONE**

■ CALCITONINA 100 NOVARTIS 5 fiale IM EV SC 100 UI + 5 siringhe [G] ■ CALCITONINA 50 NOVARTIS 5 fiale IM EV SC 50 UI + 5 siringhe [G] ■ SALMOFAR 5 fiale IM SC 100 UI 1 ml [G]

**Bibliografia**

1. Cranney A, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4.
2. Downs RW Jr., et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1783-8.

3. Gruber HE, et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospectiv study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2000; 66: 29-34.
4. Mincey BA, et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. Mayo Clin Proc 2000; 75: 821-9.
5. Muff R, et al. Formation of neutralizing

- antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporis. Osteoporos Int 1991; 1: 72-5.
6. Sexton PM, et al. Calcitonin. Curr Med Chem 1999; 6: 1067-93.

Data aggiornamento:  
novembre 2006  
Prossimo aggiornamento previsto:  
novembre 2007

**NOTA 42****Bifosfonati:**

- acido etidronico
- acido clodronico

**La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:**

- morbo di Paget:  
*acido etidronico;*
- trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo:  
*acido clodronico.*

**Background**

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. L'effetto clinico dei bifosfonati è legato alla loro capacità di inibire il riassorbimento osseo.

**Evidenze disponibili**

È stato anche dimostrato che il bifo-

sfonato acido clodronico agisce non solo mediante l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti).

Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale, non ha

dimostrato nei trial clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a endpoint clinici.

**Particolari avvertenze**

L'uso dei bifosfonati è stato associato alla comparsa di osteonecrosi della mandibola e della mascella in pazienti oncologici e con osteoporosi.

**ACIDO CLODRONICO**

■ ACIDO CLODRONICO SANDOZ 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ CLASTEON 10 cps 400 mg [G] ■ CLASTEON 300 6 fiale EV 300 mg [G] ■ CLIMACLOD 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ CLODRON 10 cps 400 mg [G] ■ CLODRONATO 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ CLODY 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ DIFOSFONAL 10 cps 400 mg [G] ■ DIFOSFONAL 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ MOTICLOD 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G] ■ NIKLOD 6 fiale EV 300 mg [G] ■ OSSITEN 10 cps 400 mg [G] ■ OSSITEN 300 6 fiale EV 300 mg [G]

**ACIDO ETIDRONICO**

■ ETIDRON 30 cps 300 mg

**Bibliografia**

1. Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000; 132: 734.
2. Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357.
3. Mundy Gr, et al. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398.
4. Djulbegovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4.
5. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996; 155: 1113.
6. Analisi dei segnali: i bifosfonati. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2006; 2: 79-81.

Data aggiornamento:  
*novembre 2006*  
Prossimo aggiornamento previsto:  
*novembre 2007*

**NOTA 48****Farmaci antiulcera:****Anti H2:**

- cimetidina
- famotidina
- nizatidina
- ranitidina
- roxatidina

**Inibitori di pompa:**

- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:**DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE):

- ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori* (Hp);
- per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (primo episodio);
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio);

DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, DA RIVALUTARE DOPO UN ANNO:

- sindrome di Zollinger-Ellison;
- ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
- malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

**Background**

L'ulcera duodenale è associata a infezione da Hp nel 90-95% dei casi e l'ulcera gastrica nel 75-85%.

È stato dimostrato da numerosi trial randomizzati e da metanalisi che l'eradicazione dell'infezione previene le recidive dell'ulcera, riducendole al 5-10% o meno.

L'eradicazione è efficace nei linfomi gastrici Hp-positivi a basso grado di malignità.

Il trattamento eradicante è fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo è con particolare enfasi nei soggetti che hanno sofferto un'emorragia da ulcera per la prevenzione di risanguinamenti.

**Evidenze disponibili**

Non ci sono prove convincenti di efficacia del trattamento eradicante nella dispepsia non ulcerosa. Dopo gli iniziali risultati contrastanti, infatti, almeno quattro trial pubblicati negli ultimi due anni hanno dato risultati concordanti che dimostrano l'inefficacia della terapia eradicante.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con o senza esofagite, ha tendenza alle recidive, che possono accentuare il danno esofageo ed esitare in metaplasia dell'epitelio a rischio di evoluzione neoplastica (esofago di Barrett). Nei

soggetti oltre 45 anni, se la sintomatologia da reflusso è grave, o continua, o recidivante, è fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite, i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica, che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte. I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp su frequenza e intensità dei disturbi da MRGE. Un piccolo trial, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave, presenta manifeste improprietà metodologiche (per es.: valutazione non secondo *intention to treat*; ogni evidenza di vantaggio è azzerata se i dati sono reinterprete correttamente). Nella 8ª edizione di Clinical Evidence l'eradicazione dell'Hp viene giudicata inefficace nel ridurre la frequenza di recidive della MRGE. Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consigliabile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica". Questa posizione sembra dettata dal timore che l'infezione da Hp associata ad acidosoppressione da inibitori di pompa protonica possa determinare gastrite atrofica, potenziale causa di carcinoma. Tuttavia, questa eventualità è stata rilevata dopo esposizione

inusualmente intensa e protratta ad acido-soppressione (trattamento ininterrotto con 20-40 mg di omeprazolo/die per una durata media di 5 anni) ed è contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano né atrofia gastrica né metaplasia.

**Particolari avvertenze**

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp è solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia, a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.

Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (per es.: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).

Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale.

**CIMETIDINA**

■ BIOMAG 800 30 cpr 800 mg [G] ■ BRUMETIDINA 50 cpr 400 mg [G] ■ CIMETIDINA TEVA PHARMA ITALIA 50 cpr 400 mg [G] ■ TAGAMET 400 50 bust polv os 400 mg [G] ■ TAGAMET 400 50 cpr 400 mg [G] ■ TAGAMET UID 30 cpr 800 mg [G] ■ TEMIC 30 cpr 800 mg [G] ■ ULCEDIN 30 bust polv os 800 mg [G] ■ ULCEDIN 30 cpr 800 mg [G] ■ ULCEDIN 50 cpr 400 mg [G] ■ ULCOMEDINA 50 cpr 400 mg [G] ■ ULIS 30 bust polv os 800 mg [G] ■ ULIS 30 cpr 800 mg [G]

**ESOMEPRAZOLO**

■ AXAGON 14 cpr gastrores 20 mg ■ AXAGON 14 cpr gastrores 40 mg ■ ESOPRAL 14 cpr gastrores 20 mg ■ ESOPRAL 14 cpr gastrores 40 mg ■ LUCEN 14 cpr gastrores 20 mg ■ LUCEN 14 cpr gastrores 40 mg ■ NEXIUM 14 cpr gastrores 20 mg ■ NEXIUM 14 cpr gastrores 40 mg

**FAMOTIDINA**

■ FAMODIL 10 cpr 40 mg [G] ■ FAMOTIDINA EG 10 cpr riv 40 mg [G] ■ GASTRIDIN 10 cpr riv 40 mg [G] ■ MOTIAX 10 cpr riv 40 mg [G] ■ FAMODIL 10 fiale EV 20 mg + 10 fiale solv

**LANSOPRAZOLO**

■ LANSOPRAZOLO EG 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO EG 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 30 mg [G] ■ LANSOX 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ LANSOX 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ LANSOX 15 14 cps 15 mg [G] ■ LANSOX 30 14 cps 30 mg [G] ■ LIMPIDEX 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ LIMPIDEX 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ LIMPIDEX 15 14 cps 15 mg [G] ■ LIMPIDEX 30 14 cps 30 mg [G] ■ ZOTON 14 cpr orodispers 15 mg [G] ■ ZOTON 14 cpr orodispers 30 mg [G] ■ ZOTON 15 14 cps 15 mg [G] ■ ZOTON 30 14 cps 30 mg [G]

**NIZATIDINA**

■ CRONIZAT 10 cps 300 mg ■ CRONIZAT 20 cps 150 mg ■ NIZAX 10 cps 300 mg ■ NIZAX 20 cps 150 mg

**OMEPRAZOLO**

■ ANTRA 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ ANTRA 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ LOSEC 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ LOSEC 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ MEPRAL 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ MEPRAL 14 cps 20 mg rilascio modificato ■ OMEPRAZEN 14 cps 10 mg rilascio modificato ■ OMEPRAZEN 14 cps 20 mg rilascio modificato

**PANTOPRAZOLO**

■ PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTECTA 14 cpr gastrores 40 mg ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTOPAN 14 cpr gastrores 40 mg ■ PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg ■ PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PANTORC 14 cpr gastrores 40 mg ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg flacone ■ PEPTAZOL 14 cpr gastrores 40 mg

**RABEPRAZOLO**

■ PARIET 14 cpr gastrores 10 mg ■ PARIET 14 cpr gastrores 20 mg

**RANITIDINA**

■ DOLILUX 20 cpr riv 150 mg [G] ■ DOLILUX 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANIBEN 10 cpr eff 300 mg [G] ■ RANIBEN 20 bust grat 150 mg [G] ■ RANIBEN 20 cpr eff 150 mg [G] ■ RANIBEN 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANIBEN 300 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANIBLOC 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANIBLOC 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANIDEX 10 cpr riv 300 mg [G] ■ RANIDIL 10 cpr eff 300 mg [G] ■ RANIDIL 10 fiale EV 50 mg 5 ml [G] ■ RANIDIL 20 bust grat solub 150 mg [G] ■ RANIDIL 20 cpr eff 150 mg [G] ■ RANIDIL 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANIDIL 300 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA SANDOZ 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA SANDOZ 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA EG 10 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA LABORATORI ALTER 10 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA MAGIS FARMACEUTICI 10 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA NEW RESEARCH 10 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA ANGENERICO 10 fiale 50 mg 5 ml [G] ■ RANITIDINA HEXAL 10 fiale 50 mg 5 ml [G] ■ RANITIDINA ABC FARMACEUTICI 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA ANGENERICO 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA DOC GENERICI 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA EG 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA FARMACEUTICI T.S. 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA HEXAL 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA I.BIR.N Ist.Biot.Nazionale 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA JET GENERICI 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA LABORATORI ALTER 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA MAGIS FARMACEUTICI 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA NEW RESEARCH 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA PANTAFARM 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA PLIVA PHARMA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA RANBAXY ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA TAD PHARMA ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G] ■ RANITIDINA ANGENERICO 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA DOC GENERICI 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA EG 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA FARMACEUTICI T.S. 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA HEXAL 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA JET GENERICI 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA PANTAFARM 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA PLIVA PHARMA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA RANBAXY ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA SIGMAU GENERICS 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA TAD PHARMA ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANITIDINA TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G] ■ SENSIGARD 20 cpr riv 150 mg [G] ■ SENSIGARD 20 cpr riv 300 mg [G] ■ ULCEX 10 cpr eff 300 mg [G] ■ ULCEX 10 fiale EV 50 mg 5 ml [G] ■ ULCEX 20 cpr eff 150 mg [G] ■ ULCEX 20 cpr riv 150 mg [G] ■ ULCEX 300 20 cpr riv 300 mg [G] ■ ZANTAC 10 cpr eff 300 mg [G] ■ ZANTAC 10 fiale 50 mg 5 ml [G] ■ ZANTAC 20 bust grat 150 mg [G] ■ ZANTAC 20 cpr eff 150 mg [G] ■ ZANTAC 20 cpr riv 150 mg [G] ■ ZANTAC 300 20 cpr riv 300 mg [G] ■ RANIBEN scir 200 ml 150 mg/10 ml ■ RANIDIL scir 200 ml 150 mg/10 ml ■ ZANTAC scir 200 ml 150 mg/10 ml

**ROXATIDINA**

■ GASTRALGIN 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato ■ GASTRALGIN 150 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato ■ NEOH2 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato ■ NEOH2 150 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato ■ ROXIT 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato ■ ROXIT 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato

**Bibliografia**

1. Baldi F, et al. Guidelines for the diagnostic and therapeutic management of patients with gastroesophageal reflux disease. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 107-12.
2. Danesh J, et al. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. Lancet 2000; 355: 766-7.
3. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. BMJ 1998; 316: 1631-5.
4. De Boer WA, et al. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. BMJ 2000; 320: 31-4.
5. Delaney B, et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F, ed. Clinical Evidence, 8<sup>a</sup> Ed. London: BMJ Publ Group 2002: 458-9.
6. EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-62.
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1095-100.
8. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. Clinical Evidence. London: BMJ Publ Group, 2000: 225-35.
9. Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-22.
10. Lundell L, et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Gastroenterology 1999; 11: 319-26.
11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
12. Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121: 1120-6.
13. Moss SF, et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: result of a Workshop meeting at Yale University School of Medicine, Dept of Surgery, Nov 16 et 17, 1997. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 6-12.
14. Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach: a paradox unmasked. N Engl J Med 1996; 335: 278-80.
15. Peterson WL, et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. Arch Intern Med 2000; 160: 1285-91.
16. Schwizer W, et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357: 1738-42.

**Data aggiornamento:**  
*novembre 2006*  
**Prossimo aggiornamento previsto:**  
*giugno 2007*

**NOTA 51**

**Analoghi RH:**

- buserelina
- goserelina
- leuprorelina
- triptorelina

**La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

- carcinoma della prostata:  
*buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina;*
- carcinoma della mammella:  
*goserelina, leuprorelina, triptorelina;*
- endometriosi:  
*goserelina, leuprorelina, triptorelina;*
- fibromi uterini non operabili:  
*goserelina, leuprorelina, triptorelina;*
- pubertà precoce:  
*leuprorelina, triptorelina.*
  
- trattamento prechirurgico:
  - durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica;
  - durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica  
*goserelina, leuprorelina, triptorelina.*

## Background

Struttura: analoghi dello LHRH.

Meccanismo di azione: le dosi iniziali stimolano la produzione di FSH e LH; un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi. Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

## Evidenze disponibili

- Carcinoma prostatico: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi. La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestolo (DES) in pazienti con malattia metastatica. La goserelina in diversi trial clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchiectomia. La stessa evidenza si ha anche per la triptorelina, la buserelina e la leuprorelina. In genere, nella malattia avanzata, entro i primi 3 mesi di trattamento, le risposte obiettive si aggirano intorno al 50%; un

ulteriore 25% mostra una stabilità di malattia, mentre il restante 25% progredisce.

- Carcinoma mammario: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è ovviamente limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta. Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia.
- Pubertà precoce: il limite inferiore di età per l'inizio della pubertà, ancorché non semplice da definire, può essere stabilito a 7 anni (7-13 anni) per le femmine e a 9 anni (9-13,5 anni) per i maschi. Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale. L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA. I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una

completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in età adulta.

- Endometriosi: la terapia con relin dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità.
- Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con relin di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani.

## Particolari avvertenze

La prescrizione degli analoghi RH non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### BUSERELINA

■ SUPREFACT 1 fiala SC 5,5 ml PT / PHT ■ SUPREFACT DEPOT 1 siringa SC 6,6 mg PT / PHT ■ SUPREFACT DEPOT 3 1 siringa SC 9,9 mg PT / PHT ■ SUPREFACT NASALE soluz nasale 100 dosi 10 mg/dose PT / PHT

### GOSERELINA

■ ZOLADEX 10,8 DEPOT 1 siringa SC 10,8 mg PT / PHT ■ ZOLADEX 3,6 DEPOT 1 siringa sc 3,6 mg PT / PHT

### LEUPRORELINA

■ ELIGARD 1 siringa 22,5 mg PT / PHT ■ ELIGARD 1 siringa 7,5mg PT / PHT ■ ENANTONE 1 fiala IM SC 2 ml + 1 siringa PT / PHT ■ ENANTONE 1 fiala IM SC 2 ml + 1 siringa PT / PHT

### TRIPTORELINA

■ DECAPEPTYL 1 fiala 3,75 mg + 1 fiala solv 2 ml + 1 siringa PT / PHT ■ DECAPEPTYL 1 fiala 11,25 mg + 1 fiala solv 2 ml + 1 siringa PT / PHT ■ GONAPEPTYL DEPOT 1 siringa IM SC 3,75 mg + 1 fiala solv PT / PHT

## Bibliografia

1. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression on skeletal growth and maturation. *Am J Physiol* 1988; 255: 559-66.
2. Boepple PA, et al. Use of a potent, long-acting agonist of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev* 1986; 7: 24-33.
3. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 641-5.
4. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994; 45: 391-405.
5. Garcia-Giral E, et al. Phase II trial of decapeptyl (D-TRP-6), a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue in untreated advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 455-8.
6. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. New York: W.B. Saunders Company, 1998: 1509-625.
7. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1068-72.
8. Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues. The rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78 (Suppl 4): S5-8.
9. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate

- cancer. Br J Urol 1991; 67: 502-8.
10. Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuporelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuporelin Study Group. Urol Int 1996; 56 (Suppl 1): S23-30.
  11. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. Horm Res 1989; 32: 125-33.
  12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. Anticancer Res 1994; 14: 1881-5.
  13. Meldrum DR, et al. "Medina oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist. A possible new approach to the treatment of endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1081-3.
  14. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. Br J Urol 1987; 59: 248-54.
  15. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. 6ª ed. 1999: 633-58.
  16. Sylvester RJ, et al. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998; 33: 134-43.
  17. Taylor CW, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998; 16: 994-9.
  18. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984; 311: 1281-6.
  19. Vogelzang NJ, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology 1995; 46: 220-6.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

## NOTA 55

### Antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero:

- cefamandolo
- cefonicid
- ceftezolo
- cefurossima
- cefmetazolo
- cefotetan
- cefoxitina
- cefodizima
- cefoperazone
- cefotaxima
- ceftazidima\*
- ceftizoxima
- ceftriaxone
- cefepime\*
- mezlocillina
- piperacillina
- ampicillina+ sulbactam
- piperacillina+ tazobactam\*
- ticarcillina+ac. clavulanico\*
  
- amikacina
- gentamicina
- netilmicina
- tobramicina

### La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso extra-ospedaliero è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;
- trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.

## Background

Gli obiettivi della presente nota sono: 1) ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extra-ospedalieri, in particolare anche quando sia in causa un agente eziologico resistente ai più comuni antibiotici o nel paziente immunocompromesso; 2) limitare l'induzione di meccanismi di resistenza nei patogeni presenti in comunità.

Devono essere considerati due importanti punti:

1. le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro più ristretto per via orale (ad es. infezioni di orecchio, naso e gola, sinusiti, infezioni delle basse vie respiratorie, dei tessuti molli, delle vie urinarie);
2. nel trattamento delle infezioni gravi, per massimizzare l'efficacia della terapia antibiotica, devono essere attentamente considerate le caratteristiche farmacocinetiche delle molecole presenti nella nota, utilizzando precisamente, secondo le indicazioni della scheda tecnica, dosi e numero di somministrazioni adeguate, così da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

## Evidenze disponibili

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee-guida locali, nazionali od internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata.

Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.

1. Cefalosporine di II generazione (cefa-

mandolo, cefonicid, ceftazolo, cefurosima) e cefamicine (cefmetazolo, cefotetan, ceftioxina).

2. Penicilline protette (ampicillina + sulbactam).
3. Cefalosporine di III (cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxone) e di IV generazione (cefepime).
4. Ureidopenicilline (mezlocillina e piperacillina).
5. Ureidopenicilline e carbossipenicilline protette (piperacillina-tazobactam e ticarcillina-acido clavulanico).
6. Aminoglicosidi (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina).

Le prime due classi di farmaci presentano analogie di spettro antibatterico e di attività clinica in infezioni, gravi, sostenute dai più comuni germi comunitari, ma non da *Pseudomonas spp.*

Le ureidopenicilline e le cefalosporine di III e IV generazione dimostrano attività nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi. Alcune di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Poiché le infezioni sostenute da alcune *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi cosidette ad ampio spettro (ESBL) non sono più confinate solo in ambiente ospedaliero, ma sono in aumento anche in ambito territoriale extra-ospedaliero, va tenuto presente che tali molecole conferiscono alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, ceftioxina, piperacillina/tazobactam e ticarcillina/clavulanato purché impiegate secondo posologia corretta per dosi e numero di somministrazioni. In particolare le carbossi- e le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lat-

tamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una modesta tendenza all'induzione di resistenza. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi è indicato l'impiego con  $\beta$ -lattamine in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immunocompromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti con antibiotici a largo spettro.

## Particolari avvertenze

Un utilizzo razionale degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolubili efficacemente al domicilio del paziente. Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio; ciò vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* contrassegnati da asterisco (\*). Per gli aminoglicosidi in particolare è indicato l'impiego in associazione con  $\beta$ -lattamine, in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immunocompromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti protratti con antibiotici a largo spettro, allo scopo di potenziare o ampliare lo spettro d'azione antibatterica.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

### AMIKACINA

■ AMICASIL 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G] ■ AMICASIL 1 flaconcino 500 mg 2 ml [G] ■ AMIKACINA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM EV 1 g [G] ■ AMIKAN 1 fiala IM 1 g 4 ml [G] ■ AMIKAN 1 fiala IM 500 mg 2 ml [G] ■ BB K8 1 fiala IM EV 250 mg 2 ml [G] ■ BB K8 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G] ■ CHEMACIN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G] ■ LIKACIN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G] ■ LIKACIN 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G] ■ LUKADIN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G] ■ MEDIAMIK 1 fiala IM 1g 4 ml [G] ■ MIGRACIN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G] ■ MIKAN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G] ■ MIKAN 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G] ■ NEKACIN 1 fiala IM EV 1g 4 ml [G] ■ PIERAMI 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G] ■ PIERAMI 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G] ■ RIGRACIN 1 fiala IM 500 mg 2 ml [G]

### AMPICILLINA/SULBACTAM

■ AMPICILLINA E SULBACTAM I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G] ■ AMPICILLINA E SULBACTAM I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 500 mg + 250 mg + 1 fiala solv 1,6 ml [G] ■ BETHACIL 1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G] ■ LORICIN 1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G] ■ UNASYN 1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G] ■ UNASYN BB 1 fiala IM EV 250 mg + 500 mg + 1 fiala solv 1,6 ml [G]

### CEFAMANDOLO

■ CEFAM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ MANCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ MANDOKEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]

### CEFEPIME

■ CEPIM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml ■ CEPIMEX 1 fiala IM EV 0,5 g + 1 fiala solv 1,5 ml ■ CEPIMEX 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml ■ MAXIPIME 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml ■ MAXIPIME 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml

(CONTINUA)

**CEFMETAZOLO**

■ METAFAR 1 fiala IM 0,5 g + 1 fiala solv 2 ml ■ METAFAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml ■ METAX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv

**CEFODIZIMA**

■ DIEZIME 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml ■ MODIVID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml ■ TIMECEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml

**CEFONICID**

■ BIOTICIC 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFOBACTER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFODIE 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFODIE BB 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv [G] ■ CEFONICID ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID COPERNICO FARMACEUTICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID DOC GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID DOROM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID FARMACEUTICI T.S. 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFONICID PANTAFARM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID UNION HEALTH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID PANTAFARM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFONICID I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFOPUS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CEFOPUS 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CHEFIR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ CHEFIR 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ DAYCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ EMIDOXIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ FONICID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ FONICID 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ IPACID 1000 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ KRUCIF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ LISA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ LISA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ MAXID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ MODIEM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ MONOBIOS 1000 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ MONOBIOTIC 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ MONOCID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ MONOCID 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ NECID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ NOKID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ PRATICEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ RAIKOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ ROCID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ SINTOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ SOFARCID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G] ■ VALECID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]

**CEFOPERAZONE**

■ BIOPERAZONE 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 5 ml [G] ■ DARDUM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ FARECEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]

**CEFOTAXIMA**

■ AXIMAD 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ BATIXIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CEFOMIT 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CEFOTAXIMA EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA PANTAFARM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA TAD PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM EV + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA SANDOZ 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA ABC FARMACEUTICI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIMA JET GENERICI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME ACS DOBFAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MAX FARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CEFOTAXIME SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CEFOTAXIME VECCHI & PIAM Sapa 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv [G] ■ CEFOTAXIME I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MAX FARMA 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CENTIAX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ CLAFORAN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 4 ml con lidocaina [G] ■ CLAFORAN 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CLAFORAN 1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CLAFORAN 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala 2 ml [G] ■ LIRGOSIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ REFOTAX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ REFOTAX 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ REFOTAX 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ SALOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ SPECTROCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ TAFOCEX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ TAXIME 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ TAXIME 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ TAXIME 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ XAME 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ XAME 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ ZARIVIZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G] ■ ZARIVIZ 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ ZARIVIZ 1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ ZARIVIZ 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ ZIMANEL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]

**CEFOXITINA**

■ CEFOCICLIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml ■ MEFOXIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml

**CEFTAZIDIMA**

■ CEFTAZIDIMA C.T. LAB.FARMACEUTICO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA ALLEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA DOC GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA LABORATORI ALTER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA BIOPHARMA 1 fiala IM 1 g/3 ml + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA ALLEN 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA DOC GENERICI 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA BIOPHARMA 1 fiala IM 500 mg/1,5 ml + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ CEFTAZIDIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 flacone IM 1 g + 1 fiala solvente 3 ml [G] ■ CEFTIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ DIZATEC 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ ETAZIM 1 fiala 1 g/3 ml + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ FRIBAT 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 3 ml [G] ■ GLAZIDIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ GLAZIDIM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ GLAZIDIM 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml ■ LIOTIXIL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ LIOTIXIL 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]

(CONTINUA)

■ PANZID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ SPECTRUM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ SPECTRUM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]  
 ■ SPECTRUM 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml ■ STARCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ STARCEF 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G] ■ TAZIDIF  
 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ TOTTIZIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G] ■ TOTTIZIM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5ml [G]

### CEFTEZOLO

■ ALOMEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml

### CEFTIZOXIMA

■ EPOSERIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml

### CEFTRIAXONE

■ AXOBAT 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ BIXON 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFRAG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE  
 ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ACS DOBFAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ALMUS 1 fiala  
 IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ANGENERICO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE BIOPHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv  
 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE DOC GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE  
 FARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE HEXAL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE I.B.N. SAVIO 1 fiala IM 1 g +  
 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE JET GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE LABORATORI ALTER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5  
 ml [G] ■ CEFTRIAXONE MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]  
 ■ CEFTRIAXONE RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE  
 SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE TAD PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE TEVA  
 PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE VECCHI & PIAM Sapa 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE WINTHROP  
 PHARM.ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE TEVA PHARMA  
 ITALIA 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE ACS DOBFAR 1  
 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE BIOPHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE DOC GENERICI 1 fiala IM 500 mg  
 + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE EG 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE HEXAL 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEF-  
 TRIAXONE MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE PLIVA PHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEF-  
 TRIAXONE RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE SANDOZ 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE  
 TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEFTRIAXONE WINTHROP PHARM.ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CEF-  
 TRIAXONE ALLEN 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE DOC 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ CEFTRIAXONE DOC 1 fiala IM  
 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ DAVIXON 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ DAVIXON 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ DAYTRIX 1 fiala IM  
 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ DEIXIM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ DEIXIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ DIAXONE 1 fiala IM 1 g +  
 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ DIAXONE 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ EFTRY 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ FIDATO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala  
 solv 3,5 ml [G] ■ FIDATO 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ FRINEG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ ILIAXONE 1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv  
 3,5 ml [G] ■ KAPPACEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ KOCEFAN 1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ MONOXAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv  
 3,5 ml [G] ■ MONOXAR 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ NECOBAT 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ NILSON 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv  
 3,5 ml [G] ■ PANATRIX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ PANTOXON 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ PANTOXON 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv  
 2 ml [G] ■ RAGEX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ RAGEX 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ ROCEFEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]  
 ■ ROCEFEN 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ ROCEFEN 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ SETRIOX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]  
 ■ SIRTAP 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G] ■ SIRTAP 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ VALEXIME 1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]

### CEFUROXIMA

■ CEFURIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ CUROXIM 250 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml ■ CUROXIM 500 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml  
 ■ CUROXIM 1 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ DUXIMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ ITOREX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ KESINT 1 fiala IM  
 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ LAFUREX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ SUPERO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ ZINOCEP 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]

### GENTAMICINA

■ GENTOMIL 1 fiala IM EV 40 mg 2 ml [G] ■ GENTOMIL 1 fiala IM EV 80 mg 2 ml ■ GENTOMIL 1 fiala IM EV 160 mg 2 ml ■ GENTALYN 1 fiala IM EV 120  
 mg 1,5 ml ■ GENTALYN 1 fiala IM EV 80 mg 2 ml ■ GENTALYN BB 5 fiale IM EV 10 mg 1 ml ■ GENTAMEN 1 fiala IM EV 80 mg 2 ml

### MEZLOCILLINA

■ BAYPEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml

### NETILMICINA

■ NETTACIN 50 1 fiala IM EV 50 mg 1 ml ■ NETTACIN 100 1 fiala IM EV 100 mg 1 ml ■ NETTACIN 150 1 fiala IM EV 150 mg 1,5 ml ■ NETTACIN 200 1 fiala  
 IM EV 200 mg 2 ml ■ NETTACIN 300 1 fiala IM EV 300 mg 1,5 ml ■ ZETAMICIN 100 1 fiala IM EV 100 mg 1 ml ■ ZETAMICIN 150 1 fiala IM EV 150 mg 1,5  
 ml ■ ZETAMICIN 200 1 fiala IM EV 200 mg 2 ml ■ ZETAMICIN 300 1 fiala IM EV 300 mg 3 ml ■ ZETAMICIN 50 1 fiala IM EV 50 mg 1 ml

### PIPERACILLINA

■ CILPIER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ CILPIER 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ DIPERIL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ ECOSETTE 1  
 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ FARECILLIN 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PERACIL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PICILLIN 1 fiala IM 2  
 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA DOROM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ PIPERACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv  
 2 ml [G] ■ PIPERACILLINA DOC GENERICI 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA DOROM 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERAC-  
 ILLINA EG 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA PLIVA  
 PHARMA 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA SANDOZ 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERACILLINA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala  
 IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERITAL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ PIPERITAL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERSAL 1 fiala IM 2 g +  
 1 fiala solv 4 ml [G] ■ PIPERTEX 1 fiala 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ PIPERTEX 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ REPARCILLIN 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4  
 ml [G] ■ SEMIPENIL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G] ■ SEMIPENIL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G] ■ SINTOPLUS 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]

(CONTINUA)

**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM**

■ TAZOBAC 1 fiala 2 g/4ml + 0,25 g/4ml + 1 fiala solv ■ TAZOCIN 1 fiala IM EV 2 g/4ml + 0,25 g/4ml + 1 fiala solv

**TOBRAMICINA**

■ BRAMICIL 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G] ■ BRAMICIL 1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G] ■ NEBICINA 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G] ■ NEBICINA 1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G] ■ TOBRAMICINA I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G] ■ TOBRAMICINA I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G] ■ NEBICINA 1 fiala IM EV 20 mg 2 ml ■ NEBICINA 1 fiala IM EV 40 mg 1 ml

55

**NOTA 56****Antibiotici per continuità ospedale-territorio:**

- aztreonam
- ertapenem
- imipenem+ cilastatina
- meropenem
- rifabutina
- teicoplanina

**La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del medico di medicina generale per garantire la continuità terapeutica.**

*La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia e alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.*

56

**Background**

Il problema dell'insorgenza di resistenza batterica è ormai considerato una vera emergenza sanitaria.

