

# bollettino d'informazione sui farmaci

ANNO XI - N. 3-4 2004

BIMESTRALE DEL MINISTERO DELLA SALUTE

LE NUOVE NOTE  
AIFA 2004

## EDITORIALE

97 Le nuove note AIFA

99 LE NOTE

162 INDICE DEI PRINCIPI ATTIVI

164 INDICE DELLE SPECIALITÀ

ANNO XI N.3-4 MAGGIO-AGOSTO 2004 Bimestrale - Poste Italiane s.p.a. Spedizione in abbonamento postale 70% - DCB Roma



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  
**Franca 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  
**Gabriella R.A. Adamo**  
**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) 862821  
Fax (06) 86282250  
pensiero@pensiero.it  
www.pensiero.it  
Responsabile: Manuela Baroncini

Progetto grafico  
ed impaginazione  
**Doppiosegno snc**

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 fatta salvo la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Questo numero è stato chiuso  
in novembre 2004.

**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 59944657  
bif@sanita.it  
www.ministerosalute.it/medicinali/  
informazioneFarmaci/pgHome.jsp

A questo numero, oltre ai componenti del comitato scientifico e della redazione, hanno contribuito:  
R. D'Elia, M. Di Barbora,  
A.M. Passera, F. Preti,  
C. Gualano, P. Deiana,  
B. Allegrini, G. Romeo,  
C. Brutti, P. Amato,  
M. Bruzzone

URSOLAC 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
URSOLAC 20CPS 450 mg C.R. [G];	nota	2	103
URSOLISIN 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102
URSOLISIN 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
URSOPROGE 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
VALECID IM FL 1G+F SOLV 2,5 ml [G];	nota	55	136
VASPID CREMA 30G;	nota	88	159
VASPID POM 30G;	nota	88	159
VIRLIX 10 mg/1 ml GOCCE ORALI			
SOLUZ. FLAC. 20 ml;	nota	89	160
VIRLIX 20CPR RIV 10 mg;	nota	89	160
VOLTAREN 21CPR 100 mg R.P. [G];	nota	66	143
VOLTAREN 30CPR 75 mg R.P. [G];	nota	66	143
VOLTAREN 30CPR GASTROR 50 mg [G];	nota	66	143
VOLTFAST 30CPR RIV 50 mg [G];	nota	66	143
VOLTFAST OS GRAT 30BUST 50 mg [G];	nota	66	143
VORACLOR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
WALIX 30CPR 600 mg;	nota	66	145
WELLFERON IM SC 1FL 1 ml 3MU;	nota	32	122
WELLFERON IM SC 1FL 1 ml 5MU;	nota	32	122
XALACOM GTT OFT 1FL 2,5 ml;	nota	78	149
XALATAN GTT OFT 1FL 0,005% 2,5;	nota	78	149
XARATOR 10 10CPR 10 mg;	nota	13	112
XARATOR 20 10CPR 20 mg;	nota	13	112
XENAR 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144
XENAR CR 20CPR 750 mg R.M. [G];	nota	66	144
XYZAL 20CPR 5 mg;	nota	89	160
XYZAL 21CPR 5 mg;	nota	89	160
ZADITEN 15CPR 2 mg RIL PROL			
- NOVARTIS FARMA [G];	nota	89	160
ZADITEN SCIR 200 ml 0,2 mg/ml;	nota	89	160
ZAFIRST 20 28CPR RIV 20 mg;	nota	82	152
ZANTAC 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131
ZANTAC 300 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131
ZANTAC INIET 10F 50 mg/5 ml [G];	nota	48	131
ZANTAC SCIR 200 ml 150 mg/10 ml;	nota	48	131
ZANTAC SOLUB.10CPR EFF 300 mg [G];	nota	48	131
ZANTAC SOLUB.20CPR 150 mg [G];	nota	48	131
ZANTAC SOLUB.GRAT 20BUST150 mg [G];	nota	48	131
ZARIVIZ C/LIDOC.IM 1F 1G+F [G];	nota	55	136
ZARIVIZ IM IV 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
ZARIVIZ IM IV 1F 250 mg+F [G];	nota	55	136
ZARIVIZ IM IV 1F 500 mg+F [G];	nota	55	136
ZECOVID 7CPR 125 mg;	nota	84	156
ZEFFIX 28CPR RIV 100 mg;	nota32 bis		123
ZEFFIX OS FL 240 ml 5 mg/ ml;	nota32 bis		123
ZELIS 20CPR 30 mg;	nota	66	143

ZELITREX 21CPR RIV 1000 mg;	nota	84	156
ZELITREX 42CPR RIV 500 mg;	nota	84	156
ZEPELINDUE 20CPS 320 mg RETARD [G];	nota	66	144
ZEPELINDUE OS GRAT 30BUST 80 mg [G];	nota	66	144
ZETAMICIN 100 IM IV F 100 mg/ ml;	nota	55	137
ZETAMICIN 150 IM IV F150 mg/1,5;	nota	55	137
ZETAMICIN 200 IM IV F 200 mg/2M;	nota	55	137
ZETAMICIN 300 IM IV F 300 mg/3M;	nota	55	137
ZETAMICIN 50 IM IV F 1 ml 50 mg/;	nota	55	137
ZIMANEL IM 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
ZINOCEP IM 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137
ZIRAVIR 250 mg CPR RIV FILM 21 CPR;	nota	84	156
ZIRAVIR 500 mg CPR RIV FILM 21 CPR;	nota	84	156
ZIRTEC 10 mg/ml GOCCE ORALI,			
SOLUZ. FLAC. 20 ml;	nota	89	160
ZIRTEC 20CPR RIV. 10 mg;	nota	89	160
ZOCOR 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
ZOCOR 20 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112
ZOCOR 40 10CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
ZOCOR 40 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112
ZOFRAN 4SUPP 16 mg;	nota	57	139
ZOFRAN 6CPR 4 mg;	nota	57	139
ZOFRAN 6CPR 8 mg;	nota	57	139
ZOFRAN IM IV 1F 2 ml 4 mg;	nota	57	139
ZOFRAN IM IV 1F 4 ml 8 mg;	nota	57	139
ZOFRAN SCIR 1FL 50 ml 4 mg/5 ml;	nota	57	139
ZOFRAN ZYDIS 6CPR ORODISP 4 mg;	nota	57	139
ZOFRAN ZYDIS 6CPR ORODISP 8 mg;	nota	57	139
ZOLADEX 10,8 SC SIR DEPOT 10,8;	nota	51	133
ZOLADEX 3,6 SC 1SIR DEPOT 3,6M;	nota	51	133
ZOLISTAM 20CPR 10 mg;	nota	89	161
ZOMACTON SC 1F 4 mg+F 3,5;	nota	39	126
ZOTON 14CPR OROD 15 mg;	nota	1	101
ZOTON 14CPR OROD 15 mg;	nota	48	130
ZOTON 14CPR OROD 30 mg;	nota	1	101
ZOTON 14CPR OROD 30 mg;	nota	48	130
ZOTON 15 14CPS 15 mg;	nota	1	101
ZOTON 15 14CPS 15 mg;	nota	48	130
ZOTON 30 14CPS 30 mg;	nota	1	101
ZOTON 30 14CPS 30 mg;	nota	48	130
ZOVIRAX 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
ZOVIRAX 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
ZOVIRAX 800 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ZOVIRAX IV 3FL 250 mg;	nota	84	155
ZOVIRAX IV 3FL 250 mg;	nota	84	155
ZOVIRAX OS SOSP 100 ml 8% [G];	nota	84	156

## CASODEX® - ERRATA CORRIGE

In riferimento alla Dear Doctor Letter pubblicata sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci N. 1/2004 e relativa alla specialità medicinale Casodex®, si comunica che tale nota informativa è da intendersi riferita unicamente al dosaggio da 150 mg e non a quello da 50 mg come erroneamente riportato in tabella.

La Dear Doctor Letter corretta è disponibile sul sito del Ministero della Salute, all'interno della sezione del portale dedicata a "Medicinali e Vigilanza".

## EDITORIALE

## Le nuove note AIFA

Uno dei terreni di maggiore incontro tra le politiche regolatorie e le "prove di efficacia" è sicuramente rappresentato dalle note limitative della Commissione Unica del Farmaco (CUF).

Con l'introduzione delle note, risalente al 1994 e avvenuta poco dopo la stesura della lista dei medicinali a totale o parziale rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (classi A e B), vennero adottate delle limitazioni alla prescrizione di alcuni farmaci rispetto alle indicazioni terapeutiche ufficialmente registrate.

L'obiettivo principale che la CUF aveva deciso di porsi era quello di definire, quando opportuno, alcuni ambiti di rimborsabilità nella medicina generale, senza interferire con la libertà di prescrizione. Veniva in questo modo concepito un nuovo strumento regolatorio teso ad orientare le scelte terapeutiche a favore delle molecole più efficaci e maggiormente sperimentate rispetto ai medicinali definiti di seconda scelta in quanto con un profilo di efficacia e di sicurezza più incerto.

In questo senso, tra gli strumenti che regolano l'accesso ai farmaci, le note, più di altre norme, si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia. Si fondano cioè sui risultati, criticamente valutati, di sperimentazioni cliniche randomizzate e, possibilmente, multiple. La revisione periodica delle note CUF/AIFA risponde, quindi, appieno all'esigenza di aggiornare le limitazioni rispetto alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

Sotto il profilo metodologico, la versione aggiornata delle note, nella forma concisa (Executive Summary), è stata sottoposta ai commenti critici dei rappresentanti delle più importanti parti coinvolte: produttori, distributori, prescrittori, pazienti. Le critiche e i suggerimenti raccolti sono stati considerati per integrare e, ove ritenuto necessario, modificare la versione finale delle note stesse. Alla versione concisa è stata, quindi, aggiunta una parte più estesa che illustra i criteri, le motivazioni ed i riferimenti bibliografici su cui si basa ogni singola nota.

Secondo i criteri applicati nel corso del-

l'attuale revisione, sostanzialmente simili a quelli seguiti in passato, un farmaco può essere sottoposto a nota limitativa:

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

Le note sui farmaci che non rispondono più ai criteri elencati sono state eliminate dalla nuova versione, mentre ne sono state introdotte di nuove riguardanti principi attivi che, invece, li rispettano. In alcuni casi, poi, sono stati inseriti dei nuovi principi attivi non ancora in commercio all'epoca delle precedenti versioni, mentre in altri sono stati semplicemente aggiornati i riferimenti bibliografici.

Particolare attenzione è stata posta alla semplificazione dello stile redazionale, allo scopo di facilitarne l'interpretazione e l'applicazione nella pratica clinica e della medicina generale. In questo senso la nota è sostanzialmente divisa in due parti:

- la prima che riassume gli elementi regolatori, e maggiormente rilevanti ai fini delle limitazioni e delle indicazioni all'uso, attraverso i quali il Servizio Sanitario Nazionale riconosce la rimborsabilità dei farmaci inclusi nella nota;
- la seconda riguardante, invece, i criteri e le considerazioni tecnico-scientifiche alla base delle decisioni della CUF/AIFA nell'assumere tali limitazioni.

Alcune note, inoltre, sono legate a progetti di "outcome - research", collegando assistenza e ricerca in modo che la pratica di medicina generale diventi parte strutturale del processo regolatorio. L'esempio più emblematico di tale impostazione è rappresentato dalla Nota 13, che introduce il criterio dell'adozione delle carte di

rischio cardiovascolare, elaborate all'interno del Progetto CUORE, ai fini della rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire un'adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Si consolida in questo modo una metodologia che è già stata applicata con successo ai farmaci per il morbo di Alzheimer (Progetto CRONOS), all'impiego di interferone e ribavirina per l'epatite

C (Progetto IMPROVE) e all'uso dei farmaci biologici nell'artrite reumatoide (Progetto ANTARES).

Il senso delle note limitative rimane, comunque, quello di essere uno strumento di appropriatezza, intendendo con quest'ultimo termine, spesso abusato, che l'impiego del farmaco sia sicuro e che la prescrizione riguardi indicazioni cliniche per le quali, a certe condizioni d'impiego (dose, durata, via di somministrazione, interazioni, ecc.), lo stesso si sia dimostrato efficace.

#### Ogni singola nota risulta così strutturata:

- principi attivi e parte concisa (Executive Summary);
  - motivazioni e criteri applicativi;
  - elenco delle specialità medicinali in commercio (al 15 ottobre 2004) per ogni principio attivo.
- Le specialità medicinali sono raggruppate

- per categorie (unità posologiche e dosaggio).
- I farmaci genericabili 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;
  - Si riporta la bibliografia utilizzata dalla CUF/CTS per la revisione delle note.

## NOTE AIFA 2004

### NOTA 1

#### Gastroprotettori:

- misoprostolo
- esomeprazolo
- lansoprazolo
- omeprazolo
- pantoprazolo
- rabeprazolo

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

- per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:
  - in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB)
  - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi.

purchè 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;
- oltre 75 anni di età.

*Gli inibitori di pompa, fatte salve le indicazioni della nota 48, ed il misoprostolo non sono rimborsati quando prescritti in associazione con i COXIB.*

#### Motivazioni e criteri applicativi

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, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio è particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Data la rilevanza clinica della tossicità gastroduodenale indotta dai FANS, numerosi sono stati gli studi che hanno valutato l'efficacia di una "gastroprotezione" utilizzando gli analoghi delle prostaglandine (misoprostolo) e gli anti secretivi (inibitori di pompa e H<sub>2</sub>-antagonisti).

#### Misoprostolo

L'efficacia del misoprostolo nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS è stata dimostrata in uno studio (MUCOSA trial) di grandi dimensioni (8853 pazienti) che ha documentato una riduzione del 40% di dette complicanze rispetto al placebo (2). Una metanalisi 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 tolle-

rabilità scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nel trial MUCOSA (2) 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 (3-6). Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina (7) e, nel secondo, con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli

studi (trial ASTRONAUT e OMNIUM) venivano studiati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ognuno 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 l'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 surrogati, 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/d per il misoprostolo e 300 µg/d 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 Hp. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da Hp sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare una 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 paziente (9).

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 (10-12).

L'importanza dell'infezione da Hp 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 Hp e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Hp 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 sei 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 l'eradicazione e 4,4% con omeprazolo) (13).

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 la 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 ha dimostrato che il rischio emorragico da ASA impiegato come antiaggregante è assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 µg/die di ASA per una durata media di 28 mesi) (14). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non è giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano però i pazienti ad alto rischio emorragico. In

manca 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 Hp risulta indicata l'eradicazione (13). 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 (15).

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 (3), che sono le più frequenti fra quelle da FANS (16), 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 seguono i FANS (17). 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 (18).

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.

**ESOMEPRAZOLO**

■ AXAGON 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ ESOPRAL 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ LUCEN 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ NEXIUM 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ AXAGON 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ ESOPRAL 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ LUCEN 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ NEXIUM 14CPR GASTR 40 mg BLIST

**LANSOPRAZOLO**

■ LANSOX 15 14CPS 15 mg; ■ LANSOX 14CPR ORODISP 15 mg; ■ LIMPIDEX 15 14CPS 15 mg; ■ LIMPIDEX 14CPR ORODISP 15 mg; ■ ZOTON 15 14CPS 15 mg; ■ ZOTON 14CPR ORODISP 15 mg; ■ LANSOX 30 14CPS 30 mg; ■ LANSOX 14CPR ORODISP 30 mg; ■ LIMPIDEX 30 14CPS 30 mg; ■ LIMPIDEX 14CPR ORODISP 30 mg; ■ ZOTON 30 14CPS 30 mg; ■ ZOTON 14CPR ORODISP 30 mg

**MISOPROSTOLO**

■ CYTOTEC 50CPR 200MCG; ■ MISODEX 200 50CPR 200MCG

**OMEPRAZOLO**

■ ANTRA 14CPS 10 mg R.M.; ■ LOSEC 14CPS 10 mg R.M.; ■ MEPRAL 14CPS 10 mg R.M.; ■ OMEPRAZEN 14CPS 10 mg R.M.; ■ ANTRA 14CPS 20 mg R.M.; ■ LOSEC 14CPS 20 mg R.M.; ■ MEPRAL 14CPS 20 mg R.M.; ■ OMEPRAZEN 14CPS 20 mg R.M.

**PANTOPRAZOLO**

■ PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTORC 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTECTA 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PANTOPAN 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PANTORC 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PEPTAZOL 14CPR GASTR 40 mg BLIST

**RABEPRAZOLO**

■ PARIET 14CPR GASTR 10 mg; ■ PARIET 14CPR GASTR 20 mg AL/AL

**Bibliografia**

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
2. 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.
3. 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.
4. Daneshmend TK et al. Abolition by Omeprazole of Aspirin-induced gastric mucosal injury in man. *Gut* 1990;31:514-7.
5. Cullen D et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with Omeprazole for Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-140.
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. 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.
8. Hawkey CJ et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
9. Huang JQ 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.
10. 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.
11. Graham DY et al. Ulcer prevention in long-term users of Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
12. Graham DY. NSAIDs, Helicobacter pylori and Pandora Box. *N Engl J Med* 2002; 347:2162-4.
13. 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.
14. Derry S et al. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
15. Kelly YP et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered products. *Lancet* 1996;384:1413-6.
16. Feldman M. Peptic ulcer disease. In: Dale DC, Federman DD eds. *Scientific American Medicine*, Section 4, Gastroenterology II, 2000:2-3.
17. Wolfe MM et al. Gastrointestinal toxicity of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
18. 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.