In considerazione dell'ampio spettro d'azione di questi antibiotici, il loro impiego dovrebbe essere limitato ai casi d'infezione gravi e in assenza di alternative terapeutiche.

L'obiettivo della nota è di conservare a tali antibiotici, con una prescrizione inizialmente ospedaliera confortata da adeguate indagini microbiologiche, la loro pienezza di azione antibatterica, evitando il più possibile l'insorgenza di resistenze.

Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticità d'uso clinico degli antimicrobici in essa compresi, ma anche su rilevanti aspetti me-

dico-sociali a tutela della salute pubblica, per il costante aumento di resistenza verso gli antimicrobici, legato ad un impiego spesso indiscriminato e non selettivo.

La nota 56 garantisce di fatto la possibilità di proseguire, qualora necessario, a livello domiciliare e a carico del SSN, una terapia antimicrobica mirata e specifica prescritta in ambito ospedaliero, previa individuazione della patologia, assicurando in modo concreto la continuità assistenziale ospedale-territorio.

**Evidenze disponibili**

La nota riguarda antimicrobici di impiego selettivo in determinate affezioni critiche. In particolare:

- 1) farmaci a spettro antibatterico limitato (teicoplanina, rifabutina);
- 2) farmaci efficaci verso i soli gram-negativi "difficili", simili, nei riguardi di questi, alle cefalosporine di III e IV generazione (aztreonam);
- 3) carbapenemici (ertapenem, imipenem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

**Particolari avvertenze**

La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del medico di medicina generale per garantire la continuità terapeutica.

**AZTREONAM**

■ AZACTAM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml ■ PRIMBACTAM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv

**ERTAPENEM**

■ INVANZ 1 fiala EV 1 g 20 ml

**IMIPENEM/CILASTATINA**

■ IMIPEM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml ■ TENACID 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml ■ TIENAM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml

**MEROPENEM**

■ MERREM 10 fiale EV 1.000 mg ■ MERREM 10 fiale EV 500 mg

**RIFABUTINA**

■ MYCOBUTIN 30 cps 150 mg

**TEICOPLANINA**

■ TARGOSID 1 fiala IM EV 200 mg + 1 fiala solv 3 ml

56

**Bibliografia**

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam:226-34; Imipenem and cilastatin sodium: 247-56.
2. Antimicrobial resistance. BMJ 1998; 317: 609-71.
3. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam:1275-7; carba-penem:1269-75; teicoplanin KU37, rifabutin, KU 12: 1389.
4. Goodman et Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG et al, eds. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1996: 1096-7, 1146-7, 1168, 1778, 1036-40.
5. Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. N Engl J Med 1998; 338: 1376-8.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

57

**NOTA 57**

**Antiemetici  
(antagonisti dei recettori  
serotoninergici):**

- dolasetron
- granisetron
- ondansetron
- tropisetron

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla prevenzione e al trattamento di nausea e vomito indotti da:

- chemioterapia emetizzante;
- radioterapia emetizzante (total body irradiation e sull'addome, entro 24 h dall'ultima applicazione).

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**DOLASETRON**

- ANZEMET 1 fiala EV 100 mg 5 ml ■ ANZEMET 3 cpr riv 200 mg

**GRANISETRON**

- KYTRIL 1 fiala EV 3 mg 3 ml ■ KYTRIL 1 siringa IM 3 mg 1 ml ■ KYTRIL 10 cpr riv 1 mg ■ KYTRIL 3 siringhe IM 3 mg 1 ml ■ KYTRIL 2 5 cpr 2 mg

**ONDANSETRON**

- ZOFRAN 1 fiala IM EV 4 mg 2 ml ■ ZOFRAN 1 fiala IM EV 8 mg 4 ml ■ ZOFRAN 4 supp 16 mg ■ ZOFRAN 6 cpr 4 mg ■ ZOFRAN 6 cpr 8 mg ■ ZOFRAN 6 cpr orodispers 4 mg ■ ZOFRAN 6 cpr orodispers 8 mg ■ ZOFRAN scir 50 ml 4 mg/5 ml

**TROPISETRON**

- NAVOBAN 1 fiala infus os 5 mg 5 ml ■ NAVOBAN 1 fiala SC 5 mg 1 ml + 1 siringa ■ NAVOBAN 3 fiale SC 5 mg 1 ml + 3 siringhe ■ NAVOBAN 5 cps 5 mg

59

**NOTA 59**

**Lassativi osmotici:**

- lattitolo
- lattulosio

La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione patologica:

- encefalopatia porto-sistemica in corso di cirrosi epatica.

## Background

Il lattulosio e il lattitolo sono disaccaridi semisintetici non assorbiti a livello gastroenterico. Producono diarrea osmotica con un basso pH fecale e prevengono la proliferazione della flora produttrice di ammonio, per cui risultano utili nel trattamento dell'encefalopatia porto-sistemica.

Tale patologia è rappresentata da un danno reversibile della funzione neurologica associata a disfunzione epatica. Nonostante la frequenza con cui tale condizione si manifesta, sono ancora poco chiari i meccanismi della patogenesi; sembra comunque che sia implicato un aumento della concentrazione di ammonio e che ci possa essere un ruolo di inibizione dei neurotrasmettitori attraverso i recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) a livello del sistema nervoso centrale (SNC) e modificazioni nei neurotrasmettitori centrali e aminoacidi circolanti.

Le terapie ad oggi disponibili si basano su diverse ipotesi. Sono comunque presenti pochi studi dai quali derivare i dati di efficacia.

Nel 60-80% dei pazienti con encefalopatia epatica si riscontra un aumento dei livelli di ammonio e la terapia, volta alla riduzione dei livelli di ammonio circolante, porta ad una risoluzione dell'encefalopatia. Il razionale del trattamento a base di lattulosio e lattitolo è dovuto all'assenza di uno specifico enzima disaccaridasi sulla mem-

brana dei microvilli degli enterociti nel piccolo intestino, permettendo così l'entrata dei disaccaridi nel colon. Qui il lattulosio e il lattitolo sono catabolizzati dalla flora batterica ad acidi grassi a catena corta, che abbassano il pH intorno a 5. La riduzione del pH favorisce la formazione dello ione ammonio  $\text{NH}_4^+$  da  $\text{NH}_3$ , ione non assorbibile, intrappolando  $\text{NH}_3$  nel colon e riducendo effettivamente la produzione di ammonio nel plasma. Vi sono comunque anche altri meccanismi coinvolti che sembrano contribuire all'efficacia clinica di lattulosio e lattitolo.

## Evidenze disponibili

Ad oggi sono disponibili pochi studi che dimostrino l'efficacia terapeutica di lattulosio e lattitolo. Una revisione sistematica, effettuata con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei disaccaridi semisintetici nei pazienti con encefalopatia epatica, verso placebo o nessun tipo di intervento o antibiotici, ha evidenziato che il lattulosio e il lattitolo sono più efficaci del placebo nel migliorare l'encefalopatia porto-sistemica (RR = 0,62 - in termini di nessun miglioramento - IC 95%: 0,46-0,84); dalla stessa revisione non appare un beneficio significativo dei disaccaridi semisintetici in termini di riduzione di mortalità. Gli autori dell'analisi sottolineano che l'effetto evidenziato po-

trebbe essere inficiato da bias, considerando la scarsa qualità metodologica dei trial inclusi nella revisione. Infatti limitando l'analisi ai soli studi di elevata qualità metodologica, non emerge una maggiore efficacia dei disaccaridi nei confronti del placebo in termini di rischio di non miglioramento della patologia (RR = 0,92; IC 95%: 0,92-2,04); inoltre il lattulosio e il lattitolo sembrerebbero anche meno efficaci rispetto agli antibiotici in termini di diminuzione del rischio di non miglioramento della patologia (RR = 1,24; IC 95%: 1,02-1,50). Gli autori concludono che la revisione non ha sufficiente potenza per dimostrare un miglior effetto terapeutico dei disaccaridi.

Alcuni clinical trial e due metanalisi suggeriscono che il lattitolo sia efficace quanto il lattulosio, per quanto abbia una maggiore palpabilità e meno effetti collaterali. Nei pazienti con deficienza di lattasi, il lattosio non metabolizzato ha la maggior parte degli effetti dei disaccaridi semisintetici nel colon ed è più economico.

## Particolari avvertenze

La terapia con disaccaridi semisintetici è generalmente ben tollerata; i principali effetti collaterali consistono in crampi, diarrea e flatulenza. La prescrizione non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

### LATTITOLO

■ PORTOLAC EPS polv os 200 g ■ PORTOLAC EPS scir 500 ml

### LATTULOSIO

■ DIACOLON EPS scir 200 ml 66,7% ■ EPALAT EPS 15 bust grat 12 g ■ EPALFEN EPS 30 bust grat 6 g ■ EPALFEN EPS scir 400 ml ■ LAEVOLAC EPS 20 bust grat 10 g ■ LAEVOLAC EPS scir 180 ml ■ LATTULAC EPS scir 180 ml 66,7% ■ NORMASE EPS scir 200 ml 66,7%

## Bibliografia

- Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Issue 2; 2: CD003044.
- Blanc P, et al. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: Results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992; 15: 222.
- Camma C, et al. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 916.
- Ferenci P, et al. Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 329.
- Morgan MY, et al. Lactitol vs lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278.
- Mortensen PB, et al. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short-chain fatty acids in colon is prevented by lactulose. *Gastroenterology* 1990; 98: 353.
- Mortensen PB. The effect of oral-administered lactulose on colonic nitrogen metabolism and excretion. *Hepatology* 1992; 16: 1350.
- Riggio O, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 433.
- Uribe-Esquivel M, et al. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 49.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**NOTA 65**

Farmaci per la sclerosi multipla:

- **glatiramer acetato**
- **interferoni  $\beta$ -1a e  $\beta$ -1b ricombinanti**

La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, sono limitate alle seguenti condizioni:

- per i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale):

*glatiramer acetato; interferone  $\beta$ -1a ricombinante; interferone  $\beta$ -1b ricombinante;*

- per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti:

*interferone  $\beta$ -1b ricombinante.*

**Background**

La sclerosi multipla rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme. Caratteristica fondamentale di questa malattia è l'estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta e, a causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con sclerosi multipla risulta molto importante una esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione di malattia. Nella sua forma più tipica, la forma recidivante-remittente, la sclerosi multipla si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale e da un periodo intercorrente tra un attacco ed un altro che non manifesta alcuna progressione della disabilità. Circa l'80% delle forme classiche a riacutizzazioni e remissioni progredisce in un tempo variabile, nella forma secondariamente progressiva, caratterizzata da riacutizzazioni associate ad un decorso progressivo.

Il trattamento mira a ridurre la frequenza delle ricadute e a rallentare il decorso clinico della malattia. Trattandosi di una patologia infiammatoria su base autoimmunitaria, si utilizzano farmaci immunomodulatori in quanto riducono l'intensità con la quale il sistema immunitario attacca il sistema nervoso.

L'IFN  $\beta$ -1a e  $\beta$ -1b hanno proprietà antivirale e immunomodulatorie. Essi sopprimono la proliferazione dei linfociti T, inibiscono la loro migrazione dalla periferia verso il sistema nervoso centrale e spostano il profilo delle citochine da un tipo pro- a uno antinfiammatorio. L'IFN  $\beta$ -1a è indicato nel trattamento della forma recidivante-remittente allo scopo di ridurre la frequenza delle esacerbazioni, mentre non sono conclusivi i risultati del trattamento sulla progressione dei sintomi.

**Evidenze disponibili**

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN  $\beta$ -1b e dell'IFN  $\beta$ -1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente. Inoltre, l'IFN  $\beta$ -1b si è dimostrato efficace anche nella sclerosi multipla secon-

dariamente progressiva, nella quale immagini di risonanza magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni.

Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi, la cui sequenza assomiglia a quella della proteina basica della mielina, uno dei principali bersagli contro cui è diretta la risposta immunitaria alla base della sclerosi multipla. Il farmaco avrebbe quindi un'azione di tipo competitivo: funzione da falso bersaglio, distraendo il sistema immunitario dalle strutture endogene. In numerosi studi clinici la somministrazione di glatiramer ha significativamente ridotto la frequenza di ricadute di circa il 30% e il numero di lesioni visibili alla risonanza magnetica.

**Particolari avvertenze**

L'opportunità di monitorare la prescrizione e la dispensazione (sempre riservata ai centri autorizzati), attraverso schede *ad hoc* opportunamente adattate per forma clinica di sclerosi multipla e per tipo di farmaco, sarà valutata a livello delle singole Regioni.

**GLATIRAMER**

- COPAXONE 28 flaconcini SC 20 mg + 1 fiala solv PHT
- COPAXONE 28 siringhe SC 20 mg/ml PHT

**INTERFERONE BETA 1A**

- AVONEX 4 siringhe IM 30 mcg/0,5 ml + 4 aghi PHT
- REBIF 12 siringhe sc 12.000.000 UI 44 mcg PHT
- REBIF 12 siringhe SC 6.000.000 UI 22 mcg PHT

**INTERFERONE BETA 1B**

- BETAFERON 15 fiale SC 0,25 mg + 15 siringhe PHT

**Bibliografia**

1. Comi G, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
2. Filippini G, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-52.

3. Ge Y, et al. Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813-7.
4. Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 788-94.
5. Miller DH, et al. Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
6. PRISMS Study Group and the University of

British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56:1628-36.

7. Steinman L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-6.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

65

**NOTA 66**

FANS non selettivi\*

COXIB\*\*

La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

- artropatie su base connettivica;
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria;
- dolore neoplastico;
- attacco acuto di gotta.

66

\**aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxamicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.*

\*\**celecoxib; etoricoxib.*

**Background**

In dosi singole, i FANS hanno attività analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attività antinfiammatoria, proprietà che li rendono particolarmente efficaci per il dolore continuo associato a flogosi.

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 hanno un'azione simile a quella dei FANS non selettivi come diclofenac e naprossene e ne condividono gli effetti indesiderati.

Tra gli inibitori selettivi della ciclossigenasi, celecoxib è registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide. Il rofecoxib, in precedenza autorizzato per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide, è stato ritirato dal commercio a livello mondiale a causa di un aumento del rischio di eventi gravi cardiovascolari e trombotici (tra cui infarto del miocardio e ictus). L'etoricoxib è registrato per il trattamento sintomatico di artrosi, artrite reumatoide, disturbi muscoloscheletrici cronici, gotta acuta, dismenorrea e odontalgie.

Il valdecoxib che era registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi, dell'artrite reumatoide e della dismenorrea è stato successivamente ritirato dal commercio in tutta Europa a causa di un aumentato rischio di eventi trombotici vascolari (infarto) e di reazioni avverse cutanee gravi.

**Evidenze disponibili**

**FANS**

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze, emorragie, perforazione, ostruzione). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno. Questa incidenza aumenta nei soggetti a rischio, come specificato nella nota 1. Per questo motivo uno dei FANS in nota associa come gastroprotettore il misoprostolo e, pertanto, va riservato ai pazienti a rischio. I FANS possono inoltre ridurre l'efficacia degli antiipertensivi e dei diuretici e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

**COXIB**

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità dei primi due COXIB: lo studio CLASS, che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR, che ha comparato rofecoxib con naprossene. In questi studi ambedue i COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito, essendo l'incidenza di ulcere complicate (l'end point principale dello studio) analoga per i due trattamenti. Nello studio VIGOR, invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastroduodenali (l'end point primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) ri-

spetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con rofecoxib. I risultati degli studi CLASS e VIGOR hanno stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio/rischio dei COXIB. In particolare su due aspetti fondamentali: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

La selettività per la COX-2, infatti, può essere un'arma a doppio taglio, cioè da un lato garantire una riduzione del rischio di tossicità gastrointestinale, ma di converso essere anche responsabile di un incremento della frequenza di fenomeni tromboembolici e/o della mortalità totale, vista la più alta prevalenza degli eventi cardiovascolari rispetto a quelli gastrointestinali gravi.

Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COXIB vanno considerati due studi recenti.

Il primo è una revisione sistematica di 9 studi clinici (durata > 12 settimane) che hanno paragonato il celecoxib con i FANS non selettivi. I pazienti trattati con celecoxib hanno mostrato una minore incidenza di interruzioni del trattamento dovute a sintomi gastrointestinali rispetto a quelli trattati con FANS tradizionali (6,2% vs 23%), ma tale vantaggio non veniva confermato se si consideravano tutte le cause di interruzione del trattamento. Ancora, i pazienti trattati con celecoxib presentavano una minore incidenza di ulcere gastro-duodenali rilevate routinariamente all'endoscopia eseguita alla fine delle 12 settimane di trattamento. Detta incidenza risultava essere del 6,2% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'end point terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.

Il secondo è uno studio osservazionale sulle emorragie gastrointestinali occorse in oltre 40.000 pazienti anziani trattati con FANS non selettivi o selettivi e

100.000 controlli. Rispetto ai controlli non utilizzatori di FANS, lo studio dimostra un aumentato rischio di emorragie gastrointestinali nei pazienti trattati con FANS non selettivi (RR 4,0), diclofenac + misoprostolo (RR = 3,0) e rofecoxib (RR = 1,9) ma non con celecoxib (RR = 1,0).

I risultati di questi due studi sembrano confermare il dato che i COX-2 inibitori selettivi possono presentare una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano end point surrogati o combinati (per es. ulcere endoscopiche e/o sintomatiche). Mancano dati certi su una significativa minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più clinicamente rilevante. Inoltre, questa migliore tollerabilità non è mantenuta nei pazienti in trattamento con ASA, evenienza necessaria e frequente nella fascia di pazienti ai quali viene prescritto un FANS. Quello che è certo è che la selettività per la COX-2 non è di per sé garanzia di minore gastrolesività. In uno studio recente su pazienti che avevano presentato un sanguinamento gastrico da FANS la ricorrenza di un episodio emorragico si è verificata nel 4,9% di pazienti trattati con celecoxib e nel 6,4% di quelli trattati con diclofenac + omeprazolo, una differenza statisticamente non significativa.

Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi per taluni composti. Le basi fisiopatologiche a sostegno di un possibile aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con i COXIB sono ampiamente condivise. I COX-2 selettivi agiscono inibendo la sintesi di prostaciclina nella parete vascolare ma non quella del trombassano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato trombotico.

Divergenze di giudizio sono invece espresse, specie da parte interessata, quando si discute della rilevanza clinica di tale aumento, anche se i dati clinici attualmente a nostra disposizione confermano in larga parte la tossicità cardiovascolare dei COXIB nonché di alcuni dei FANS tradizionali configurando così probabilmente un effetto di classe.

I primi dati che indicavano un potenziale incremento dei fenomeni tromboembolici risalgono al 1999-2001 e ri-

guardano lo studio VIGOR. Lo studio che comparava il rofecoxib al naprossene dimostrava un incremento di ben 5 volte di eventi tromboembolici cardiovascolari, soprattutto infarti acuti del miocardio, nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli che assumevano naprossene, rofecoxib ha causato 1 infarto miocardico per ogni evento avverso grave gastro-intestinale (per es. sanguinamento) prevenuto. Configurando così un profilo di tollerabilità tutt'altro che favorevole. Dopo quasi 4 anni di discutibili polemiche sul potenziale ruolo antiaggregante protettivo del naprossene, Merck decideva di ritirare dal commercio il farmaco dopo che un secondo studio prospettico di grandi dimensioni (studio APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) confermava i dati del VIGOR, dimostrando per il rofecoxib un incremento di due volte di eventi cardiovascolari avversi maggiori rispetto al placebo. I dati di questo studio inizialmente sono stati oggetto di una erronea valutazione statistica che portava la Merck a sostenere che il rischio cardiovascolare del rofecoxib si manifestava solo dopo 18 mesi di uso continuativo del farmaco. Detta analisi è stata ampiamente confutata e corretta dalla stessa Merck dimostrando che il rischio cardiovascolare aumentava sin dalla prima dose di rofecoxib e rimaneva elevato per tutta la durata della terapia.

Nel frattempo altri studi sia randomizzati che osservazionali, nonché numerose metanalisi o revisioni sistematiche, venivano a confermare la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB e per alcuni di essi ciò ha significato il ritiro dal commercio in analogia a quanto occorso con il rofecoxib, e tra di essi ricordiamo il valdecoxib e il parecoxib, oppure la interruzione di importanti studi clinici in corso, come lo studio APC (Adenoma Prevention with Celebex) che dimostrava un aumento di 3 volte del rischio cardiovascolare associato al celecoxib ad alte dosi rispetto al placebo.

## Particolari avvertenze

Non sembrano esserci al momento differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS non selettivi e COX-2 inibitori selettivi in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare dei COXIB

appaiano tutt'altro che infondati e richiedono un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB nonché di alcuni FANS tradizionali.

Rimane ancora aperta la questione se il rischio di complicanze cardiovascolari sia un effetto di classe correlato al meccanismo d'azione di questa categoria di farmaci, quesito importante alla luce della immissione in commercio di nuovi COXIB.

Infine il complessivo profilo di sicurezza dato dal rapporto tra tossicità gastrointestinale e rischio cardiovascolare appare ancora insoddisfacente. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad "alto rischio" per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni randomizzati di

confronto tra i vari farmaci, aventi come end point terapeutici significativi l'incidenza delle ulcere complicate e degli eventi trombotici gravi cardiovascolari possano chiarire il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci, che rimane a tutt'oggi ancora incerto.

La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac\* è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 1.

#### ACECLOFENAC

■ AIRTAL 30 bust polv os 100 mg ■ AIRTAL 40 cpr riv 100 mg ■ GLADIO 30 bust polv os 100 mg ■ GLADIO 40 cpr riv 100 mg ■ KAFENAC 30 bust polv os 100 mg ■ KAFENAC 40 cpr riv 100 mg

#### ACEMETACINA

■ ACEMIX 30 cps 60 mg ■ SOLART 30 cps 60 mg

#### ACIDO MEFENAMICO

■ LYSALGO 30 cps 250 mg

#### ACIDO TIAPROFENICO

■ SURGAMYL 30 bust grat 300 mg ■ SURGAMYL 30 cpr 300 mg

#### AMTOLMETINA GUACILE

■ ARTRICOL 30 bust grat 600 mg ■ ARTRICOL 30 cpr 600 mg ■ ARTROMED 30 bust grat 600 mg ■ ARTROMED 30 cpr riv 600 mg ■ EUFANS 30 bust grat 600 mg ■ EUFANS 30 cpr riv 600 mg

#### CELECOXIB

■ CELEBEX 20 cps 200 mg ■ SOLEXA 20 cps 200 mg

#### CINNOXICAM

■ SINARTROL 20 cpr 30 mg ■ ZELIS 20 cpr 30 mg

#### DEXIBUPROFENE

■ SERACTIL 30 cpr riv 300 mg

#### DICLOFENAC

■ DEALGIC 20 cps 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DEALGIC 20 cps 75 mg rilascio prolungato [G] ■ DEFLAMAT 100 20 cps 100 mg retard [G] ■ DEFLAMAT 75 20 cps 75 mg retard [G] ■ DICLOFAN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC HEXAL AG 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC DOC GENERICI 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC EG 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC SANDOZ 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC DOC GENERICI 30 cpr 75 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOFENAC ANGENERICO 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ DICLOFENAC EG 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ DICLOFENAC HEXAL 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ DICLOFENAC RATIOPHARM GMBH 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ DICLOREUM 20 cps 150 mg rilascio prolungato [G] ■ DICLOREUM 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ DICLOREUM RETARD 20 cpr 100 mg [G] ■ FENADOL 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ FENDER 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ FLOGOFENAC RETARD 21 cps 100 mg [G] ■ FORGENAC RETARD 20 cpr 100 mg [G] ■ LISIFLEN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ VOLTAREN 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G] ■ VOLTAREN 30 cpr 75 mg rilascio prolungato [G] ■ VOLTAREN 30 cpr gastrores 50 mg [G] ■ VOLTFAST 30 bust grat 50 mg [G] ■ VOLTFAST 30 cpr riv 50 mg [G]

#### DICLOFENAC/MISOPROSTOLO

■ ARTROTEC 30 cpr 50 mg + 200 mcg ■ ARTROTEC 30 cpr 75 mg + 200 mcg ■ MISOFENAC 30 cpr 50 mg + 200 mcg ■ MISOFENAC 30 cpr 75 mg + 200 mcg

#### ETORICOXIB

■ ALGIX 20 cpr riv 60 mg ■ ALGIX 20 cpr riv 90 mg ■ ALGIX 5 cpr riv 120 mg ■ ARCOXIA 20 cpr riv 60 mg ■ ARCOXIA 20 cpr riv 90 mg ■ ARCOXIA 5 cpr riv 120 mg ■ TAUXIB 20 cpr riv 60 mg ■ TAUXIB 20 cpr riv 90 mg ■ TAUXIB 5 cpr riv 120 mg

#### FENTIAZAC

■ OFLAM 30 conf 200 mg [G]

#### FLURBIPROFENE

■ FROBEN SR 20 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ FROBEN 30 cpr riv 100 mg ■ FROBEN scir 160 ml 0,5%

#### IBUPROFENE

■ ARFEN 30 cpr 500 mg ■ BRUFEN 30 bust grat 600 mg [G] ■ BRUFEN 30 cpr riv 400 mg [G] ■ BRUFEN 30 cpr riv 400 mg pvc/pvd [G] ■ BRUFEN 30 cpr riv 600 mg [G] ■ BRUFEN 30 cpr riv 600 mg pvc/pvd [G] ■ SUBITENE 30 cpr eff 400 mg [G]

#### INDOMETACINA

■ INDOXEN 25 cps 25 mg ■ INDOXEN 25 cps 50 mg ■ METACEN 20 cps 50 mg

(CONTINUA)

**KETOPROFENE**

■ ALKET 200 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ ARTROSILENE 20 cps 320 mg ■ DOLGOSIN 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ EUKETOS 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ FLEXEN 30 cps 200 mg retard [G] ■ FLEXEN 30 cps 50 mg [G] ■ IBIFEN 30 bust grat eff 50 mg [G] ■ IBIFEN 30 cpr 200 mg rilascio prolungato [G] ■ IBIFEN 30 cps 100 mg [G] ■ IBIFEN 30 cps 50 mg [G] ■ KETARTRIUM 30 cps 100 mg [G] ■ KETOPPLUS 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOPROFENE EG 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOPROFENE DOC GENERICI 30 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOPROFENE SANDOZ 30 cps 200 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOPROFENE DOC GENERICI 30 cps 50 mg [G] ■ KETOPROFENE EG 30 cps 50 mg [G] ■ KETOSELECT 30 cps 50 mg [G] ■ MEPROFEN 30 cps 100 mg [G] ■ ORUDIS 30 cps 50 mg [G] ■ ORUDIS RETARD 30 cps 200 mg [G] ■ OKI 30 bust grat 80 mg ■ REUPROFEN 20 cps 100 mg