**NOTA 2****Acidi biliari:**

- ac. chenoursodesossicolico
- ac. tauroursodesossicolico
- ac. ursodesossicolico

La prescrizione nelle epatopatie croniche colestatiche 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.

*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 ed in quelli con coliche ravvicinate o gravi per i quali è indicata la colecistectomia.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

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 tauroursodesossicolico 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 (1) ma nettamente prevalenti (2-5) per la cirrosi biliare primitiva (l'a-

cido 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 (5-7). 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 (5,8-10).

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, 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 biliari 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) (11); 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% (12). Le caratteristiche sopra ricordate sono presenti in circa il 15% dei pazienti (11).

**ACIDO CHENOURSODEOSSICOLICO**

- BILENOR 30CPS 250 mg

**ACIDO TAUROURSODEOSSICOLICO**

- TAURO MITE 20CPS 150 mg; ■ TUDCABIL MITE 20CPS 150 mg; ■ TAURO 20CPS 250 mg; ■ TUDCABIL 20CPS 250 mg;

**ACIDO URSODEOSSICOLICO**

- URSOBIL SCIR FL 200 ml; ■ ACIDO URSOD.M.G.MERCK GENERICS 20CPR 150 mg [G]; ■ BILIEPAR 20CPS 150 mg [G]; ■ DESOXIL 20CPR 150 mg [G]; ■ DEURSIL 20CPS 150 mg [G]; ■ FRAURS 20CPS 150 mg [G]; ■ LITURSOL 20CPR 150 mg [G]; ■ URDES 20CPR 150 mg [G]; ■ URSACOL 20CPR 150 mg [G]; ■ URSOBIL 20CPS 150 mg [G]; ■ URSOFALK 20CPS 150 mg [G]; ■ URSOFLOL 20CPS 150 mg [G]; ■ URSOLISIN 20CPS 150 mg [G]; ■ URSODAMOR 20CPR 150 mg [G]; ■ URSOBIL 40CPS 150 mg; ■ DEURSIL RR MITE 20CPS 225 mg [G]; ■ URDES CD 20CPR RIV GASTR 225 mg [G]; ■ URSILON RETARD 20CPS 225 mg [G]; ■ URSOBIL 20CPS 250 mg; ■ URSOBIL 30CPS 250 mg; ■ ACIDO URSOD. DOROM 20CPS 300 mg – DOROM Srl [G]; ■ ACIDO URSOD.EG 20CPS 300 mg – EG SpA [G]; ■ ACIDO URSOD.M.G.20CPR 300 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ ACIDO URSOD.PLIVA 20CPS 300 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];

■ ACIDO URSOD.RAT.20CPR 300 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ ACIDO URSOD.TEVA 20CPS 300 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ BILIEPAR 20CPS 300 mg [G]; ■ DESOCOL 20CPS 300 mg [G]; ■ DESOXIL 20CPR 300 mg [G]; ■ DEURSIL 20CPS 300 mg [G]; ■ DISSOLURSIL 20CPS 300 mg [G]; ■ FRAURS 20CPS 300 mg [G]; ■ LITOFF 20CPR DIV 300 mg [G]; ■ LITURSOL 20CPR 300 mg [G]; ■ URDES 20CPR 300 mg [G]; ■ URSACOL 20CPR 300 mg [G]; ■ URSILON 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOBIL 20CPR 300 mg [G]; ■ URSODIOL 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOFALK 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOFLOR 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOLAC 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOLISIN 20CPS 300 mg [G]; ■ URSOPROGE 20CPS 300 mg [G]; ■ URSODAMOR 20CPR 300 mg [G]; ■ COLEDOS 30CPS 300 mg; ■ ACIDO URSOD.DOROM 20CPS450 mg R – DOROM Srl [G]; ■ ACIDO URSOD.EG 20CPR 450 mg R.P – EG SpA [G]; ■ ACIDO URSOD.PL.20CPS 450 mg RP – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ ACIDO URSOD.RAT.20CPR 450 mg R – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ ACIDO URSOD.TEVA 20CPS450 mg RM – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ BILIEPAR 20CPS 450 mg R.C. [G]; ■ DESOXIL RC 20CPR 450 mg [G]; ■ DEURSIL RR 20CPS 450 mg [G]; ■ DISSOLURSIL 20CPS 450 mg R.P. [G]; ■ LENTORSIL 20CPS 450 mg RETARD [G]; ■ LITOFF RETARD 20CPR 450 mg [G]; ■ LITURSOL 20CPS 450 mg R.P. [G]; ■ URDES CD 20CPR RIV 450 mg [G]; ■ URSILON RETARD 20CPS 450 mg [G]; ■ URSOBIL HT 20CPS 450 mg R.C. [G]; ■ URSODIOL 20CPS 450 mg R.C. [G]; ■ URSOFALK 450 S.R.20CPS 450 mg [G]; ■ URSOFLOR R 20CPR 450 mg C.R. [G]; ■ URSOLAC 20CPS 450 mg C.R. [G]

### Bibliografia

- Goulis J et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-60.
- Poupon R et al. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
- Combes B et al. The effect of ursodeoxycholic acid on the flord duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:602-5.
- Lindor KD, Dickson ER. Management of primary biliary cirrhosis. In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. Lippincott Williams et Wilkins, 1999:Ch. 25.
- Beuers U et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;28:1449-53.
- Lindor KD et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.
- Colombo C et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996;23:1484-90.
- 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.
- 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.
- Bellentani S et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993;19:459-64.
- Strasberg SM et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992;16:820-39.
- 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.

## 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.

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

### Motivazioni e criteri applicativi

La supplementazione orale con enzimi pancreatici si rende necessaria per compensare la ridotta o assente secrezione causata da varie ma-

lattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.

L'acidità gastrica ed il calore possono inattivare le preparazioni contenenti enzimi pancreatici, che dovrebbero essere assunti durante i

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

5

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 so-

stitutiva con gli enzimi pancreatici.

Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo e periorale

se trattenuti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

#### PANCRELIPASI

■ CREON 10000 100CPS 150 mg; ■ PANCREX 100CPS 340 mg

8

## NOTA 8

### • levocarnitina

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

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

*La prescrizione di levocarnitina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

#### Motivazioni e criteri applicativi

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  $\mu\text{mol/L}$  nell'infanzia e di 54

$\mu\text{mol/L}$  nell'età adulta (1); nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2  $\mu\text{mol/L}$  o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali (2,3).

Una carenza secondaria può verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (4-6) (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. Il trattamento con levocarnitina dovrebbe essere sospeso se, dopo 4 mesi di terapia, non sia stato possibile dimostrare una riduzione della posologia dell'eritropoietina.

#### LEVOCARNITINA

■ CARNITENE OS 10FL 2G MONOD; ■ MIOTONAL OS 10FL MONOD 2G

#### Bibliografia

1. Bremer J. The role of carnitine in intracellular metabolism. J Clin Chem Clin Biochem 1990;28:297-301.
2. Pons R et al. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. J Clin Neurol 1995;10(Suppl 2):S8-21.
3. Famularo G et al. Carnitine deficiency: primary and secondary syndromes. In: De Simone C, Famularo G, eds. Carnitine today. Heidelberg: Springer-Verlag, 1997:119-61.
4. Kletzmayer J et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. Kid Intern 1999;55 (Suppl 9):S93-106.
5. Labonia WD et al. L-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995;26:757-64.
6. 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.

## NOTA 9

### Antiaggreganti:

- ticlopidina

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

- in associazione all'ASA a basse dosi, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent, per il mese successivo all'intervento;
- in alternativa all'ASA, in pazienti che non possano assumere ASA per pregresse manifestazioni da ipersensibilità, recidiva di eventi ischemici cerebrali durante terapia con ASA o ulcera gastroduodenale;
- nel trattamento della trombosi della vena centrale della retina.

*Nei casi che non rispondono alle condizioni sopra citate la terapia di scelta è quella con ASA a basse dosi.*

### Motivazioni e criteri applicativi

È stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA è più efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristenoasi delle angioplastiche coronariche a cui è stato applicato uno stent (1,2).

La ticlopidina esercita un'azione antiaggregante (con meccanismo differente da quello dell'ASA) che si manifesta nella riduzione di eventi ischemici in gruppi di pazienti affetti da patologia vascolare in vari distretti arteriosi. Dal momento che la documentazione scientifica a favore dell'ASA continua ad essere preponderante (3,4) rispetto a quella della ticlopidina e che, alla luce delle indicazioni proposte nelle principali linee-guida internazionali (5,8), il rapporto costo-beneficio è decisamente a favore dell'ASA, è preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali è indicato un trattamento antiaggregante, riservando

la ticlopidina per coloro che non possono assumere l'ASA per vari motivi.

Prima che la ticlopidina fosse disponibile, la trombosi subacuta di stent, spesso provocando eventi cardiaci maggiori, era riportata in 3,5-8,6% dei pazienti. In pazienti ad alto rischio con impianto di stent Palmaz-Schatz, il trattamento con ticlopidina+aspirina ha ridotto gli end-point cardiaci primari (end-point composto di morte cardiaca, infarto miocardico, bypass coronario e angioplastica ripetuta) dal 6,2% (terapia anticoagulante standard) all'1,6% (9). L'occlusione degli stent si verifica nel 5,4% nel gruppo ricevente terapia anticoagulante e nello 0,8% del gruppo ricevente terapia antiaggregante.

Gli effetti favorevoli della ticlopidina erano confermati dallo studio STARS (Stent Antithrombotic Regimen Study), che ha confrontato l'effetto dell'aspirina (325 mg al dì), la combinazione di aspirina (325 mg al dì) più ticlopidina (500 mg al dì per un mese), e di aspirina (325 mg al dì) più warfarin sugli eventi ischemici

precoci. Solo lo 0,5% dei pazienti assegnati alla terapia aspirina+ticlopidina raggiungeva l'end-point composito primario a 30 giorni di morte, trombosi angiografica, rivascolarizzazione della lesione trattata, o infarto miocardio rispetto a 3,6% dei pazienti assegnati alla sola aspirina e il 2,7% dei pazienti assegnati a aspirina+warfarin. I risultati dello studio suggeriscono che il pretrattamento di 24 ore con ticlopidina permette una più efficace inibizione dell'attivazione piastrinica rispetto alla più breve durata di trattamento (10). Una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, è la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti) del trattamento con ticlopidina (11). Si può verificare anche la porpora trombotica trombocitopenica (11).

Il rischio di alterazioni ematologiche anche gravi, leucopenia e/o piastrinopenia, rende indispensabile nei pazienti trattati con ticlopidina un monitoraggio periodico dell'emocromo citometrico.

**TICLOPIDINA**

■ TICLOPIDINA HEXAN 30CPR 250 mg – HEXAN SpA [G]; ■ ANAGREGAL 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ ANTIGREG 30CPR 250 mg [G]; ■ APLAKET 30CONF 250 mg [G]; ■ CLOX 30CPR 250 mg [G]; ■ FLUILAST 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ FLUPID 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ FLUXIDIN 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ KLODIN 30CPR 250 mg [G]; ■ OPTERON 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ TICLODONE 30CPR RIV 250 mg [G]; ■ TICLOPIDINA BIG 30CPR RIV250 mg – BENEDETTI SpA [G]; ■ TICLOPIDINA DOC 30CPR 250 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ TICLOPIDINA DOROM 30CPR 250 mg – DOROM Srl [G]; ■ TICLOPIDINA EG 30CPR RIV 250 mg – EG SpA [G]; ■ TICLOPIDINA M.G.30CPR 250 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ TICLOPIDINA PLIVA 30CPR 250 mg – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ TICLOPIDINA RATIO.30CPR 250 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ TICLOPIDINA RK 30CPR 250 mg – ERREKAPPA EUROTERAPICI SpA [G]; ■ TICLOPIDINA SANWIN 30CPR 250 mg – SANWIN Srl [G]; ■ TICLOPIDINA TEVA 30CPR RIV250M – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ TICLOPIDINA UNION 30CPR 250 mg – UNION HEALTH Srl [G]; ■ TICLOPROGE 30CPR 250 mg [G]; ■ TIKLID 30CPR 250 mg [G]

**Bibliografia**

1. Shoming A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9
2. Martin BL et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
3. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
4. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
5. Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998;114 (Suppl 5):S439-769.
6. Cairns JA et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998;114 (Suppl 5):S611-33.
7. Lees KR et al. Secondary prevention of transient ischemic attack and stroke. *BMJ* 2000;320:991-4.
8. Eccles M et al. North of England evidence based guidelines development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998;316:1303-9.
9. Gregorini L et al. Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilation procedures. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:13-20.
10. Hass W et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:955-61.
11. Page Y et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;337:774-6.

**NOTA 9 bis****Antiaggreganti:**

- clopidogrel

**La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata ai pazienti con:**

- sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione con ASA a basse dosi.

**La prescrizione di clopidogrel non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.**

**Motivazioni e criteri applicativi**

Clopidogrel è un antiaggregante piastrinico della classe delle tienopirimidine (come la ticlopidina).

Il meccanismo d'azione, diverso da quello dell'acido acetilsalicilico, si esplica in quanto il suo metabolita attivo si lega irreversibilmente al recettore per ADP presente sulla superficie

piastrinica inibendo il rilascio dei composti contenuti nei granuli densi piastrinici (Ca<sup>++</sup>, 5Ht e nuovo ADP) e di quelli contenuti nei granuli  $\alpha$  (fibrinogeno e trombospondina).

L'effetto antiaggregante di clopidogrel dipende dalla concentrazione ematica: una significativa inibizione della aggregazione piastrinica si ottiene dopo un carico di 300 mg seguito da un dosaggio di manteni-

mento di 75 mg /die (1,2). Dosi più elevate non determinano maggiore attività.

Lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) (3,4) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di clopidogrel associato all'aspirina in pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, che presentano un'elevata incidenza di eventi vasco-

lari gravi. Un totale di 12.562 pazienti, con comparsa di sintomi entro 24 ore, sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dosaggio di carico: 300 mg, seguiti da dosaggio di mantenimento: 75 mg/die: n = 6.259) o placebo (n = 6.303), oltre all'aspirina per 3-12 mesi. L'end-point primario (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus) è stato raggiunto nel 9,3% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nell'11,4% nel gruppo placebo. L'end-point secondario (ischemia refrattaria) si è presentato nel 16,5% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e nel 18,8% dei pazienti del gruppo placebo. L'incidenza in ospedale di grave ischemia, ischemia refrattaria, insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione è risultata più bassa nel gruppo clopidogrel. Nel gruppo

trattato con clopidogrel l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 3,7% contro il 2,7% del gruppo placebo. Il sanguinamento grave, con pericolo per la vita, si è avuto nel 2,2% versus 1,8%, l'ictus emorragico nello 0,1%, versus 0,1%, rispettivamente. L'antiaggregante piastrinico clopidogrel si è mostrato efficace nei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopralivellamento ST con accettabile profilo di sicurezza.

I risultati indicano che con l'aggiunta di clopidogrel alla terapia standard, dopo 9-12 mesi di trattamento, si ottiene una diminuzione di mortalità cardiovascolare, infarto e ictus pari a un quinto. Anche gli episodi di ischemia ricorrente e quelli di scompenso cardiaco, successivi alla sindrome coronarica acuta, sono risultati

ridotti in modo significativo. Si tratta di vantaggi essenziali per migliorare in modo decisivo la terapia delle sindromi coronariche acute che ogni anno, in Italia, costringono al ricovero 80 mila persone. I risultati del CURE sono applicabili a tutti i pazienti, uomini e donne di qualsiasi età, qualunque sia la terapia che stanno seguendo in quel momento (4,5).

Il farmaco può indurre rari casi di trombocitopenia e/o leucopenia (2,5%), talora grave (0,8%), ma l'effetto collaterale più temibile è rappresentato da episodi di sanguinamento talora anche gravi e richiedenti trattamenti salvavita o trasfusionali.

Particolare attenzione va riservata al trattamento di pazienti ad alto rischio emorragico (pregressa ulcera peptica, varici esofagee).

## CLOPIDOGREL

■ ISCOVER 28CPR RIV 75 mg; ■ PLAVIX 28CPR RIV 75 mg

### Bibliografia

1. Gli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione di eventi cardiaci e cerebrovascolari. BIF 2000;2:3-11. Roma, Ministero della salute.
2. CAPRIE Steering Committee: A randomized blinded trial of Clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischemic events. Lancet 1996;348:1329-39.
3. Yusuf S et al., for OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry Investigators. Variations Between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. Lancet 1998;352:507-14.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) 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
5. Maseril A et al. Il ruolo del clopidogrel nelle sindromi coronariche acute senza sopralivellamento S-T. Ital Heart J 2002;3 (suppl):187-97.

10

**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.

*La prescrizione di acido folico e vitamina B12 non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

**ACIDO FOLICO**

- FOLINA 20CPS 5 mg; ■ FOLINA IM 5F 2 ml 15 mg

**CIANOCOBALAMINA**

- DOBETIN OS GTT 15 ml 20MCG/ ml; ■ DOBETIN 1000 5F 1 ml 1000MCG; ■ ERITROVIT B12 IM 5F 1000MCG

**IDROSSICOBALAMINA**

- NEOCYTAMEN IM IV OS 6F 1000MCG

11

**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 diidrofolico;
- chemioterapia antinfettiva di associazione con pirimetamina.

*La prescrizione di acido folinico e dei suoi analoghi non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

L'erogazione di acido folinico a totale carico del SSN è consentita nelle seguenti formulazioni ed indicazioni:

a) nelle forme orali ed in quelle 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 metotrexato, antagonista della

diidrofolato riduttasi;

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

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

**CALCIO FOLINATO**

- SANIFOLIN IM EV FL 50 mg

## NOTA 12

Eritropoietina e nuove preparazioni:

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

**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:**

- trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo; quando Hb > 12 g/dL il trattamento deve essere interrotto;
- trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL ma non < 8 g/dL) nei pazienti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb < 8 g/dL è indicata l'emotrasfusione;
- trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica o istologica di cirrosi, che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato e che presentano risposta virologica alla terapia;
- in pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hb < 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica.

***La prescrizione di epoetina  $\alpha$  e  $\beta$  e darbepoietina  $\alpha$  non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.***

### Motivazioni e criteri applicativi

L'impiego dell'eritropoietina per l'emodonzione ai fini dell'autotrasfusione è limitato all'ambiente ospedaliero.

La ribavirina, impiegata nel trattamento dell'epatite cronica da HCV, induce universalmente anemia emolitica seppure con gravità eterogenea. Il 9% dei soggetti inclusi in trial clinici sulla terapia dell'epatite cronica da HCV che assumevano ribavirina ha richiesto riduzione della dose o interruzione del farmaco (1,2). Una riduzione della dose di ribavirina è risultata negli stessi studi correlata ad una marcata diminuzione delle probabilità di risposta sostenuta (1,2). Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di eritropoietina è in grado di mante-

nere elevati livelli di emoglobina e dosi elevate di ribavirina in pazienti con anemia (3,4). L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti Epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (1,2) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee guida internazionali (5), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con ribavirina, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica alla terapia.

La risposta virologica è definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno di un mese di

terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (con decrementi inferiori ai 2 g/dL in 4 settimane e > 10 g/dL) durante il trattamento.

L'anemia indotta dai farmaci anti-retrovirali può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità dell'eritropoietina in termini di miglioramento della qualità di vita e dell'anemia. La posologia e la frequenza della somministrazione andrà adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (> 8,5 g/dL) durante il trattamento (6,7).

**DARBEPOETINA ALFA**

■ ARANESP SC EV 1 SIR 10MCG 0,4 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 10MCG 0,4 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 15MCG 0,375; ■ NESPO SC EV 1 SIR 15MCG 0,375 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 20MCG 0,5 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 20MCG 0,5 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 30MCG 0,3 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 30MCG 0,3 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 40MCG 0,4 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 40MCG 0,4 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 50MCG 0,5 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 50MCG 0,5 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 60MCG 0,3 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 60MCG 0,3 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 80MCG 0,4 ml; ■ NESPO SC EV 1 SIR 80MCG 0,4 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 100MCG 0,5M; ■ NESPO SC EV 1 SIR 100MCG 0,5 ml; ■ ARANESP SC EV 1 SIR 150MCG 0,3M; ■ NESPO SC EV 1 SIR 150MCG 0,3 ml

**EPOETINA ALFA**

■ EPREX 1 SIR 5000UI/0,5 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 5000UI/0,5 ml; ■ EPREX 1 SIR 6000UI/0,6 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 6000UI/0,6 ml; ■ EPREX 1 SIR 8000UI/0,8 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 8000UI/0,8 ml; ■ EPREX 1 SIR 1000UI 0,5 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 1000UI 0,5 ml; ■ EPREX 1 SIR 2000UI 0,5 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 2000UI 0,5 ml; ■ EPREX 1 SIR 3000UI 0,3 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 3000UI 0,3 ml; ■ EPREX 1 SIR 4000UI 0,4 ml; ■ EPREX IV FL 4000UI 1 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 4000UI 0,4 ml; ■ EPREX 1 SIR 10000UI 1 ml; ■ GLOBUREN 1 SIR 10000UI 1 ml

**EPOETINA BETA**

■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 1000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 2000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 3000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 4000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 6000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 5000UI; ■ NEORECORMON IV SC 1 SIR 10000UI

**Bibliografia**

1. Manns MP et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
2. Fried MW et al. Pegi Interferon alfa-2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
3. Talal H et al. A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2802-4.
4. Dieterich DT. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002;185 (Suppl 2):S128-37.
5. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
6. Volberding P. The impact of anemia on quality of life in Human Immunodeficiency Virus- Infected patients. *J Infect Dis* 2002;185 (Suppl2):S110-4.
7. Fischl M. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990;322:1488-93.

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

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

• **Statine:**

- atorvastatina
- fluvastatina
- pravastatina
- rosuvastatina
- simvastatina

• **Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti:**

- omega-3-estere

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

- **dislipidemie familiari:**
  - bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato,
  - atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina;
  - omega-3-estere
- **ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:**
  - *in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni  $\geq$  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, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.
- **in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria);**
  - omega-3-estere

Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio.

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 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 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

**Motivazioni e criteri applicativi****Dislipidemie familiari**

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o codominante a seconda della malattia), caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di ma-

lattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, ca-

renza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati cui indirizzare i pazienti ai quali viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di

dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

**Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni  $\geq$  20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità].**

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, ipertensione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obe-

sità 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.

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 (Progetto Cuore, [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). 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.

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

#### ATORVASTATINA

■ LIPITOR 10 10CPR 10 mg; ■ TORVAST 10 10CPR 10 mg; ■ TOTALIP 10 10CPR RIV 10 mg; ■ XARATOR 10 10CPR 10 mg; ■ TORVAST 10 30CPR 10 mg; ■ TOTALIP 10 30CPR 10 mg; ■ LIPITOR 20 10CPR 20 mg; ■ TORVAST 20 10CPR 20 mg; ■ TOTALIP 20 10CPR RIV 20 mg; ■ XARATOR 20 10CPR 20 mg; ■ TORVAST 20 30CPR 20 mg; ■ TOTALIP 20 30CPR 20 mg; ■ TORVAST 40 30CPR 40 mg; ■ TOTALIP 40 30CPR 40 mg

#### BEZAFIBRATO

■ BEZALIP 50CPR RIV 200 mg; ■ BEZALIP RETARD 30CPR RIV 400 mg; ■ HADIEL RETARD 30CONF 400 mg

#### FENOFIBRATO

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

#### FLUVASTATINA

■ LESCOL 14CPS 40 mg; ■ LIPAXAN 14CPS 40 mg; ■ PRIMESIN 14CPS 40 mg; ■ LESCOL 28CPR 80 mg R.P.; ■ LIPAXAN 28CPR 80 mg R.P.; ■ PRIMESIN 28CPR 80 mg R.P.

#### GEMFIBROZIL

■ FIBROCIT 30CPR 600 mg [G]; ■ GEMFIBROZIL DOC 30CPR 600 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ GEMFIBROZIL EG 30CPR 600 mg; ■ GEMFIBROZIL M.G. 30CPR 600 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ GE mlIPID 30CPR 600 mg [G]; ■ GENLIP 30CPR 600 mg [G]; ■ GENOZIL 600 30CPR 600 mg [G]; ■ LIPOZID 30CPR RIV 600 mg [G]; ■ LOPID 30CPR 600 mg [G]; ■ FIBROCIT TC 20CPR 900 mg [G]; ■ GEMFIBROZIL DOC 20CPR 900 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ GEMFIBROZIL EG 20CPR 900 mg – EG SpA [G]; ■ GEMFIBROZIL GNR 20CPR 900 mg – GNR SpA [G]; ■ GEMFIBROZIL M.G. 20CPR 900 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ GEMFIBROZIL RATIO. 20CPR 900 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ GEMFIBROZIL TEVA 20CPR 900 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ GEMLIPID TC 20CPR 900 mg [G]; ■ GENLIP TC 20CPR 900 mg [G]; ■ GENOZIL 900 20CPR 900 mg [G]; ■ LIPOGEN 20CPR 900 mg [G]; ■ LIPOZID TC 20CPR RIV 900 mg [G]; ■ LOPID 20CPR RIV 900 mg [G];

#### PRAVASTATINA

■ PROVISACOR 28CPR RIV 10 mg; ■ APLACTIN 10CPR 20 mg; ■ PRASTEROL 10CPR 20 mg; ■ PRAVASELECT 10CPR 20 mg; ■ SANAPRAV 10CPR DIV 20 mg; ■ SELECTIN 10CPR 20 mg; ■ PROVISACOR 28CPR RIV 20 mg; ■ APLACTIN 40 14CPR 40 mg; ■ PRASTEROL 40 14CPR 40 mg; ■ PRAVASELECT 40 14CPR 40 mg; ■ SANAPRAV 40 14CPR DIV 40 mg; ■ SELECTIN 40 14CPR 40 mg; ■ PROVISACOR 28CPR RIV 40 mg;

#### ROSUVASTATINA

■ CRESTOR 28CPR RIV 10 mg; ■ SIMESTAT 28CPR RIV 10 mg; ■ CRESTOR 28CPR RIV 20 mg; ■ SIMESTAT 28CPR RIV 20 mg; ■ CRESTOR 28CPR RIV 40 mg; ■ SIMESTAT 28CPR RIV 40 mg

#### SIMVASTATINA

■ LIPONORM 10CPR RIV 20 mg; ■ MEDIPO 10CPR RIV 20 mg; ■ SINVACOR 10CPR RIV 20 mg; ■ SIVASTIN 10CPR RIV 20 mg; ■ ZOCOR 10CPR RIV 20 mg; ■ SIVASTIN 20 mg 28CPR RIV; ■ ZOCOR 20 mg 28CPR RIV; ■ LIPONORM 20 mg 28CPR RIV; ■ LIPONORM 10CPR RIV 40 mg; ■ MEDIPO 40 10CPR RIV 40 mg; ■ SINVACOR 40 10CPR RIV 40 mg; ■ SIVASTIN 10CPR RIV 40 mg; ■ ZOCOR 40 10CPR RIV 40 mg; ■ SIVASTIN 40 mg 28CPR RIV; ■ ZOCOR 40 mg 28CPR RIV; ■ LIPONORM 40 mg 28CPR RIV

#### OMEGA-3-ETILESTERI

■ ESAPENT 20CPS 1 g; ■ ESKIN 20CPS 1 g; ■ SEACOR 20CPS 1 g;

## Bibliografia di riferimento

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Progetto Cuore. *Italian Heart Journal* 2004, in press.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 54:447-445.

13

## 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 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 ed in particolare a segni clinici di ipovolemia.

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

15

## Motivazioni e criteri applicativi

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed è spesso soggetto ad uso incongruo, sia in ospedale sia nella pratica extraospedaliera. Secondo linee-guida non recenti elaborate da una Consensus Conference (1), l'albumina può trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. Più recentemente sono state pubblicate 3 meta-

analisi relative all'impiego terapeutico dell'albumina: tutte e tre contrastano con questa indicazione.

La prima e la seconda (quest'ultima è un aggiornamento della prima) (2,3), rispettivamente di 23 e 30 trial, hanno esaminato gli effetti dell'albumina in pazienti in condizioni critiche e con ipovolemia, ustioni o ipoalbuminemia. Queste due metanalisi mostrano una mortalità più alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pa-

zienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o 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 concluse che "non c'è sufficiente evidenza per togliere l'albumina dal mercato", raccomandando tuttavia prudenza e, in particolare, la sorveglianza per eventuale sovraccarico circolatorio nell'eventuale uso dell'albumina in queste condizioni (4).

La terza metanalisi (5) ha esaminato separatamente i trial sull'uso di albumina in differenti condizioni. Anche in essa, i dati mostrano una tendenza netta, anche se non significativa, all'aumento di mortalità dopo trattamento con albumina nei pazienti chirurgici o traumatizzati (rischio relativo 1,12, intervallo di confidenza 95%: 0,85÷1,46), negli ustionati (rischio relativo 1,76, intervallo di confidenza 95%: 0,97÷3,17), e nei pazienti con ipoalbuminemia (rischio relativo 1,59, intervallo di confidenza 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 colloidi (6,7).

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'al-

bumina dopo paracentesi evacuativa (8,9); più recentemente è stato riportato un effetto favorevole significativo di quantità molto alte di albumina sulla mortalità della peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese *Spontaneous Bacterial Peritonitis*) (10). 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 (11); nello stesso trial, però, trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza né riducevano significativamente le complicanze. Nella metanalisi di Wilkes e Navickis (5) 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 sopracitati (10,11). I risultati non

sono significativi (rischio relativo 0,93, intervallo di confidenza 95%: 0,67÷1,28), e la minima tendenza favorevole si azzerava se si prescindeva dal trial sull'uso dell'albumina nella SBP.

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 (9,12-14); 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" (14).

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).

## ALBUMINA UMANA

■ ALBITAL 1FL 50 ml SOLUZ 20%+SET; ■ ALBUM.UM.BEHRING IV 50 ml 20%; ■ ALBUM.UM.IMMUNO FL 50 ml 20%+S.; ■ ALBUM.UM.KABI EV FL 50 ml 20%; ■ ALBUMAN BERNA IV FL 50 ml 20%; ■ ALBUMINA GRIFOLS 1FL 100 ml 20%; ■ ALBUMINA GRIFOLS 1FL 50 ml 20%; ■ ALBUTEIN IV FL 50 ml 20%; ■ UMANALBUMIN 1F 10 ml 20%; ■ UMANALBUMIN EV FL 100 ml 20%; ■ UMANALBUMIN FL 100 ml 20%+SET; ■ UMANALBUMIN FL 50 ml 20%; ■ ALBITAL 1FL 50 ml SOLUZ 25%+SET; ■ ALBUM.U.KED. IV FL 50 ml 25%+SET; ■ ALBUM.UM.IMMUNO FL 50 ml 25%+S.; ■ ALBUMAN BERNA IV FL 50 ml 25%; ■ ALBUTEIN IV FL 50 ml 25%;

## Bibliografia

- 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.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:235-40.
- 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 3 Oxford: Update Software, 2001.
- Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;318:1643.
- Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
- 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.
- Choi PT et al. Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
- 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.
- Runyon BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.
- 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.
- 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 P et al. Ascites, hepatorenal syndrome, and spontaneous bacterial peritonitis: prevention and treatment. In: McDonald J et al. Evidence-based gastroenterology and hepatology. *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. Lippincott Williams et Wilkins, 1999.
- University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment: albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois:35-9.

**NOTA 28**

- medrossiprogesterone
- megestrolo

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 neoplasie maligne e da AIDS in fase avanzata.

### Motivazioni e criteri applicativi

I progestinici megestrolo acetato e 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 sono sufficientemente definite per i due steroidi e non sono soggette a nota. Il loro impiego nel carcinoma renale ed ancora più in quello prostatico è da valutare caso per caso e, relativamente al carcinoma renale, è limitato al medrossiprogesterone acetato per via orale.

Megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in lettera-

tura (1-5), 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 cronica e del dolore e dal miglioramento del Performance Status e della qualità della vita.

Le evidenze che megestrolo ace-

tato 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 (1-3).

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa (4), e soprattutto grassa (5), piuttosto che a ritenzione idrica (4,5).

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1.000 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 (6).

Effetti antianoressici e di incremento sul peso corporeo sono stati rilevati anche nella fibrosi cistica (7).

### MEDROSSIPROGESTERONE

- DEPOPROVERA IM SOSP 1G 6,7 ml; ■ PROVERA OS 10BUST 1G; ■ DEPOPROVERA IM SOSP 150 mg 1 ml; ■ PROVERA 30CPR 250 mg;
- DEPOPROVERA IM SOSP 500 mg 3,4 ml; ■ PROVERA OS 10BUST 500 mg; ■ FARLUTAL 30CPR 500 mg; ■ FARLUTAL OS SOSP 30FL 500 mg;
- FARLUTAL DEPOT 1000 IM 1000 mg; ■ FARLUTAL OS SOSP 15FL 1000 mg

### MEGESTROLO

- MEGACE 30CPR 160 mg; ■ MEGESTIL 30CPR 160 mg; ■ MEGESTROLO PH&T 30CPR 160 mg

### Bibliografia

1. 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.
2. Tehekmeydan NS et al. Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss. *Cancer* 1992;5:1268-74.
3. Von Roenn JH et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Int Med* 1994;6:693-9.
4. Loprinzi CL et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993; 11:152-4.
5. Nemecek PM et al. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Proc Mayo Clin* 2000;75:386-94.
6. 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.
7. Nasr SZ et al. Treatment of anorexia and weight loss megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmol* 1999; 28:380-2.