**LORNOXICAM**

■ NOXON 30 cpr riv div 8 mg ■ TAIGALOR 30 cpr riv div 8 mg

**MELOXICAM**

■ LEUTROL 30 cpr 15 mg ■ LEUTROL 30 cpr 7,5 mg ■ MELOXICAM HEXAL 30 cpr 15 mg ■ MOBIC 15 30 cpr div 15 mg ■ MOBIC 7,5 30 cpr 7,5 mg

**NABUMETONE**

■ ARTAXAN 30 bust grat 1 g ■ ARTAXAN 30 cpr riv 1 g ■ NABUSER 30 bust grat 1 g ■ NABUSER 30 cpr riv 1 g

**NAPROXENE**

■ ALGONAPRIL 30 cpr 500 mg [G] ■ FLOGINAX 30 cpr 500 mg [G] ■ FLOXALIN 30 bust grat 550 mg [G] ■ FLOXALIN 30 cps 550 mg [G] ■ GIBIXEN 30 bust polv os 500 mg [G] ■ LASER R 20 cpr 750 mg retard [G] ■ NAPRIUS 20 bust grat 500 mg ■ NAPROREX 30 cps 550 mg [G] ■ NAPROSYN 20 cpr 750 mg rilascio modificato [G] ■ NAPROSYN 30 bust grat 500 mg [G] ■ NAPROSYN EC 30 cpr gastrores 500 mg [G] ■ NAPROXENE DOROM 30 cps 550 mg [G] ■ NAPROXENE PLIVA PHARMA 30 cpr 500 mg [G] ■ NAPROXENE SODICO 30 cpr riv 550 mg [G] ■ PREXAN 30 bust grat 500 mg [G] ■ PREXAN 30 cpr 500 mg [G] ■ SYNALGO 500 30 cpr 500 mg [G] ■ SYNFLEX FORTE 30 bust grat 550 mg [G] ■ SYNFLEX FORTE 30 cpr riv 550 mg [G] ■ XENAR 30 cpr 500 mg [G]

**NIMESULIDE**

■ ALGIMESIL 30 bust grat 100 mg [G] ■ ALGIMESIL 30 cpr 100 mg [G] ■ ALGOLIDER 30 bust grat 100 mg [G] ■ AREUMA 30 bust grat 100 mg [G] ■ AREUMA 30 cpr 100 mg [G] ■ AULIN 30 bust grat 100 mg [G] ■ AULIN 30 cpr 100 mg [G] ■ DELFOS 30 bust grat 100 mg [G] ■ DIMESUL 30 bust grat 100 mg [G] ■ DOMES 30 bust grat 100 mg [G] ■ DOMES 30 cpr orodispers 100 mg [G] ■ EFRIDOL 30 bust grat 100 mg [G] ■ EUDOLENE 30 bust grat 100 mg [G] ■ FANSULIDE 30 bust grat 100 mg [G] ■ FANSULIDE 30 cpr 100 mg [G] ■ FLOLID 30 bust grat 100 mg [G] ■ FLOLID 30 cpr 100 mg [G] ■ IDEALID 30 bust grat 100 mg [G] ■ IDEALID 30 cpr 100 mg [G] ■ ISODOL 30 bust grat 100 mg [G] ■ LEDOREN 30 bust grat 100 mg [G] ■ LEDOREN 30 cpr 100 mg [G] ■ MESULID 30 bust grat 100 mg [G] ■ MESULID 30 cpr 100 mg [G] ■ MESULID FAST 30 bust grat 400 mg [G] ■ MIGRALESS 30 cpr orodispers 100 mg [G] ■ NERELID 30 bust grat 100 mg [G] ■ NERELID 30 cps 100 mg [G] ■ NIMEDEX 30 bust grat 400 mg ■ NIMENOL 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESIL 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULENE 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULENE 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE ALLEN 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE ANGENERICO 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE BENEDETTI 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE DOC GENERICI 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE DOROM 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE EG 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE HEXAL 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE JET GENERICI 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE LABORATORI ALTER 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE MERCK GENERICS ITALIA 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE MIPHARM 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE PLIVA PHARMA 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE SANDOZ 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE TEVA PHARMA ITALIA 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE UNION HEALTH 30 bust grat 100 mg [G] ■ NIMESULIDE DOC GENERICI 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE EG 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE HEXAL 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE MERCK GENERICS ITALIA 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE MIPHARM 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE PLIVA PHARMA 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE TEVA PHARMA ITALIA 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE UNION HEALTH 30 cpr 100 mg [G] ■ NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 cpr eff 100 mg [G] ■ NIMESULIDE SANDOZ 30 cps 100 mg [G] ■ NIMS 30 bust grat 100 mg [G] ■ NOALGOS 30 bust grat 100 mg [G] ■ PANTAMES 30 cpr orodispers 100 mg [G] ■ REMOV 30 bust grat 100 mg [G] ■ REMOV 30 cpr 100 mg [G] ■ RESULIN 30 bust grat 100 mg [G] ■ RESULIN 30 cpr 100 mg [G] ■ SOLVING 30 bust grat 100 mg [G] ■ SOLVING 30 cpr 100 mg [G] ■ SULIDAMOR 30 bust grat 100 mg [G] ■ SULIDAMOR 30 cpr 100 mg [G] ■ SULIDE 30 bust grat 100 mg [G] ■ SULIDE 30 cpr 100 mg [G]

**OXAPROZINA**

■ WALIX 30 cpr 600 mg

**PIROXICAM**

■ ANTIFLOG 20 30 cps 20 mg [G] ■ ARTROXICAM 30 cps 20 mg [G] ■ BREXIN 20 bust grat 20 mg ■ BREXIN 30 cpr div 20 mg [G] ■ BREXIN 30 cpr eff 20 mg [G] ■ BRUXICAM 15 cps 20 mg ■ CICLADOL 20 bust grat 20 mg ■ CICLADOL 30 cpr div 20 mg [G] ■ CICLADOL 30 cpr eff 20 mg [G] ■ DEXICAM 30 cps 20 mg [G] ■ EUROXI 30 cps 20 mg [G] ■ FELDENE 30 cps 20 mg [G] ■ FELDENE SOL 30 cpr solub 20 mg [G] ■ FELDENE FAST 20 cpr sublinguali 20 mg ■ FLODOL 30 cps 20 mg [G] ■ IPSOFLOG 30 cpr solub 20 mg [G] ■ LAMPOFLEX 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM HEXAL 30 cpr 20 mg [G] ■ PIROXICAM EG 30 cpr solub 20 mg [G] ■ PIROXICAM RATIOPHARM GMBH 30 cpr solub 20 mg [G] ■ PIROXICAM ABC FARMACEUTICI 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM DOC GENERICI 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM DOROM 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM EG 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM JET GENERICI 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM MERCK GENERICS ITALIA 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM RATIOPHARM GMBH 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM SANDOZ 30 cps 20 mg [G] ■ PIROXICAM TEVA PHARMA ITALIA 30 cps 20 mg [G] ■ RIACEN 30 cps 20 mg [G] ■ ROXENE 30 cpr solub 20 mg [G] ■ ROXENIL 30 cps 20 mg [G] ■ ROXIDEN 30 cps 20 mg [G]

**PROGLUMETACINA**

■ AFLOXAN 20 cpr riv 300 mg ■ PROXIL 20 cpr 300 mg

**SULINDAC**

■ CLINORIL 30 cpr 200 mg

**TENOXICAM**

■ DOLMEN 30 bust grat 20 mg [G] ■ DOLMEN 30 cpr riv 20 mg [G] ■ REXALGAN 30 bust grat 20 mg [G] ■ TENOXICAM SO.SE.PHARM 30 cpr riv 20 mg [G] ■ TILCOTIL 30 cpr riv 20 mg [G]

**Bibliografia**

1. Bombardier C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
2. Bresalier RS, et al.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial (published correction appears in *N Engl J Med* 2006; 355: 221). *N Engl J Med* 2005; 1092-102.
3. Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
4. Chan FKL, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104-110.
5. Deeks JJ, et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619-23.
6. Del Favero A. What is safe prescribing and use of selective COX-2 inhibitors? Comparison with non-selective NSAIDs. In *Side Effects of Drugs-Annual 26-Chapter 9*. Jj Aronson ed. Elsevier Science B.V.
7. Vonkeman EH, et al. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ* 2006; 332: 895-8.
8. Graham JD. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. The seduction of common sense. *JAMA* 2006; 193-6.
9. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
10. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
11. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998; 93: 2037-46.
12. Mamdani M, et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325: 624-9.
13. McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/Jama.296.13.jrv60015).
14. Nussmeier NA, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.
15. Rahme E, et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111-5.
16. Ray WA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 350: 118-23.
17. Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
18. Solomon DH, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099-104.
19. Solomon SD, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
20. Watson DJ, et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10.
21. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167: 1131-7.
22. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. *JAMA* 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jrv 60015).

**Data aggiornamento:**  
*novembre 2006*  
**Prossimo aggiornamento previsto:**  
*novembre 2007*

**NOTA 74**

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- follitropina  $\alpha$  da DNA ricombinante
- follitropina  $\beta$  da DNA ricombinante
- lutropina  $\alpha$
- menotropina
- urofollitropina

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'infertilità femminile:
  - in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml;
- trattamento dell'infertilità maschile.

**Background**

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di

fertilità nei paesi industrializzati avanzati. L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata).

Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).

L'infertilità maschile ha diverse cause, spesso difficilmente diagnosticabili e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipo- o normo-gonadotropo) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.

### Evidenze disponibili

Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:

1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte

mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante ed urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

### Particolari avvertenze

Sulla base dei dati di letteratura e al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.

Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;

b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);

c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

#### FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE

■ GONAL F 1 fiala SC 1.050 UI 1,75 ml PT / PHT ■ GONAL F 1 fiala SC 75 UI + 1 siringa 1 ml PT / PHT ■ GONAL F 1 penna SC 300 UI/0,5 ml + 5 aghi PT / PHT ■ GONAL F 1 penna SC 450 UI/0,75 ml + 7 aghi PT / PHT ■ GONAL F 1 penna SC 900 UI/1,5 ml + 14 aghi PT / PHT ■ GONAL F 10 fiale SC 75 U.I. + 10 siringhe 1 ml PT / PHT ■ GONAL F 5 fiale SC 75 UI + 5 siringhe 1 ml PT / PHT ■ GONAL F 150 10 fiale SC 150 UI + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT ■ GONAL F 75 10 fiale SC 75 UI + 10 fiale 1 ml PT / PHT ■ GONAL F 75 5 fiale SC 75 UI + 5 fiale 1 ml PT / PHT

#### FOLLITROPINA BETA

■ PUREGON 1 cartuccia SC 300 UI/0,36 ml PT / PHT ■ PUREGON 1 cartuccia SC 600 UI/0,72 ml PT / PHT ■ PUREGON 1 cartuccia SC 900 UI/1,08 ml PT / PHT ■ PUREGON 1 fiala IM SC 100 U.I. 0,5 ml PT / PHT ■ PUREGON 1 fiala IM SC 50 UI 0,5 ml PT / PHT ■ PUREGON 5 fiale IM SC 100 UI 0,5 ml PT / PHT ■ PUREGON 5 fiale IM SC 200 UI 0,5 ml PT / PHT ■ PUREGON 5 fiale IM SC 50 UI 0,5 ml PT / PHT

#### LUTROPINA ALFA

■ LUVERIS 1 flaconcino SC 75 UI + 1 flaconcino solv PT / PHT ■ LUVERIS 3 flaconcini SC 75 UI + 3 flaconcini solv PT / PHT

#### MENOTROPINA

■ MENOSON 10 fiale IM + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT ■ MEROPUR 10 fiale SC IM 75 UI + 10 fiale 75 UI PT / PHT

#### UROFOLLITROPINA

■ FOSTIMON 1 fiala 75 UI + 1 fiala solv 1 ml PT / PHT ■ FOSTIMON 10 fiale 75 UI + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT

#### Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000: 2816-9.
2. De Placido G, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. Hum Reprod 2000; 15: 17-20.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000: 246-58.
4. Filicori M, et al. Comparison of control-
5. Keye WR Jr, et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. Roma: Verduci editore 1997; pp. 587-91.
6. Leibowitz D, et al. Fertility drug therapies: past, present, and future. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2000; 29: 201-10.
7. Mantovani IG, et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. Hum Reprod 1999; 14: 953-8.
8. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**NOTA 75****Farmaci per la disfunzione erettile:**

- alprostadil
- sildenafilfil
- vardenafil
- tadalafil

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con:**

- lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile.

75

**Background**

Le lesioni permanenti che coinvolgono il midollo spinale possono compromettere la funzione erettile. Il grado di disfunzione erettile dipende dalla complessità o dal livello della lesione.

Farmaci quali l'alprostadil o gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafilfil, vardenafil e tadalafil), seppure con meccanismo d'azione differente, sono utilizzati per trattare tale condizione. L'alprostadil, in vendita come soluzione iniettabile per uso intracavernoso, è in grado di indurre un erezione per rilascio diretto della muscolatura liscia; il sildenafilfil, il vardenafil e il tadalafil sono inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, enzima responsabile dell'inattivazione del GMP ciclico. Un aumentato livello intracellulare di GMP ci-

clico causa una riduzione del calcio citoplasmatico e porta ad un rilasciamento delle cellule muscolari lisce che sono necessarie per l'erezione del pene.

**Evidenze disponibili**

Nel novembre 2004, la Agency for Healthcare Research and Quality statunitense nel report di Technology Assessment "Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury" ha preso in esame il confronto tra la somministrazione di alprostadil intracavernoso e sildenafilfil per via orale. Sebbene esistano differenze nel disegno degli studi e nelle misure di esito utilizzate, gli autori concludono che il tasso di risposta in termini di erezione soddisfacente

da alprostadil è del 90% (random effects pooled estimate: 0,90 [95% CI 0,83, 0,97]) vs il 79% con sildenafilfil a dosaggio variabile da 25-100 mg (random effects pooled estimate: 0,79 [95% CI 0,68, 0,90]). Dal punto di vista della sicurezza i due trattamenti sono risultati generalmente ben tollerati.

Per quanto riguarda gli altri inibitori della fosfodiesterasi commercializzati dopo il sildenafilfil (tadalafil e vardenafil), i dati attualmente disponibili non consentono una loro comparazione diretta.

Le conclusioni in termini di evidenza, sono sufficienti per riconsiderare il ruolo in terapia del sildenafilfil e dei suoi congeneri per la prescrizione a carico del SSN del trattamento della disfunzione erettile in questa tipologia di pazienti.

**ALPROSTADIL**

- CAVERJECT 1 fiala 10 mcg + siringa + 2 aghi

**Bibliografia**

1. Brock GB, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332.
2. Derry F, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002; 60: 49-57.
3. Eardley I, et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005; 96: 1323-32.
4. Gans WH, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in men with erectile dysfunction and spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001; 24: 35-40.
5. Giuliano F, et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Sildenafil Study Group. Ann Neurol* 1999; 46: 15-21.
6. Goldstein, I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397.
7. Porst, H, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62: 121.
8. Sanchez RA, et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001; 39: 637-43.
9. Schmid DM, et al. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol* 2000; 38: 184-93.
10. Sexuality and Reproductive Health Following Spinal Cord Injury. Evidence Report (AHRQ Publication No. 05-E003-2) [www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/sexlspine/sexlspine.pdf](http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/sexlspine/sexlspine.pdf) (ultimo accesso verificato il 22/11/07).
11. Urciuoli R, et al. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 2.
12. Valiquette L, et al.; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and safety of vardenafil for treatment of erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1291-7.

**Data aggiornamento:**

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

76

**NOTA 76****Sali di ferro:**

- ferrico gluconato
- ferromaltoso
- ferroso gluconato
- ferroglicinasolfato

La prescrizione a carico del SSN, in situazioni di carenza documentata, è limitata alle seguenti categorie di pazienti:

- bambini di età < 3 aa;
- donne in gravidanza;
- anziani (> 65 anni).

La rimborsabilità dei prodotti di ferro a costo più elevato è limitata alle condizioni di maggiore criticità.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**FERROGLICINASOLFATO**

- NIFEREX 50 cps gastror 100 mg

**FERROMALTOSO**

- INTRAFER gtt os 30 ml 50 mg/ml

**FERROSO GLUCONATO**

- AUXOFER 30 cpr eff 80 mg [G] ■ BIOFERAL 30 cpr eff 80 mg [G] ■ BIOGLUFER 30 cpr eff 80 mg [G] ■ BLIZER 30 cpr eff 80 mg [G] ■ BLUSTARK 30 cpr eff 80 mg [G] ■ CROM 30 cpr eff 80 mg [G] ■ CROMATONFERRO 30 cpr eff 80 mg [G] ■ EFFEGYN 30 cpr eff 80 mg [G] ■ EMOXIRON 30 cpr eff 75 mg ■ ERIGLOBIN 30 cpr eff 80 mg [G] ■ ERITROPIÙ 30 cpr eff 80 mg [G] ■ FERIG 30 cpr eff 80 mg [G] ■ FERRO GLUCONATO EG 30 cpr eff 80 mg [G] ■ FERRO GLUCONATO EURODERM 30 cpr eff 80 mg [G] ■ FERROCOMPLEX 30 bust grat eff 80 mg [G] ■ FERROGYN 30 cpr eff 80 mg [G] ■ GLOROS 30 bust grat eff 80 mg [G] ■ GLUCOFERRO 30 cpr eff 650 mg ■ GLUCONATO FERROSO 30 cpr eff 80 mg [G] ■ LOSFERRON 30 cpr eff 80 mg [G] ■ MEGAFER 30 cpr eff 80 mg [G] ■ MONOFERRO 30 cpr eff 80 mg [G] ■ PRONTOFERRO 30 cpr eff 80 mg [G] ■ SIDERVIM 30 bust grat eff 80 mg [G] ■ SUSTEMIAL 30 cpr eff div 650 mg

**FERRICO GLUCONATO**

- FERRITIN OTI scir 240 ml

78

**NOTA 78****Colliri anti-glucoma:**

- apraclonidina
- bimatoprost
- brimonidina
- brinzolamide
- dorzolamide
- latanoprost
- travoprost
  
- bimatoprost + timololo
- brimonidina + timololo
- dorzolamide + timololo
- latanoprost + timololo
- travoprost + timololo

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

**IN MONOTERAPIA:**

- nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i  $\beta$ -bloccanti siano inefficaci o controindicati;

**IN ASSOCIAZIONE:**

- nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente.

*Il trattamento a base di  $\beta$ -bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla terapia con uno dei principi attivi singoli o associati in elenco.*

## Background

Il glaucoma comprende un gruppo di disturbi caratterizzati da perdita del campo visivo associato a infossamento del disco oculare e a danno del nervo ottico. Il glaucoma si associa in genere a un aumento patologico della pressione intraoculare, ma esistono forme in cui la pressione resta nei limiti della norma.

Probabilmente la condizione più comune è rappresentata dal glaucoma primario ad angolo aperto (glaucoma cronico semplice, glaucoma ad angolo ampio), in cui l'ostruzione è localizzata nel trabecolato sclerale. Questa condizione è spesso asintomatica e il paziente può perdere una porzione significativa del campo visivo. Il *glaucoma acuto ad angolo chiuso* (glaucoma primario ad angolo chiuso, glaucoma ad angolo chiuso) deriva dal blocco del flusso di umor acqueo nella camera anteriore ed è un'emergenza medica.

## Evidenze disponibili

Per il trattamento del glaucoma si impiegano farmaci che riducono la pressione intraoculare e che possono avere vari meccanismi d'azione. Betabloccanti topici o analoghi delle prostaglandine sono di solito i farmaci di prima scelta. Per controllare la pressione intraoculare può essere necessario combinare questi farmaci o aggiungerne altri, come per esempio miotici, simpaticomimetici e inibitori dell'anidrasi carbonica. La dorzolamide e la più recente brinzolamide sono inibitori topici dell'anidrasi carbonica. Sono registrati per l'utilizzo in pazienti resistenti o con con-

troindicazione ai betabloccanti. Possono essere utilizzati da soli o in aggiunta a betabloccanti topici.

Latanoprost e travoprost sono analoghi delle prostaglandine che aumentano il deflusso uveo-sclerale. Di recente è stato introdotto anche il bimatoprost. Sono usati per ridurre la pressione intraoculare in caso di ipertensione oculare o glaucoma ad angolo aperto.

La brimonidina è un agonista selettivo alfa 2 adrenergico registrato per l'abbassamento della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare in pazienti per i quali i betabloccanti sono controindicati; può essere utilizzata anche in associazione quando il betabloccante da solo non consente di raggiungere un'adeguata pressione intraoculare. L'apraclonidina è un altro agonista alfa 2 adrenergico.

La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'European Glaucoma Society (EGS), prevede l'impiego di un farmaco in monoterapia per il raggiungimento della *target pressure* individuata per ciascun paziente. Se il primo farmaco usato non è efficace nel ridurre la pressione intraoculare o se non è tollerato, si sostituisce con un altro farmaco. Se invece il primo farmaco è ben tollerato ed efficace, ma non sufficiente a raggiungere la *target pressure*, le linee-guida prevedono l'aggiunta di un altro farmaco a quello in uso. Questi concetti sono ribaditi anche nelle linee-guida dell'American Academy of Ophthalmology.

Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo la *target pres-*

*sure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

Una revisione sistematica e 2 studi randomizzati successivi hanno trovato prove limitate che in soggetti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione oculare il trattamento medico con farmaci per uso topico riduce la pressione intraoculare rispetto a placebo od osservazione clinica. La revisione e uno degli studi non hanno rilevato differenze significative fra trattamento medico e placebo in termini di alterazioni del campo visivo a 1-3 anni di follow-up, mentre l'altro studio ha riportato che in soggetti con ipertensione oculare ma senza segni di glaucoma il trattamento medico riduce il rischio a 5 anni di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto rispetto alla sola osservazione clinica.

## Particolari avvertenze

L'assorbimento sistemico degli inibitori dell'anidrasi carbonica (dorzolamide e brinzolamide) può in rari casi dare effetti indesiderati tipo sulfamidico; se gravi, tali effetti possono richiedere la sospensione del trattamento.

I pazienti in terapia con latanoprost e travoprost devono essere controllati per verificare la comparsa di alterazioni della colorazione dell'occhio, dato che il latanoprost può incrementare la pigmentazione (bruna) dell'iride; è richiesta particolare attenzione negli occhi con iridi di colore disomogeneo e in caso di trattamento in un occhio solo.

### APRACLONIDINA

- IOPIDINE coll 5 ml 0,5% PT

### BIMATOPROST

- LUMIGAN coll 3 ml 0,3 mg/ml PT

### BRIMONIDINA

- ALPHAGAN coll 5 ml 0,2% PT

### BRINZOLAMIDE

- AZOPT coll 5 ml 10 mg/ml PT

### DORZOLAMIDE

- TRUSOPT coll 5 ml 2% PT

### LATANOPROST

- XALATAN coll 2,5 ml 0,005% PT

### TRAVOPROST

- TRAVATAN coll 2,5 ml 40 mcg/ml PT

(CONTINUA)

**BIMATOPROST/TIMOLOLO**

- GANFORT coll 3ml 300 mcg/ml + 5mg/ml PT

**BRIMONIDINA/TIMOLOLO**

- GOMBIGAN coll 5ml 0,2% + 5% PT

**DORZOLAMIDE/TIMOLOLO**

- COSOPT coll 5 ml 2% + 0,5% PT

**LATANOPROST/TIMOLOLO**

- XALACOM coll 2,5 ml PT

**TRAVOPROST/TIMOLOLO**

- DUOTRAV coll 2,5ml 40 mcg/ml + 5 mg/ml PT

**Bibliografia**

1. Glaucoma Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Primary open-angle glaucoma. American Academy of Ophthalmology (AAO); 2005.
2. Kamal D, et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp

- Ophthalmol 2003; 241: 196-203.
3. Kass MA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 701-13.
  4. Rossetti L, et al. Randomised clinical

trials on medical treatment of glaucoma: are they appropriate to guide clinical practice? Arch Ophthalmol 1993; 111: 96-103.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:  
novembre 2007

**NOTA 79****Bifosfonati:**

- ac. alendronico
- ac. risedronico
- ac. ibandronico
- ac. alendronico + vitamina D3
- raloxifene
- ranelato di stronzio
- teriparatide
- ormone paratiroideo

**La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:**

- soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi  
*ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3;*
- soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore;
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -4 (o < -5 per ultrasuoni falangi);
- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:
  - storia familiare di fratture vertebrali
  - artrite reumatoide e altre connettiviti
  - pregressa frattura osteoporotica al polso
  - menopausa prima 45 anni di età
  - terapia cortisonica cronica

*ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio;*

(CONTINUA)

**NOTA 79** (segue)

79

- Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano

*teriparatide, ormone paratiroideo.*

*Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli i traumi.*

*Non deve essere dimenticato, infine, che tutti i principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto tra vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.*

*La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.*

**Background**

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali

esiste un'adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse

fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minore documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in nord Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio. Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4,0 o -3,0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide per il suo profilo di sicurezza va riservato a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in nota 79 per teriparatide se ha una delle seguenti condizioni: (a) 3 fratture vertebrali severe; (b) 2 fratture severe e storia di una frattura femorale; (c) 2 fratture vertebrali moderate-severe se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della nota 79; (d) 1 frattura moderata-severa e storia di frattura di

femore se una delle due fratture è insorta in corso di terapia con altri farmaci della nota 79. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base della figura riportata in basso.

### Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore manca del tutto o risulta da sub-analisi o è marginale. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. L'alendronato è disponibile in nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamino D-carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato, al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trial (N= 241) non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per

la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in trial randomizzati per risedronato e l'alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa.

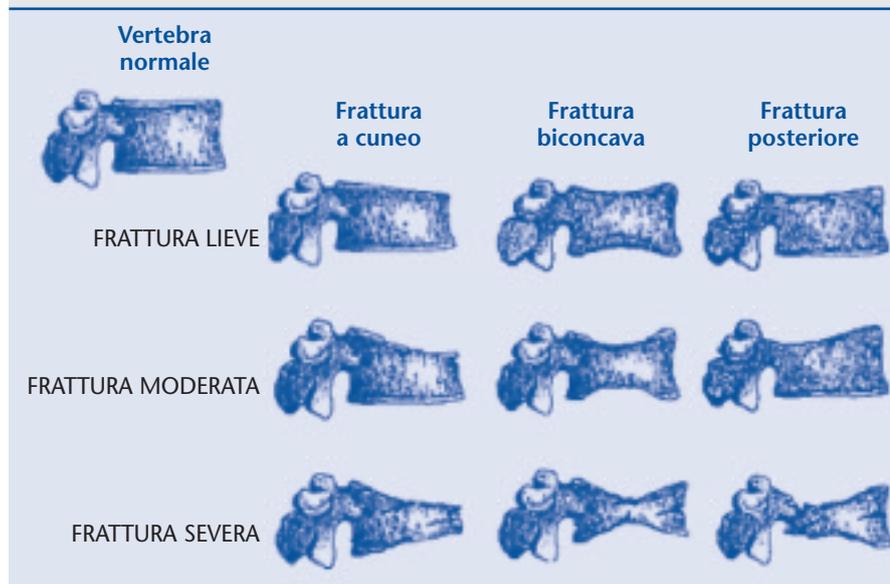
Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).

Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la osteogenesi imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del SSN per questa patologia.

### Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato ed ibandronato appartengono alla classe dei bifosfonati. I tre farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile). La terapia con bifosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi della mandibola. Questo grave effetto collaterale è stato osservato quasi esclusivamente tra pazienti che assumono dosi elevate di bisfosfonati per via venosa per il trattamento della ipercalcemia neoplastica e delle metastasi ossee. Le osservazioni tra pazienti che assumono le dosi indicate per l'osteoporosi rimangono sporadiche.

Figura 1 – Classificazione di Genant.



**ACIDO ALENDRONICO**

■ ADRONAT 14 cpr 10 mg ■ ADRONAT 70 4 cpr 70 mg [G] ■ ALENDRONATO PLIVA PHARMA 4 cpr 70 mg [G] ■ ALENDRONATO RATIOPHARM GMBH 4 cpr 70 mg [G] ■ ALENDRONATO TEVA PHARMA 4 cpr 70 mg [G] ■ ALENDROS 70 4 cpr 70 mg [G] ■ DRONAL 4 cpr 70 mg [G] ■ FOSAMAX 70 4 cpr 70 mg [G] ■ GENALEN 70 4 cpr 70 mg [G] ■ ALENDROS 14 cpr 10 mg ■ DRONAL 14 cpr 10 mg ■ FOSAMAX 14 cpr 10 mg ■ GENALEN 14 cpr 10 mg

**ACIDO ALENDRONICO + VITAMINA D3**

■ FOSAVANCE 4 cpr 70 mg/70 mcg

**ACIDO IBANDRONICO**

■ BONVIVA 1 cpr riv 150 mg

**ACIDO RISEDRONICO**

■ ACTONEL 28 cpr riv 5 mg ■ ACTONEL 4 cpr riv 35 mg ■ OPTINATE 28 cpr riv 5 mg ■ OPTINATE 4 cpr riv 35 mg

**RALOXIFENE**

■ EVISTA 14 cpr riv 60 mg ■ EVISTA 28 cpr riv 60 mg ■ OPTRUMA 14 cpr riv 60 mg ■ OPTRUMA 28 cpr riv 60 mg

**RANELATO DI STRONZIO**

■ OSSEOR 28 bust 2 g ■ PROTELOS 28 bust os sosp 2 g

**TERIPARATIDE**

■ FORSTEO 1 penna SC 3 ml 20 mcg/80 mcl PT

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenici su osso (riduzione del turnover) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardio-vascolare, mentre si asso-

cia ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è per il momento sconosciuto. Va ricordato che circa il 50-70% delle variazioni densitometriche sono legate ad un artefatto: l'elevato peso atomico dello stronzio che si deposita nel tessuto osseo.