**NOTA 30****Fattori di crescita dei leucociti:**

- filgrastim
- lenograstim
- molgramostim

**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:**

- neutropenia congenita o da chemioterapia;
- trapianto di midollo osseo;
- mobilizzazione di cellule staminali periferiche;
- neutropenia (neutrofili < 750/ $\mu$ L) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica di cirrosi, che ricevono interferone standard o peghilato in monoterapia o in combinazione con ribavirina e che presentano risposta virologica precoce alla terapia;
- neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante.

**La prescrizione dei fattori di crescita dei leucociti non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.**

**Motivazioni e criteri applicativi**

L'utilizzo dei fattori di crescita emopoietici attivi sui precursori della serie granulocitaria (G-CSF) ha migliorato il corso delle neutropenie congenite severe, riducendo la frequenza delle infezioni gravi e aumentando la sopravvivenza dei pazienti (1,2).

Le linee-guida per l'impiego dei fattori di crescita emopoietici (CSF) per i pazienti sottoposti a terapie antitumorali ed a trapianto di midollo osseo sono state definite nel 1994 e successivamente revisionate dalla American Society of Clinical Oncology (3-5).

**Profilassi della neutropenia febbrile**

- Somministrazione primaria: i dati recenti supportano sempre meno un possibile vantaggio terapeutico di regimi molto mielodepressivi nei tumori solidi (7). La profilassi può essere considerata un'opzione solo nei pazienti con rischio di neutropenia febbrile  $\geq 40\%$ . Tuttavia, anche in questo sottogruppo di pazienti, i dati disponibili dimostra-

no una riduzione dei tempi di ricovero conseguenti ai trattamenti antibiotici, ma non un vantaggio di sopravvivenza (4,7). Ugualmente non viene nessuna evidenza che supporti l'utilizzo generalizzato dei fattori di crescita in pazienti neutropenici al momento di riprendere la terapia.

- Somministrazione secondaria ad un episodio di neutropenia febbrile: esiste l'indicazione a utilizzare i fattori di crescita nei trattamenti che hanno come obiettivo la guarigione della malattia e per i quali esiste una evidenza di minor efficacia a seguito di una riduzione dell'intensità di dose. I trattamenti con finalità palliative dovrebbero prevedere come prima azione una riduzione delle dosi dei chemioterapici (4).

**Terapia**

- Neutropenia in assenza di febbre: sebbene riducano la durata della neutropenia, non vi è evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravità delle infezioni o della sopravvivenza.

- Neutropenia febbrile: vi è indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia antibiotica, un miglioramento della qualità di vita.

**Trapianto di midollo osseo e di cellule staminali periferiche**

- Riduzione della neutropenia e delle complicanze infettive in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi e a trapianto autologo o allogenico di midollo osseo (BMT, dall'inglese *Bone Marrow Transplantation*) o reinfusione di cellule staminali periferiche (PBSCT, dall'inglese *Peripheral Blood Stem Cell transplantation*). In caso di PBSCT il recupero è più rapido che per il BMT.
- Mobilizzazione di cellule staminali periferiche sia per trapianto autologo sia da donatori sani.
- Aumento delle cellule staminali raccolte in corso di aferesi e possibilità di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

Le dosi consigliate per il G-CSF (filgrastim e lenograstim) e per il GM-CSF (molgramostim) sono di 5-10 mg/kg/die.

Nel trattamento delle epatiti virali croniche con interferone, la neutropenia è la più frequente causa di sospensione della terapia o di riduzione dei dosaggi di interferone (8, 9). È pensabile che G-CSF e GM-CSF siano in grado di ridurre la neutropenia e consentire la prosecuzione della terapia. Alcuni studi pilota hanno confermato questa ipotesi (10-14), tuttavia l'uso del G-CSF e del GM-CSF in questo contesto non è ancora standardizzato. L'effetto dell'aderenza alla terapia sulle

percentuali di risposta sostenuta e l'efficacia dei trattamenti anti epatite, anche in pazienti con malattia epatica avanzata (8, 9) in cui una risposta al trattamento è estremamente e rapidamente produttiva in termini di anni di vita salvati, sono stati ampiamente dimostrati. Si ritiene pertanto utile, in accordo con le linee-guida internazionali (15), di consentirne l'uso come terapia aggiuntiva alla terapia con interferone, ma solo in gruppi di pazienti selezionati con risposta virologica. La risposta virologica viene definita come negativizzazione della viremia HCV con PCR qualitativa o decremento rispetto al basale di almeno 1 logaritmo dopo meno

di un mese di terapia o di due logaritmi dopo meno di tre mesi di terapia. La posologia e la frequenza della somministrazione andranno adattate sulla base della risposta del singolo paziente, in maniera tale da mantenere livelli di neutrofili > 750/μL durante il trattamento.

La neutropenia indotta dai farmaci antiretrovirali e da farmaci impiegati per il trattamento delle infezioni da opportunisti può limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano già ridotte. In tale contesto è stata ampiamente dimostrata l'utilità del G-CSF e del GM-CSF (16) in termini di miglioramento della leucopenia.

#### FILGRASTIM

■ GRANULOKINE 1SIR 30MU 0,5 ml; ■ NEUPOGEN 1SIR 30MU 0,5 ml; ■ GRANULOKINE 30 1FL 30MU 1 ml; ■ GRANULOKINE 30 1SIR 30MU 1 ml; ■ NEUPOGEN 30 1F 30MU 1 ml; ■ NEUPOGEN 30 1SIR 30MU 1 ml

#### LENOGRASTIM

■ GRANOCYTE 34 F 33,6MIU+SIR 1 ml; ■ MYELOSTIM 34 F 33,6MIU+SIR 1 ml

#### MOLGRAMOSTIM

■ LEUCOMAX 150 1FL 150MCG+F 1 ml; ■ MIELOGEN 150 1FL 150MCG+F 1 ml; ■ LEUCOMAX 300 1FL 300MCG+F 1 ml; ■ MIELOGEN 300 1FL 300MCG+F 1 ml

#### Bibliografia

- Bonilla MA et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88:723-30.
- Dale D. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496-502.
- Ozer H et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.
- American Society of Clinical Oncology. 1997 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1997;15:3288.
- Hoglund M et al. Mobilization of CD34+ cells by glycosylated and non glycosylated G-CSF in healthy volunteers - a comparative study. *Eur J Haematol* 1997;59:177-83.
- Savarese DM et al. Clinical Impact of chemotherapy dose escalations in patient with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2981-95.
- Phillips K et al. Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from toxic effects of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3179-90.
- Manns MP et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Fried MW et al. Pegi Interferon alfa-2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Higashi Y et al. Case report: agranulocytosis induced by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:1012-5.
- Van Thiel DH et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatology* 1995;42:907-12
- Fukuda A et al. Effects of interferon alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Cell Mol Ther* 2000;6:149-54.
- Carreno V et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Cytokine* 2000;12:165-70.
- Shiffman ML et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:382-9.
- National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 - June 10-12 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
- Miles SA. The use of haematopoietic growth factors in HIV infection and AIDS-related malignancies. *Cancer Invest* 1991;9:229-38.



**NOTA 32 segue**

- Interferoni alfa-2a e alfa-2b pegilati

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva;
- in combinazione con ribavirina in pazienti senza risposta sostenuta a monoterapia con interferone con malattia avanzata (presenza di ponti porto-centrali alla biopsia epatica e/o diagnosi clinica di cirrosi epatica) o infezione da genotipo HCV 2 o 3;

- Interferone n1 linfoblastoide

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva con ipertransaminasemia;
- epatite cronica B-Delta (monoterapia);
- epatite cronica C con ipertransaminasemia, in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina in pazienti mai trattati in precedenza con interferone o trattati con risposta solo temporanea e successiva recidiva;
- leucemia mieloide cronica;

- Interferone alfa naturale alfa-n3 (leucocitario)

in presenza di: a) documentata intolleranza soggettiva o b) neutro o piastrinopenia (neutrofili persistentemente inferiori a 750/mm<sup>3</sup> e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm<sup>3</sup> c) che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica; limitatamente alle indicazioni:

- epatite cronica B e B-Delta;
- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C con ipertransaminasemia, con esclusione di pazienti non responders a un precedente ciclo di trattamento con interferoni;

in presenza di documentata intolleranza ad altri interferoni limitatamente alle indicazioni:

- leucemia a cellule capellute;
- leucemia mieloide cronica,
- mieloma multiplo;
- linfoma non-Hodgkin,
- micosi fungoide,
- sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione;
- carcinoma renale;
- melanoma maligno;

- Interferone alfacon-1

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: nell'epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post trattamento e successiva recidiva.

## Motivazioni e criteri applicativi

Oltre la metà dell'impiego di interferoni (IFN) è finalizzata al trattamento delle epatiti croniche virali. In queste indicazioni, l'uso degli IFN è probabilmente destinato a subire in tempi brevi alcune modificazioni (sostituzione o combinazione con antivirali).

### **Epatite cronica B**

La durata del trattamento con interferone nell'epatite cronica B da HBV HBeAg positiva, è di 16-24 settimane. La durata del trattamento nell'epatite cronica HBeAg negativa può variare da 1 a 2 anni. Il prolungamento oltre i 6 mesi dovrebbe essere riservato a pazienti che presentino una risposta al trattamento (riduzione dei valori di transaminasi pari ad almeno il 50% del basale e/o decremento di 1 logaritmo dei livelli di HBVDNA rispetto a quelli pre/trattamento).

Nel 30-50% dei pazienti con epatite cronica B HBVDNA-positiva HBeAg-positiva, il trattamento con IFN per 6 mesi determina una risposta terapeutica efficace (normalizzazione di ALT, negativizzazione di HBeAg e di HBV-DNA); più tardivamente si verifica, in molti di essi, la negativizzazione di HBsAg; la risposta virologica è in genere duratura, ed è seguita nel tempo da attenuazione fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica; più basse sono le percentuali di risposta nei bambini (1-3). Gli IFN sono meno efficaci nell'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa. Tuttavia recentemente è stato dimostrato che un trattamento prolungato per 12-24 mesi con dosi standard di IFN (3-6 MU tre volte la settimana) può ottenere una risposta virologica e biochimica a lungo termine (5-7 anni) nel 18-30% dei casi, con miglioramento istologico e della prognosi (4-6). Questi dati, e le recenti riserve sull'alternativa lamivudina, suggeriscono di estendere l'indicazione agli IFN all'epatite cronica B

HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa come del resto indicato nelle più recenti linee-guida internazionali (7,8). L'uso dell'IFN non ha indicazione e può essere dannoso nei soggetti con transaminasi normali, che sono peraltro in larghissima maggioranza HBV-DNA-negativi.

### **Epatite cronica B con sovrapposizione Delta (B/D)**

IFN è scarsamente efficace, con risposta sostenuta in meno del 15% dei casi (3); sono richiesti dosaggi elevati (9 MU tre volte la settimana per uno-due anni), spesso non tollerati o tollerati con grave abbassamento della qualità di vita.

### **Epatite cronica C**

La durata del trattamento con peghilati (IFN-Peg) in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV in soggetti mai trattati in precedenza con IFN è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti con infezione da genotipo 1 o 4 che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24<sup>a</sup> settimana e che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata della terapia nei pazienti precedentemente trattati con interferone è di 24-48 settimane sulla base delle caratteristiche individuali nei soggetti che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negatività della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata del trattamento degli IFN standard in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV è di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti recidivanti dopo monoterapia e/o con infezione da genotipo 1 o 4 e viremia HCV elevata (superiore a 800.000 IU/mL) che presentino negatività della ricerca di HCVRNA alla 24<sup>a</sup> settimana.

L'innovazione terapeutica di maggior rilievo è rappresentata dagli IFN-Peg, che mantengono tassi ematici di IFN costantemente elevati per periodi più protratti a cui consegue una più accettabile posologia, con una sola somministrazione settimanale. Il trattamento per 48 settimane con IFN-Peg in monoterapia ottiene percentuali di risposta sostenuta (cioè a 6 mesi dopo sospensione) superiori a quelle ottenibili con IFN standard: fra 24% e 38%, rispetto a 12% e 17% (9,10). Il trattamento per 48 settimane con la combinazione IFN-Peg più ribavirina ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta superiori al 50%, significativamente più elevate rispetto a quelle ottenute con IFN alfa 2b e ribavirina (11,12). La risposta virologica e biochimica è associata a un miglioramento degli indici istologici di necroinfiammazione e - in minor misura - di fibrosi (9,12). È omogenea l'identificazione dei fattori predittivi di risposta, che sono: genotipo diverso dal genotipo 1, bassa viremia e assenza di cirrosi.

Il ritrattamento con IFN standard e ribavirina dei pazienti senza risposta a monoterapia con IFN ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta del 12-15% (13). Il ritrattamento con IFN-Peg è risultato più efficace inducendo risposte sostenute pari al 34-40% (13). Il ritrattamento dei pazienti che hanno recidivato dopo monoterapia con IFN ha ottenuto percentuali di risposta del 47% nei pazienti trattati con IFN standard e ribavirina e del 60% in quelli trattati con IFN-Peg e ribavirina (13). I più importanti fattori predittivi di risposta al ritrattamento con IFN e ribavirina sono risultati: l'infezione da genotipo 2 e 3 e una risposta virologica parziale durante il primo trattamento. La decisione sul ritrattamento di pazienti senza risposta ad un primo ciclo di terapia dovrebbe quindi essere basata: sul tipo di risposta al trattamento precedente, sulla gravità della malattia di fegato, sul genotipo di HCV, sulla tolleranza e l'aderenza alla terapia precedente (14).

Sono in corso numerosi studi sul ritrattamento con dosi più elevate di IFN standard e/o con IFN-Peg in combinazione con ribavirina di pazienti senza risposta a terapia con IFN standard e ribavirina; da questi studi non sono ancora giunte evidenze conclusive anche se i dati preliminari sulla risposta al ritrattamento indicano percentuali di risposta sostenuta intorno all' 11% (15). Inoltre sono in corso di svolgimento studi mirati a valutare l'utilità di una terapia "di mantenimento" con IFN-Peg in pazienti senza risposta a ritrattamento e con malattia avanzata, finalizzata a prevenire l'evoluzione verso la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma (15); anche da questi studi si attendono evidenze conclusive.

Gli studi clinici sull'IFN alfa naturale leucocitario n3 sono assai meno numerosi di quelli sugli altri IFN alfa. Il suo profilo di sicurezza è pertanto meno conosciuto.

Nell'epatite cronica C, è stata attribuita all'IFN alfa-n3, anche in dosi elevate, una minor incidenza di effetti indesiderati rispetto agli altri IFN. Questo vantaggio, segnalato in studi non controllati, non sembra confermato da un trial controllato e randomizzato di confronto fra dosi diverse di IFN alfa-n3 leucocitario, che riporta percentuali di sospensione per intolleranza (5% con 5 MU e 21% con 10 MU tre volte la settimana), non inferiori a quelle registrate nei trial con

altri IFN (16). Si ricorda che non può essere considerato fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di IFN, che è facilmente dominata dal paracetamolo e che non si ripete con il prosieguo del trattamento oltre i primi tre mesi. Si segnala, infine, che l'IFN alfa naturale leucocitario n3 ha un costo più elevato degli altri IFN standard, in assenza di chiare evidenze di un vantaggio terapeutico.

L'IFN alfacon-1 (Consensus Interferon) è un IFN sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa IFN. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri IFN, ben documentato da trial randomizzati (17). Sono in corso studi controllati volti a valutare efficacia e tollerabilità dell'IFN alfacon-1 in combinazione con ribavirina nella terapia dell'epatite cronica da HCV. Uno studio pilota pubblicato recentemente indica che tale combinazione è in grado di indurre percentuali di risposta superiori al 60% nel genotipo 2 e 3 e al 30% nel genotipo 1 e 4 (18).

Le sperimentazioni cliniche finora pubblicate non hanno fornito prove convincenti di efficacia dell'IFN beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione *ex novo* di un trattamento con

IFN beta non può essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'IFN beta nel British National Formulary del settembre 2001, né nell'American Hospital Formulary Service 2002.

Per l'IFN beta allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per la terapia delle epatiti croniche B, C, e B-Delta.

### **Epatite acuta da HCV**

Diverse metanalisi hanno dimostrato che l'impiego dell'IFN nell'epatite acuta da HCV riduce significativamente del 30-40% la percentuale dei soggetti con cronicizzazione (19). Inoltre recentemente l'impiego di regimi di induzione con somministrazione quotidiana di IFN a dosi di 5-10 MUI seguiti dalla somministrazione trisettimanale delle stesse dosi per 24 settimane hanno fatto registrare percentuali di cronicizzazione inferiori al 5% (19). Pur non essendovi indicazioni chiare sulla posologia, sul timing ideale e sulla durata della terapia le linee-guida internazionali consigliano di iniziare la terapia in caso di mancata negativizzazione dell' HCV-RNA a 2-4 mesi dall'infezione acuta protraendo il trattamento per 16-24 settimane (19). Sono in corso dei trial per identificare le posologie, il timing, la durata del trattamento e l'utilità dell'impiego di IFN-Peg e/o di ribavirina, in tale contesto.

**INTERFERONE ALFA NATURALE ALFA N3 (LEUCOCITARIO)**

■ ALFATER IM SC F 3000000UI 1 ml; ■ BIAFERONE IM SC F1 ml 3000000UI; ■ ALFATER IM SC F 6000000UI 1 ml; ■ BIAFERONE IM SC F1 ml 6000000UI; ■ ALFAFERONE 1F 1000000UI 1 ml; ■ CILFERON A IM SC IV F1000000UI; ■ ALFAFERONE 1F 3000000UI 1 ml; ■ CILFERON A IM SC IV F3000000UI; ■ ALFAFERONE 1F 6000000UI 1 ml; ■ CILFERON A IM SC IV F6000000UI

**INTERFERONE ALFA 2A**

■ ROFERON A 1FL 3000000UI; ■ ROFERON A 6 1F 6000000UI; ■ ROFERON A 1F 9000000UI; ■ ROFERON A SC 1SIR 3MUI/0,5 ml; ■ ROFERON A SC 1SIR 6MUI/0,5 ml; ■ ROFERON A SC 1SIR 9MUI/0,5 ml

**INTERFERONE ALFA 2B**

■ INTRONA SC IV 1FL 1MUI+F SOLV; ■ INTRONA SC IV 1FL 25MUI 2,5 ml; ■ INTRONA SC IV 1FL 3MUI; ■ INTRONA SC IV 1FL 5MUI; ■ INTRONA SC IV 1FL 10MUI; ■ INTRONA SC IV 1FL 18MUI 3 ml; ■ INTRONA SC IV 1PEN 18MUI+12KIT; ■ INTRONA SC IV 1PEN 30MUI+12KIT

**INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO**

■ PEGINTRON SC 1FL 50MCG+1F; ■ PEGINTRON SC 1PEN 50MCG+1AGO+2TAMP; ■ PEGINTRON SC 1FL 80MCG+1F; ■ PEGINTRON SC 1PEN 80MCG+1AGO+2TAMP; ■ PEGINTRON SC 1FL 100MCG+1F; ■ PEGINTRON SC 1PEN 100MCG+1AGO+2TAMP; ■ PEGINTRON SC 1FL 120MCG+1F; ■ PEGINTRON SC 1PEN 120MCG+1AGO+2TAMP; ■ PEGINTRON SC 1FL 150MCG+1F

**INTERFERONE ALFA N1**

■ HUMOFERON IM/SC 1FL 3MU 1 ml; ■ WELLFERON IM SC 1FL 1 ml 3MU; ■ HUMOFERON 5 IM SC 1FL 5MU 1 ml; ■ WELLFERON IM SC 1FL 1 ml 5MU; ■ HUMOFERON IM/SC 1FL 10MU 1 ml

**INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO**

■ PEGASYS SC SIR 0,5 ml 135MCG+AG; ■ PEGASYS SC SIR 0,5 ml 180MCG+AG

**INTERFERONE ALFACON-1**

■ INFERGEN SC 1FL 9MCG+SIR+2AGHI

**Bibliografia**

- Lau DTY et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997; 113:1660-7.
- Niederau C et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
- Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:781-93.
- Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alfa treatment and re-treatment of Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-09.
- Brunetto MR et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *Hepatology* 2002;36:263-70.
- Lampertico P et al. Long term suppression of Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24 month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-63.
- Lok ASF et al. Chronic Hepatitis B. *Hepatology*;2001;34:1223-41.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September 2002 Geneva Switzerland Consensus Statement. *J Hepatology* 2003;38:533-40.
- Lindsay KL et al. for the Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
- Zeuzem S et al. Peg interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
- Manns MP et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Fried MW et al. Peg Interferon alfa 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Shiffman ML et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S128-35.
- National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
- Shiffman ML et al. Retreatment of HCV non/responders with peginterferon and ribavirin> results from the lead/in phase of the hepatitis C antiviral long/term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2002;36:295A.
- Simon MD et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial. *Hepatology* 1997;25:445-8.
- Keeffe EB et al. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trial. *Hepatology* 1997;26 (Suppl 1):S101.
- G. Fattovich et al. Randomized trial of consensus interferon in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39:843-9.
- Alberti A et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-200.

## NOTA 32 bis

### • lamivudina

**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:**

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, in soggetti con malattia rapidamente evolvente verso l'insufficienza epatica grave o in lista attiva per trapianto o con malattia evolutiva e avanzata in cui l'interferone sia controindicato o non tollerato o inefficace;
- per l'impiego post-trapianto;
- per il trattamento e per la prevenzione delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi in portatori cronici di HbsAg.

### Motivazioni e criteri applicativi

Nei pazienti con epatite B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa (il 90% dei casi di epatite B attualmente in Italia), la lamivudina negativizza HBV-DNA e normalizza ALT in una percentuale di pazienti del 65-80% alla fine del primo anno di trattamento, del 50-60% alla fine del secondo e del 30-40% alla fine del terzo anno (1). La sospensione del trattamento è seguita dalla riattivazione dell'epatite nel 90% dei *responders* (2).

Il problema della lamivudina è l'emergere, durante il trattamento, di mutanti dell'HBV parzialmente o totalmente resistenti e, soprattutto, le segnalazioni, che sembrano in crescendo, di riesacerbazioni molto gravi e anche fatali in relazione all'emergere dei mutanti (3), particolarmente in cirrotici (valori di transaminasi elevati fino al range dell'epatite acuta, tendenza all'aumento della bilirubina e alla riduzione dell'attività protrombinica). Anche se non ancora precisamente quantificabile, questo rischio non è irrilevante (4-6). D'altra parte,

anche la sospensione della terapia nei soggetti in remissione espone al rischio di riesacerbazioni, osservate nel 15-20% dei casi, in un terzo dei quali con epatite clinicamente grave (7).

La lamivudina va quindi limitata ai soggetti con forme evolutive e avanzate di epatite B (ovvero in cui siano dimostrabili alla biopsia ponti porto-centrali o vi siano segni clinici di cirrosi) nei quali non è indicata o è inefficace o non tollerata la terapia con interferone che rimane la terapia di prima linea (6,8).

Nell'epatite cronica HBeAg positiva la lamivudina può essere sospesa 3-6 mesi dopo la clearance di HBeAg. La durata minima di trattamento è un anno. La prosecuzione del trattamento nei pazienti senza sieroconversione e/anti e va valutata tenendo presente il rischio di lamivudino-resistenza.

Non esistono né dati da trial controllati, né un consenso unanime sulla durata ottimale della terapia con lamivudina nei pazienti con epatite HBeAg negativa né sull'utilità di proseguire il trattamento con lamivudina nei pazienti con infezione da ceppi mutanti resistenti, nei pazienti che non sono in

lista per trapianto e che non hanno presentato una malattia epatica in fase di scompenso (4,8). È stato dimostrato che la terapia con altri antivirali impiegata tempestivamente, è in grado di indurre un controllo della replicazione di questi ceppi mutanti ed una remissione delle riacutizzazioni di epatite, consentendo anche il trapianto di fegato (9). Sarà da valutare quale sia la durata ottimale di una terapia antivirale anti HBV e quale sia, nel lungo periodo (più di 2 anni), l'incidenza di comparsa di mutanti resistenti anche con l'impiego dei nuovi antivirali.

Nel post-trapianto, la lamivudina appare efficace sia per la prevenzione sia per il trattamento della recidiva (10); per la prevenzione, è stata usata sia da sola (11) sia in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (12).

L'uso della lamivudina post-trapianto non è fra le indicazioni autorizzate in scheda tecnica; per la sua importanza è stato inserito nella Legge 648/96.

In uno studio preliminare, la lamivudina si è rivelata del tutto inefficace nell'epatite cronica delta (13).

### LAMIVUDINA

■ ZEFFIX 28CPR RIV 100 mg; ■ ZEFFIX OS FL 240 ml 5 mg/ml

## Bibliografia

1. Hadziyannis SJ et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003;23:81-8.
2. Almasio P et al. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald JWD et al., eds. Evidence-based Gastroenterology and Hepatology. London: BMJ Books, 1999;305-19.
3. Liaw YF et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD Motif mutation during Lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:567-72.
4. Lampertico P et al. YMDD mutanys, hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with HBV-related cirrhosis treated long term with lamivudine monotherapy. *Dig Liv Dis* 2001; 33:104.
5. Di Marco et al. The course of anti-Hbe/HBVDNA positive chronic liver disease during long term lamivudine treatment. *J Hepatology* 2003; 38 (Suppl 2):25.
6. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology* 2004; in press.
7. Honkoop P et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of Lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva (Switzerland) Consensus Statement. *J Hepatology* 2003; 38:533-40.
9. Perrillo R et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32:129-34.
10. Perrillo R et al. Multicenter study of Lamivudine therapy for hepatitis B after transplantation. *Hepatology* 1999;29:1581-6.
11. Mutimer DJ et al. Lamivudine without HBIG for prevention of graft infection by hepatitis B; long term follow up. *Hepatology* 1999;30:301.
12. Angus PW et al. Combination low dose Hepatitis B Immune Globulin (HBIG) and Lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplant hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:301.
13. Lau DTY et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30:546-9.

## NOTA 36

## Ormoni androgeni:

- testosterone
- metiltestosterone

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:

- ipogonadismi maschili primitivi e secondari;
- pubertà ritardata.

*La prescrizione degli ormoni androgeni non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

## TESTOSTERONE

- TESTO ENANT IM 1F 2 ml 250 mg; ■ TESTOVIS IM 2F 2 ml 100 mg; ■ ANDRIOL 60CPS 40 mg

**NOTA 39**

## Ormone della crescita

- somatotropina

39

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);

- II. a) risposta di GH  $< 10 \mu\text{g/L}$  ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti;

*oppure*

- b) risposta di GH  $< 20 \mu\text{g/L}$  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  $< 3 \mu\text{g/L}$  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  $< 3 \mu\text{g/L}$  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.

## Motivazioni e criteri applicativi

### Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) di cui al punto I e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base ad una delle modalità di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in età adulta.

Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate.

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere ef-

fettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. 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 µg/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 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

### SOMATROPINA

■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,2 mg(0,6UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,4 mg(1,2UI); ■ HUMATROPE FL 1,33 mg(4UI)+F 2 ml; ■ SAIZEN 1FL 1,33 mg(4UI)+1F 1 ml; ■ SAIZEN 3FL 1,33 mg(4UI)+3F 1 ml; ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,6 mg(1,8UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 0,8 mg(2,4UI); ■ GENOTROPIN MINI 7TBF 1 mg(3UI)+; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,2 mg(3,6UI); ■ GENOTROPIN KABIV 1TBF 1,3 mg(4UI); ■ NORDITROPIN FL 1,33 mg(4UI)+FL; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,4 mg(4,2UI); ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,6 mg(4,8UI); ■ NORDITROPIN SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml; ■ HUMATROPE FL5,33 mg(16UI)+F 8 ml; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 1,8 mg(5,4UI); ■ HUMATROPE 1CART 6 mg(18UI)+SIR; ■ GENOTROPIN MINI 4TBF 2 mg(6UI); ■ SAIZEN 1FL 8 mg+1CART+CLICKEASY; ■ NORDITROPIN PENSET 4 mg(12UI)+F; ■ NORDITROPIN FL 4 mg(12UI)+FL; ■ ZOMACTON SC 1F 4 mg+F 3,5; ■ GENOTROPIN KABIP 1TBF 5,3 mg(16UI); ■ NORDITROPIN PENSET 8 mg(24UI)+F

### Bibliografia di riferimento

- American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998;4:165-73.
- Buckaway CK et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hoffman DM et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:482-3.
- Lissett CA et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999;51:551-7.
- 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.
- 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.
- Takahashi et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996;334:432-6.
- 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.

**NOTA 40****Analoghi della somatostatina:**

- lanreotide
- octreotide

**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:**

- acromegalia;
- sindrome associata a tumori neuroendocrini;
- tumori neuroendocrini "non funzionanti" che esprimono recettori per la somatostatina.

**Motivazioni e criteri applicativi**

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. Tale azione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia. Non vi sono al

momento dati da studi randomizzati che ne consiglino l'utilizzo in prima linea in alternativa ai trattamenti locoregionali (1,2).

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 af-

fetti da neoplasie neuroendocrine insulari (3,4).

L'indicazione al trattamento dei tumori "non funzionanti" è controversa e deve essere limitata a quei casi in cui è dimostrata la presenza di recettori per la somatostatina, in particolare con Octreoscan, che, pur con limiti di sensibilità, rappresenta l'unico test disponibile per rilevare la presenza "in vivo" di una sufficiente espressione di recettori per il farmaco in oggetto.

**LANREOTIDE**

- IPSTYL IM 30 mg+FL2 ml+2AGHI+SIR; ■ IPSTYL IM 60 mg+F SOLV+2AGH+SIR

**OCTREOTIDE**

- LONGASTATINA IV SC 5F0,05 mg/1 ml; ■ SAMILSTIN IV SC 5F 0,05 mg/1 ml; ■ SANDOSTATINA INIET 5F0,05 mg/ml; ■ LONGASTATINA IV SC 5F0,1 mg/1 ml; ■ SAMILSTIN IV SC 5F 0,1 mg/1 ml; ■ SANDOSTATINA INIET 5F 0,1 mg/ml; ■ LONGASTATINA IV SC 3F0,5 mg/1 ml; ■ SAMILSTIN IV SC 3F 0,5 mg/1 ml; ■ SANDOSTATINA INIET 3F 0,5 mg/ml; ■ LONGASTATINA IV SC 1 mg/5 ml MULT; ■ SAMILSTIN INIET 1FL MULTID 5 ml; ■ SANDOSTATINA IV SC FL 0,2 mg/ml; ■ LONGASTATINA LAR IM FL 10 mg; ■ LONGASTATINA LAR FL 10 mg+SIR+2AGHI; ■ SANDOSTATINA LAR IM FL 10 mg+2F; ■ SANDOSTATINA LAR FL 10 mg+SIR+2AGHI; ■ LONGASTATINA LAR IM FL 20 mg; ■ LONGASTATINA LAR FL 20 mg+SIR+2AGHI; ■ SANDOSTATINA LAR IM FL 20 mg+2F; ■ SANDOSTATINA LAR FL 20 mg+SIR+2AGHI; ■ LONGASTATINA LAR IM FL 30 mg; ■ LONGASTATINA LAR FL 30 mg+SIR+2AGHI; ■ SANDOSTATINA LAR IM FL 30 mg+2F; ■ SANDOSTATINA LAR FL 30 mg+SIR+2AGHI

**Bibliografia**

1. Newman CB. Medical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*

1999;28:171-90.

2. Steward PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:128-32.

3. Lamberts S et al. Octreotide. *N Engl J Med*

1996;334:246-54.

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

**NOTA 41**

## • calcitonina

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

- Morbo di Paget

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

**Motivazioni e criteri applicativi**

La calcitonina è un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32 aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide. L'azione ipocalcemica 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'ipercalcemia (1).

Per quanto riguarda l'osteoporosi, non vi sono prove univoche di efficacia clinica in termini di riduzione di fratture. Nonostante che la calcitonina produca, rispetto al placebo, un aumento della massa ossea (2), non sono documentate in letteratura variazioni di rilievo dell'incidenza di fratture (3) e, comunque, l'aumento di massa ossea è minore rispetto a quello indotto dall'alendronato (4).

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 (5). La calcitonina può causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti (6).