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

**Bibliografia**

- Adachi JD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
- Adami S, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO Study. *J Bone Min Res* 2006; 21: 1565-70.
- Barrett-Connor E, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
- Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- Chesnut CH, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
- Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
- Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
- Kanis JA, et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1065-70.
- Lenchik L, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004;183: 949-58.
- Lindsay R, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
- McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
- Meunier PJ, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
- Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco* 2006; 7: 508-14.
- Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
- Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
- Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000; 11: 83-91.
- Reginster JY, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
- Società Italiana di Reumatologia, et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Pavia: Edimes, 2006.
- Van Staa TP, et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- Wallach S, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000; 67: 277-85.

Data aggiornamento: novembre 2006  
Prossimo aggiornamento previsto: giugno 2007

## NOTA 82

### Antileucotrieni:

- montelukast
- zafirlukast

### La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- nel trattamento di "seconda linea" dell'asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscono un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con  $\beta$ -2 agonisti;
- nella profilassi dell'asma da sforzo.

*Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai  $\beta$ -2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrieni.*

### Background

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderato persistente non controllato da steroidi inalatori, è preferibile aggiungere un farmaco di seconda linea ( $\beta$ -2 inalatori a lunga durata d'azione, teofillina o antagonisti dei leucotrieni) piuttosto che aumentare la dose di steroide inalatorio. Fra queste terapie di seconda linea, i  $\beta$ -2 inalatori a lunga durata d'azione rimangono i farmaci di prima scelta.

### Evidenze disponibili

Gli antagonisti dei leucotrieni costituiscono farmaci di seconda linea, da aggiungere quindi agli steroidi inalatori e ai  $\beta$ -2 stimolanti, quando tale associazione non sia sufficiente a controllare la sintomatologia o per mantenere il controllo con dosaggio ridotto di steroide inalatorio in pazienti con asma persistente di moderata entità.

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trat-

tamento dell'asma lieve persistente, ma, quando inefficaci o non tollerati, possono essere sostituiti, come seconda scelta, dagli antagonisti dei leucotrieni. Questi ultimi invece sono sconsigliati nell'asma grave persistente in quanto non efficaci e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss.

Gli antagonisti dei leucotrieni sono consigliati come farmaci di prima scelta nella profilassi dell'asma da sforzo in alternativa ai  $\beta$ -2 stimolanti a breve o lunga durata d'azione o ai cromoni.

### MONTELUKAST

■ LUKASM 28 bust grat 4 mg ■ LUKASM 28 cpr mast 4 mg ■ LUKASM 28 cpr riv 10 mg ■ LUKASM BB 28 cpr mast 5 mg ■ MONTEGEN 28 bust grat 4 mg ■ MONTEGEN 28 cpr mast 4 mg ■ MONTEGEN 28 cpr riv 10 mg ■ MONTEGEN BB 28 cpr mast 5 mg ■ SINGULAIR 28 bust grat 4 mg ■ SINGULAIR 28 cpr mast 4 mg ■ SINGULAIR 28 cpr riv 10 mg ■ SINGULAIR BB 28 cpr mast 5 mg

### ZAFIRLUKAST

■ ACCOLEIT 20 28 cpr riv 20 mg ■ ZAFIRST 20 28 cpr riv 20 mg

### Bibliografia

1. Bjermer L, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327: 891.
2. Edelman JM, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104.
3. Global strategy for asthma management and prevention /NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Asthma Update 2002 Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. 2002. Document no. 02-3659. 2002.
4. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 11-4.
5. Leff JA, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-52.
6. Nelson HS, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-95.
7. Price DB, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-6.
8. Robinson DS, et al. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007-11.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

## NOTA 83

### Sostituti lacrimali

#### La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune), poiché non è disponibile una terapia di tipo causale della malattia.

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (*sindrome sicca* in corso di patologia autoimmune) è attualmente solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di in-

sufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

### CARBOMER

- SICCAFLUID gel oftalm 10 ml 0,25%

## NOTA 84

### Farmaci attivi sui virus erpetici:

- aciclovir
- brivudin
- famciclovir
- valaciclovir

#### La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:

- *Virus Herpes Simplex*:
  - trattamento delle infezioni genitali acute: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir*;
  - profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir*;
  - cheratite erpetica: *aciclovir*;
  - trattamento della stomatite in età pediatrica: *aciclovir*;
- *Virus Varicella-Zoster*:
  - trattamento della varicella: *aciclovir*;
  - trattamento delle infezioni da *H. Zoster* cutaneo: *aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin*.

La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per le altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.

## Background

La terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale persegue essenzialmente quattro scopi:

- ridurre la durata delle lesioni mucocutanee;
- ridurre il dolore associato alle lesioni;
- prevenire le complicanze (encefalite, radicolite);
- ridurre lo *shedding* virale riducendo così la trasmissione.

## Evidenze disponibili

L'aciclovir è il farmaco di riferimento per la terapia dell'*Herpes simplex* a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorità sul placebo.

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir in studi controllati comparativi con l'aciclovir stesso (mentre non esistono trial comparativi tra i due).

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

### PRIMA INFEZIONE:

- aciclovir: 400 mg x 3/die per 7-10 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2/die per 7-10 gg;
- famciclovir: 250 mg x 3/die per 7-10 gg;

### RECIDIVE:

- aciclovir: 400 mg x 3/die per 5 gg;
- valaciclovir: 500 mg x 2/die per 3 gg (\*);
- famciclovir: 250 mg x 2/die per 5 gg.

(\*) Un recente studio ha dimostrato l'equivalenza dei trattamenti per 3 vs 5 gg. In modo analogo, esistono trial che di-

mostrano l'efficacia di aciclovir vs placebo per la profilassi delle recidive dell'*Herpes* genitale, così come l'equivalenza di valaciclovir e famciclovir con l'aciclovir. Gli scopi della profilassi dell'*Herpes* genitale sono:

- ridurre il numero delle recidive;
- ridurre la severità delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo *shedding* virale asintomatico riducendo così la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

Gli schemi raccomandati di profilassi sono (in genere per 9 mesi, ripetibile):

- aciclovir: 400 mg x 2/die;
- valaciclovir: 500-1000 mg/die;
- famciclovir: 250 mg x 2/die.

Il vantaggio di famciclovir e valaciclovir rispetto ad aciclovir è nella posologia, con un minor numero di assunzioni giornaliere e/o giorni di trattamento.

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir è il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80. Non vi sono studi clinici controllati di confronto di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Valaciclovir e famciclovir non sono autorizzati per il trattamento della varicella.

Per la terapia dell'*Herpes zoster*, invece, l'aciclovir non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata. Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica.

Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato.

Valaciclovir e famciclovir sono stati giudicati equivalenti per quanto riguarda tempo di risoluzione del dolore e nella pre-

venzione della neuropatia posterpetica.

Brivudin è un analogo nucleosidico pirimidinico (a differenza di aciclovir che è un analogo nucleosidico purinico) registrato per la sola indicazione dell'infezione da *Herpes Zoster*.

Gli studi registrativi di Brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir.

Gli schemi raccomandati di terapia sono:

- aciclovir: 800 mg x 5/die;
- valaciclovir: 1000 mg x 3/die;
- famciclovir: 250 - 500 mg x 3/die;
- brivudin: 125 mg x 1/die.

## Particolari avvertenze

La gengivostomatite erpetica è la più comune manifestazione clinica dell'infezione primaria da HSV-1 in età pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi, essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficoltà all'alimentazione e alla reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di età compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato più precoce scomparsa delle lesioni e dei sintomi, riduzione del tempo di *viral shedding*, basso tasso di ricorrenze, assenza di eventi avversi rispetto al placebo.

## ACICLOVIR

■ ACICLIN 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLIN 35 bust grat 800 mg [G] ■ ACICLIN 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLIN os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR RECORDATI 5 fiale EV 250 mg [G] ■ ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 25 cpr 200 mg [G] ■ ACICLOVIR EG 25 cpr 200 mg [G] ■ ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 25 cpr 200 mg [G] ■ ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR DOC GENERICI 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR DOROM 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR EG 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR HEXAL 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR RANBAXY ITALIA 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR RATIOPHARM GMBH 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR SANDOZ 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 25 cpr 400 mg [G] ■ ACICLOVIR ABC FARMACEUTICI 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR DOC GENERICI 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR DOROM 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR EG 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR FARMACEUTICI T.S. 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR HEXAL 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR PLIVA PHARMA 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR RANBAXY ITALIA 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR RATIOPHARM ITALIA 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR SANDOZ 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 35 cpr 800 mg [G] ■ ACICLOVIR IDI FARMACEUTICI 35 cpr div 800 mg [G] ■ ACICLOVIR RANBAXY ITALIA os sosp 100 ml 400 mg / 5 ml [G] ■ ACICLOVIR HEXAL os sosp 100 ml 400 mg / 5 ml [G] ■ ACICLOVIR ABC FARMACEUTICI os sosp 100 ml 8% [G]

(CONTINUA)

■ ACICLOVIR DOC GENERICI os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR DOROM os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR EG os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR IDI FARMACEUTICI os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR PLIVA PHARMA os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR SANDOZ os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA os sosp 100 ml 8% [G] ■ ACY 25 cpr 400 mg [G] ■ ACYVIR 25 cpr 200 mg [G] ■ ACYVIR 25 cpr 400 mg [G] ■ ACYVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ ACYVIR os sosp 100 ml 8% [G] ■ ALOVIR 25 cpr 400 mg [G] ■ ALOVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ AMODIVYR 35 cpr 800 mg [G] ■ AMODIVYR os sosp 100 ml 8% [G] ■ AVIRASE 25 cpr 400 mg [G] ■ AVIRASE 35 cpr 800 mg [G] ■ AVIX 35 cpr 800 mg [G] ■ AVYCLOR 35 cpr 800 mg [G] ■ AVYCLOR 800 25 cpr 800 mg [G] ■ AVYPLUS 35 cpr 800 mg [G] ■ AVYPLUS os sosp 100 ml 8% [G] ■ CITIVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ CYCLOVIRAN 25 cpr 200 mg [G] ■ CYCLOVIRAN 25 cpr 400 mg [G] ■ CYCLOVIRAN 3 fiale EV 250 mg [G] ■ CYCLOVIRAN 35 cpr 800 mg [G] ■ CYCLOVIRAN os sosp 100 ml 8% [G] ■ DRAVYR 35 cpr 800 mg [G] ■ DRAVYR os sosp 100 ml 8% [G] ■ EFRIVIRAL os sosp 100 ml 8% [G] ■ EFRIVIRAL 200 25 cpr 200 mg [G] ■ EFRIVIRAL 400 25 cpr 400 mg [G] ■ EFRIVIRAL 800 35 cpr 800 mg [G] ■ ESAVIR os sosp 100 ml 8% [G] ■ ESAVIR 800 35 cpr 800 mg [G] ■ EUCLIVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ EUCLIVIR os sosp 100 ml 400 mg/5 ml [G] ■ FUVIRON 35 cpr 800 mg [G] ■ ILIACLOR 35 cpr 800 mg [G] ■ ILIACLOR os sosp 100 ml 8% [G] ■ IMMUNOVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ IPAVIRAN 35 cpr 800 mg [G] ■ IPSOVR 35 cpr 800 mg [G] ■ IPSOVR os sosp 100 ml 8% [G] ■ NECLOVIR 35 cpr 800 mg [G] ■ NEVIRAN 25 cpr 800 mg [G] ■ NEVIRAN 35 cpr 800 mg [G] ■ NEVIRAN os sosp 100 ml 8% [G] ■ REXAN 25 cpr 400 mg [G] ■ REXAN 25 cpr 800 mg [G] ■ REXAN os sosp 100 ml 8% [G] ■ RIDUVIR 25 cpr 400 mg [G] ■ SANAVIR 3 flaconi EV 250 mg [G] ■ VORACLOR 35 cpr 800 mg [G] ■ ZOVIRAX 25 cpr 200 mg [G] ■ ZOVIRAX 25 cpr 400 mg [G] ■ ZOVIRAX 35 cpr 800 mg [G] ■ ZOVIRAX FORTE os sosp 100 ml 8% [G]

#### BRIVUDIN

■ BRIVIRAC 7 cpr 125 mg ■ ZECOVIR 7 cpr 125 mg

#### FAMCICLOVIR

■ FAMVIR 21 cpr riv 250 mg ■ FAMVIR 21 cpr riv 500 mg ■ ZIRAVIR 21 cpr riv 250 mg ■ ZIRAVIR 21 cpr riv 500 mg

#### VALACICLOVIR

■ TALAVIR 21 cpr riv 1 g PHT ■ TALAVIR 42 cpr riv 500 mg PHT ■ ZELITREX 21 cpr riv 1 g PHT ■ ZELITREX 42 cpr riv 500 mg PHT

#### Bibliografia

1. Amir J, et al. Treatment of HSV gengivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double trial blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; 314: 1800-3.
2. Beutner KR, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
3. Cohen JL, et al. Recent advances in varicella zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
4. Degreef H. Famciclovir, a new oral anti-herpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 241-6.
5. Leone PA, et al. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002; 3: 958-62.
6. Mertz GJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343-9.
7. Tyring SK, et al. Randomised, controlled clinical trial on valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
8. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28: S4-S13.
9. Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59: 49-56.
10. Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59: 57-60.
11. Withley RJ, et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-9.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**NOTA 85**

**Farmaci per Alzheimer (inibitori dell'acetil-colinesterasi):**

- donepezil
- galantamina
- rivastigmina

**La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.**

- Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.
- Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.
- La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:
  - a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
  - a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico;
  - ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

**Background**

La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di vita. Stime di prevalenza indicano che, rispetto al 2001, nei paesi dell'Europa occidentale ci si dovrà aspettare un incremento del 43% del numero di persone affette da demenza entro il 2020, e del 100% entro il 2040. Considerando la malattia di Alzheimer (DA) la più frequente tra le cause di demenza (43%-64%), il numero stimato di pazienti nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne del 2001 è di 492.000 (range 357.000-627.000), con una prevalenza del 3,5% (IC 95% 2,5-4,5), mentre la sua incidenza è di 23,8 per 1000 anni/persona (IC 95% 17,3-31,7). Gli inibitori reversibili delle acetilcolinesterasi (IACH) sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente le molecole presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-

moderato. La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Tali premesse sembrano però non essere confermate dai risultati di recenti revisioni sistematiche e di uno studio controllato di ampie dimensioni. Da questi studi risultano di dubbia rilevanza clinica i benefici statisticamente significativi emersi utilizzando sia strumenti di valutazione globale sia scale cognitive.

**Evidenze disponibili**

Donepezil, rivastigmina e galantamina sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), inclusi in varie revisioni sistematiche. Non vi sono RCT che confrontino le diverse molecole di IACH tra loro.

Recenti revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo. Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statistica-

mente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,8 punti a favore del donepezil (10 mg/die per 52 settimane), mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,0 e 3,1 punti (rispettivamente con 5 e 10 mg/die per 24 settimane). Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) migliora di circa 0,5 punti. Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea (Absolute Risk Increase rispetto al placebo, ARI = 12%) e nausea (ARI = 5%). L'interruzione della terapia a causa di effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo (ARI = 6%), mentre la frequenza di eventi avversi gravi non differisce significativamente.

Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato su pazienti affetti da AD in trattamento con IACH (3 anni), ed è uno dei pochi RCT pubblicati ad avere considerato come out-

come primario il rischio di istituzionalizzazione che d'altra parte non necessariamente rappresenta un buon outcome nella DA e nelle demenze in genere. Dei 565 pazienti affetti da DA di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 pazienti sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72- 1,30  $p = 0,80$ ). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24  $p = 0,70$ ). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activities of Daily Living (BADLS). Successivamente, entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA. In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli ICh, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. La pubblicazione dello studio ha innescato un dibattito sulla utilità clinica del donepezil (e quindi anche degli altri ICh, vista l'assenza di provate differenze in termini di efficacia tra molecole diverse) nella terapia della DA. Numerose sono state le critiche su aspetti metodologici relativi al disegno e alla conduzione di questa in-

indagine. In particolare è stato sottolineato che la ridotta numerosità di reclutamento rispetto a quanto programmato (565 pazienti invece di 3000), pur permettendo di raggiungere la potenza necessaria per dimostrare o confutare le ipotesi legate agli outcome primari, ha portato a stime con intervalli di confidenza relativamente ampi (compatibili con circa 30% di riduzione e 30% di aumento del rischio associato alla terapia con donepezil). Secondo alcuni autori inoltre, i ripetuti periodi di washout al termine delle varie fasi dello studio potrebbero avere provocato una perdita dei benefici ottenuti mediante terapia con donepezil. Una revisione sistematica Cochrane aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo, il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia, e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

Per quanto riguarda la galantamina una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

### Le metanalisi sugli ICh

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari ICh in commercio e il placebo. Sostanzialmente le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con ICh produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad

es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli ICh rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un *Number Needed to Treat* (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti con ICh. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del *Number Needed to Harm* (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con ICh (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza degli ICh considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire. La revisione di Katuszkiewicz et al. include una valutazione accurata della qualità metodologica dei singoli RCT dalla quale emergono problemi sostanziali riguardanti il disegno degli studi e l'analisi dei dati. Scelte metodologiche inappropriate potrebbero aver introdotto dei bias che hanno particolarmente enfatizzato i benefici associati all'uso degli ICh. La presenza di carenze metodologiche e di modesti vantaggi clinici fa concludere gli autori che "le basi scientifiche per raccomandare gli ICh nel trattamento della DA sono discutibili".

### Implicazioni cliniche dei recenti risultati

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa di responder alla terapia con ICh, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile

strategia prescrittiva – adottata dall’Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento del punteggio MMSE rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia con ICh. I risultati dello studio osservazionale CRONOS mostrano, infatti, che la presenza di una risposta al trattamento dopo 3 mesi aumenta significativamente la probabilità di mantenere un miglioramento cognitivo anche 9 mesi dopo l’inizio della terapia (OR = 20,6; IC 95% 17,2-24,6). Poiché tuttavia si è visto che i miglioramenti cognitivi associati al trattamento con ICh sono di modesta entità, dovendosi basare sulla risposta individuale di singoli pazienti è opportuno chiedersi se il MMSE, unitamente a una valutazione clinica informale e soggettiva, sia un criterio appropriato per decidere la prosecuzione del trattamento con ICh, considerando che:

- nessuno dei trial sugli ICh nella DA ha utilizzato il punteggio MMSE come outcome cognitivo primario, che nella maggioranza degli studi è rappresentato dalla scala ADASCog; il MMSE infatti non è ritenuto, dalla maggior parte degli autori, uno strumento adeguato a misurare l’efficacia degli ICh;
- analizzando gli studi in cui il MMSE è stato utilizzato come test cognitivo nella DA risulta che il deterioramento atteso annualmente in pazienti non trattati è di circa 3,3 punti (IC 95% 2,9-3,7), e che le differenze osservate tra effetto dei farmaci e placebo (0,68-1,36 punti) sono minori dell’errore medio di stima del MMSE (2,8 punti);
- i risultati di recenti RCT mostrano, confermando precedenti osservazioni, che il miglioramento osservato al MMSE durante i primi 3-6 mesi di terapia con donepezil non è predittivo della risposta a lungo termine.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l’aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli ICh nella DA è tuttavia un altro, e riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una varia-

zione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l’approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli ICh all’attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

- rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la terapia con ICh produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;
- questi benefici non hanno ricadute su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;
- la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli ICh in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l’analisi dei dati.

### Particolari avvertenze

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari:

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l’aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato mediante MMSE e l’esame clinico; l’andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell’andamento a più lungo termine; nell’ambito del progetto Cronos il 55% dei pazienti rispondenti a 3 mesi (intesi come coloro che hanno avuto

una variazione del MMSE di almeno 2 punti) mantengono poi la risposta a 9 mesi, mentre solo il 6% dei pazienti non rispondenti a 3 mesi presenta successivamente una risposta a 9 mesi;

- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell’unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire:

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di medicina generale in modo da assicurare la continuità dell’assistenza sanitaria al paziente.

### Criteria NINCDS-ADRDA per la diagnosi di probabile demenza di Alzheimer

- a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
- demenza stabilita dall’esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
  - deficit in due o più funzioni cognitive;
  - progressivo deterioramento della memoria e di almeno un’altra funzione cognitiva;
  - nessun disturbo della coscienza;
  - comparsa tra i 40 e i 90 anni;
  - assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.
- b) Criteri a supporto della diagnosi:
- progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
  - riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
  - storia familiare di disturbi simili;
  - eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

**DONEPEZIL**

■ ARICEPT 28 cpr riv 10 mg PT / PHT ■ ARICEPT 28 cpr riv 5 mg PT / PHT ■ MEMAC 28 cpr riv 10 mg PT / PHT ■ MEMAC 28 cpr riv 5 mg PT / PHT

**GALANTAMINA**

■ REMINYL 56 cpr riv 12 mg PT / PHT ■ REMINYL 56 cpr riv 4 mg PT / PHT ■ REMINYL 56 cpr riv 8 mg PT / PHT

**RIVASTIGMINA**

■ EXELON 56 cps 1,5 mg PT / PHT ■ EXELON 56 cps 3 mg PT / PHT ■ EXELON 56 cps 4,5 mg PT / PHT ■ EXELON 56 cps 6 mg PT / PHT ■ PROMETAX 56 cps 1,5 mg PT / PHT ■ PROMETAX 56 cps 3 mg PT / PHT ■ PROMETAX 56 cps 4,5 mg PT / PHT ■ PROMETAX 56 cps 6 mg PT / PHT

**Bibliografia**

1. Alzheimer e inibitori delle colinesterasi: c'è qualcosa di nuovo? Bollettino di Informazione sui Farmaci 2006; 1: 19-25.
2. Birks JS, et al. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003.
3. Courtney C, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363: 2105-15.
4. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
5. Ferri CP, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2006; 366: 2112-7.
6. Holmes C, et al. AD2000: design and conclusions. Lancet 2004; 364:1213.
7. Kaduskiewicz H, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321-7.
8. Lancot KL, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. CMAJ 2003; 169: 557-64.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER\_full\_guidance.pdf (ultimo accesso verificato il 11/22/2006).
10. Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 336: 1216-22.
11. Whitehead A, et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 624-33.

**Data aggiornamento:**  
*novembre 2006*  
**Prossimo aggiornamento previsto:**  
*novembre 2007*

**NOTA 87**

**Antispastici urinari:**  
 • ossibutinina

**La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:**

- pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (ad es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla).

**Background**

In condizioni normali, la minzione ha inizio per contrazione del muscolo detrusore della vescica, mediata dall'innervazione colinergica, cui segue un rilasciamento dello sfintere urinario. In caso di instabilità del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.

L'ossibutinina è un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina

un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attività antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia.

**Evidenze disponibili**

Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattività detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la capacità della

vescica. Thuroff et al. hanno raccolto 15 studi clinici controllati e randomizzati su un totale di 476 pazienti trattati con ossibutinina. La riduzione media dell'incontinenza urinaria osservata in tali soggetti è stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore è stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti è stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) è stata osservata solo dell'8%. L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravesicale.

87

## OXIBUTININA

■ OSSIBUTININA MERCK GENERICS 30 cpr 5 mg [G] ■ OXIBUTININA EG 30 cpr 5 mg [G]

## Bibliografia

1. Amarenco G, et al. Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionnelle avec ou sans fuites: étude prospective après traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998; 27: 5.
2. Palmer LS, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997; 157: 638.
3. Thuroff JW, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 Suppl 1: S48.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

88

## NOTA 88

## Cortisonici per uso topico

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- pazienti affetti da patologie cutanee gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica).

## Background

Alcune malattie infiammatorie croniche che colpiscono primariamente la cute, soprattutto quando le lesioni abbiano estensione limitata, possono essere efficacemente controllate, attraverso il ricorso a steroidi per applicazione topica. L'applicazione topica del farmaco offre il vantaggio di limitare, in buona parte, gli effetti al sito di applicazione. Le condizioni cliniche che possono trarre beneficio da un trattamento con steroidi topici comprendono: gli eczemi da contatto, la dermatite atopica, la psoriasi (per lesioni di estensione limitata, in genere inferiore al 10% della superficie corporea), il pemfigoide bolloso, il *lichen planus*, il lupus eritematoso discoide cronico e in misura più limitata la vitiligine. In base alla loro potenza, valutata in genere attraverso test di vasocostrizione, gli steroidi topici possono essere classificati come deboli o di classe I (ad es. idrocortisone, prednisone, clobetasone butirrato), moderatamente potenti o di classe II (ad es. triamcinolone acetone, betametasone benzoato e valerato), potenti o di classe III (ad es. diflucortolone valerato, betametasone dipropionato, flucocinamide) e molto potenti o di classe IV (ad es. clobetasolo propionato). Un differente modo di classificare gli steroidi topici prevede classi da 1 a 7 ove la classe 1 comprende steroidi molto potenti e la classe 7 steroidi deboli. L'efficacia degli steroidi topici si può potenziare aumentandone l'assorbimento attraverso medicazioni occlusive. Fondamenta-

le è poi considerare la diversa capacità di assorbimento delle varie zone corporee: se si assume pari a 1 l'assorbimento sull'avambraccio, sullo scroto questo è 40 volte maggiore, 6 volte maggiore sulla fronte e 4 volte maggiore nella regione delle ascelle.

## Evidenze disponibili

Gli steroidi per uso topico sono efficaci nel controllo dei sintomi associati alla dermatite allergica da contatto. Bisogna, tuttavia, notare come gli steroidi topici possano essere, a loro volta, responsabili di sensibilizzazione da contatto. Sebbene largamente impiegati, gli steroidi topici non sembrano efficaci nel trattamento della dermatite irritativa da contatto. Nella dermatite cronica delle mani, condizione in genere multifattoriale, gli steroidi topici hanno documentata efficacia ma non vi sono prove che indichino i vantaggi di brevi cicli con steroidi potenti rispetto ad applicazione prolungata di steroidi di bassa potenza. In uno studio randomizzato un trattamento intermittente (3 applicazioni settimanali) con uno steroide potente come il mometasone, dopo soppressione dei sintomi con trattamento continuativo per 9 settimane, offriva un controllo dei sintomi a 36 settimane nell'83% dei pazienti rispetto al 26% dei pazienti non trattati. Una revisione sistematica conferma l'efficacia degli steroidi topici nel controllo dei sintomi della dermatite atopica. Gli oltre 40 studi analiz-

zati avevano durata molto limitata (1-6 settimane) e valutavano differenti molecole con grande variabilità nella stima degli effetti (13-90% di risposta). Un solo studio controllato e randomizzato considera l'effetto degli steroidi topici nel prevenire le recidive della dermatite atopica una volta ottenuta la remissione clinica. Lo studio mostra come l'applicazione di fluticasone propionato per due giorni consecutivi della settimana per 16 settimane dopo un trattamento continuativo per 4 settimane, permetta un miglior controllo dei sintomi rispetto al placebo.

Come indicato da una revisione sistematica, solo dati a breve termine (periodi di trattamento non superiori in genere alle 6-8 settimane) sono disponibili circa gli effetti degli steroidi topici di media e alta potenza nella psoriasi. Le medicazioni occlusive accrescono l'attività clinica in questa condizione.

Uno studio controllato e randomizzato indica come il clobetasolo propionato topico sia più efficace degli steroidi sistemici nel controllo del pemfigoide bolloso con lesioni estese e si associ a minore mortalità ed eventi avversi.

Come indicato da una metanalisi, la fotoprotezione e l'impiego di steroidi topici risultano misure efficaci nel ridurre l'entità delle manifestazioni cliniche del lupus eritematoso discoide cronico.

Gli steroidi topici sono frequentemente impiegati nel controllo dei sintomi del *lichen planus* sia cutaneo sia mucoso. Le prove disponibili, raccolte in due

revisioni sistematiche, sono tuttavia limitate per quanto riguarda le localizzazioni cutanee, mentre sono più convincenti per quanto riguarda gli effetti sulle lesioni mucose.

Una revisione sistematica indica come gli steroidi topici potenti per periodi prolungati (4-6 mesi) possano indurre un variabile grado di ripigmentazione nella vitiligine di recente insorgenza e di estensione limitata. Tali trattamenti protratti si associano a frequen-

ti effetti avversi locali. Per ridurre gli effetti avversi sono state proposte modalità di trattamento che prevedono una settimana di sospensione ogni tre settimane di trattamento.