**CALCITONINA DI SALMONE**

- BIOCALCIN IM IV SC 5F 50UI 1 ml [G]; ■ CALCIOSINT IM IV 5F 50UI 1 ml [G]; ■ CALCITONINA 50SANDOZ 5F1 ml+5SI [G]; ■ CALCO 50 IM IV SC 5F 50UI 1 ml [G]; ■ OSTEOCALCIN IM IV 5F 50UI [G]; ■ OSTEOVIS IM 5F 1 ml 50UI [G]; ■ TONOCALCIN IM EV SC 5F 50UI [G]; ■ BIOCALCIN IM IV SC 5F 100UI1 ml [G]; ■ CALCIOSINT IM IV 5F 100UI 1 ml [G]; ■ CALCIOTON 100 IM IV 5F1 ml100UI [G]; ■ CALCITONINA 100SANDOZ 5F1 ml+5S [G]; ■ CALCO 100 IM IV SC 5F 100UI1 ml [G]; ■ CATONIN INIET 5F 1 ml 100UI [G]; ■ OSTEOCALCIN IM IV 5F 100UI [G]; ■ OSTEOVIS IM 5F 1 ml 100UI [G]; ■ RULICALCIN INIET 5F 100UI 1 ml [G]; ■ SALMOFAR IM SC 5F 100UI 1 ml [G]; ■ TONOCALCIN IM EV SC 5F 100UI [G]

**Bibliografia**

1. Sexton PM et al. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999;6:1067-93.
2. Gruber HE et al. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospective study of paired biopsies obtained during longterm calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:29-34.
3. Mincey BA et al. Prevention and treatment of osteoporosis in women with breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2000;75:821-9.
4. 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.
5. Cranney A et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;4.
6. Muff R et al. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;1:72-5.

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

- ac. etidronico
- ac. clodronico

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

- trattamento del Morbo di Paget:  
ac. etidronico
- trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo:  
ac. clodronico

*La prescrizione dei bifosfonati non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

## Motivazioni e criteri applicativi

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite.

L'effetto dei bifosfonati da sfruttare in clinica è il potere di inibire il riassorbimento osseo. È stato anche di-

mostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo tramite 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) (1-3).

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 end-point clinici (4,5).

### ACIDO CLODRONICO

■ CLASTEON 300 6F 300 mg [G]; ■ CLODY EV 6F 300 mg [G]; ■ DIFOSFONAL 6F 300 mg 10 ml [G]; ■ NIKLOD EV 6F 300 mg [G]; ■ OSSITEN 300 EV 6F 300 mg [G]; ■ ACIDO CLOD.GNR IV6F 300 mg/10 ml – GNR SpA [G]; ■ CLIMACLOD EV 6F 300 mg 10 ml [G]; ■ CLODRONATO ABC 6F 300 mg/10 ml [G]; ■ MOTICLOD EV 6F 300 mg/10 ml [G]; ■ CLASTEON 10CPS 400 mg [G]; ■ CLODRON 10CPS 400 mg [G]; ■ DIFOSFONAL 10CPS 400 mg [G]; ■ OSSITEN 10CPS 400 mg [G]

### ACIDO ETIDRONICO

■ ETIDRON 30CPS 300 mg

### Bibliografia

- Kyle R. The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 2000; 132:734.
- Diel IJ et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357.
- Mundy Gr et al. Bisphosphonates as anti-cancer drugs. *N Engl J Med* 1998;339:398.
- Cranney A et al. Etidronate for treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;2.
- Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ* 1996;155:1113.

## 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 ed 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).

*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 (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. La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.*

## Motivazioni e criteri applicativi

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 (1, 2).

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'inefficienza della terapia eradicante (3).

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 (4), i farmaci più efficaci sono gli inibitori di pompa protonica (5,6), che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per somministrazione discontinua e/o a dosi ridotte (7). I dati disponibili sono in prevalenza negativi rispetto a un vantaggio terapeutico dell'eradicazione dell'Hp sulla frequenza e intensità dei disturbi da MRGE (8). Un piccolo trial, che dimostrerebbe un vantaggio dall'eradicazione nella MRGE senza esofagite grave (9), presenta manifeste improprietà metodologiche (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 (10). Infine, anche il Consensus Report di Maastricht 2-2000 cita come consiglia-

bile ("advisable") l'eradicazione dell'Hp nella MRGE solo nei soggetti che richiedano "profonda soppressione long-term della secrezione gastrica" (11). 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 (12). 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 (13).

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 (14-16), a fattori genetici e ad altri sconosciuti e non c'è alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.

### CIMETIDINA

■ BRUMETIDINA IV 10F 2 ml 200 mg; ■ TAGAMET 200 IMIV 12F 2 ml 200 mg [G]; ■ BIOMAG 400 50CPR 400 mg [G]; ■ BRUMETIDINA 50CPR 400 mg [G]; ■ CIMETIDINA TEVA 50CPR 400 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ DINA 50CPR DIV 400 mg [G]; ■ TAGAMET 400 50CPR 400 mg [G]; ■ TAGAMET 400 OS 50BUST 400 mg [G]; ■ TEMIC 50CPR 400 mg [G]; ■ ULCEDIN 50CPR 400 mg [G]; ■ ULCEDIN OS POLV 50BUST 400 mg [G]; ■ ULCODINA 50CPR 400 mg [G]; ■ ULCOMEDINA 50CPR 400 mg [G]; ■ ULIS 50CPS 400 mg [G]; ■ ULIS OS 50BUSTE 400 mg [G]; ■ BIOMAG 800 30CPR 800 mg [G]; ■ NOTUL UID 30CPR 800 mg [G]; ■ TAGAMET UID 30CPR 800 mg [G]; ■ TAGAMET UID OS 30BUST 800 mg [G]; ■ TEMIC 30CPR 800 mg [G]; ■ ULCEDIN 30CPR 800 mg [G]; ■ ULCEDIN OS POLV 30BUST 800 mg [G]; ■ ULCODINA OS 30BUST 800 mg [G]; ■ ULIS 30CPR 800 mg [G]; ■ ULIS OS 30BUSTE 800 mg [G]

### ESOMEPRAZOLO

■ AXAGON 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ ESOPRAL 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ LUCEN 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ NEXIUM 14CPR GASTR 20 mg BLIST; ■ AXAGON 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ ESOPRAL 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ LUCEN 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ NEXIUM 14CPR GASTR 40 mg BLIST

### FAMOTIDINA

■ FAMODIL IV 10F LIOF 20 mg+10F; ■ FAMODIL 10CPR 40 mg; ■ GASTRIDIN 10CPR 40 mg; ■ MOTIAX 10CPR 40 mg

### LANSOPRAZOLO

■ LANSOX 15 14CPS 15 mg; ■ LANSOX 14CPR ORODISP 15 mg; ■ LIMPIDEX 15 14CPS 15 mg; ■ LIMPIDEX 14CPR ORODISP 15 mg; ■ ZOTON 15 14CPS 15 mg; ■ ZOTON 14CPR ORODISP 15 mg; ■ LANSOX 30 14CPS 30 mg; ■ LANSOX 14CPR ORODISP 30 mg; ■ LIMPIDEX 30 14CPS 30 mg; ■ LIMPIDEX 14CPR ORODISP 30 mg; ■ ZOTON 30 14CPS 30 mg; ■ ZOTON 14CPR ORODISP 30 mg

### NIZATIDINA

■ CRONIZAT 20CPS 150 mg; ■ NIZAX 20CPS 150 mg; ■ CRONIZAT 10CPS 300 mg; ■ NIZAX 10CPS 300 mg

**OMEPRAZOLO**

■ ANTRA 14CPS 10 mg R.M.; ■ LOSEC 14CPS 10 mg R.M.; ■ MEPRAL 14CPS 10 mg R.M.; ■ OMEPRAZEN 14CPS 10 mg R.M.; ■ ANTRA 14CPS 20 mg R.M.; ■ LOSEC 14CPS 20 mg R.M.; ■ MEPRAL 14CPS 20 mg R.M.; ■ OMEPRAZEN 14CPS 20 mg R.M.

**PANTOPRAZOLO**

■ PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTORC 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg FL; ■ PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg; ■ PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg; ■ PANTORC 14CPR GASTR 20 mg; ■ PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg; ■ PANTECTA 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PANTOPAN 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PANTORC 14CPR GASTR 40 mg BLIST; ■ PEPTAZOL 14CPR GASTR40 mg BLIST;

**RABEPRAZOLO**

■ PARIET 14CPR GASTR 10 mg; ■ PARIET 14CPR GASTR 20 mg AL/AL

**RANITIDINA**

■ RANITIDINA 50 mg/5 ml SOL INIETT 10 FIALE – ANGENERICO SpA [G]; ■ RANIDIL IV 10F 50 mg 5 ml [G]; ■ RANITIDINA HEX 10F 50 mg/5 ml [G]; ■ ULCEX IV 10F 50 mg 5 ml [G]; ■ ZANTAC INIET 10F 50 mg/5 ml [G]; ■ DOLILUX 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANIBEN SOLUB 20CPR EFF 150 mg [G]; ■ RANIBEN SOLUB GRAT 20BUST150 mg [G]; ■ RANIBEN 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANIBLOC 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANIDIL SOLUB 20CPR EFF 150 mg [G]; ■ RANIDIL SOLUB GRAT 20BUST150 mg [G]; ■ RANIDIL 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANITIDINA ALL 20CPR RIV 150 mg – ALLEN SpA [G]; ■ RANITIDINA BON.20CPR RIV 150M – BONISCONTRO & GAZZONE Srl [G]; ■ RANITIDINA D&G 20CPR 150 mg – D&G Srl [G]; ■ RANITIDINA DOC 20CPR RIV 150 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ RANITIDINA DOROM 20CPR 150 mg – DOROM Srl [G]; ■ RANITIDINA EG 20CPR RIV 150 mg – EG SpA [G]; ■ RANITIDINA GNR 20CPR RIV 150 mg – GNR SpA [G]; ■ RANITIDINA GNR 20CPR RIV 300 mg – GNR SpA [G]; ■ RANITIDINA HEX 20CPR RIV150 mg – HEXAN SpA [G]; ■ RANITIDINA I.G.20CPR RIV150 mg – I.G.FARMAC.di IRIANNI GIUSEPPE [G]; ■ RANITIDINA IBIRN 20CPR RIV 150 – I.BIR.N Srl Ist.Biot.Nazionale [G]; ■ RANITIDINA M.G.20CPR RIV150 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ RANITIDINA MAGIS 20CPR RIV150M – MAGIS FARMACEUTICI SpA [G]; ■ RANITIDINA PL.20CPR RIV 150 mg – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ RANITIDINA RATIO.20CPR 150 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ RANITIDINA TEVA 20CPR RIV150 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ RANITIDINA TS 20CPR RIV 150 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G]; ■ SENSIGARD 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANITIDINA JET G. 20CPR 150 mg – JET GENERICI Srl [G]; ■ RANITIDINA PANT 20CPR RIV150 mg – PANTAFARM Srl [G]; ■ RANITIDINA RES. 20CPR RIV150 mg; ■ ULCEX SOLUBILE 20CPR EFF 150 mg [G]; ■ ULCEX 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ ZANTAC SOLUB.20CPR 150 mg [G]; ■ ZANTAC SOLUB.GRAT 20BUST150 mg [G]; ■ ZANTAC 20CPR RIV 150 mg [G]; ■ RANIBEN SOLUB 10CPR EFF 300 mg [G]; ■ RANIDIL SOLUB 10CPR EFF 300 mg [G]; ■ RANITIDINA BON.10CPR RIV 300M – BONISCONTRO & GAZZONE Srl [G]; ■ RANITIDINA DOROM 10CPR 300 mg – DOROM Srl [G]; ■ RANITIDINA EG 10CPR RIV 300 mg – EG SpA [G]; ■ RANITIDINA MAGIS 10CPR RIV300M – MAGIS FARMACEUTICI SpA [G]; ■ ULCEX SOLUBILE 10CPR EFF 300 mg [G]; ■ ZANTAC SOLUB.10CPR EFF 300 mg [G]; ■ DOLILUX 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ RANIBEN 300 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ RANIBLOC 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ RANIDIL 300 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ RANITIDINA 20 CPR RIV 300 mg – ANGENERICO SpA [G]; ■ RANITIDINA ALL 20CPR RIV 300 mg – ALLEN SpA [G]; ■ RANITIDINA DOC 20CPR RIV 300 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ RANITIDINA EG 20CPR RIV 300 mg – EG SpA [G]; ■ RANITIDINA HEX 20CPR RIV300 mg – HEXAN SpA [G]; ■ RANITIDINA M.G.20CPR RIV300 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ RANITIDINA PL.20CPR RIV 300 mg – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ RANITIDINA RATIO.20CPR 300 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ RANITIDINA TEVA 20CPR RIV300 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ RANITIDINA TS 20CPR RIV 300 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G]; ■ RANITIDINA D&G 20CPR RIV.300 mg [G]; ■ RANITIDINA RES.10CPR RIV300 mg; ■ SENSIGARD 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ ULCEX 300 20CPR RIV 300 mg [G]; ■ ZANTAC 300 20CPR 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 28CPR 75 mg; ■ NEOH2 28CPR RIV 75 mg C.P.; ■ ROXIT 28CPR 75 mg; ■ GASTRALGIN 150 14CPR 150 mg; ■ NEOH2 150 14CPR RIV 150 mg C.P.; ■ ROXIT 14CPR 150 mg

**Bibliografia**

- De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2000;320:31-4.
- Peterson WL et al. Helicobacter pylori related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160:1285-91.
- Danesh J, Pounder RE. Eradication of Helicobacter pylori and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;355:766-7.
- 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.
- 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.
- Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publ Group, 2000:225-35.
- Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-100.
- Moayyedi P et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
- Schwizer W et al. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
- Delaney B et al. Helicobacter pylori infection. In: Godlee F Ed. *Clinical Evidence*, 8° Edizione 2002, BMJ Publ. Group:458-9.
- 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.
- Kuipers E] 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.
- Lundell L et al. (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;11:319-26.
- EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-62.
- Davey Smith G et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;316:1631-5.
- Parsonnet J. Helicobacter pylori in the stomach – a paradox unmasked. *N Engl J Med* 1996;335:278-80.

**NOTA 51****Analoghi RH:**

- buserelina
- goserelina
- leuprorelina
- triptorelina

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:

- 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 pervia isteroscopica; goserelina, leuprorelina, triptorelina.

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

**Motivazioni e criteri applicativi**

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 (1). Funzionalmente si determina una condizione di castrazione farmacologica.

**Indicazioni**

- Carcinoma prostatico: l'uso clinico di questi principi attivi è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi (1). La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestrol (DES) in pazienti con malattia metastatica (2). La goserelina in diversi trial clinici controllati è risultata efficace quanto l'orchietomia (3,4). La stessa evi-

denza si ha anche per la triptorelina (5), la buserelina (6) e la leuprorelina (7). 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 (8).

- 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 (9,10). 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 (9,11-13). Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia (9).

- 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 (14). Solo la pubertà precoce di origine centrale (pubertà precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale (1). L'uso di analoghi del LHRH è stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (15). 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 (15,16).

- Endometriosi: la terapia con relinelline dell'endometriosi è di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nel-

l'endometrio ed aumentano le probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (17,18).

- Trattamento prechirurgico: il trat-

tamento per tre mesi con relinie di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle for-

mazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani (19).

#### BUSERELINA

■ SUPREFACT INIET 1F 5,5 ml; ■ SUPREFACT DEPOT 1SIR 6,6 mg; ■ SUPREFACT DEPOT 3 1SIR 9,9 mg; ■ SUPREFACT NASALE 1FL 100D 10 mg

#### GOSERELINA

■ ZOLADEX 3,6 SC 1SIR DEPOT 3,6M; ■ ZOLADEX 10,8 SC SIR DEPOT 10,8

#### LEUPRORELINA

■ ENANTONE 3,75 IM SC FL+SIR 2 ml; ■ ENANTONE 11,25 IM SC FL+SIR2 ml

#### TRIPTORELINA

■ DECAPEPTYL 1FL 3,75 mg+2 ml+1SIR; ■ GONAPEPTYL DEPOT SIR 3,75 mg+SO; ■ DECAPEPTYL FL 11,25 mg+2 ml+1SIR

#### Bibliografia

- Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Med* 1994;45:391-405.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;311:1281-6.
- 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.
- Kaisari AV et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;67:502-8.
- Parmar H et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59:248-54.
- 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.
- Kienle E, Lubben G. Efficacy and safety of leuprorelin acetate depot for prostate cancer. The Gemen Leuprorelin Study Group. *Urol Int* 1996;56 (Suppl 1):S23-30.
- Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali. In: Bona-donna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*. 6° ed. 1999:633-58.
- 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.
- 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.
- Harvey HA et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:1068-72.
- Marini L et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;14:1881-5.
- Garcia-Giralt 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.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD et al eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. W. B. Saunders Company, 1998:1509-625.
- 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.
- Boepple PA et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;255:559-66.
- 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.
- Cedar MI et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990; 75:641-5.
- Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata: past, present and future. *Horm Res* 1989;32:125-33.

**NOTA 55****Antibiotici iniettabili per uso territoriale:**

- 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 comunitario, 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.

*Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extraospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolvibili 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.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

Gli obiettivi della presente nota sono: 1) ottenere il successo terapeutico in caso di infezioni gravi in ambienti extraospedalieri, 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 extraospedaliere 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.