### Particolari avvertenze

Gli steroidi potenti non dovrebbero essere applicati in zone cutanee ad elevato assorbimento (ad es. aree di piega e scro-

to). Tali steroidi potenti non sono inoltre consigliabili in età infantile.

Gli steroidi non vanno applicati su cute ove siano in atto processi infettivi né su lesioni ulcerative.

Per applicazioni protratte si possono osservare effetti collaterali locali come teleangectasie, porpora, ipertricosi, atrofia, strie distense. Per applicazioni protratte su aree estese e in zone ad elevato assorbimento si possono osservare gli effetti avversi sistemici degli steroidi.

#### ALCINONIDE

- HALCIDERM crema derm 30 g 0,1 %

#### ALCLOMETASONE

- LEGEDERM crema derm 20 g 0,1% ■ LEGEDERM loz derm 20 g 0,1% ■ LEGEDERM unguento derm 20 g 0,1%

#### BECLOMETASONE

- MENADERM SIMPLEX crema derm 30 g 0,025% ■ MENADERM SIMPLEX loz derm 30 g 0,025%

#### BETAMETASONE

- BETTAMOUSSE schiuma derm 100 g ■ ECOVAL 70 crema derm 30 g 0,1% ■ ECOVAL 70 loz derm 30 g 0,1% ■ ECOVAL 70 unguento derm 30 g 0,1%

#### BUDESONIDE

- BIDIEN crema derm 30 g 0,025% ■ BIDIEN loz derm 30 g 0,025% ■ BIDIEN unguento derm 30 g 0,025 % ■ PREFERID crema derm 30 g 0,025%

#### CLOBETASOLO

- CLOBESOL crema derm 30 g 0,5 mg/g ■ CLOBESOL unguento derm 30 g 0,5 mg/g ■ OLUX schiuma cutanea 100 g 0,05%

#### CLOBETASONE

- EUMOVATE crema derm 30 g 0,05%

#### DESAMETASONE 21-FOSFATO DISODICO

- SOLDESAM unguento derm 30 g 0,2%

#### DESAMETASONE VALERATO

- DERMADEX crema derm 30 g 0,1%

#### DESOSSIMETASONE

- FLUBASON 15 bust emuls derm 2 g

#### DIFLUCORTOLONE

- CORTICAL crema derm 30 g 0,2% ■ CORTICAL pom derm 20 g 0,3% ■ DERVIN crema derm 30 g 0,3% ■ NERISONA soluz derm 30 ml 0,1% ■ NERISONA FORTE crema idrof 20 g 0,3% ■ NERISONA FORTE unguento derm 20 g 0,3% ■ TEMETEX crema idrof 20 g 0,3%

#### FLUOCINOLONE ACETONIDE

- FLUOVITEF pom derm 30 g 0,025% [G] ■ ULTRADERM pom derm 60 g 0,025%

#### FLUOCINONIDE

- TOPSYN loz derm 30 ml 0,05%

#### FLUOCORTIN ESTERE BUTILICO

- VASPIT crema derm 30 g 0,75%

#### FLUOCORTOLONE PIVALATO/FLUOCORTOLONE

- CAPROATO ULTRALAN crema derm 30 g 0,25% + 0,25%

#### FLUOCORTOLONE/FLUOCORTOLONE CAPROATO

- ULTRALAN crema derm 30 g 0,25 % + 0,25 %

#### FLUTICASONE

- FLIXODERM crema derm 30 g 0,05% ■ FLIXODERM unguento derm 30 g 0,005%

#### IDROCORTISONE BUTIRRATO

- LOCOIDON crema derm 30 g 0,1% ■ LOCOIDON crema idrof 30 g 0,1 % ■ LOCOIDON soluz cutanea 30 ml 0,1% ■ LOCOIDON unguento derm 30 g 0,1 g/100 g

(CONTINUA)

**METILPREDNISOLONE**

- ADVANTAN crema derm 20 g 0,1% ■ ADVANTAN crema idrof 20 g 0,1% ■ ADVANTAN emuls derm 20 g 0,1% ■ ADVANTAN soluz derm 20 ml 0,1%
- ADVANTAN ungu derm 20 g 0,1% ■ AVANCORT crema derm 20 g 0,1% ■ AVANCORT pom derm 20 g 0,1% ■ AVANCORT ungu derm 20 g 0,1%

**PREDNICARBATO**

- DERMATOP crema derm 30 g 0,25% ■ DERMATOP pom derm 30 g 0,25% ■ DERMATOP ungu derm 30 g 0,25%

**TRIAMCINOLONE**

- LEDERCORT A/10 crema derm 20 g 0,1% ■ LEDERCORT A/10 pom derm 20 g 0,1%

**Bibliografia**

1. Chan ES, et al. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001199.
2. Cribier B, et al. Treatment of lichen planus. An evidence based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521-30.
3. Hoare C, et al. Systematic review of treatments of atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
4. Jessop S, et al. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002954.
5. Joly P, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-7.
6. Levin C et al. Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis? *Skin Res Technol* 2001; 7: 214-8.
7. Mason J, et al. Topical preparations for the treatment of psoriasis. A systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
8. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17: 137-4.
9. Njoo MD, et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1532-40.
10. Van Coevorden AM, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema - the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-51.
11. Van der Meer JB, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-21.
12. Veien NK, et al. Long term intermittent treatment of chronic hand dermatitis with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 882-6.

**Data aggiornamento:**

*novembre 2006*

**Prossimo aggiornamento previsto:**

*novembre 2007*

**NOTA 89****Antistaminici****La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:**

- pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni).

**Background**

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il trattamento e le assenze lavorative e scolastiche. Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderato.

La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale e spesso le due patologie sono associate. Un non adeguato trattamento delle vie aeree superiori comporta un insuccesso terapeutico nel paziente asmatico. Per questi motivi la rinite allergica

deve essere considerata una patologia importante sia per le sue caratteristiche di cronicità sia per il fatto di essere un fattore aggravante l'asma. A tale proposito deve essere sottolineato lo stretto legame esistente tra la rinite allergica e la patologia asmatica: questo nesso è talmente cruciale che l'OMS ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma"). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica è caratterizzata da un processo infiammatorio strettamente dipendente dall'esposizione all'allergene causale, anche in assenza di sintomi. Si evince inoltre che un trattamento ottimale della rinite allergica può prevenire l'insorgenza di asma o migliorare l'asma coesistente. Il documento ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli te-

rapeutici della rinite allergica. La nuova classificazione è basata sulla durata dei sintomi e prevede due forme: intermittente e persistente. La seconda è caratterizzata dalla presenza di sintomi rinitici per più di quattro giorni alla settimana e per più di quattro settimane consecutive. A seconda dell'impatto sulle attività del soggetto, del senso di fastidio e delle ripercussioni sul sonno, la rinocongiuntivite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi. Il trattamento pertanto deve essere differenziato a seconda della forma e della gravità. Tale trattamento deve essere indirizzato verso obiettivi prioritari: l'antagonismo degli effetti indotti dai mediatori sugli organi bersaglio e la riduzione dell'accumulo delle cellule infiammatorie attivate. In questa ottica, l'istamina costituisce il più importante mediatore patogenetico.

## Evidenze disponibili

Gli antistaminici sono farmaci che esplicano il loro ruolo con differenti meccanismi tra i quali il principale è il blocco del recettore H1 per l'istamina. I farmaci di seconda generazione possiedono proprietà farmacologiche aggiunte che differiscono tra le diverse molecole. Gli antistaminici sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti. Possono avere anche un effetto antinfiammatorio.

Gli antistaminici di seconda generazione si sono dimostrati più efficaci e accompagnati da minori effetti collaterali di sedazione rispetto a quelli di prima generazione, nonché da migliore compliance (monosomministrazione).

Nell'orticaria acuta e cronica sono efficaci sintomatici. Sono in grado di ridurre il numero, la dimensione e la durata delle lesioni cutanee negli episodi di orticaria.

Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella intermittente al biso-

gno (36). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli antistaminici non è ottimale. Nella dermatite atopica gli antistaminici non hanno effetto sul decorso della malattia.

## Particolari avvertenze

Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune sia in monoterapia sia associati a decongestionanti.

### ACRIVASTINA

■ SEMPREX 42 cps 8 mg

### CETIRIZINA

■ FORMISTIN 20 cpr riv 10 mg ■ FORMISTIN gtt os 20 ml 10 mg/ml ■ VIRLIX 20 cpr riv 10 mg ■ VIRLIX gtt os 20 ml 10 mg/ml ■ ZIRTEC 20 cpr riv 10 mg ■ ZIRTEC gtt os 20 ml 10 mg/ml

### DESLORATADINA

■ AERIUS 20 cpr riv 5 mg ■ AZOMYR 20 cpr riv 5 mg

### EBASTINA

■ CLEVER 30 cpr riv 10 mg ■ KESTINE 30 cpr riv 10 mg ■ KESTINE 30 dosi liof 10 mg

### FEXOFENADINA

■ TELFAST 20 cpr riv 120 mg ■ TELFAST 20 cpr riv 180 mg

### KETOTIFENE

■ ALLEAL 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ ALLEAL scir 200 ml 0,2 mg/ml [G] ■ ALLERKET 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ CHETOFEN 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ CHETOFEN scir 200 ml 1 mg/5ml [G] ■ CHETOTIFENE 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOTIFENE EG 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ KETOTIFENE EG scir 200 ml 1 mg/5 ml [G] ■ ZADITEN 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G] ■ ZADITEN scir 200 ml 0,2 mg/ml [G] ■ SOSEFEN 40 cpr solub 1 mg ■ SOSEFEN gtt os 20 ml 2 mg/ml ■ STAMIFEN 40 cpr solub 1 mg ■ STAMIFEN gtt os 20 ml 2 mg/ml

### LEVOCETIRIZINA

■ XYZAL 20 cpr riv 5 mg ■ XYZAL 21 cpr riv 5 mg

### LORATADINA

■ ALORIN 20 cpr 10 mg ■ ALORIN scir 100 ml 0,1% ■ CLARITYN 20 cpr 10 mg ■ CLARITYN 20 cpr eff div 10 mg ■ CLARITYN scir 100 ml 1 mg/ml ■ FRISTAMIN 20 cpr 10 mg ■ FRISTAMIN 20 cpr eff 10 mg

### MIZOLASTINA

■ MIZOLLEN 20 cpr 10 mg ■ MIZOLLEN 20 cpr 10 mg AL/O

### OXATOMIDE

■ TINSET 30 cpr 30 mg ■ TINSET os sosp 30 ml 2,5%

### PROMETAZINA

■ FARGANESSE 20 conf 25 mg ■ FARGANESSE 5 fiale IM 2 ml

### TERFENADINA

■ ALLERZIL 60 30 cpr 60 mg

## Bibliografia

1. Abdelaziz M, et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in epithelial permeability and cytochrome release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 410-20.
2. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 7-12.
3. Black AK, et al. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 249-86.
4. Bousquet J, et al. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihou J, eds. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY: Hogrefe et Huber 1992; pp. 57-95.
5. Bousquet J, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
6. Bousquet J, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 192-7.
7. Bousquet J, et al. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
8. Braunstahl GJ, et al. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-43.
9. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1075-9.

10. Campbell A, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996; 1: 15-9.
11. Campbell AM, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993; 48: 125-9.
12. Ciprandi G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
13. Ciprandi G, et al. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999; 3: 49-53.
14. Crampette L, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. *Allergy* 1996; 51: 346-9.
15. De Sutter AIM, et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
16. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: s520-9.
17. Faraj BA, et al. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992; 47: 630-4.
18. Finn AF, et al. A double-blind placebo controlled trial of fexofenadine HCL in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1071-8.
19. Foreman J, et al. The antiallergic activity of H histamine receptor antagonists in relation to their action on cell calcium. In: Church M, Rihoux J, eds. *Therapeutic index of antihistamines*. Lewiston NY: Hogrefe et Huber, 1992; pp. 32-46.
20. Genovese A, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI-cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 559-67.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention – updated April, 2002. NIH Publication No.02 – 3659, 2002.
22. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-72.
23. Hannuksela M, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70: 127-33.
24. Howarth PH. ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998; 316: 758-61.
25. Klein PA, et al. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
26. Leurs R, et al. H1 antihistamines: inverse agonists, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
27. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S1.
28. Nasch DB, et al. Optimising quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2000; 6: 3-15.
29. Paolieri F, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 601-7.
30. Raptopoulou-Gigi M, et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 192-7.
31. Ricca V, et al. Minimal persistent inflammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 54-7.
32. Simon FE, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 526-30.
33. Simon FE, Simon KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 329-52.
34. Simon FE, et al. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330: 1633-70.
35. Simons FE, et al. Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 141-78.
36. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S42-52.
37. Slater JW, et al. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999; 57: 31-47.
38. Temple DM, et al. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen-and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988; 35: 549-54.
39. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
40. Triggiani M, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001; 166: 4083-91.
41. Verlato G, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1232-8.

Data aggiornamento:

novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto:

novembre 2007

**PIANO TERAPEUTICO AIFA  
PER PRESCRIZIONE DI CLOPIDOGREL**

Centro prescrittore \_\_\_\_\_

Nome cognome del clinico prescrittore \_\_\_\_\_

Recapito telefonico \_\_\_\_\_

Paziente (nome,cognome) \_\_\_\_\_ età \_\_\_\_\_

sesso M  F  \_\_\_\_\_ tessera sanitaria n° \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_

**LA PRESCRIZIONE DI CLOPIDOGREL È A CARICO DEL SSN SOLO SE RISPONDENTE  
A UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:**

- Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardio senza onda Q) in associazione con ASA (trattamento di 6 mesi rinnovabile per 1-2 volte)<sup>1</sup>.**
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent<sup>2,3</sup>:**
  - non medicato (trattamento di 1 mese in associazione con ASA)
  - medicato (trattamento di 6 mesi in associazione con ASA).
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto in associazione con ASA<sup>4,5</sup>.**
- Terapia antiaggregante a lungo termine per la prevenzione secondaria dell'infarto e dell'ictus, in pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina<sup>6,7</sup>.**

**DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO**

Dose/die: \_\_\_\_\_ Durata prevista del trattamento: \_\_\_\_\_

Indicare se:

 Prima prescrizione Prosecuzione della cura (motivo: \_\_\_\_\_)

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

**Bibliografia**

1. Yusuf S, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
2. Mehta SR, et al.; Clopidogrel in unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
3. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 113: 156-75.
4. Chen ZM, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
5. Sabatine MS, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
6. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
7. Ringleb PA, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32.

**Tabella I – Farmaci in nota con PT e/o PHT o dispensazione da parte del centro**

Nota e principio attivo	Strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano <sup>a</sup>	Strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie <sup>b</sup>	Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano <sup>c</sup>	Specialisti secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano <sup>d</sup>	Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano	Diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano	Piano Terapeutico standard (Template AIFA)	Strutture specialistiche (definire template del PT-AIFA)
<b>Nota 8</b> Levocarnitina (PHT)	✓							
<b>Nota 15</b> Albumina umana	✓	✓						
<b>Nota 36</b> Testosterone metiltestosterone (PHT)	✓							
<b>Nota 39</b> Somatropina (PHT)			✓					
<b>Nota 40</b> Lanreotide, octreotide (PHT)	✓							
<b>Nota 51</b> Buserelina, goserelina, leuprolina, triptorelina (PHT)	✓							
<b>Nota 65</b> Interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato (distribuzione diretta da parte dei Centri)	✓		✓					
<b>Nota 74</b> Follitropina alfa, follitropina beta, lutropina alfa, menotropina, urofollina (PHT)	✓							
<b>Nota 78</b> Apraclonidina, bimatoprost, brimonidina, brinzolamide, dorzolamide, latanoprost, travoprost, bimatoprost + timololo, brimonidina + timololo, dorzolamide + timololo, latanoprost + timololo, travoprost + timololo							✓	
<b>Nota 79</b> teriparatide, ormone paratiroideo			✓					

Tabella I (segue) – Farmaci in nota con PT e/o PHT o dispensazione da parte del centro

Nota e principio attivo	Strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano <sup>a</sup>	Strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie <sup>b</sup>	Centri specializzati, Università o delle Aziende Sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano <sup>c</sup>	Specialisti secondo modalità adottate dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano <sup>d</sup>	Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano	Diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano	Piano Terapeutico standard (Template AIFA)	Strutture specialistiche (definire template del PT-AIFA)
<b>Nota 85</b> Donepezil, galantamina, rivastigmina (PHT)					✓			
<b>Nota 88</b> Cartisonici topici						✓		
<b>Ex Nota 9 bis</b> Clopidogrel (PHT)							✓	
<b>Ex Nota 12<sup>e</sup></b> Epoetina $\alpha$ e $\beta$ , Darbeopoetina $\alpha$ (PHT)								✓
<b>Ex Nota 30 e 30 bis<sup>e</sup></b> Figrastim, Lenograstim, Molgramostin, Pegfigrastim (PHT)								✓
<b>Ex Nota 32 e 32 bis<sup>e</sup></b> Interferoni e lamivudina (PHT)								✓

<sup>a</sup>Data la complessità delle patologie trattate, la diagnosi e il PT sono redatti da strutture specialistiche individuate secondo modalità definite dalle Regioni e dalle Province Autonome.

<sup>b</sup>Data la molteplicità di reparti nosocomiali coinvolti nella prescrizione, la diagnosi e il PT sono redatti da strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie Locali secondo modalità definite dalle Regioni e dalle Province Autonome.

<sup>c</sup>Data la criticità della gestione della condizione clinica, la diagnosi e il PT sono attuati da Centri Specializzati, Università o delle Aziende Sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome. Nel caso dei farmaci della nota 65 il PT vige all'interno del centro prescrittore, che dispensa anche il farmaco. Per questo motivo i farmaci della nota 65 non sono inseriti nel PHT.

<sup>d</sup>La diagnosi e il PT sono attuati da specialisti secondo modalità definite dalle Regioni e dalle Province Autonome.

<sup>e</sup>Queste note rimangono in vigore fino alla pubblicazione del Piano Terapeutico AIFA, adottato con atto separato.

**Indice dei principi attivi**

ACECLOFENAC	283	CEFONICID	275	FERROMALTOSO	288
ACEMETACINA	283	CEFOPERAZONE	275	FERROSO GLUCONATO	288
ACICLOVIR	296	CEFOTAXIMA	275	FEXOFENADINA	305
ACIDO ALENDRONICO	293	CEFOXITINA	275	FILGRASTIM	261
ACIDO ALENDRONICO/ VITAMINA D3	293	CEFTAZIDIMA	275	FLUOCINOLONE ACETONIDE	303
ACIDO CHENOURSODESOSSICOLICO	246	CEFTEZOLO	276	FLUOCINONIDE	303
ACIDO CLODRONICO	268	CEFTIZOXIMA	276	FLUOCORTIN ESTERE BUTILICO	303
ACIDO ETIDRONICO	268	CEFTRIAZONE	276	FLUOCORTOLONE PIVALATO/ FLUOCORTOLONE	303
ACIDO FOLICO	252	CEFUROXIMA	276	FLUOCORTOLONE/ FLUOCORTOLONE CAPROATO	303
ACIDO IBANDRONICO	293	CELECOXIB	283	FLURBIPROFENE	283
ACIDO MEFENAMICO	283	CETIRIZINA	305	FLUTICASONE	303
ACIDO RISEDRONICO	293	CIANOCOBALAMINA	252	FLUVASTATINA	257
ACIDO TAUOURSODESOSSICOLICO	246	CIMETIDINA	270	FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE	286
ACIDO TIAPROFENICO	283	CINNOXICAM	283	FOLLITROPINA BETA	286
ACIDO URSODESOSSICOLICO	246	CLOBETASOLO	303	GABAPENTIN	248
ACRIVASTINA	305	CLOBETASONE	303	GALANTAMINA	301
ALBUMINA UMANA	259	CLOPIDOGREL	251	GEMFIBROZIL	257
ALCINONIDE	303	DARBEPOETINA ALFA	254	GENTAMICINA	276
ALCLOMETASONE	303	DESAMETASONE 21-FOSFATO DISODICO	303	GLATIRAMER	280
ALPROSTADIL	287	DESAMETASONE VALERATO	303	GLATIRAMER	280
AMIKACINA	274	DESORATADINA	305	GOSERELINA	272
AMPICILLINA/SULBACTAM	274	DESOSSIMETASONE	303	GRANISETRON	278
AMTOLMETINA GUACILE	283	DEXIBUPROFENE	283	IBUPROFENE	283
APRACLONIDINA	289	DICLOFENAC	283	IDROCORTISONE BUTIRRATO	303
ATORVASTATINA	256	DICLOFENAC/MISOPROSTOLO	244, 283	IDROXOCOBALAMINA	252
AZTREONAM	277	DIFLUCORTOLONE	303	IMIPENEM/CILASTATINA	277
BECLOMETASONE	303	DIIDROCODEINA	262	INDOMETACINA	283
BETAMETASONE	303	DIIDROCODEINA/ACIDO BENZOICO	262	INTERFERONE ALFA	263
BEZAFIBRATO	256	DOLASETRON	278	INTERFERONE ALFA 2A	263
BIMATOPROST	289	DONEPEZIL	301	INTERFERONE ALFA 2B	263
BIMATOPROST/TIMOLOLO	290	DORZOLAMIDE	289	INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO	263
BRIMONIDINA	289	DORZOLAMIDE/TIMOLOLO	290	INTERFERONE ALFA-N3 (LEUCOCITARIO)	263
BRIMONIDINA/TIMOLOLO	290	DULOXETINA	248	INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO	263
BRINZOLAMIDE	289	EBASTINA	305	INTERFERONE ALFACON-1	263
BRIVUDIN	297	EPOETINA ALFA	254	INTERFERONE BETA 1A	280
BUDESONIDE	303	EPOETINA BETA	254	INTERFERONE BETA 1B	280
BUSERELINA	272	ERTAPENEM	277	KETOPROFENE	284
CALCIO FOLINATO	253	ESOMEPRAZOLO	244, 270	KETOTIFENE	305
CALCITONINA DI SALMONE	267	ETORICOXIB	283	LAMIVUDINA	263
CARBOMER	295	EZETIMIBE/SIMVASTATINA	256	LANREOTIDE	266
CEFAMANDOLO	274	FAMCICLOVIR	297	LANSOPRAZOLO	244, 270
CEFEPIME	274	FAMOTIDINA	270	LATANOPROST	289
CEFMETAZOLO	275	FENOFIBRATO	257	LATANOPROST/TIMOLOLO	290
CEFODIZIMA	275	FENTIAZAC	283	LATTITOLO	279
		FERRICO GLUCONATO	288	LATTULOSIO	279
		FERROGLICINASOLFATO	288		

LENOGRASTIM	261	OCTREOTIDE	266	RIFABUTINA	277
LEUPRORELINA	272	OMEGA 3 ETILASTERI	257	RIVASTIGMINA	301
LEVOCARNITINA	250	OMEGA POLIENOICI (ESTERI ETILICI DI ACIDI GRASSI POLINSATURI)	257	ROSUVASTATINA	257
LEVOCETIRIZINA	305	OMEPRAZOLO	244, 270	ROXATIDINA	270
LEVODROPROPIZINA	262	ONDANSETRON	278	SIMVASTATINA	257
LORATADINA	305	OXAPROZINA	284	SOMATROPINA	265
LORNOXICAM	284	OXATOMIDE	305	SULINDAC	284
LOVASTATINA	257	OXIBUTININA	302	TEICOPLANINA	277
LUTROPINA ALFA	286	PANCRELIPASI	250	TENOXICAM	284
MEDROSSIPROGESTERONE	261	PANTOPRAZOLO	244, 270	TERFENADINA	305
MEGESTROLO	261	PEGFILGASTRIM	261	TERIPARATIDE	293
MELOXICAM	284	PIPERACILLINA	276	TESTOSTERONE ENANTATO	263
MENOTROPINA	286	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	277	TESTOSTERONE PROPIONATO	263
MEROPENEM	277	PIROXICAM	284	TESTOSTERONE UNDECANOATO	263
METILPREDNISOLONE	304	PRAVASTATINA	257	TOBRAMICINA	277
MEZLOCILLINA	276	PREDNICARBATO	304	TRAMADOLO	247
MISOPROSTOLO	244	PREGABALIN	248	TRAVOPROST	290
MIZOLASTINA	305	PROGLUMETACINA	284	TRAVOPROST/TIMOLOLO	290
MONTELUKAST	294	PROMETAZINA	305	TRIAMCINOLONE	304
NABUMETONE	284	RABEPRAZOLO	244, 270	TRIPTORELINA	272
NAPROXENE	284	RALOXIFENE	293	TROPISETRON	278
NETILMICINA	276	RANELATO DI STRONZIO	293	UROFOLLITROPINA	286
NIMESULIDE	284	RANITIDINA	270	VALACICLOVIR	297
NIZATIDINA	270			ZAFIRLUKAST	294

**Indice delle specialità**

	nota n.	pag		nota	pag
ACCOLEIT 20 28 cpr riv 20 mg	nota 82	294	ACIDO URISODESOSSICOLICO DOROM 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ACEMIX 30 cps 60 mg	nota 66	283	ACIDO URISODESOSSICOLICO DOROM 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
ACICLIN 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO EG 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
ACICLIN 35 bust grat 800 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO EG 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLIN 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246
ACICLIN os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR ABC FARMACEUTICI 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO PLIVA PHARMA 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR ABC FARMACEUTICI os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO PLIVA PHARMA 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO RATIOPHARM GMBH 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO RATIOPHARM GMBH 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
ACICLOVIR ALTERNA FARMACEUTICI 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO TEVA PHARMA ITALIA 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR DOC GENERICI 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO TEVA PHARMA ITALIA 20 cps 450 mg rilascio modificato [G]	nota 2	246
ACICLOVIR DOC GENERICI 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACIDO URISODESOSSICOLICO WINTHROP PHARM.ITALIA 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR DOC GENERICI os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ACIDO URISODESOSSICOLICO WINTHROP PHARM.ITALIA 20 cps 450 mg [G]	nota 2	246
ACICLOVIR DOROM 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ACTONEL 28 cpr riv 5 mg	nota 79	293
ACICLOVIR DOROM 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACTONEL 4 cpr riv 35 mg	nota 79	293
ACICLOVIR DOROM os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ACY 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297
ACICLOVIR EG 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	296	ACYVIR 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	297
ACICLOVIR EG 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ACYVIR 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297
ACICLOVIR EG 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ACYVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
ACICLOVIR EG os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ACYVIR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297
ACICLOVIR FARMACEUTICI T.S. 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ADAMON 30 cpr 150 mg rilascio prolungato	nota 3	247
ACICLOVIR HEXAL 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ADAMON 30 cpr 200 mg rilascio prolungato	nota 3	247
ACICLOVIR HEXAL 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ADRONAT 14 cpr 10 mg	nota 79	293
ACICLOVIR HEXAL os sosp 100 ml 400 mg / 5 ml [G]	nota 84	296	ADRONAT 70 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293
ACICLOVIR IDI FARMACEUTICI 35 cpr div 800 mg [G]	nota 84	296	ADVANTAN crema derm 20 g 0,1%	nota 88	304
ACICLOVIR IDI FARMACEUTICI os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ADVANTAN crema idrof 20 g 0,1%	nota 88	304
ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ADVANTAN emuls derm 20 g 0,1%	nota 88	304
ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ADVANTAN soluz derm 20 ml 0,1%	nota 88	304
ACICLOVIR MERCK GENERICS ITALIA os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ADVANTAN ungu derm 20 g 0,1%	nota 88	304
ACICLOVIR PLIVA PHARMA 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	AERIUS 20 cpr riv 5 mg	nota 89	305
ACICLOVIR PLIVA PHARMA os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	AFLOXAN 20 cpr riv 300 mg	nota 66	284
ACICLOVIR RANBAXY ITALIA 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	AIRTAL 30 bust polv os 100 mg	nota 66	283
ACICLOVIR RANBAXY ITALIA 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	AIRTAL 40 cpr riv 100 mg	nota 66	283
ACICLOVIR RANBAXY ITALIA os sosp 100 ml 400 mg / 5 ml [G]	nota 84	296	ALBITAL 1 flacone EV 50 ml 25 g/ 100 ml + set PT	nota 15	259
ACICLOVIR RATIOPHARM GMBH 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ALBUMINA UMANA BAXTER 1 flacone EV 50 ml 25% PT	nota 15	259
ACICLOVIR RATIOPHARM ITALIA 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296	ALBUMINA INST. GRIFOLS 1 flacone EV 100 ml 20 % PT	nota 15	259
ACICLOVIR RECORDATI 5 fiale EV 250 mg [G]	nota 84	296	ALBUMINA INST. GRIFOLS 1 flacone EV 50 ml 20% PT	nota 15	259
ACICLOVIR SANDOZ 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296	ALBUMINA UMANA ZLB BEHRING 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT	nota 15	259
ACICLOVIR SANDOZ 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296			
ACICLOVIR SANDOZ os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297			
ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	296			
ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	296			
ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	296			
ACICLOVIR TEVA PHARMA ITALIA os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297			
ACIDO CLODRONICO SANDOZ 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268			
ACIDO URISODESOSSICOLICO ANGENERICO 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246			

ALBUMINA UMANA BAXTER 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT	nota 15	259	AMPICILLINA E SULBACTAM I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G]	nota 55	274
ALBUMINA UMANA IMMUNO BAXTER AG 1 flaconcino EV 50 ml 20% + set PT	nota 15	259	AMPICILLINA E SULBACTAM I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 500 mg + 250 mg + 1 fiala solv 1,6 ml [G]	nota 55	274
ALBUMINA UMANA IMMUNO BAXTER AG 1 flaconcino EV 50 ml 25% + set PT	nota 15	259	ANDRIOL 60 cps 40 mg PT / PHT	nota 36	263
ALBUREX 1 flaconcino EV 50 ml 25% PT	nota 15	259	ANTIFLOG 20 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
ALBUTEIN 1 flaconcino EV 50 ml 20% PT	nota 15	259	ANTRA 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 1	244
ALBUTEIN 1 flaconcino EV 50 ml 25% PT	nota 15	259	ANTRA 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 48	270
ALENDRONATO PLIVA PHARMA 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	ANTRA 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 1	244
ALENDRONATO RATIOPHARM GMBH 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	ANTRA 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 48	270
ALENDRONATO TEVA PHARMA 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	ANZEMET 1 fiala EV 100 mg 5 ml	nota 57	278
ALENDROS 14 cpr 10 mg	nota 79	293	ANZEMET 3 cpr riv 200 mg	nota 57	278
ALENDROS 70 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	APLACTIN 10 cpr 20 mg	nota 13	257
ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 1.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	APLACTIN 14 cpr 40 mg	nota 13	257
ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 3.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	ARANESP 1 penna SC 100 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
ALFAFERONE 1 fiala IM SC EV 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	ARANESP 1 penna SC 150 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
ALFATER 1 fiala IM SC 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	ARANESP 1 penna SC 20 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGIMESIL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	ARANESP 1 penna SC 300 mcg 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGIMESIL 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	ARANESP 1 penna SC 40 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGIX 20 cpr riv 60 mg	nota 66	283	ARANESP 1 penna SC 500 mcg 1 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGIX 20 cpr riv 90 mg	nota 66	283	ARANESP 1 penna SC 60 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGIX 5 cpr riv 120 mg	nota 66	283	ARANESP 1 penna SC 80 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGOLIDER 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	ARANESP 1 siringa SC EV 10 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
ALGONAPRIL 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284	ARANESP 1 siringa SC EV 100 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
ALKET 200 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	ARANESP 1 siringa SC EV 15 mcg 0,375 ml PT / PHT	nota 12	254
ALLEAL 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 150 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
ALLEAL scir 200 ml 0,2 mg/ml [G]	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
ALLERKET 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 30 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
ALLERZIL 60 30 cpr 60 mg	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 300 mcg 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254
ALOMEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml	nota 55	276	ARANESP 1 siringa SC EV 40 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
ALORIN 20 cpr 10 mg	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 50 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
ALORIN scir 100 ml 0,1%	nota 89	305	ARANESP 1 siringa SC EV 500 mcg 1 ml PT / PHT	nota 12	254
ALOVIR 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297	ARANESP 1 siringa SC EV 60 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
ALOVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	ARANESP 1 siringa SC EV 80 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
ALPHAGAN coll 5 ml 0,2% PT	nota 78	289	ARCOXIA 20 cpr riv 60 mg	nota 66	283
AMICASIL 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	ARCOXIA 20 cpr riv 90 mg	nota 66	283
AMICASIL 1 flaconcino 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	ARCOXIA 5 cpr riv 120 mg	nota 66	283
AMIKACINA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM EV 1 g [G]	nota 55	274	AREUMA 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
AMIKAN 1 fiala IM 1 g 4 ml [G]	nota 55	274	AREUMA 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
AMIKAN 1 fiala IM 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	ARFEN 30 cpr 500 mg	nota 66	283
AMODIVYR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	ARICEPT 28 cpr riv 10 mg PT / PHT	nota 85	301
AMODIVYR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ARICEPT 28 cpr riv 5 mg PT / PHT	nota 85	301
			ARTAXAN 30 bust grat 1 g	nota 66	284
			ARTAXAN 30 cpr riv 1 g	nota 66	284
			ARTRICOL 30 bust grat 600 mg	nota 66	283
			ARTRICOL 30 cpr 600 mg	nota 66	283
			ARTROMED 30 bust grat 600 mg	nota 66	283
			ARTROMED 30 cpr riv 600 mg	nota 66	283
			ARTROSILENE 20 cps 320 mg	nota 66	284
			ARTROTEC 30 cpr 75 mg + 200 mcg	nota 1	244

ARTROTEC 30 cpr 75 mg + 200 mcg	nota 66	283	BILIEPAR 20 cps 450 mg rilascio controllato [G]	nota 2	246
ARTROXICAM 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	BIOFERAL 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
ARTROTEC 30 cpr 50 mg + 200 mcg	nota 1	244	BIOGLUFER 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
ARTROTEC 30 cpr 50 mg + 200 mcg	nota 66	283	BIOMAG 800 30 cpr 800 mg [G]	nota 48	270
AULIN 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	BIOPERAZONE		
AULIN 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 5 ml [G]	nota 55	275
AUXOFER 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	BIOTICIC		
AVANCORT crema derm 20 g 0,1 %	nota 88	304	1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
AVANCORT pom derm 20 g 0,1%	nota 88	304	BIXON		
AVANCORT unguento derm 20 g 0,1%	nota 88	304	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
AVIRASE 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297	BLIZER 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
AVIRASE 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	BLUSTARK 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
AVIX 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	BONVIVA 1 cpr riv 150 mg	nota 79	293
AVONEX 4 siringhe IM 30 mcg/0,5 ml + 4 aghi PHT	nota 65	280	BRAMICIL		
AVYCLOR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G]	nota 55	277
AVYCLOR 800 25 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	BRAMICIL		
AVYPLUS 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G]	nota 55	277
AVYPLUS os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	BREXIN 20 bust grat 20 mg	nota 66	284
AXAGON 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244	BREXIN 30 cpr div 20 mg [G]	nota 66	284
AXAGON 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270	BREXIN 30 cpr eff 20 mg [G]	nota 66	284
AXAGON 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244	BRIVIRAC 7 cpr 125 mg	nota 84	297
AXAGON 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270	BRUFEN 30 bust grat 600 mg [G]	nota 66	283
AXIMAD			BRUFEN 30 cpr riv 400 mg [G]	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	BRUFEN 30 cpr riv 400 mg pvc/pvd [G]	nota 66	283
AXOBAT			BRUFEN 30 cpr riv 600 mg pvc/pvd [G]	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	BRUFEN 30 cpr riv 600 mg [G]	nota 66	283
AZACTAM			BRUMETIDINA 50 cpr 400 mg [G]	nota 48	270
1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml	nota 56	277	BRUXICAM 15 cps 20 mg	nota 66	284
AZOMYR 20 cpr riv 5 mg	nota 89	305	CALCITONINA 100 NOVARTIS		
AZOPT coll 5 ml 10 mg/ml PT	nota 78	289	5 fiale IM EV SC 100 UI + 5 siringhe [G]	nota 41	267
BATIXIM			CALCITONINA 50 NOVARTIS		
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275	5 fiale IM EV SC 50 UI + 5 siringhe [G]	nota 41	267
BAYPEN			CAPROATO ULTRALAN crema derm 30 g 0,25% + 0,25%	nota 88	303
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	276	CARNITENE os soluz 10 flaconcini 2 g PT / PHT	nota 8	250
BB K8			CAVERJECT		
1 fiala IM EV 250 mg 2 ml [G]	nota 55	274	1 fiala 10 mcg + siringa + 2 aghi	nota 75	287
BB K8			CEFAM		
1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	274
BETAFERON			CEFOBACTER		
15 fiale SC 0,25 mg + 15 siringhe PHT	nota 65	280	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
BETHACIL			CEFOCICLIN		
1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G]	nota 55	274	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml	nota 55	275
BETTAMOUSSE schiuma derm 100 g	nota 88	303	CEFODIE		
BEZALIP RETARD 30 cpr riv 400 mg	nota 13	256	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
BIAFERONE			CEFODIE BB		
1 fiala IM SC 3.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv [G]	nota 55	275
BIAFERONE			CEFOMIT		
1 fiala IM SC 6.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
BIDIEN crema derm 30 g 0,025%	nota 88	303	CEFONICID ABC FARMACEUTICI		
BIDIEN loz derm 30 g 0,025%	nota 88	303	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
BIDIEN unguento derm 30 g 0,025 %	nota 88	303	CEFONICID COPERNICO FARMACEUTICI		
BILENOR 30 cps 250 mg	nota 2	246	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
BILIEPAR 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246	CEFONICID DOC GENERICI		
BILIEPAR 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
			CEFONICID DOROM		
			1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275

CEFONICID EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID FARMACEUTICI T.S. 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv [G]	nota 55	275
CEFONICID MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID PANTAFARM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
CEFONICID PANTAFARM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFOTAXIME VECCHI & PIAM Sapa 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
CEFONICID RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFRAG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CEFONICID SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA ALLEN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA ALLEN 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
CEFONICID UNION HEALTH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA BIOPHARMA 1 fiala IM 1 g/3 ml + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOPLUS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA BIOPHARMA 1 fiala IM 500 mg/1,5 ml + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
CEFOPLUS 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA C.T. LAB.FARMACEUTICO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA ABC FARMACEUTICI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA DOC GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA DOC GENERICI 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA JET GENERICI 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA PANTAFARM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA LABORATORI ALTER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA SANDOZ 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA TAD PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM EV + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIME ACS DOBFAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTAZIDIMA TEVA PHARMA ITALIA 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solvente 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIME I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
CEFOTAXIME I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTRIAXONE ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CEFOTAXIME MAX FARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275	CEFTRIAXONE ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CEFOTAXIME MAX FARMA 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTRIAXONE ABC FARMACEUTICI 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CEFOTAXIME MAYNE PHARMA (ITALIA) 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	CEFTRIAXONE ACS DOBFAR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276

CEFTRIAXONE ACS DOBFAR 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CEFTRIAXONE VECCHI & PIAM Sapa 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE ALLEN 1 flaconcino IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CEFTRIAXONE WINTHROP PHARM.ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE ALMUS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CEFTRIAXONE WINTHROP PHARM.ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE ANGENERICO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CEFURIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE BIOPHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CELEBREX 20 cps 200 mg	nota 66	283
CEFTRIAXONE BIOPHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CENTIAX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE DOC 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CEPIM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml	nota 55	274
CEFTRIAXONE DOC 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CEPIMEX 1 fiala IM EV 0,5 g + 1 fiala solv 1,5 ml	nota 55	274
CEFTRIAXONE DOC GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CEPIMEX 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml	nota 55	274
CEFTRIAXONE DOC GENERICI 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CHEFIR 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE EG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CHEFIR 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE EG 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CHEMACIN 1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G]	nota 55	274
CEFTRIAXONE FARMA 1 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CHETOFEN 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305
CEFTRIAXONE HEXAL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CHETOFEN scir 200 ml 1 mg/5ml [G]	nota 89	305
CEFTRIAXONE HEXAL 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CHETOTIFENE 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305
CEFTRIAXONE I.B.N. SAVIO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CICLADOL 20 bust grat 20 mg	nota 66	284
CEFTRIAXONE JET GENERICI 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CICLADOL 30 cpr div 20 mg [G]	nota 66	284
CEFTRIAXONE LABORATORI ALTER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CICLADOL 30 cpr eff 20 mg [G]	nota 66	284
CEFTRIAXONE MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CILFERON A 1 fiala IM SC EV 1.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
CEFTRIAXONE MERCK GENERICS ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CILFERON A 1 fiala IM SC EV 3.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
CEFTRIAXONE PLIVA PHARMA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CILFERON A 1 fiala IM SC EV 6.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
CEFTRIAXONE PLIVA PHARMA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CILPIER 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CILPIER 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276
CEFTRIAXONE RATIOPHARM GMBH 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CIMETIDINA TEVA PHARMA ITALIA 50 cpr 400 mg [G]	nota 48	270
CEFTRIAXONE SANDOZ 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CITIVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
CEFTRIAXONE SANDOZ 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CLAFORAN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE SIGMATAU GENERICS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CLAFORAN 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE TAD PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CLAFORAN 1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	CLAFORAN 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala 2 ml [G]	nota 55	275
CEFTRIAXONE TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CLARITYN 20 cpr 10 mg	nota 89	305
CEFTRIAXONE TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	CLARITYN 20 cpr eff div 10 mg	nota 89	305
			CLARITYN scir 100 ml 1 mg/ml	nota 89	305
			CLASTEON 10 cps 400 mg [G]	nota 42	268
			CLASTEON 300 6 fiale EV 300 mg [G]	nota 42	268
			CLEVER 30 cpr riv 10 mg	nota 89	305
			CLIMACLOD 6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268

CLINORIL 30 cpr 200 mg	nota 66	284	DAYCEF		
CLOBESOL crema derm 30 g 0,5 mg/g	nota 88	303	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
CLOBESOL unguento derm 30 g 0,5 mg/g	nota 88	303	DAYTRIX		
CLODRON 10 cps 400 mg [G]	nota 42	268	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CLODRONATO			DEALGIC 20 cps 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268	DEALGIC 20 cps 75 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
CLODY			DECAPEPTYL		
6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268	1 fiala 11,25 mg + 1 fiala solv 2 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 51	272
CONTRAMAL 20 cps 50 mg	nota 3	247	DECAPEPTYL		
CONTRAMAL			1 fiala 3,75 mg + 1 fiala solv 2 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 51	272
5 fiale 100 mg 2 ml	nota 3	247	DEFLAMAT 100 20 cps 100 mg retard [G]	nota 66	283
CONTRAMAL			DEFLAMAT 75 20 cps 75 mg retard [G]	nota 66	283
5 fiale 50 mg 1 ml	nota 3	247	DEIXIM		
CONTRAMAL gtt os 10 ml 100 mg/ml	nota 3	247	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CONTRAMAL gtt os 30 ml 10%	nota 3	247	DEIXIM		
CONTRAMAL SR 100 20 cpr 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CONTRAMAL SR 150 10 cpr 150 mg rilascio prolungato	nota 3	247	DELFO 30 buste grat 100 mg [G]	nota 66	284
CONTRAMAL SR 200 10 cpr 200 mg rilascio prolungato	nota 3	247	DEPOPROVERA		
COPAXONE 28 flaconcini SC 20 mg + 1 fiala solv PHT	nota 65	280	1 fiala IM 1 g 6,7 ml	nota 28	261
COPAXONE 28 siringhe SC 20 mg/ml PHT	nota 65	280	DEPOPROVERA		
CORTICAL crema derm 30 g 0,2%	nota 88	303	1 fiala IM 150 mg 1 ml	nota 28	261
CORTICAL pom derm 20 g 0,3%	nota 88	303	DEPOPROVERA		
COSOPT coll 5 ml 2% + 0,5% PT	nota 78	290	1 fiala IM 500 mg 3,4 ml	nota 28	261
CREON 10000 UI 100 cps 150 mg rilascio modificato	nota 5	250	DERMADEX crema derm 30 g 0,1%	nota 88	303
CRESTOR 28 cpr riv 10 mg	nota 13	257	DERMATOP crema derm 30 g 0,25%	nota 88	304
CRESTOR 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257	DERMATOP pom derm 30 g 0,25 %	nota 88	304
CRESTOR 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257	DERMATOP unguento derm 30 g 0,25 %	nota 88	304
CRESTOR 28 cpr riv 5 mg	nota 13	257	DERVIN crema derm 30 g 0,3%	nota 88	303
CROM 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	DESOCOL 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
CROMATONFERRO 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	DESOXIL 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246
CRONIZAT 10 cps 300 mg	nota 48	270	DESOXIL 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246
CRONIZAT 20 cps 150 mg	nota 48	270	DESOXIL RC 20 cpr 450 mg [G]	nota 2	246
CUROXIM 1			DEURSIL 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	DEURSIL 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
CUROXIM 250			DEURSIL RR 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml	nota 55	276	DEURSIL RR MITE 20 cps 225 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
CUROXIM 500			DEXICAM 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml	nota 55	276	DIACOLON EPS scir 200 ml 66,7%	nota 59	279
CYCLOVIRAN 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	297	DIAXONE		
CYCLOVIRAN 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
CYCLOVIRAN			DIAXONE		
3 fiale EV 250 mg [G]	nota 84	297	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
CYCLOVIRAN 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	DICLOFAN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
CYCLOVIRAN os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	DICLOFENAC ANGENERICO 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283
CYMBALTA 28 cps gastror 60 mg	nota 4	248	DICLOFENAC DOC GENERICI		
CYTOTEC 50 cpr 200 mcg	nota 1	244	21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
DANKA gtt os 30 ml 6%	nota 31	262	DICLOFENAC DOC GENERICI		
DANKA scir 200 ml 0,6%	nota 31	262	30 cpr 75 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
DARDUM			DICLOFENAC EG 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275	DICLOFENAC EG 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283
DAVIXON			DICLOFENAC HEXAL 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	DICLOFENAC HEXAL AG		
DAVIXON			21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	DICLOFENAC MERCK GENERICS ITALIA		
			20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283

DICLOFENAC RATIOPHARM GMBH 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283	ENANTONE 1 fiala IM SC 2 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 51	272
DICLOFENAC SANDOZ 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283	EPALAT EPS 15 bust grat 12 g	nota 59	279
DICLOREUM 20 cps 150 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283	EPALFEN EPS 30 bust grat 6 g	nota 59	279
DICLOREUM 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283	EPALFEN EPS scir 400 ml	nota 59	279
DICLOREUM RETARD 20 cpr 100 mg [G]	nota 66	283	EPOSERIN		
DIEZIME			1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	276
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	275	EPREX		
DIFOSFONAL 10 cps 400 mg [G]	nota 42	268	1 fiala EV SC 4.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 12	254
DIFOSFONAL			EPREX 1 siringa EV SC 5.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268	EPREX 1 siringa EV SC 6.000 UI 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254
DIMESUL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	EPREX 1 siringa EV SC 8.000 UI 0,8 ml PT / PHT	nota 12	254
DIPERIL			EPREX 1 siringa tamp fosf 1.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	EPREX 1 siringa tamp fosf 10.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 12	254
DISSOLURSIL 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	EPREX 1 siringa tamp fosf 2.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
DISSOLURSIL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246	EPREX 1 siringa tamp fosf 3.000 U.I. 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
DIZATEC			EPREX 1 siringa tamp fosf 4.000 U.I. 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275	ERIGLOBIN 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
DOBETIN 1.000			ERITROPIÙ 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
5 fiale 1.000 mcg 1 ml	nota 10	252	ESAPENT 20 cps 1 g	nota 13	257
DOBETIN gtt os 15 ml 20 mcg/ml	nota 10	252	ESAVIR 800 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
DOLGOSIN 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	ESAVIR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297
DOLILUX 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ESKIM 20 cps 1 g	nota 13	257
DOLILUX 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ESOPRAL 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
DOLMEN 30 bust grat 20 mg [G]	nota 66	284	ESOPRAL 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
DOLMEN 30 cpr riv 20 mg [G]	nota 66	284	ESOPRAL 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
DOMES 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	ESOPRAL 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
DOMES 30 cpr orodispers 100 mg [G]	nota 66	284	ETAZIM		
DRAVYR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	1 fiala 1 g/3 ml + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
DRAVYR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	ETIDRON 30 cps 300 mg	nota 42	268
DRONAL 14 cpr 10 mg	nota 79	293	EUCLIVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
DRONAL 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	EUCLIVIR os sosp 100 ml 400 mg/5 ml [G]	nota 84	297
DUOTRAV coll 2,5ml 40 mcg/ml + 5 mg/ml PT	nota 78	290	EUDOLENE 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
DUXIMA			EUFANS 30 bust grat 600 mg	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	EUFANS 30 cpr riv 600 mg	nota 66	283
ECOSETTE			EUKETOS 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284
1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	EUMOVATE crema derm 30 g 0,05%	nota 88	303
ECOVAL 70 crema derm 30 g 0,1%	nota 88	303	EUROXI 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
ECOVAL 70 loz derm 30 g 0,1%	nota 88	303	EVISTA 14 cpr riv 60 mg	nota 79	293
ECOVAL 70 ungu derm 30 g 0,1%	nota 88	303	EVISTA 28 cpr riv 60 mg	nota 79	293
EFFEGYN 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	EXELON 56 cps 1,5 mg PT / PHT	nota 85	301
EFRIDOL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	EXELON 56 cps 3 mg PT / PHT	nota 85	301
EFRIVIRAL 200 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	297	EXELON 56 cps 4,5 mg PT / PHT	nota 85	301
EFRIVIRAL 400 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297	EXELON 56 cps 6 mg PT / PHT	nota 85	301
EFRIVIRAL 800 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	FAMODIL 10 cpr 40 mg [G]	nota 48	270
EFRIVIRAL os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	FAMODIL		
EFTRY			10 fiale EV 20 mg + 10 fiale solv	nota 48	270
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	FAMOTIDINA EG 10 cpr riv 40 mg [G]	nota 48	270
ELIGARD 1 siringa 22,5 mg PT / PHT	nota 51	272	FAMVIR 21 cpr riv 250 mg	nota 84	297
ELIGARD 1 siringa 7,5mg PT / PHT	nota 51	272	FAMVIR 21 cpr riv 500 mg	nota 84	297
EMIDOXIN			FANSULIDE 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	FANSULIDE 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
EMOXIRON 30 cpr eff 75 mg	nota 76	288			
ENANTONE					
1 fiala IM SC 2 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 51	272			

FARECEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275	FORTRADOL 10 cpr 150 mg rilascio prolungato	nota 3	247
FARECILLIN 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	FORTRADOL 10 cpr 200 mg rilascio prolungato	nota 3	247
FARGANESSE 20 conf 25 mg	nota 89	305	FORTRADOL 20 cpr 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247
FARGANESSE 5 fiale IM 2 ml	nota 89	305	FORTRADOL 20 cps 50 mg	nota 3	247
FARLUTAL 30 cpr 500 mg	nota 28	261	FORTRADOL 5 fiale 100 mg/2 ml	nota 3	247
FARLUTAL DEPOT 1000 1 fiala IM 1 g	nota 28	261	FORTRADOL 5 fiale 50 mg/1 ml	nota 3	247
FARLUTAL os sosp 15 flaconcini 1.000 mg	nota 28	261	FORTRADOL gtt os 10 ml 100 mg/ml	nota 3	247
FARLUTAL os sosp 30 flaconcini 500 mg	nota 28	261	FOSAMAX 14 cpr 10 mg	nota 79	293
FELDENE 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	FOSAMAX 70 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293
FELDENE FAST 20 cpr sublinguali 20 mg	nota 66	284	FOSAVANCE 4 cpr 70 mg/70 mcg	nota 79	293
FELDENE SOL 30 cpr solub 20 mg [G]	nota 66	284	FOSTIMON 1 fiala 75 UI + 1 fiala solv 1 ml PT / PHT	nota 74	286
FENADOL 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283	FOSTIMON 10 fiale 75 UI + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT	nota 74	286
FENDER 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283	FRAURS 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246
FERIG 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	FRAURS 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
FERRITIN OTI scir 240 ml	nota 76	288	FRAXIDOL 20 cps 50 mg	nota 3	247
FERRO GLUCONATO EG 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	FRAXIDOL 5 fiale 2 ml 100 mg	nota 3	247
FERRO GLUCONATO EURODERM 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	FRAXIDOL gtt os 10 ml 100 mg/ml	nota 3	247
FERROCOMPLEX 30 bust grat eff 80 mg [G]	nota 76	288	FRIBAT 1 fiala IM 1 g + 1 fiala 3 ml [G]	nota 55	275
FERROGYN 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	FRINEG 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
FIBROCIT 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	FRISTAMIN 20 cpr 10 mg	nota 89	305
FIBROCIT TC 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	FRISTAMIN 20 cpr eff 10 mg	nota 89	305
FIDATO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	FROBEN 30 cpr riv 100 mg	nota 66	283
FIDATO 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	FROBEN scir 160 ml 0,5%	nota 66	283
FLEXEN 30 cps 200 mg retard [G]	nota 66	284	FROBEN SR 20 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
FLEXEN 30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	FULCRO 20 cps 200 mg	nota 13	257
FLIXODERM crema derm 30 g 0,05%	nota 88	303	FUVIRON 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
FLIXODERM ungu derm 30 g 0,005%	nota 88	303	GABAPENTIN ALLEN 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FLODOL 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN ALLEN 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
FLOGINAX 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN ALLEN 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FLOGOFENAC RETARD 21 cps 100 mg [G]	nota 66	283	GABAPENTIN DOC GENERICI 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FLOLID 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN DOC GENERICI 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
FLOLID 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN DOC GENERICI 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FLOXALIN 30 bust grat 550 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN EG 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FLOXALIN 30 cps 550 mg [G]	nota 66	284	GABAPENTIN EG 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
FLUBASON 15 bust emuls derm 2 g	nota 88	303	GABAPENTIN EG 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FLUOVITEF pom derm 30 g 0,025% [G]	nota 88	303	GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FOLINA 20 cps 5 mg	nota 10	252	GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
FOLINA 5 fiale IM 2 ml 15 mg/2 ml	nota 10	252	GABAPENTIN FIDIA FARMACEUTICI 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FONICID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	GABAPENTIN HEXAL 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FONICID 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275	GABAPENTIN HEXAL 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
FORGENAC RETARD 20 cpr 100 mg [G]	nota 66	283	GABAPENTIN HEXAL 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FORMISTIN 20 cpr riv 10 mg	nota 89	305	GABAPENTIN LABORATORI ALTER 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
FORMISTIN gtt os 20 ml 10 mg/ml	nota 89	305	GABAPENTIN LABORATORI ALTER 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
FORSTEO 1 penna SC 3 ml 20 mcg/80 mcl PT	nota 79	293	GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
			GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 50 cps 100 mg blister [G]	nota 4	248

GABAPENTIN MERCK GENERICS ITALIA 50 cps 300 mg blister [G]	nota 4	248	GENOZIL 900 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257
GABAPENTIN MOLTENI & C. F.LLI ALITTI 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248	GENTALYN		
GABAPENTIN MOLTENI & C. F.LLI ALITTI 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 120 mg 1,5 ml	nota 55	276
GABAPENTIN MOLTENI & C. F.LLI ALITTI 50 cps 400 mg [G]	nota 4	248	GENTALYN		
GABAPENTIN PLIVA PHARMA 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 80 mg 2 ml	nota 55	276
GABAPENTIN PLIVA PHARMA 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248	GENTALYN BB		
GABAPENTIN PLIVA PHARMA 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248	5 fiale IM EV 10 mg 1 ml	nota 55	276
GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248	GENTAMEN		
GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 80 mg 2 ml	nota 55	276
GABAPENTIN RATIOPHARM GMBH 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248	GENTOMIL		
GABAPENTIN SANDOZ 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 160 mg 2 ml	nota 55	276
GABAPENTIN SANDOZ 50 cps 100 mg blister [G]	nota 4	248	GENTOMIL		
GABAPENTIN SANDOZ 50 cps 300 mg blister [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 40 mg 2 ml [G]	nota 55	276
GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248	GENTOMIL		
GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248	1 fiala IM EV 80 mg 2 ml	nota 55	276
GABAPENTIN TEVA PHARMA ITALIA 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248	GIBIXEN 30 bust polv os 500 mg [G]	nota 66	284
GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248	GLADIO 30 bust polv os 100 mg	nota 66	283
GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248	GLADIO 40 cpr riv 100 mg	nota 66	283
GABAPENTIN WINTHROP PHARM.ITALIA 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248	GLAZIDIM		
GANFORT coll 3ml 300 mcg/ml + 5mg/ml PT	nota 78	290	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275
GASTRALGIN 150 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato	nota 48	270	GLAZIDIM		
GASTRALGIN 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato	nota 48	270	1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml	nota 55	275
GASTRIDIN 10 cpr riv 40 mg [G]	nota 48	270	GLAZIDIM		
GEMFIBROZIL DOC GENERICI 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275
GEMFIBROZIL DOC GENERICI 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 1.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL EG 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 10.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL EG 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 2.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 3.000 UI 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL MERCK GENERICS ITALIA 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 4.000 UI 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL RATIOPHARM GMBH 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 5.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL SANDOZ 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 6.000 UI 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMFIBROZIL TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 900 mg [G]	nota 13	257	GLOBUREN 1 siringa SC EV 8.000 UI 0,8 ml PT / PHT	nota 12	254
GEMPLIPID 30 cpr riv 600 mg [G]	nota 13	257	GLOROS 30 bust grat eff 80 mg [G]	nota 76	288
GEMPLIPID TC 20 cpr riv 900 mg [G]	nota 13	257	GLUCOFERRO 30 cpr eff 650 mg	nota 76	288
GENALEN 14 cpr 10 mg	nota 79	293	GLUCONATO FERROSO 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
GENALEN 70 4 cpr 70 mg [G]	nota 79	293	GOMBIGAN coll 5ml 0,2% + 5% PT	nota 78	290
GENLIP 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	GONAL F		
GENLIP TC 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	1 fiala SC 1.050 UI 1,75 ml PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN KABIPEN 1 tubofiala 5,3 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F		
GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,2 mg PT / PHT	nota 39	265	1 fiala SC 75 UI + 1 siringa 1 ml PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,4 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F 1 penna SC 300 UI/0,5 ml + 5 aghi PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,6 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F 1 penna SC 450 UI/0,75 ml + 7 aghi PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 1,8 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F 1 penna SC 900 UI/1,5 ml + 14 aghi PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 4 tubofiale SC 2 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F		
GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,2 mg PT / PHT	nota 39	265	10 fiale SC 75 U.I. + 10 siringhe 1 ml PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,4 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F 150		
GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,6 mg PT / PHT	nota 39	265	10 fiale SC 150 UI + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT	nota 74	286
GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 0,8 mg PT / PHT	nota 39	265	GONAL F		
GENOTROPIN MINIQUICK 7 tubofiale SC 1 mg PT / PHT	nota 39	265	5 fiale SC 75 UI + 5 siringhe 1 ml PT / PHT	nota 74	286
GENOZIL 600 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257	GONAL F 75		
			10 fiale SC 75 UI + 10 fiale 1 ml PT / PHT	nota 74	286
			GONAL F 75		
			5 fiale SC 75 UI + 5 fiale 1 ml PT / PHT	nota 74	286
			GONAPEPTYL DEPOT		
			1 siringa IM SC 3,75 mg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 51	272
			GRANOCYTE 34		
			1 fiala SC 33.600.000 UI 1 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261