La scelta terapeutica è quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee-guida locali, nazionali od internazio-

nali, 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 (cefamandolo, cefonicid, ceftezolo, cefurossima) e cefamicine (cefmetazolo, cefotetan, cefoxitina).
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 carbossipeni-

cilline protette (piperacillina, tazobactam e ticarcicillina, 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 Enterobacte-

riaceae produttrici di beta-lattamasi cosiddette 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 un alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, piperacillina/tazobactam e ticarcicillina/clavulanato, purché impiegate secondo posologia corretta per dosi e numero di somministrazioni. In particolare le carbossi e le ureidopenicilline associate ad inibitori delle beta-lattamasi presentano un ampio spettro di efficacia e sono inoltre caratterizzate da una mo-

desta tendenza all'induzione di resistenze. 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.

Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evita di ricorrere all'ospedalizzazione per trattare infezioni che possono essere risolte efficacemente al domicilio del paziente.

#### AMIKACINA

■ AMICASIL INIET 1F 500 mg/2 ml; ■ AMIKACINA TEVA IM EV 1F 1G [G]; ■ AMIKAN IM 1F 1000 mg 4 ml [G]; ■ AMIKAN IM 1F 500 mg 2 ml [G]; ■ BB K8 IM 1FL 2 ml 250 mg [G]; ■ BB K8 IM 1FL 2 ml 500 mg [G]; ■ CHEMACIN IM IV 1F 1G 4 ml [G]; ■ CHEMACIN IM IV 1F 500 mg 2 ml [G]; ■ LIKACIN IM IV 1FL 100 mg 2 ml [G]; ■ LIKACIN IM IV 1FL 1G 4 ml [G]; ■ LIKACIN IM IV 1FL 250 mg 2 ml [G]; ■ LIKACIN IM IV 1FL 500 mg 2 ml [G]; ■ LIKACIN IM IV 5FL 100 mg 2 ml; ■ LUKADIN IM IV 1F 500 mg 2 ml+SIR [G]; ■ LUKADIN IM IV 1F 1G 4 ml [G]; ■ MEDIAMIK 1F 1G 4 ml [G]; ■ MIGRACIN INIET 1F 1G/4 ml 4 ml [G]; ■ MIKAN IM IV FL 0,5G 2 ml [G]; ■ MIKAN IM IV FL 1G 4 ml [G]; ■ MIKAVIR IM IV 1FL 1G 5 ml [G]; ■ MIKAVIR IM IV 1FL 500 mg 2 ml [G]; ■ NEKACIN IM IV 1F 1000 mg [G]; ■ PIERAMI IM IV 1F 100 mg/2 ml [G]; ■ PIERAMI IM IV 1F 250 mg/2 ml [G]; ■ PIERAMI IM IV 1F 500 mg/2 ml [G]

#### AMPICILLINA/SULBACTAM

■ BETHACIL IM FL 1G+500 mg+F3,2 ml; ■ LORICIN IM 1F 0,5+1G+F 3,2 ml; ■ UNASYN BB IM IV 750 mg+F 1,6 ml; ■ UNASYN IM FL 1,5G+F 3,2 ml SOLV

#### CEFAMANDOLO

■ MANCEF IM 1FL 1000 mg+F 3,5 ml [G]; ■ CEFAM IM IV 1F 1G+F 3 ml [G]; ■ CEMADO IM 1FL 1G+F 3 ml [G]; ■ MANDOKEF IM 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ MANDOLSAN IM IV 1FL 1G+F [G]; ■ SEPTOMANDOLO IM FL 1000 mg+F SO [G]

#### CEFEPIME

■ CEPIM IM IV FL 1G+F 3 ml SOLV; ■ CEPIMEX IM IV FL 0,5G+F 1,5 ml; ■ CEPIMEX IM IV FL 1G+F 3 ml; ■ MAXIPIME IM EV FL 1G+F 3 ml; ■ MAXIPIME IM EV FL 500 mg+F1,5 ml

#### CEFMETAZOLO

■ METAFAR IM FL 0,5G+F 2 ml SOLV; ■ METAFAR IM FL 1G+F 4 ml SOLV

#### CEFODIZIMA

■ DIEZIME IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml; ■ MODIVID IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml; ■ TIMECEF IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml

#### CEFONICID

■ BIOTICIC IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ CEFONICID ABC IM FL 1G+F 2,5 ml – ABC FARMACEUTICI SpA [G]; ■ CEFONICID COP IM 1FL 1G+F 2,5M – COPERNICO FARMACEUTICI Srl [G]; ■ CEFONICID DOC IM FL 1G+F 2,5 ml – DOC GENERICI Srl [G]; ■ CEFONICID DOROM IM F 1G+F2,5 ml – DOROM Srl [G]; ■ CEFONICID EG IM 1F 1G – EG SpA [G]; ■ CEFONICID GNR IM 1F 1G+F 2,5 ml – GNR SpA [G]; ■ CEFONICID K24 IM FL 1G+F 2,5 ml – K24 PHARMACEUTICALS Srl [G]; ■ CEFONICID M.G.IM FL 1G+2,5 ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFONICID M.G.IM FL 500 mg+2 ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFONICID PLIVA IM FL1G+F 2,5M – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ CEFONICID T.S.IM 1F 1G+F 2,5M – FARMACEUTICI T.S. Srl [G]; ■ CEFONICID TEVA IM 1F 1G+F 2,5M – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ CEFOPPLUS IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ CEFONICID 500 mg IM+ F SOLVENTE – PANTAFARM Srl [G]; ■ CEFOPPLUS IM 1F 500 mg+F 2 ml [G]; ■ LISA IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ LISA IM 1F 500 mg+F 2 ml [G]; ■ MICROCID IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ MONOCID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ MONOCID IM 1F 500 mg+F 2 ml [G]; ■ ABIOCEF 1000 IM FL 1G+F SOLV [G]; ■ ABIOCEF 500 IM FL 500 mg+F SOLV [G]; ■ AURICID IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ BACID IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ BIOCIL IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ CEFOBACTER IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ CEFODIE BB IM FL 0,5G+F SOLV [G]; ■ CEFODIE IM FL 1G+F SOLV [G]; ■ CEFODIE IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ CEFOK IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ CEFONICID RATIO.IM 1G+F 2,5 ml – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ CEFONICID UNION IM 1G+F 2,5 ml [G]; ■ CHEFIR IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ CHEFIR IM 1F 500 mg+F 2 ml [G]; ■ CLASTIDIN IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ DAYCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];

■ DELSACID IM FL 1G+F 2,5 ml+SIR [G]; ■ DIESPOR 1000 IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ EMIDOXIN IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ EPICEF IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ FONICEF 1000 IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ FONICID IM FL 0,5G+F 2 ml [G]; ■ FONICID IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ FONISAL IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G]; ■ FRAMECEF INIET 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ IPACID 1000 IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ KRUCEF IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G]; ■ LAMPOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ MAXID IM 1FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ MODICEF IM 1F 1000 mg+1F SOLV [G]; ■ MODICEF IM 1F 500 mg+1F SOLV [G]; ■ MODIEM IM 1F 1G+F [G]; ■ MONOBIOS 1000 IM FL 1G+F 2,5M [G]; ■ MONOBIOTIC IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ NECID IM FL 1G+F SOLV [G]; ■ NOKID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ PANTACID IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G]; ■ PARECID 1000 IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ PRATICEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ RAIKOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ ROCID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G]; ■ SILVERCEF IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G]; ■ SINTOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml SOLV [G]; ■ SOFARCID IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ UNICID IM FL 1G+F 2,5 ml [G]; ■ VALECID IM FL 1G+F SOLV 2,5 ml [G]

### CEFOPERAZONE

■ BIOPERAZONE IM 1FL 1G+1F 5 ml [G]; ■ CEFONEG IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ DARDUM IM 1FL 1G+F SOLV 3 ml [G]; ■ FARECEF IM 1FL 1G+F 3 ml [G]; ■ IPAZONE 1000 IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ NOVOBIOCYL IM 1FL 1G+F [G]; ■ TOMABEF IM 1F 1G+F 3 ml [G]

### CEFOTAXIMA

■ AXIMAD IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ BATIXIM IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ CEFOMIT IM 1FL 1G+4 ml C/LIDOC. [G]; ■ CEFOTAXIMA ABC IM FL 1G/4 ml+1F – ABC FARMACEUTICI SpA [G]; ■ CEFOTAXIMA CT IM 1F 1G+F 4 ml – C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl; ■ CEFOTAXIMA JET IM 1FL 1G+F 4 ml – JET GENERICI Srl [G]; ■ CEFOTAXIME ACS IM 1F 1G+F 4 ml – ACS DOBFAR SpA [G]; ■ CEFOTAXIME F.IM 1FL 1G+F 4 ml – MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G]; ■ CEFOTAXIMA 1G IM + F SOLVENTE 4ml – SANDOZ SpA [G]; ■ CEFOTAXIMA 1G POLV +F SOLVENTE 4ml SOL INIETT – SANDOZ SpA [G]; ■ LIRGOSIN 1G/4ml IM 1FL +1F SOLVENTE 4ml [G]; ■ CEFOTAXIME F.IM IV 1F 500 mg+F – MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G]; ■ CEFOTAXIME F.IM IV 1FL 1G+F – MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G]; ■ CEFOTAXIME IBI IM FL 1G+F 4 ml – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G]; ■ CEFOTAXIME IBI IM IV FL 1G+F4 ml – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G]; ■ CEFOTAXIMA EG IM 1F 1G+F 4 ml – EG SpA [G]; ■ CEFOTAXIMA PAN IM FL 1G/4ML+1F – PANTAFARM Srl [G]; ■ CEFOTAXIMA PL IM FL 1G/4ml+F – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ SALOCEF IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ CEFOTAXIME M.G.IM 1F 1G+F 4 ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F 1G+F – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F250 mg+ – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F500 mg+ – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFOTAXIME MAX IM FL 1G+F 4 ml – MAX FARMA Srl [G]; ■ CEFOTAXIME MAX IM IV FL1G+F4 ml – MAX FARMA Srl [G]; ■ TAFOCEX IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ CEFOTAXIME PIAM IM 1FL 1G+F4 ml – VECCHI & PIAM Sapa [G]; ■ CEFOTAXIME PRC IM 1FL 1G+F 4 ml – P.R.C. Srl [G]; ■ CEFOTAXIME PRC IM IV FL1G+F4 ml – P.R.C. Srl [G]; ■ CENTIAX IM 1F 1G+F 4 ml C/LIDOC [G]; ■ CLAFORAN IM 1F 1G+F 4 ml LIDOC [G]; ■ CLAFORAN IM IV 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ CLAFORAN IM IV 1F 250 mg+F 2 ml [G]; ■ CLAFORAN IM IV 1F 500 mg+F 2 ml [G]; ■ REFOTAX IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ REFOTAX IM IV 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ REFOTAX IM IV 1FL 500 mg+F 2 ml [G]; ■ SPECTROCEF IM 1G+F 4 ml [G]; ■ ZARIVZ C/LIDOC.IM 1F 1G+F [G]; ■ ZARIVZ IM IV 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ ZARIVZ IM IV 1F 250 mg+F [G]; ■ ZARIVZ IM IV 1F 500 mg+F [G]; ■ ZIMANEL IM 1F 1G+F 4 ml [G]

### CEFOTETAN

■ APATEF IM FL 1G+F 2 ml SOLV

### CEFOXITINA

■ CEFOCICLIN IM 1FL 1G+F 2 ml; ■ MEFOXIN IM 1FL 1G+F 2 ml

### CEFTAZIDIMA

■ CEFTIM IM 1FL 1G+F 3 ml; ■ GLAZIDIM 1 IM 1FL 1G+F 3 ml; ■ GLAZIDIM IM 1FL 250 mg+F 1 ml; ■ GLAZIDIM IM 1FL 500 mg+F 1,5 ml; ■ PANZID IM 1FL 1G+F 3 ml; ■ SPECTRUM IM 1FL 1G+F 3 ml; ■ SPECTRUM IM 1FL 250 mg+F 1 ml; ■ SPECTRUM IM 1FL 500 mg+F 1,5 ml; ■ STARCEF IM 1F 1G+F 3 ml; ■ STARCEF IM 1F 500 mg+F 1,5 ml

### CEFTEZOLO

■ ALOMEN IM 1F 1G+F 3 ml

### CEFTIZOXIMA

■ EPOSERIN IM 1FL 1G+F 4 ml

### CEFTRIAZONE

■ CEFTRIAZONE 250 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ ROCEFIM IM 1FL 250 mg/2 ml+F 2 ml; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – ACS DOBFAR SpA; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – HEXAL SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – SANDOZ SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ DEIXIM 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G]; ■ DAVIXON 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G]; ■ FIDATO 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G]; ■ RAGEX 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G]; ■ SIRTAP 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml; ■ ROCEFIM IM 1FL 500 mg/2 ml+F 2 ml; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5 ml IM FL+F SOLVENTE 3,5 ml – ACS DOBFAR SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – EG SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – HEXAL SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – I.B.N. SAVIO Srl [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – JET GENERICI Srl [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – SANDOZ SpA [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – VECCHI & PIAM Sapa [G]; ■ DEIXIM 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G]; ■ DAYTRIX 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G]; ■ DAVIXON 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G]; ■ FIDATO 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];

■ RAGEX 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G]; ■ SIRTAP 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G]; ■ ROCEFIN IM 1F 1G+F 3,5 ml

### CEFUROXIMA

■ BIOCICLIN IM 1F 1G+F [G]; ■ CEFOPRIM IM 1FL 1G+F 4 ml SOLV [G]; ■ CEFUREX IM IV 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ CEFURIN IM 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ CUROXIM 1 IM 1F+F 4 ml 1G [G]; ■ CUROXIM 250 IM 1F 250 mg+F 1 ml; ■ CUROXIM 500 IM 1F 500 mg+F 2 ml; ■ DELTACEF IM 1F 1000 mg+F 4 ml [G]; ■ DUXIMA IM 1F 1G+1F 4 ml [G]; ■ IPACEF IM IV 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ ITOREX IM 1F 1000 mg+F 4 ml [G]; ■ KEFOX IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ KESINT IM 1FL 1G+F 4 ml [G]; ■ LAFUREX IM FL 1G+F 4 ml [G]; ■ SUPERO IM 1F 1G+F 4 ml [G]; ■ ZINOCEP IM 1F 1G+F 4 ml [G]

### GENTAMICINA

■ GENTALYN BB 10 IM 5F 10 mg 1 ml; ■ GENTALYN INIET 1F 120 mg 1,5 ml; ■ GENTALYN INIET 1F 80 mg 2 ml; ■ GENTAMEN INIET 1F 80 mg/2 ml; ■ GENTOMIL IM IV 1F 160 mg 2 ml; ■ GENTOMIL IM IV 1F 40 mg 2 ml [G]; ■ GENTOMIL IM IV 1F 80 mg 2 ml

### MEZLOCILLINA

■ BAYPEN IM 1F 1G+F 4 ml

### NETILMICINA

■ NETTACIN 100 IM IV F 100 mg 1 ml; ■ NETTACIN 150 IM IV F 150 mg 1,5M; ■ NETTACIN 200 IM IV F 200 mg 2 ml; ■ NETTACIN 300 IM IV F 300 mg/1,5M; ■ NETTACIN 50 IM IV F 50 mg 1 ml; ■ ZETAMICIN 100 IM IV F 100 mg/ml; ■ ZETAMICIN 150 IM IV F 150 mg/1,5; ■ ZETAMICIN 200 IM IV F 200 mg/2M; ■ ZETAMICIN 300 IM IV F 300 mg/3M; ■ ZETAMICIN 50 IM IV F 1 ml 50 mg/

### PIPERACILLINA

■ AVOCIN IM IV 1FL 1G+F 2 ml [G]; ■ AVOCIN IM IV 1FL 2G+F 4 ml [G]; ■ CILPIER INIET 1F 1G+F 2 ml SOLV [G]; ■ CILPIER INIET 1F 2G+F 4 ml SOLV [G]; ■ DIPERIL INIET 1F 2G+F 4 ml SOLV [G]; ■ ECOSETTE IM 1FL 2G+F 4 ml [G]; ■ ERIL 1F 2G+F 4 ml [G]; ■ FARECILLIN INIET 1F 2G+F 4 ml [G]; ■ PERACIL IM IV 1F 1G+F SOLV [G]; ■ PERACIL IM IV 1F 2G+F SOLV [G]; ■ PERASINT IM F 2G+F 4 ml [G]; ■ PICILLIN IM IV FL 2G+F 4 ml [G]; ■ PIPERACILLINA DOC IM 2G+F 4 ml – DOC GENERICI Srl [G]; ■ PIPERACILLINA DOROM FL 1G+F2 ml – DOROM Srl [G]; ■ PIPERACILLINA DOROM FL 2G+F4 ml – DOROM Srl [G]; ■ PIPERACILLINA EG IM 2G+F 4 ml – EG SpA [G]; ■ PIPERACILLINA GNR 1F 2G+F 4 ml – GNR SpA [G]; ■ PIPERACILLINA K24 IM F 1G+F2 ml – K24 PHARMACEUTICALS Srl [G]; ■ PIPERACILLINA K24 IM F 2G+F4 ml – K24 PHARMACEUTICALS Srl [G]; ■ PIPERACILLINA PLIVA 1F 2G+F4 ml – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ PIPERACILLINA TEVA 1F 2G+F 4 ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ PIPERITAL IM IV FL 1G+F SOLV [G]; ■ PIPERITAL IM IV FL 2G+F SOLV [G]; ■ PIPERSAL 1F 1G+F 2 ml SOLV [G]; ■ PIPERSAL 1F 2G+F 4 ml SOLV [G]; ■ PIPEXTEX INIET F 2G+F 4 ml SOLV [G]; ■ REPARCILLIN INIET 1F 2G+F 4 ml [G]; ■ SEMIPENIL IM IV 1F 1G+F 2 ml [G]; ■ SEMIPENIL IM IV 1F 2G+F 4 ml [G]; ■ SINTOPLUS IM IV 1FL 1G+F 2 ml [G]; ■ SINTOPLUS IM IV 1FL 2G+F 4 ml [G]