GRANULOKINE			
1 siringa SC 30.000.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261	
GRANULOKINE 30			
1 fiala SC 30.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261	
HADIEL RETARD 30 conf 400 mg	nota 13	256	
HALCIDERM crema derm 30 g 0,1 %	nota 88	303	
HUMATROPE 1 cartuccia SC 6 mg 18 UI + 1 siringa PT / PHT	nota 39	265	
HUMATROPE			
1 fiala IM SC 1,33 mg 4 UI + 1 fiala solv 2 ml PT / PHT	nota 39	265	
IBIFEN 30 bust grat eff 50 mg [G]	nota 66	284	
IBIFEN 30 cpr 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	
IBIFEN 30 cps 100 mg [G]	nota 66	284	
IBIFEN 30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	
IDEALID 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	
IDEALID 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	
ILIACLOR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	
ILIACLOR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	
ILIAZONE			
1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	
IMIPEM			
1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml	nota 56	277	
IMMUNOVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	
INDOXEN 25 cps 25 mg	nota 66	283	
INDOXEN 25 cps 50 mg	nota 66	283	
INEGY 30 cpr 10 mg + 10 mg	nota 13	256	
INEGY 30 cpr 10 mg + 20 mg	nota 13	256	
INEGY 30 cpr 10 mg + 40 mg	nota 13	256	
INFERGEN			
1 fiala SC 9 mcg + 1 siringa + 2 aghi PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INTRAFER gtt os 30 ml 50 mg/ml	nota 76	288	
INTRON A 1 cartuccia SC EV 18.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INTRON A 1 cartuccia SC EV 30.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INTRON A			
1 fiala SC EV 10.000.000 UI PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INTRON A			
1 fiala SC EV 18.000.000 UI 3 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INTRON A			
1 fiala SC EV 25.000.000 UI 2,5 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	
INVANZ			
1 fiala EV 1 g 20 ml	nota 56	277	
IOPIDINE coll 5 ml 0,5% PT	nota 78	289	
IPACID 1000			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	
IPAVIRAN 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	
IPSOFLOG 30 cpr solub 20 mg [G]	nota 66	284	
IPSOVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	
IPSOVIR os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297	
IPSTYL			
1 fiala IM 30 mg + 1 fiala solv + 1 siringa PT / PHT	nota 40	266	
IPSTYL 1 siringa SC 120 mg PT / PHT	nota 40	266	
IPSTYL 1 siringa SC 60 mg PT / PHT	nota 40	266	
IPSTYL 1 siringa SC 90 mg PT / PHT	nota 40	266	
ISODOL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	
ITOREX			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	
KAFENAC 30 bust polv os 100 mg	nota 66	283	
KAFENAC 40 cpr riv 100 mg	nota 66	283	
KAPPACEF			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	
KESINT			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	
KESTINE 30 cpr riv 10 mg	nota 89	305	
KESTINE 30 dosi liof 10 mg	nota 89	305	
KETARTRIUM 30 cps 100 mg [G]	nota 66	284	
KETOPLUS 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	
KETOPROFENE DOC GENERICI			
30 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	
KETOPROFENE DOC GENERICI			
30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	
KETOPROFENE EG 28 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	
KETOPROFENE EG 30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	
KETOPROFENE SANDOZ 30 cps 200 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	284	
KETOSELECT 30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	
KETOTIFENE EG 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305	
KETOTIFENE EG scir 200 ml 1 mg/5 ml [G]	nota 89	305	
KOCEFAN			
1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	
KRUCF			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	
KYTRIL			
1 fiala EV 3 mg 3 ml	nota 57	278	
KYTRIL 1 siringa IM 3 mg 1 ml	nota 57	278	
KYTRIL 10 cpr riv 1 mg	nota 57	278	
KYTRIL 2 5 cpr 2 mg	nota 57	278	
KYTRIL 3 siringhe IM 3 mg 1 ml	nota 57	278	
LAEVOLAC EPS 20 bust grat 10 g	nota 59	279	
LAEVOLAC EPS scir 180 ml	nota 59	279	
LAFUREX			
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	
LAMPOFLEX 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	
LANSOPRAZOLO EG 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO EG 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO EG 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO EG 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO HEXAL 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO MERCK GENERICS ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO RATIOPHARM ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	
LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	
LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	

LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	LIPONORM 10 cpr riv 20 mg	nota 13	257
LANSOPRAZOLO SANDOZ 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	LIPONORM 10 cpr riv 40 mg	nota 13	257
LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	LIPONORM 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257
LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	LIPONORM 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257
LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	LIPOZID 20 cpr riv 900 mg [G]	nota 13	257
LANSOPRAZOLO TEVA PHARMA ITALIA 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	LIPOZID 30 cpr riv 600 mg [G]	nota 13	257
LANSOX 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 1	244	LIPSIN 20 cps 200 mg	nota 13	257
LANSOX 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 48	270	LIRGOSIN		
LANSOX 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 1	244	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
LANSOX 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 48	270	LISA		
LANSOX 15 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
LANSOX 15 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	LISA		
LANSOX 30 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
LANSOX 30 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	LISIFLEN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
LASER R 20 cpr 750 mg retard [G]	nota 66	284	LITOFF 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246
LATTULAC EPS scir 180 ml 66,7 %	nota 59	279	LITOFF 20 cpr 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
LEDERCORT A/10 crema derm 20 g 0,1%	nota 88	304	LITURSOL 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246
LEDERCORT A/10 pom derm 20 g 0,1%	nota 88	304	LITURSOL 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246
LEDOREN 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	LITURSOL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246
LEDOREN 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	LOCOIDON crema derm 30 g 0,1%	nota 88	303
LEGEDERM crema derm 20 g 0,1%	nota 88	303	LOCOIDON crema idrof 30 g 0,1 %	nota 88	303
LEGEDERM loz derm 20 g 0,1%	nota 88	303	LOCOIDON soluz cutanea 30 ml 0,1%	nota 88	303
LEGEDERM ungu derm 20 g 0,1%	nota 88	303	LOCOIDON ungu derm 30 g 0,1 g/100 g	nota 88	303
LESCOL 14 cps 40 mg	nota 13	257	LONGASTATINA		
LESCOL 28 cpr 80 mg rilascio prolungato	nota 13	257	1 fiala EV SC 1 mg 5 ml multidose PT / PHT	nota 40	266
LEUTROL 30 cpr 15 mg	nota 66	284	LONGASTATINA		
LEUTROL 30 cpr 7,5 mg	nota 66	284	3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266
LEVOTUSS gtt os 30 ml 6%	nota 31	262	LONGASTATINA		
LEVOTUSS scir 200 ml 30 mg/5 ml	nota 31	262	5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266
LIKACIN			LONGASTATINA		
1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G]	nota 55	274	5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266
LIKACIN			LONGASTATINA LAR		
1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	1 flacone IM 10 mg + 1 siringa PT / PHT	nota 40	266
LIMPIDEX 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 1	244	LONGASTATINA LAR		
LIMPIDEX 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 48	270	1 flacone IM 20 mg + 1 siringa PT / PHT	nota 40	266
LIMPIDEX 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 1	244	LONGASTATINA LAR		
LIMPIDEX 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 48	270	1 flacone IM 30 mg + 1 siringa PT / PHT	nota 40	266
LIMPIDEX 15 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244	LOPID 20 cpr riv 900 mg [G]	nota 13	257
LIMPIDEX 15 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270	LOPID 30 cpr 600 mg [G]	nota 13	257
LIMPIDEX 30 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270	LORICIN		
LIMPIDEX 30 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244	1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G]	nota 55	274
LIOTIXIL			LOSEC 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 1	244
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	275	LOSEC 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 48	270
LIOTIXIL			LOSEC 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 1	244
1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	275	LOSEC 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 48	270
LIPAXAN 14 cps 40 mg	nota 13	257	LOSFERRON 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
LIPAXAN 28 cpr 80 mg rilascio prolungato	nota 13	257	LOVINACOR 20 cpr 20 mg	nota 13	257
LIPITOR 10 cpr 10 mg	nota 13	256	LUCEN 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
LIPITOR 10 cpr 20 mg	nota 13	256	LUCEN 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
LIPOFENE 50 cps 100 mg	nota 13	257	LUCEN 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
LIPOGEN 20 cpr 900 mg [G]	nota 13	257	LUCEN 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
			LUKADIN		
			1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G]	nota 55	274
			LUKASM 28 bust grat 4 mg	nota 82	294

LUKASM 28 cpr mast 4 mg	nota 82	294	MESULID 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
LUKASM 28 cpr riv 10 mg	nota 82	294	MESULID 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
LUKASM BB 28 cpr mast 5 mg	nota 82	294	MESULID FAST 30 bust grat 400 mg [G]	nota 66	284
LUMIGAN coll 3 ml 0,3 mg/ml PT	nota 78	289	METACEN 20 cps 50 mg	nota 66	283
LUVERIS			METAFAR		
1 flaconcino SC 75 UI + 1 flaconcino solv PT / PHT	nota 74	286	1 fiala IM 0,5 g + 1 fiala solv 2 ml	nota 55	275
LUVERIS			METAFAR		
3 flaconcini SC 75 UI + 3 flaconcini solv PT / PHT	nota 74	286	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	275
LYRICA 14 cps 150 mg	nota 4	248	METAX		
LYRICA 14 cps 25 mg	nota 4	248	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv	nota 55	275
LYRICA 14 cps 75 mg	nota 4	248	MIGRACIN		
LYRICA 56 cps 150 mg	nota 4	248	1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G]	nota 55	274
LYRICA 56 cps 300 mg	nota 4	248	MIGRALESS 30 cpr orodispers 100 mg [G]	nota 66	284
LYRICA 56 cps 75 mg	nota 4	248	MIKAN		
LYSALGO 30 cps 250 mg	nota 66	283	1 fiala IM EV 1 g 4 ml [G]	nota 55	274
MANCEF			MIKAN		
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	274	1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274
MANDOKEF			MISODEX 50 cpr 200 mcg	nota 1	244
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	274	MISOFENAC 30 cpr 50 mg + 200 mcg	nota 1	244
MAXID			MISOFENAC 30 cpr 50 mg + 200 mcg	nota 66	283
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	MISOFENAC 30 cpr 75 mg + 200 mcg	nota 1	244
MAXIPIME			MISOFENAC 30 cpr 75 mg + 200 mcg	nota 66	283
1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 3 ml	nota 55	274	MIZOLLEN 20 cpr 10 mg	nota 89	305
MAXIPIME			MIZOLLEN 20 cpr 10 mg AL/O	nota 89	305
1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml	nota 55	274	MOBIC 15 30 cpr div 15 mg	nota 66	284
MEDIAMIK			MOBIC 7,5 30 cpr 7,5 mg	nota 66	284
1 fiala IM 1g 4 ml [G]	nota 55	274	MODIEM		
MEDIPO 10 cpr riv 20 mg	nota 13	257	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
MEDIPO 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257	MODIVID		
MEDIPO 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	275
MEDIPO 40 10 cpr riv 40 mg	nota 13	257	MONOBIOS 1000		
MEFOXIN			1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml	nota 55	275	MONOBIOTIC		
MEGACE 30 cpr 160 mg [G]	nota 28	261	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
MEGAFFER 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288	MONOCID		
MEGESTIL 30 cpr 160 mg [G]	nota 28	261	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
MEGESTROLO PH&T30 cpr 160 mg [G]	nota 28	261	MONOCID		
MELOXICAM HEXAL 30 cpr 15 mg	nota 66	284	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
MEMAC 28 cpr riv 10 mg PT / PHT	nota 85	301	MONOFERRO 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
MEMAC 28 cpr riv 5 mg PT / PHT	nota 85	301	MONOXAR		
MENADERM SIMPLEX crema derm 30 g 0,025%	nota 88	303	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
MENADERM SIMPLEX loz derm 30 g 0,025%	nota 88	303	MONOXAR		
MENOGON			1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
10 fiale IM + 10 fiale solv 1 ml PT / PHT	nota 74	286	MONTEGEN 28 bust grat 4 mg	nota 82	294
MEPRAL 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 1	244	MONTEGEN 28 cpr mast 4 mg	nota 82	294
MEPRAL 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 48	270	MONTEGEN 28 cpr riv 10 mg	nota 82	294
MEPRAL 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 1	244	MONTEGEN BB 28 cpr mast 5 mg	nota 82	294
MEPRAL 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 48	270	MOTIAX 10 cpr riv 40 mg [G]	nota 48	270
MEPROFEN 30 cps 100 mg [G]	nota 66	284	MOTICLOD		
MEROPUR			6 fiale EV 300 mg 10 ml [G]	nota 42	268
10 fiale SC IM 75 UI + 10 fiale 75 UI PT / PHT	nota 74	286	MYCOBUTIN 30 cps 150 mg	nota 56	277
MERREM			MYEOSTIM 34		
10 fiale EV 1.000 mg	nota 56	277	1 fiala EV SC 33.600.000 UI 1 ml + 1 siringa PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261
MERREM			NABUSER 30 bust grat 1 g	nota 66	284
10 fiale EV 500 mg	nota 56	277	NABUSER 30 cpr riv 1 g	nota 66	284
			NAPRIUS 20 bust grat 500 mg	nota 66	284

NAPROREX 30 cps 550 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 penna SC 80 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROSYN 20 cpr 750 mg rilascio modificato [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 10 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROSYN 30 bust grat 500 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 100 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROSYN EC 30 cpr gastrores 500 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 15 mcg 0,375 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROXENE DOROM 30 cps 550 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 150 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROXENE PLIVA PHARMA 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
NAPROXENE SODICO 30 cpr riv 550 mg [G]	nota 66	284	NESPO 1 siringa SC EV 20 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
NAVOBAN			NESPO 1 siringa SC EV 300 mcg 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254
1 fiala infus os 5 mg 5 ml	nota 57	278	NESPO 1 siringa SC EV 40 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
NAVOBAN			NESPO 1 siringa SC EV 50 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254
1 fiala SC 5 mg 1 ml + 1 siringa	nota 57	278	NESPO 1 siringa SC EV 500 mcg 1 ml PT / PHT	nota 12	254
NAVOBAN			NESPO 1 siringa SC EV 60 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254
3 fiale SC 5 mg 1 ml + 3 siringhe	nota 57	278	NESPO 1 siringa SC EV 80 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254
NAVOBAN 5 cps 5 mg	nota 57	278	NETTACIN 50		
NEBICINA			1 fiala IM EV 50 mg 1 ml	nota 55	276
1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G]	nota 55	277	NETTACIN 100		
NEBICINA			1 fiala IM EV 100 mg 1 ml	nota 55	276
1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G]	nota 55	277	NETTACIN 150		
NEBICINA			1 fiala IM EV 150 mg 1,5 ml	nota 55	276
1 fiala IM EV 20 mg 2 ml	nota 55	277	NETTACIN 200		
NEBICINA			1 fiala IM EV 200 mg 2 ml	nota 55	276
1 fiala IM EV 40 mg 1 ml	nota 55	277	NETTACIN 300		
NECID			1 fiala IM EV 300 mg 1,5 ml	nota 55	276
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	NEULASTA		
NECLOVIR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297	1 fiala SC 6 mg 0,6 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261
NECOBAT			NEUPOGEN		
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	1 siringa EV SC 30.000.000 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261
NEKACIN			NEUPOGEN 30		
1 fiala IM EV 1g 4 ml [G]	nota 55	274	1 fiala EV SC 30.000.000 UI 1 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261
NEOCYTAMEN			NEUPOPEG		
6 fiale IM EV os 1.000 mcg	nota 10	252	1 fiala SC 6 mg 0,6 ml PT / PHT	nota 30 e 30 bis	261
NEOH2 150 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato	nota 48	270	NEURONTIN 100 50 cps 100 mg [G]	nota 4	248
NEOH2 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato	nota 48	270	NEURONTIN 300 50 cps 300 mg [G]	nota 4	248
NEORECORMON 1 siringa EV SC 1.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEURONTIN 400 30 cps 400 mg [G]	nota 4	248
NEORECORMON 1 siringa EV SC 10.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEVIRAN 25 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
NEORECORMON 1 siringa EV SC 2.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEVIRAN 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
NEORECORMON 1 siringa EV SC 20.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEVIRAN os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297
NEORECORMON 1 siringa EV SC 3.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEXIUM 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
NEORECORMON 1 siringa EV SC 30.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEXIUM 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
NEORECORMON 1 siringa EV SC 4.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEXIUM 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
NEORECORMON 1 siringa EV SC 5.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NEXIUM 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
NEORECORMON 1 siringa EV SC 6.000 UI PT / PHT	nota 12	254	NIFEREX 50 cps gastror 100 mg	nota 76	288
NERELID 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	NIKLOD		
NERELID 30 cps 100 mg [G]	nota 66	284	6 fiale EV 300 mg [G]	nota 42	268
NERISONA FORTE crema idrof 20 g 0,3%	nota 88	303	NILSON		
NERISONA FORTE ungu derm 20 g 0,3%	nota 88	303	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
NERISONA soluz derm 30 ml 0,1%	nota 88	303	NIMEDEX 30 bust grat 400 mg	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 100 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMENOL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 150 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESIL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 20 mcg 0,5 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESULENE 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 300 mcg 0,6 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESULENE 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 40 mcg 0,4 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESULIDE ALLEN 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 500 mcg 1 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESULIDE ANGENERICO 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
NESPO 1 penna SC 60 mcg 0,3 ml PT / PHT	nota 12	254	NIMESULIDE BENEDETTI 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284

NIMESULIDE DOC GENERICI 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	OSSITEN 10 cps 400 mg [G]	nota 42	268
NIMESULIDE DOC GENERICI 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	OSSITEN 300		
NIMESULIDE DOROM 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	6 fiale EV 300 mg [G]	nota 42	268
NIMESULIDE EG 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	OXIBUTININA EG 30 cpr 5 mg [G]	nota 87	302
NIMESULIDE EG 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANATRIX		
NIMESULIDE HEXAL 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
NIMESULIDE HEXAL 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANCREX 100 cps 340 mg	nota 5	250
NIMESULIDE JET GENERICI 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTAMES 30 cpr orodispers 100 mg [G]	nota 66	284
NIMESULIDE LABORATORI ALTER 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
NIMESULIDE MERCK GENERICS ITALIA 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
NIMESULIDE MERCK GENERICS ITALIA 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 1	244
NIMESULIDE MIPHARM 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 48	270
NIMESULIDE MIPHARM 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
NIMESULIDE PLIVA PHARMA 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTECTA 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
NIMESULIDE PLIVA PHARMA 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 1	244
NIMESULIDE RATIOPHARM GMBH 30 cpr eff 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 48	270
NIMESULIDE SANDOZ 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
NIMESULIDE SANDOZ 30 cps 100 mg [G]	nota 66	284	PANTOPAN 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
NIMESULIDE TEVA PHARMA ITALIA 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
NIMESULIDE TEVA PHARMA ITALIA 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
NIMESULIDE UNION HEALTH 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 1	244
NIMESULIDE UNION HEALTH 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284	PANTORC 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 48	270
NIMS 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	PANTORC 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244
NIZAX 10 cps 300 mg	nota 48	270	PANTORC 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270
NIZAX 20 cps 150 mg	nota 48	270	PANTOXON		
NOALGOS 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
NOKID			PANTOXON		
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
NOLIPAX 50 cps 100 mg	nota 13	257	PANZID		
NORDITROPIN 1 cartuccia 5 mg 1,5 ml PT / PHT	nota 39	265	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	276
NORMASE EPS scir 200 ml 66,7%	nota 59	279	PARACODINA gtt os 15 g	nota 31	262
NOXON 30 cpr riv div 8 mg	nota 66	284	PARACODINA SCIROPPO		
NUTROPINAQ 1 cartuccia SC 2 ml 10 mg/2 ml PT / PHT	nota 39	265	1 flacone 100 g	nota 31	262
OFLAM 30 conf 200 mg [G]	nota 66	283	PARIET 14 cpr gastrores 10 mg	nota 1	244
OKI 30 bust grat 80 mg	nota 66	284	PARIET 14 cpr gastrores 10 mg	nota 48	270
OLUX schiuma cutanea 100 g 0,05%	nota 88	303	PARIET 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244
OMEPRAZEN 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 1	244	PARIET 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270
OMEPRAZEN 14 cps 10 mg rilascio modificato	nota 48	270	PEGASYS 1 siringa SC 135 mcg 0,5 ml + ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
OMEPRAZEN 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 1	244	PEGASYS 1 siringa SC 180 mcg 0,5 ml + ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
OMEPRAZEN 14 cps 20 mg rilascio modificato	nota 48	270	PEGINTRON		
OPTINATE 28 cpr riv 5 mg	nota 79	293	1 fiala SC 100 mcg + 1 ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
OPTINATE 4 cpr riv 35 mg	nota 79	293	PEGINTRON		
OPTRUMA 14 cpr riv 60 mg	nota 79	293	1 fiala SC 100 mcg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
OPTRUMA 28 cpr riv 60 mg	nota 79	293	PEGINTRON		
ORUDIS 30 cps 50 mg [G]	nota 66	284	1 fiala SC 120 mcg + 1 ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
ORUDIS RETARD 30 cps 200 mg [G]	nota 66	284	PEGINTRON		
OSSEOR 28 bust 2 g	nota 79	293	1 fiala SC 120 mcg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
OSSIBUTININA MERCK GENERICS 30 cpr 5 mg [G]	nota 87	302	PEGINTRON		
			1 fiala SC 150 mcg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
			PEGINTRON		
			1 fiala SC 50 mcg + 1 ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
			PEGINTRON		
			1 fiala SC 50 mcg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263

PEGINTRON 1 fiala SC 80 mcg + 1 ago PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	PIROXICAM TEVA PHARMA ITALIA 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
PEGINTRON 1 fiala SC 80 mcg + 1 fiala solv PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263	PLASBUMIN infus flacone 100 ml 20% PT	nota 15	259
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg	nota 1	244	PLASBUMIN infus flacone 50 ml 20% PT	nota 15	259
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg	nota 48	270	PLAVIX 28 cpr riv 75 mg PT-AIFA/PHT	nota 9 e 9 bis	251
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 1	244	PORTOLAC EPS polv os 200 g	nota 59	279
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 20 mg flacone	nota 48	270	PORTOLAC EPS scir 500 ml	nota 59	279
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 40 mg	nota 1	244	PRASTEROL 10 cpr 20 mg	nota 13	257
PEPTAZOL 14 cpr gastrores 40 mg	nota 48	270	PRASTEROL 40 14 cpr 40 mg	nota 13	257
PERACIL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRATICEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
PICILLIN 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRAVASELECT 10 cpr 20 mg	nota 13	257
PIRAMI 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G]	nota 55	274	PRAVASELECT 40 14 cpr 40 mg	nota 13	257
PIRAMI 1 fiala IM EV 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274	PREFERID crema derm 30 g 0,025%	nota 88	303
PIPERACILLINA DOC GENERICI 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PREXAN 30 bust grat 500 mg [G]	nota 66	284
PIPERACILLINA DOROM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	PREXAN 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284
PIPERACILLINA DOROM 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRIMBACTAM 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv	nota 56	277
PIPERACILLINA EG 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRIMESIN 14 cps 40 mg	nota 13	257
PIPERACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	PRIMESIN 28 cpr 80 mg rilascio prolungato	nota 13	257
PIPERACILLINA K24 PHARMACEUTICALS 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PROMETAX 56 cps 1,5 mg PT / PHT	nota 85	301
PIPERACILLINA PLIVA PHARMA 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PROMETAX 56 cps 3 mg PT / PHT	nota 85	301
PIPERACILLINA SANDOZ 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PROMETAX 56 cps 4,5 mg PT / PHT	nota 85	301
PIPERACILLINA TEVA PHARMA ITALIA 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PROMETAX 56 cps 6 mg PT / PHT	nota 85	301
PIPERITAL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	PRONTALGIN 20 cpr eff 50 mg	nota 3	247
PIPERITAL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRONTALGIN 20 cps 50 mg	nota 3	247
PIPERSAL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRONTALGIN 5 fiale IM EV 100 mg 2 ml	nota 3	247
PIPERTEX 1 fiala 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	PRONTALGIN gtt os 10 ml	nota 3	247
PIPERTEX 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	PRONTOFERRO 30 cpr eff 80 mg [G]	nota 76	288
PIROXICAM ABC FARMACEUTICI 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROTELOS 28 bust os sosp 2 g	nota 79	293
PIROXICAM DOC GENERICI 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROVERA 10 bust grat 1 g	nota 28	261
PIROXICAM DOROM 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROVERA 10 bust grat 500 mg	nota 28	261
PIROXICAM EG 30 cpr solub 20 mg [G]	nota 66	284	PROVERA 30 cpr 250 mg	nota 28	261
PIROXICAM EG 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROVISACOR 28 cpr riv 5 mg	nota 13	257
PIROXICAM HEXAL 30 cpr 20 mg [G]	nota 66	284	PROVISACOR 28 cpr riv 10 mg	nota 13	257
PIROXICAM JET GENERICI 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROVISACOR 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257
PIROXICAM MERCK GENERICS ITALIA 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PROVISACOR 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257
PIROXICAM RATIOPHARM GMBH 30 cpr solub 20 mg [G]	nota 66	284	PROXIL 20 cpr 300 mg	nota 66	284
PIROXICAM RATIOPHARM GMBH 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PUREGON 1 cartuccia SC 300 UI/0,36 ml PT / PHT	nota 74	286
PIROXICAM SANDOZ 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284	PUREGON 1 cartuccia SC 600 UI/0,72 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 1 cartuccia SC 900 UI/1,08 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 1 fiala IM SC 100 U.I. 0,5 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 1 fiala IM SC 50 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 5 fiale IM SC 100 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 5 fiale IM SC 200 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 74	286
			PUREGON 5 fiale IM SC 50 UI 0,5 ml PT / PHT	nota 74	286
			RAGEX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
			RAGEX 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276

RAIKOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275	RANITIDINA RANBAXY ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN 10 cpr eff 300 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN 20 bust grat 150 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN 20 cpr eff 150 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA SANDOZ 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA SANDOZ 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN 300 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA SIGMATAU GENERICS 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIBEN scir 200 ml 150 mg/10 ml	nota 48	270	RANITIDINA TAD PHARMA ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270
RANIBLOC 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA TAD PHARMA ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIBLOC 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270
RANIDEX 10 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	RANITIDINA TEVA PHARMA ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
RANIDIL 10 cpr eff 300 mg [G]	nota 48	270	REBIF 12 siringhe sc 12.000.000 UI 44 mcg PHT	nota 65	280
RANIDIL 10 fiale EV 50 mg 5 ml [G]	nota 48	270	REBIF 12 siringhe SC 6.000.000 UI 22 mcg PHT	nota 65	280
RANIDIL 20 bust grat solub 150 mg [G]	nota 48	270	REFOTAX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
RANIDIL 20 cpr eff 150 mg [G]	nota 48	270	REFOTAX 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
RANIDIL 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	REFOTAX 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
RANIDIL 300 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	REMINYL 56 cpr riv 12 mg PT / PHT	nota 85	301
RANIDIL scir 200 ml 150 mg/10 ml	nota 48	270	REMINYL 56 cpr riv 4 mg PT / PHT	nota 85	301
RANITIDINA ABC FARMACEUTICI 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	REMINYL 56 cpr riv 8 mg PT / PHT	nota 85	301
RANITIDINA ANGENERICO 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	REMOV 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA ANGENERICO 10 fiale 50 mg 5 ml [G]	nota 48	270	REMOV 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA ANGENERICO 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	REPARCILLIN 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276
RANITIDINA DOC GENERICI 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	RESULIN 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA DOC GENERICI 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	RESULIN 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA EG 10 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	REUPROFEN 20 cps 100 mg	nota 66	284
RANITIDINA EG 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	REXALGAN 30 bust grat 20 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA EG 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	REXAN 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297
RANITIDINA FARMACEUTICI T.S. 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	REXAN 25 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
RANITIDINA FARMACEUTICI T.S. 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	REXAN os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297
RANITIDINA HEXAL 10 fiale 50 mg 5 ml [G]	nota 48	270	REXTAT 20 cpr 20 mg	nota 13	257
RANITIDINA HEXAL 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	RIACEN 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA HEXAL 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	RIDUVIR 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297
RANITIDINA I.BIR.Ist.Biot.Nazionale 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	RIGRACIN 1 fiala IM 500 mg 2 ml [G]	nota 55	274
RANITIDINA JET GENERICI 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROCEFIN 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
RANITIDINA JET GENERICI 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROCEFIN 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
RANITIDINA LABORATORI ALTER 10 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROCEFIN 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
RANITIDINA LABORATORI ALTER 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROCID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
RANITIDINA MAGIS FARMACEUTICI 10 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROFERON A 1siringa SC 3.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
RANITIDINA MAGIS FARMACEUTICI 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROFERON A 1siringa SC 6.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
RANITIDINA MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROFERON A 1siringa SC 9.000.000 UI/0,5 ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
RANITIDINA MERCK GENERICS ITALIA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROXENE 30 cpr solub 20 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA NEW RESEARCH 10 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROXENIL 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA NEW RESEARCH 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROXIDEN 30 cps 20 mg [G]	nota 66	284
RANITIDINA PANTAFARM 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	ROXIT 14 cpr riv 150 mg rilascio prolungato	nota 48	270
RANITIDINA PANTAFARM 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	ROXIT 28 cpr riv 75 mg rilascio prolungato	nota 48	270
RANITIDINA PLIVA PHARMA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	SAIZEN 1 fiala 1,33 mg 4 UI + 1 fiala solv 1 ml PT / PHT	nota 39	265
RANITIDINA PLIVA PHARMA 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270			
RANITIDINA RANBAXY ITALIA 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270			

SAIZEN 1 fiala 8 mg + 1 cartuccia PT / PHT	nota 39	265	SIDERVIM 30 bust grat eff 80 mg [G]	nota 76	288
SAIZEN 3 fiale 1,33 mg 4 UI + 3 fiale solv 1 ml PT / PHT	nota 39	265	SIMESTAT 28 cpr riv 10 mg	nota 13	257
SALMOFAR 5 fiale IM SC 100 UI 1 ml [G]	nota 41	267	SIMESTAT 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257
SALOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275	SIMESTAT 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257
SALVITUSS gtt os 30 ml 60 mg/ml	nota 31	262	SIMESTAT 28 cpr riv 5 mg	nota 13	257
SALVITUSS scir 200 ml 30 mg/5 ml	nota 31	262	SINARTROL 20 cpr 30 mg	nota 66	283
SAMILSTIN 1 flaconcino multid 5 ml PT / PHT	nota 40	266	SINGULAIR 28 bust grat 4 mg	nota 82	294
SAMILSTIN 3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SINGULAIR 28 cpr mast 4 mg	nota 82	294
SAMILSTIN 5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SINGULAIR 28 cpr riv 10 mg	nota 82	294
SAMILSTIN 5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SINGULAIR BB 28 cpr mast 5 mg	nota 82	294
SANAPRAV 10 cpr div 20 mg	nota 13	257	SINTOCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
SANAPRAV 40 14 cpr div 40 mg	nota 13	257	SINTOPLUS 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276
SANAVIR 3 flaconi EV 250 mg [G]	nota 84	297	SINVACOR 10 cpr riv 20 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA 1 fiala EV SC 0,2 mg/ml PT / PHT	nota 40	266	SINVACOR 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA 3 fiale EV SC 0,5 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SINVACOR 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA 5 fiale EV SC 0,05 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SINVACOR 40 10 cpr riv 40 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA 5 fiale EV SC 0,1 mg 1 ml PT / PHT	nota 40	266	SIRTAP 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 10 mg + 2 fiale solv PT / PHT	nota 40	266	SIRTAP 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 10 mg + siringa PT / PHT	nota 40	266	SIVASTIN 10 cpr riv 20 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 20 mg + 2 fiale solv PT / PHT	nota 40	266	SIVASTIN 10 cpr riv 40 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 20 mg + siringa PT / PHT	nota 40	266	SIVASTIN 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 30 mg + 2 fiale solv PT / PHT	nota 40	266	SIVASTIN 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257
SANDOSTATINA LAR 1 flacone IM 30 mg + siringa PT / PHT	nota 40	266	SOFARCID 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
SANIFOLIN 1 fiala IM EV 50 mg PHT	nota 11	253	SOLART 30 cps 60 mg	nota 66	283
SEACOR 20 cps 1 g	nota 13	257	SOLDESAM ungu derm 30 g 0,2%	nota 88	303
SELECTIN 10 cpr 20 mg	nota 13	257	SOLEXA 20 cps 200 mg	nota 66	283
SELECTIN 40 14 cpr 40 mg	nota 13	257	SOLVING 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
SEMIPENIL 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	276	SOLVING 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
SEMIPENIL 1 fiala IM 2 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	SOSEFEN 40 cpr solub 1 mg	nota 89	305
SEMPREX 42 cps 8 mg	nota 89	305	SOSEFEN gtt os 20 ml 2 mg/ml	nota 89	305
SENSIGARD 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	SPECTROCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
SENSIGARD 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	SPECTRUM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	276
SERACTIL 30 cpr riv 300 mg	nota 66	283	SPECTRUM 1 fiala IM 250 mg + 1 fiala solv 1 ml	nota 55	276
SETRIOX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276	SPECTRUM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	276
SICCAFLUID gel oftalm 10 ml 0,25%	nota 83	295	STAMIFEN 40 cpr solub 1 mg	nota 89	305
			STAMIFEN gtt os 20 ml 2 mg/ml	nota 89	305
			STARCEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	276
			STARCEF 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5 ml [G]	nota 55	276
			SUBITENE 30 cpr eff 400 mg [G]	nota 66	283
			SULIDAMOR 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
			SULIDAMOR 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284
			SULIDE 30 bust grat 100 mg [G]	nota 66	284
			SULIDE 30 cpr 100 mg [G]	nota 66	284

SUPERO 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	TILCOTIL 30 cpr riv 20 mg [G]	nota 66	284
SUPREFACT 1 fiala SC 5,5 ml PT / PHT	nota 51	272	TILENE 30 cps 100 mg	nota 13	257
SUPREFACT DEPOT 1 siringa SC 6,6 mg PT / PHT	nota 51	272	TIMECEF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml	nota 55	275
SUPREFACT DEPOT 3 1 siringa SC 9,9 mg PT / PHT	nota 51	272	TINSET 30 cpr 30 mg	nota 89	305
SUPREFACT NASALE soluz nasale 100 dosi 10 mg/dose PT / PHT	nota 51	272	TINSET os sosp 30 ml 2,5%	nota 89	305
SURGAMYL 30 bust grat 300 mg	nota 66	283	TOBRAMICINA I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 100 mg 2 ml [G]	nota 55	277
SURGAMYL 30 cpr 300 mg	nota 66	283	TOBRAMICINA I.B.I.GIOVANNI LORENZINI 1 fiala IM EV 150 mg 2 ml [G]	nota 55	277
SUSTEMIAL 30 cpr eff div 650 mg	nota 76	288	TOPSYN loz derm 30 ml 0,05%	nota 88	303
SYNALGO 500 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284	TORVAST 10 cpr 10 mg	nota 13	256
SYNFLEX FORTE 30 bust grat 550 mg [G]	nota 66	284	TORVAST 10 cpr 20 mg	nota 13	256
SYNFLEX FORTE 30 cpr riv 550 mg [G]	nota 66	284	TORVAST 30 cpr 10 mg	nota 13	256
TAFOCEX 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275	TORVAST 30 cpr 20 mg	nota 13	256
TAGAMET 400 50 bust polv os 400 mg [G]	nota 48	270	TORVAST 30 cpr 40 mg	nota 13	256
TAGAMET 400 50 cpr 400 mg [G]	nota 48	270	TOTALIP 10 cpr riv 10 mg	nota 13	256
TAGAMET UID 30 cpr 800 mg [G]	nota 48	270	TOTALIP 10 cpr riv 20 mg	nota 13	256
TAIGALOR 30 cpr riv div 8 mg	nota 66	284	TOTALIP 30 cpr 10 mg	nota 13	256
TALAVIR 21 cpr riv 1 g PHT	nota 84	297	TOTALIP 30 cpr 20 mg	nota 13	256
TALAVIR 42 cpr riv 500 mg PHT	nota 84	297	TOTALIP 30 cpr 40 mg	nota 13	256
TARGOSID 1 fiala IM EV 200 mg + 1 fiala solv 3 ml	nota 56	277	TOTTIZIM 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	276
TAURO 20 cps 150 mg	nota 2	246	TOTTIZIM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 1,5ml [G]	nota 55	276
TAURO 20 cps 250 mg	nota 2	246	TRADONAL SR 30 cps 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAUTUX gtt os 30 ml 6%	nota 31	262	TRADONAL SR 30 cps 150 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAUTUX scir 200 ml 0,6%	nota 31	262	TRADONAL SR 30 cps 200 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAUXIB 20 cpr riv 60 mg	nota 66	283	TRADONAL SR 30 cps 50 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAUXIB 20 cpr riv 90 mg	nota 66	283	TRAFASH 20 cpr orodispers 50 mg	nota 3	247
TAUXIB 5 cpr riv 120 mg	nota 66	283	TRALODIE 10 cps 150 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAVACOR 20 cpr 20 mg	nota 13	257	TRALODIE 10 cps 200 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAXIME 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	TRALODIE 20 cps 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TAXIME 1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	TRAMADOLO ANGENERICO 20 cps rigide 50 mg	nota 3	247
TAXIME 1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275	TRAMADOLO ANGENERICO 5 fiale 2ml 100mg/2ml	nota 3	247
TAZIDIF 1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 3 ml [G]	nota 55	276	TRAMADOLO DOROM 5 fiale 100 mg/2 ml	nota 3	247
TAZOBAC 1 fiala 2 g/4ml + 0,25 g/4ml + 1 fiala solv	nota 55	277	TRAMADOLO EG os gtt 10 ml 10%	nota 3	247
TAZOCIN 1 fiala IM EV 2 g/4ml + 0,25 g/4ml + 1 fiala solv	nota 55	277	TRAMADOLO HEXAL 5 fiale 100 mg 2 ml	nota 3	247
TELFAS 20 cpr riv 120 mg	nota 89	305	TRAMADOLO HEXAL gtt os 10 ml	nota 3	247
TELFAS 20 cpr riv 180 mg	nota 89	305	TRAMADOLO HEXAN 20 cps 50 mg	nota 3	247
TEMETEX crema idrofoba 20 g 0,3%	nota 88	303	TRAMADOLO MEDA gtt os 10 ml	nota 3	247
TEMIC 30 cpr 800 mg [G]	nota 48	270	TRAMADOLO MEDA PHARMA 30 cps 50 mg	nota 3	247
TENACID 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml	nota 56	277	TRAMADOLO os gtt fl 10ml	nota 3	247
TENOXICAM SO.SE.PHARM 30 cpr riv 20 mg [G]	nota 66	284	TRAMADOLO SANDOZ 20 cpr 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247
TESTO ENANT 1 fiala IM 250 mg 2 ml PT / PHT	nota 36	263	TRAMADOLO SANDOZ 5 fiale 100 mg 2 ml	nota 3	247
TESTOVIS 2 fiale IM 100 mg 2 ml PT / PHT	nota 36	263	TRAMADOLO SANDOZ gtt os 10 ml 10%	nota 3	247
TIENAM 1 fiala IM 500 mg + 1 fiala solv 2 ml	nota 56	277	TRAMADOLO VIATRIS 5 fiale 2 ml 50 mg	nota 3	247
			TRAMALIN 20 cpr 100 mg rilascio prolungato	nota 3	247

TRAVATAN coll 2,5 ml 40 mcg/ml PT	nota 78	289	URSOLISIN 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246
TRUSOPT coll 5 ml 2% PT	nota 78	289	URSOLISIN 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246
ULCEDIN 30 bust polv os 800 mg [G]	nota 48	270	VALECID		
ULCEDIN 30 cpr 800 mg [G]	nota 48	270	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 2,5 ml [G]	nota 55	275
ULCEDIN 50 cpr 400 mg [G]	nota 48	270	VALEXIME		
ULCEX 10 cpr eff 300 mg [G]	nota 48	270	1 flacone IM 1 g + 1 fiala solv 3,5 ml [G]	nota 55	276
ULCEX			VASPIT crema derm 30 g 0,75%	nota 88	303
10 fiale EV 50 mg 5 ml [G]	nota 48	270	VIRLIX 20 cpr riv 10 mg	nota 89	305
ULCEX 20 cpr eff 150 mg [G]	nota 48	270	VIRLIX gtt os 20 ml 10 mg/ml	nota 89	305
ULCEX 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270	VOLTAREN 21 cpr 100 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
ULCEX 300 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270	VOLTAREN 30 cpr 75 mg rilascio prolungato [G]	nota 66	283
ULCOMEDINA 50 cpr 400 mg [G]	nota 48	270	VOLTAREN 30 cpr gastrores 50 mg [G]	nota 66	283
ULIS 30 bust polv os 800 mg [G]	nota 48	270	VOLTFAST 30 bust grat 50 mg [G]	nota 66	283
ULIS 30 cpr 800 mg [G]	nota 48	270	VOLTFAST 30 cpr riv 50 mg [G]	nota 66	283
ULTRADERM pom derm 60 g 0,025%	nota 88	303	VORACLOR 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
ULTRALAN crema derm 30 g 0,25 % + 0,25 %	nota 88	303	YTORIN 30 cpr 10 mg + 10 mg	nota 13	256
UMANALBUMIN			YTORIN 30 cpr 10 mg + 20 mg	nota 13	256
1 flacone EV 100 ml 20% PT	nota 15	259	YTORIN 30 cpr 10 mg + 40 mg	nota 13	256
UMANALBUMIN			WALIX 30 cpr 600 mg	nota 66	284
1 flacone EV 50 ml 20% PT	nota 15	259	XALACOM coll 2,5 ml PT	nota 78	290
UMANALBUMIN			XALATAN coll 2,5 ml 0,005% PT	nota 78	289
1 flacone EV 50 ml 25% PT	nota 15	259	XAME		
UNASYN			1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
1 fiala IM 1 g + 500 mg + 1 fiala solv 3,2 ml [G]	nota 55	274	XAME		
UNASYN BB			1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
1 fiala IM EV 250 mg + 500 mg + 1 fiala solv 1,6 ml [G]	nota 55	274	XARATOR 10 cpr 10 mg	nota 13	256
URDES 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246	XARATOR 10 cpr 20 mg	nota 13	256
URDES 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246	XENAR 30 cpr 500 mg [G]	nota 66	284
URDES 20 cpr riv gastrores 225 mg [G]	nota 2	246	XERISTAR 28 cps gastror 60 mg	nota 4	248
URDES 20 cpr riv gastrores 450 mg [G]	nota 2	246	XYZAL 20 cpr riv 5 mg	nota 89	305
URSACOL 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246	XYZAL 21 cpr riv 5 mg	nota 89	305
URSACOL 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246	ZADITEN 15 cpr 2 mg rilascio prolungato [G]	nota 89	305
URSILON 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	ZADITEN scir 200 ml 0,2 mg/ml [G]	nota 89	305
URSILON RETARD 20 cps 450 mg [G]	nota 2	246	ZAFIRST 20 28 cpr riv 20 mg	nota 82	294
URSILON RETARD MITE 20 cps 225 mg [G]	nota 2	246	ZANTAC 10 cpr eff 300 mg [G]	nota 48	270
URSOBIL 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246	ZANTAC		
URSOBIL 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246	10 fiale 50 mg 5 ml [G]	nota 48	270
URSOBIL 20 cps 250 mg	nota 2	246	ZANTAC 20 bust grat 150 mg [G]	nota 48	270
URSOBIL HT 20 cps 450 mg rilascio controllato [G]	nota 2	246	ZANTAC 20 cpr eff 150 mg [G]	nota 48	270
URSOBIL scir 200 ml 150 mg/10 ml	nota 2	246	ZANTAC 20 cpr riv 150 mg [G]	nota 48	270
URSODAMOR 20 cpr 150 mg [G]	nota 2	246	ZANTAC 300 20 cpr riv 300 mg [G]	nota 48	270
URSODAMOR 20 cpr 300 mg [G]	nota 2	246	ZANTAC scir 200 ml 150 mg/10 ml	nota 48	270
URSODIOL 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	ZARIVIZ		
URSODIOL 20 cps 450 mg rilascio prolungato [G]	nota 2	246	1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml con lidocaina [G]	nota 55	275
URSOFALK 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246	ZARIVIZ		
URSOFALK 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	1 fiala IM EV 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275
URSOFALK SR 20 cps 450 mg [G]	nota 2	246	ZARIVIZ		
URSOFLOR 20 cps 150 mg [G]	nota 2	246	1 fiala IM EV 250 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
URSOFLOR 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	ZARIVIZ		
URSOFLOR R 20 cpr 450 mg cessione ritardata [G]	nota 2	246	1 fiala IM EV 500 mg + 1 fiala solv 2 ml [G]	nota 55	275
URSOLAC 20 cps 300 mg [G]	nota 2	246	ZECOVR 7 cpr 125 mg	nota 84	297
URSOLAC 20 cps 450 mg cessione ritardata [G]	nota 2	246	ZEFFIX 28 cpr riv 100 mg PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263
			ZEFFIX gtt os 240 ml 5 mg/ml PT / PHT	nota 32 e 32 bis	263

ZELIS 20 cpr 30 mg	nota 66	283	ZOFRAN		
ZELITREX 21 cpr riv 1 g PHT	nota 84	297	1 fiala IM EV 8 mg 4 ml	nota 57	278
ZELITREX 42 cpr riv 500 mg PHT	nota 84	297	ZOFRAN 4 supp 16 mg	nota 57	278
ZETAMICIN 100			ZOFRAN 6 cpr 4 mg	nota 57	278
1 fiala IM EV 100 mg 1 ml	nota 55	276	ZOFRAN 6 cpr 8 mg	nota 57	278
ZETAMICIN 150			ZOFRAN 6 cpr orodispers 4 mg	nota 57	278
1 fiala IM EV 150 mg 1,5 ml	nota 55	276	ZOFRAN 6 cpr orodispers 8 mg	nota 57	278
ZETAMICIN 200			ZOFRAN scir 50 ml 4 mg/5 ml	nota 57	278
1 fiala IM EV 200 mg 2 ml	nota 55	276	ZOLADEX 10,8 DEPOT 1 siringa SC 10,8 mg PT / PHT	nota 51	272
ZETAMICIN 300			ZOLADEX 3,6 DEPOT 1 siringa sc 3,6 mg PT / PHT	nota 51	272
1 fiala IM EV 300 mg 3 ml	nota 55	276	ZOMACTON		
ZETAMICIN 50			1 fiala SC 4 mg + 1 fiala solv 3,5 ml PT / PHT	nota 39	265
1 fiala IM EV 50 mg 1 ml	nota 55	276	ZOTON 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 1	244
ZIMANEL			ZOTON 14 cpr orodispers 15 mg [G]	nota 48	270
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	275	ZOTON 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 1	244
ZINOCEP			ZOTON 14 cpr orodispers 30 mg [G]	nota 48	270
1 fiala IM 1 g + 1 fiala solv 4 ml [G]	nota 55	276	ZOTON 15 14 cps 15 mg [G]	nota 1	244
ZIRAVIR 21 cpr riv 250 mg	nota 84	297	ZOTON 15 14 cps 15 mg [G]	nota 48	270
ZIRAVIR 21 cpr riv 500 mg	nota 84	297	ZOTON 30 14 cps 30 mg [G]	nota 48	270
ZIRTEC 20 cpr riv 10 mg	nota 89	305	ZOTON 30 14 cps 30 mg [G]	nota 1	244
ZIRTEC gtt os 20 ml 10 mg/ml	nota 89	305	ZOVIRAX 25 cpr 200 mg [G]	nota 84	297
ZOCOR 10 cpr riv 20 mg	nota 13	257	ZOVIRAX 25 cpr 400 mg [G]	nota 84	297
ZOCOR 28 cpr riv 20 mg	nota 13	257	ZOVIRAX 35 cpr 800 mg [G]	nota 84	297
ZOCOR 28 cpr riv 40 mg	nota 13	257	ZOVIRAX FORTE os sosp 100 ml 8% [G]	nota 84	297
ZOCOR 40 10 cpr riv 40 mg	nota 13	257			
ZOFRAN					
1 fiala IM EV 4 mg 2 ml	nota 57	278			



# Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

## Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

È stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a **tutti i farmaci inclusi i vaccini**. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni.

L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

## Compilazione

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione.

**Paziente e data di insorgenza:** i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla **data di nascita**, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.

Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.

Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.

**Reazione:** la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a **vaccini** è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.

Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente

le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

È importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliere, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

**Gravità:** l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni: media gravità o gravità moderata, ecc.

Una reazione è grave solo se:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.

**Esito:** analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso": infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali. Nel campo "esito" andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

**Farmaco sospetto:** è importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla ri-somministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della som-

ministrazione ed il numero di dose (I, II III o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: international classification disease).

**Condizioni predisponenti:** la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. È opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

**Farmaci concomitanti:** l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

**Fonte e segnalatore:** il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre perché non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificata chiaramente la tipologia di segnalatore.

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.lgs. 95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

# Suggerimenti relativi alla descrizione di sospetta reazione avversa a vaccino

## Locale, nel punto di inoculo

- reazione locale estesa
- ascesso sterile
- ascesso settico
- necrosi/ulcerazione
- anestesia/parestesia
- altro \_\_\_\_\_

## Generale

- adenopatia
- artralgia
- artrite cronica
- anestesia/parestesia
- convulsioni afebrili
- convulsioni febbrili
- encefalopatia
- iperpiressia  $\geq 39,5^\circ \text{C}$
- ipersensibilità immediata:  
specificare \_\_\_\_\_
- altre manifestazioni ipersensibilità  
specificare \_\_\_\_\_
- ipotonia - iporesponsività
- meningite/encefalite
- neurite brachiale
- pianto persistente
- paralisi flaccida acuta
- porpora trombocitopenica
- shock anafilattico
- S. di Guillain Barrè/  
poliradicoloneurite
- vomito e/o diarrea gravi
- altro \_\_\_\_\_

## DEFINIZIONI DI CASO

**Anestesia/parestesia:** vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore.

**Artrite cronica:** può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

**Convulsioni:** attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti. A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febbrili** (temperatura  $\geq 38^\circ \text{C}$ ) o **afebbrili**.

**Encefalite:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Encefalopatia:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

**Ipotonia-iporesponsività:** nei **bambini di età inferiore a 24 mesi**, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione**. Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo.

**Manifestazioni ipersensibilità immediata:** orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.

**Meningite/Encefalite:** quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1-4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvano entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione cerebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Neurite brachiale:** quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

**Paralisi flaccida acuta:** paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

**Pianto persistente:** pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme**, oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità.

**Porpora trombocitopenica:** quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associate ad altre cause come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediata, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci né casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

**Reazione locale estesa:** area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto.

**Shock anafilattico:** reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti **immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino**.

**Sindrome di Guillain-Barrè/poliradicoloneurite:** paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barrè insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.





# farmaci-line

servizio di informazione sul farmaco

home   chi siamo   staff   attività   domande e risposte   links



**farmaci-line**  
servizio di informazione sul farmaco

Numero Verde  
**800-571661**

è attivo dalle 10:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 17:00  
dal lunedì al venerdì, escluse le festività

Fax: 06 59784147 - E-mail: [farmaci@farmaci-line.it](mailto:farmaci@farmaci-line.it)

**Il Servizio "Farmaci-line" è il Servizio di Informazione e Documentazione sul Farmaco dell'Agenzia Italiana del Farmaco.**

E' stato istituito nel 2001 dalla Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza del Ministero della Salute ed ha rappresentato un primo importante tentativo da parte dell'istituzione pubblica di porsi come punto di ascolto per i quesiti che incontrano i cittadini e gli operatori sanitari riguardanti le diverse problematiche legate all'efficacia, la sicurezza e la disponibilità dei farmaci.

## COSA PUOI CHIEDERCI...

## NON RISPONDIAMO A...

### Note AIFA

Pubblicazione delle Note AIFA.

### Approfondimenti

Questo mese ospitiamo un articolo tratto da...



## News

### Regolamento Europeo sui medicinali pediatrici

2007 - Il 26 Gennaio 2007 entrerà in vigore il nuovo Regolamento Europeo relativo ai medicinali ad uso pediatrico, la cui implementazione costituisce una delle maggiori priorità per l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel programma del 2007.

### Le note AIFA 2007: cosa c'è di nuovo

2007 - Il 25 gennaio 2007 entreranno in vigore le Nuove note limitative AIFA (GU n°7/2006). Il processo di revisione ha interessato tutte le note e rispetto alle precedenti sono state abolite le note 9 e 9 bis.

### La Nuova Nota 4: ulteriori chiarimenti

2007 - La nuova Nota 4 specifica i criteri scientifici per l'utilizzo di alcuni farmaci nel dolore neuropatico.

### BIFAD

2007 - Formazione a distanza anche per i farmacisti

### Farmaci anti-obesità

2007 - Sono necessari dati a lungo

## COSA PUOI CHIEDERCI...

## NON RISPONDIAMO A...

**Il Servizio "Farmaci-line" risponde a quesiti inerenti il farmaco.**

Svolge attività di consulenza relativamente a:

- » Efficacia clinica;
- » Quesiti clinico-farmacologici;
- » Farmacocinetica;
- » Avvertenze;
- » Reazioni avverse;
- » Interazioni;
- » Usi in gravidanza;
- » Immissione e disponibilità in commercio;
- » Indicazioni d'uso;
- » Modalità prescrittive in ambito intra ed extra ospedaliero;
- » Chiarimenti sull'applicazione delle Note CTS-AIFA;
- » Farmaci inseriti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale.

**Il Servizio Farmaci-line non risponde a quesiti riguardanti:**

- » Reclami;
- » Integratori dietetici e fitoterapici;
- » Dispositivi medico-chirurgici;
- » Medicinali ad uso veterinario;
- » Esenzioni;
- » Procedure per l'immissione in commercio di specialità medicinali;
- » Indicazioni di centri specialistici;
- » Provvedimenti di sanità regionali (es: ticket);
- » Tracciabilità del farmaco.

# La FAD ora è anche bifad!

non solo per i medici ma anche per i farmacisti!

MARIO ROSSI  
Crediti ottenuti (2007): 0  
[Scheda personale](#)  
[Dati anagrafici](#)

EDUCAZIONE CONTINUA  
**ecce**  
CENTRATA SULLE EVIDENZE

Ministero della Salute  
Agenzia Nazionale del Farmaco

Domande comuni  
Informazioni  
Commenti  
Come fare

Utenti: 86.612  
Connesso: 0.02:07

esci dal sistema  
ADMIN

medici  
bifad  
ccm

Considerato l'aspetto sperimentale, saranno molto utili critiche, suggerimenti e consigli. Inviare eventuali commenti a [gestione@aifa.progettoecce.it](mailto:gestione@aifa.progettoecce.it)

### Progetti disponibili

#### Modalità di accesso

- Nell'elenco sottostante sono riportati i progetti.
- Entrati nel progetto, si raccomanda la lettura dell'introduzione e delle norme generali.

#### Scelta del progetto

**medici** Il Progetto ecce, pensato soprattutto per i medici di medicina generale ma aperto a tutti i medici, propone casi clinici sulle più frequenti e importanti malattie partendo dai dati delle prove di efficacia della letteratura scientifica analizzate in *Clinical Evidence*. [entra](#)

**bifad** Nell'ambito della formazione a distanza promossa dal Bollettino d'Informazione sui Farmaci (Bif), il Progetto **bifad** propone due percorsi formativi relativi ad altrettante aree tematico-disciplinari di rilevante attualità: l'uso degli oppioidi nella terapia del dolore (per medici e farmacisti), attualmente in corso, e, prossimamente, la medicina basata sulle evidenze (per medici e farmacisti). [entra](#)

**ccm** Il Centro nazionale per la prevenzione delle malattie oncologiche del Ministero della Salute ha realizzato un Progetto di formazione sulla prevenzione clinica. I primi percorsi riguardano lo screening oncologici, ma l'obiettivo è di allargare l'offerta formativa ad altri interventi. [entra](#)

**bifad,**

la formazione a distanza promossa dal  
*Bollettino d'Informazione sui Farmaci*.

- È online il corso sull'uso degli oppioidi nella terapia del dolore, vai su <http://aifa.progettoecce.it> e accedi ai casi clinici proposti.
- Prossimamente il corso sulla medicina basata sulle evidenze.

**bifad**