### PIPERACILLINA/TAZOBACTAM

■ TAZOCIN INIET 1FL 2G/0,25G+1FL

### TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO

■ CLAVUCAR INIETT 1 FL 1200 mg/2ml + 1F; ■ TIMENTIN IM FLAC 1,2G + 2ml

### TOBRAMICINA

■ NEBICINA IM IV 1F 1 ml 40 mg; ■ NEBICINA IM IV 1F 2 ml 100 mg [G]; ■ BRAMICIL INIET 1F 100MG/2 ml [G]; ■ BRAMICIL INIET 1F 150 mg/2 ml [G]; ■ NEBICINA IM IV 1F 2 ml 150 mg [G]; ■ NEBICINA IM IV 1F 2 ml 20 mg; ■ TOBRAMICINA IBI INIET 1F 100 mg – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G]; ■ TOBRAMICINA IBI INIET 1F 150 mg – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G]

### Bibliografia di riferimento

1. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36 (Suppl 1):S42-50.
2. Berni C et al. Verso un impiego più razionale dell'antibiototerapia. *Toscana Medica* 1998;7-14.
3. Craig WA. Antibiotic kinetics between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:89-96.
4. Del Favero A. La terapia antibiotica parenterale domiciliare: abusata, sottoutilizzata o male utilizzata? *Informazioni sui farmaci* 1997;21:37-43.
5. Amsden BW et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Mandell GL et al. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. 2000.
6. Moellering RC Jr. Principles of antinfective therapy. In: Mandell GL et al. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. 2000.
7. Nicolau DP et al. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Med Clin North Am* 1995;79:477-95.
8. Quintiliani R. Strategies for the cost-effective use of antibiotics. In: Gorbach SL et al., eds. *Black Low Infectious Diseases*. Saunders, 1992:348-9.
9. Quintiliani R. Pharmaceutical reimbursement policy and physician prescribing patterns. A case study of oral and injectable cephalosporin usage in Italy. *Today's Therapeutic Trends* 1997;14:241-50.
10. Spanu T et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:196-202.
11. Bonfiglio G et al. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae: an Italian survey. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:213-7.
12. Luzzaro F et al. Properties of multidrug-resistant, ESBL-producing *Proteus mirabilis* isolates and possible role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:131-5.
13. Johnson DM et al. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43:49-60.
14. Smith DW. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999;19(8 Pt 2):S129-32; discussion S133-7.
15. Paul M et al.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111-20.

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

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

**Motivazioni e criteri applicativi**

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, imipinem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi più critici.

L'obiettivo della nota è di conser-

La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed 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 ed 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.*

vare 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 (1-3).

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

di assicurare un uso sempre più mirato degli antimicrobici per controllare l'insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria (4,5).

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

**AZTREONAM**

■ AZACTAM IM EV FL 1G+F 3 ml; ■ PRIMBACTAM IM EV FL 1G+F SOLV

**IMIPENEM/CILASTATINA**

■ IMIPEM IM FL 500 mg+FL SOLV 2 ml; ■ TENACID IM FL 500 mg/500 mg+F2 ml; ■ TIENAM IM FL 500 mg+F SOLV 2 ml

**MEROPENEM**

■ MERREM EV POLV 10FL 500 mg; ■ MERREM EV POLV 10FL 1000 mg

**RIFABUTINA**

■ MYCOBUTIN 30CPS 150 mg

**TEICOPLANINA**

■ TARGOSID IM IV 1F 200 mg+F 3 ml

**Bibliografia**

1. 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.
2. Facts and Comparisons. St. Louis: Walters Kluwer, 2000. Aztreonam:1275-7; carbapenem:1269-75; teicoplanin KU37, rifabutina, KU 12:1389.
3. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service, 2000. Aztreonam: 226-34; Imipenem and cilastatin sodium: 247-56.
4. Antimicrobial resistance. BMJ 1998; 317:609-71.
5. Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. N Engl J Med 1998;338:1376-8.

**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 (secondo le indicazioni e le limitazioni per età, previste dalle schede tecniche) secondari a:

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

*La prescrizione degli antiemetici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

**Motivazioni e criteri applicativi****Trattamento e prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia**

Gli antagonisti dei recettori serotoninergici (5-HT<sub>3</sub>) sono indicati nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia. La concomitante somministrazione di desametasone ne migliora l'efficacia proteggendo fino al 90% dei pazienti della comparsa di nausea/vomito acuto (entro 24 ore dopo la chemioterapia). L'efficacia si riduce (40-60%) quando il trattamento viene effettuato in pazienti con vomito tardivo (cioè che compare da almeno 24 ore sino a 5 giorni dopo chemioterapia) che beneficia maggiormente dell'asso-

ciazione di steroidi e metoclopramide (1). Nel trattamento preventivo per l'adulto non emergono differenze di efficacia tra i principi attivi e la scelta dovrebbe basarsi sul profilo di tollerabilità e il costo di ciascuno di essi.

**Trattamento dell'emesi da radioterapia**

Granisetron e ondansetron si sono dimostrati efficaci nel controllare il vomito indotto dalla irradiazione sul corpo intero ("total body irradiation", TBI) (2) e sull'addome (3-6). Tuttavia in caso di radioterapia e frazioni abituali sull'addome la somministrazione di desametasone sembra essere sufficiente (7). Inoltre, non c'è evidenza che la terapia antiemetica sia efficace dopo 24 ore dall'ultima

applicazione di radioterapia.

Gli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> non sono efficaci nel trattamento di nausea e vomito in pazienti con rallentamento/svuotamento gastrico o dispepsia e non dovrebbero essere usati nel trattamento di pazienti con malattie gastrointestinali con nausea/vomito. L'azione rallentante il tempo di transito intestinale giustifica la comparsa di stipsi che è uno degli effetti collaterali più frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>; altri effetti collaterali in ambito digestivo sono la comparsa di dolore addominale e di singhiozzo. Sono inoltre stati descritti cefalea, sensazione di calore e rossore cutaneo, alterazione degli enzimi epatici, affaticamento, oltre che rare reazioni gravi di ipersensibilità (2).

**DOLASETRON**

- ANZEMET IV 1F 100 mg 5 ml; ■ ANZEMET 3CPR RIV 200 mg

**GRANISETRON**

- KYTRIL 10CPR RIV 1 mg; ■ KYTRIL 2 5CPR 2 mg; ■ KYTRIL EV 1F 3 mg/3 ml; ■ KYTRIL IM 1SIR 3 mg/1 ml; ■ KYTRIL IM 3SIR 3 mg/1 ml

**ONDANSETRON**

- ZOFTRAN IM IV 1F 2 ml 4 mg; ■ ZOFTRAN 6CPR 4 mg; ■ ZOFTRAN ZYDIS 6CPR ORODISP 4 mg; ■ ZOFTRAN IM IV 1F 4 ml 8 mg; ■ ZOFTRAN 6CPR 8 mg; ■ ZOFTRAN ZYDIS 6CPR ORODISP 8 mg; ■ ZOFTRAN 4SUPP 16 mg; ■ ZOFTRAN SCIR 1FL 50 ml 4 mg/5 ml

**TROPISETRON**

- NAVOBAN INIET OS 1F 5 mg/5 ml; ■ NAVOBAN SC 1F 5 mg 1 ml; ■ NAVOBAN SC 1F+1SIR 5 mg/ ml; ■ NAVOBAN SC 3F+3SIR 5 mg/ ml; ■ NAVOBAN SC 3F 5 mg/1 ml; ■ NAVOBAN 5CPS 5 mg

**Bibliografia**

1. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;342:155-9.
2. Spitzer TR et al. Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation. *J Clin Oncol* 1994;12:2432-7.
3. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 (suppl 1):S29-33.
4. Lanciano R et al. The efficacy and safety of once-daily Kytril, (Granisetron Hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Investigation* 2001;19:763-72.
5. Jurgens H, McQuade B. Ondansetron as prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced emesis in children. *Oncology* 1992;49:279-83.
6. Maranzano F. Radiation-induced emesis: a problem with many open questions. *Tumori* 2001;87:213-8.
7. Kirkbride P et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced emesis: A national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Phase III Study. *J Clin Oncol* 2000;9:1960-6.

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.

*La prescrizione dei lassativi osmotici non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

**LATTITOLO**

- PORTOLAC EPS OS POLV 200G; ■ PORTOLAC EPS SCIR FL 500 ml

**LATTULOSIO**

- EPALFEN EPS OS GRAT 30BUST 6G; ■ BIOLAC EPS 20BUST 10G; ■ LAEVOLAC EPS 20BUST 10G; ■ LASSIFAR 20BUST 10G; ■ LATTULAC EPS 20BUST 10G; ■ LIS EPS 20BUST 10G; ■ OSMOLAC EPS OS GRAT 20BUST 10G; ■ EPALAT EPS OS GRAT 15BUST 12G; ■ EPALFEN EPS OS SOLUZ FL 400 ml; ■ LASSIFAR SCIR FL 200 ml 65%; ■ DIACOLON EPS SCIR 200 ml 66,7%; ■ LAEVOLAC EPS SCIR 180 ml; ■ LATTULAC EPS SCIR 180 ml; ■ NORMASE EPS SCIR 200 ml 66,7%; ■ OSMOLAC EPS SCIR 200 ml

65

**NOTA 65****Farmaci per la sclerosi multipla**

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

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata 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.

*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 28FL POLV 20 mg+SOLV

**INTERFERONE BETA 1A**

- AVONEX IM 4FL 30MCG DISPO+4SIR; ■ AVONEX IM 4SIR 30MCG/O,5 ml+4AG; ■ REBIF SC 12SIR 6000000UI 22MCG; ■ REBIF SC 12SIR 12000000UI 44MCG

**INTERFERONE BETA 1B**

- BETAFERON 15F 0,3 mg+15F 2 ml; ■ BETAFERON SC 15F 0,25 mg+15SIR

## NOTA 66

### FANS non selettivi:

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

### COXIB:

- celecoxib
- etoricoxib
- valdecoxib

La prescrizione dei FANS non selettivi 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.

La prescrizione dei COXIB (FANS inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2) a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrosi o artrite reumatoide ad alto rischio per complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore (emorragie, perforazioni, ostruzione pilorica) ove trattati cronicamente con FANS non selettivi (vedi anche nota 1).

*L'associazione dei COXIB con gli inibitori di pompa o con misoprostolo non è rimborsato dal SSN (vedi anche nota 1).*

### Motivazioni e criteri applicativi

#### FANS

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.

I FANS sono gravati da una incidenza di effetti gastrointestinali sfavorevoli (ulcera peptica e sue complicanze; emorragie). Il rischio di ospedalizzazione per una complicanza grave e potenzialmente fatale è stimato fra l'1 e il 2% per anno (1). 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 antipertensivi e dei diuretici, e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci nefrolesivi, determinare o aggravare insufficienza renale.

#### COXIB (1)

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente efficacia e tollerabilità

dei COXIB: lo studio CLASS (2), che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR (3), che ha comparato rofecoxib con naproxen. 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 gastro-duodenali (l'end-point primario combinato era costituito dalla incidenza complessiva di ulcere complicate e ulcere sintomatiche) rispetto al naprossene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di eventi trombotici cardiovascolari gravi 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, potrebbe essere un'arma a doppio taglio. Potrebbe 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 (4).

Per quanto attiene la dimostrazione di una minore gastrolesività da parte dei COX-2 inibitori selettivi, vanno considerati due studi recenti.

Il primo (5) 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% nei 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 (6) 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 presentano una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, ma anche che tale migliore tollerabilità è dimostrata solo quando si considerano end-point combinati (ulcere endoscopiche e sintomatiche). Mancano dati certi su una minore incidenza di ulcere complicate (emorragia, perforazione, ostruzione), il parametro di valutazione più rilevante. Inoltre, non è chiaro se questa migliore tollerabilità possa essere 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 una garanzia di una 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 (7).

Per quanto attiene al possibile rischio di un incremento di eventi trombotici vascolari nei pazienti in trattamento con COXIB, i dati disponibili sono ancora controversi (8-11).

L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio VIGOR può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardio-protettivo del naproxen o ad un effetto protrombotico vero e proprio del rofecoxib. Quest'ultimo meccanismo potrebbe risultare plausibile, in quanto i COX-2 inibitori selettivi agiscono inibendo la sintesi delle prostaciline nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico, causando così uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato protrombotico.

Va infine tenuto presente come i COXIB possano incrementare la pressione arteriosa sistemica e quindi aumentare nel lungo termine il rischio cardiovascolare.

Non vi sono 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.

A fronte di queste ancora numerose incertezze, il profilo della sicurezza a lungo termine dei COX-2 inibitori selettivi appare ancora poco chiaro. 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 (12).

Il 30 settembre 2004 la Merck Sharp & Dohme ha ritirato dal commercio in tutto il mondo il rofecoxib. Tale decisione è stata assunta a seguito dell'interruzione prematura di uno studio clinico randomizzato sull'efficacia da parte del rofecoxib nella prevenzione delle poliposi benigne del colon (studio APPROVe). Lo studio è stato interrotto a seguito del riscontro, nei pa-

zienti trattati con rofecoxib, di un aumento dell'incidenza (per un fattore di 3,9) di gravi effetti indesiderati di natura tromboembolica (ictus e IMA) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Alla luce di quanto sopra esposto appare chiaro come i dubbi avanzati sul profilo di sicurezza cardiovascolare del rofecoxib (e degli altri COXIB) appaiano tutt'altro che infondati e richiedano un riesame complessivo del rapporto beneficio/rischio di tutti i COXIB.

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.

#### ACECLOFENAC

■ AIRTAL OS 30BUST 100 mg; ■ GLADIO 30BUST 100 mg; ■ KAFENAC 30BUST 100 mg; ■ AIRTAL 40CPR 100 mg; ■ GLADIO 40CPR RIV 100 mg; ■ KAFENAC 40CPR RIV 100 mg

#### ACEMETACINA

■ ACEMIX 30CPS 60 mg; ■ SOLART FORTE 30CPS 60 mg

#### ACIDO MEFENAMICO

■ LYSALGO 30CPS 250 mg

#### ACIDO TIAPROFENICO

■ SURGAMYL 30CPR 300 mg; ■ SURGAMYL GRAT 30BUST 300 mg; ■ TIAPROFEN 30BUST 300 mg; ■ TIAPROFEN 30CPR 300 mg

#### AMTOLMETINA GUACILE

■ ARTROMED 30CPR RIV 600 mg; ■ ARTROMED OS SOSP 30BUST 600 mg; ■ EUFANS 30CPR RIV 600 mg; ■ EUFANS OS SOSP 30BUST 600 mg

#### CELECOXIB

■ ARTILOG 20CPS 200 mg ACLAR TRAS; ■ CELEBEX 20CPS 200 mg ACLAR TRA; ■ SOLEXA 20CPS 200 mg ACLAR OPACO

#### CINNOXICAM

■ SINARTROL 20CPR 30 mg; ■ ZELIS 20CPR 30 mg

#### DEXIBUPROFENE

■ SERACTIL 30CPR RIV 300 mg

#### DICLOFENAC

■ VOLTFAST 30CPR RIV 50 mg [G]; ■ VOLTFAST OS GRAT 30BUST 50 mg [G]; ■ DICLOFENAC EG 30CPR 50 mg GASTR – EG SpA [G]; ■ DICLOFENAC HEXAN 30CPR 50 mg – HEXAN SpA [G]; ■ DICLOFENAC RATIO.30CPR 50 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ DICLOREUM 30CPR GASTR 50 mg – ALFA WASSERMANN SpA [G]; ■ VOLTAREN 30CPR GASTROR 50 mg [G]; ■ DEALGIC 20CPS 75 mg R.P. [G]; ■ DEFLAMAT 75 20CPS 75 mg RET. [G]; ■ DICLOFENAC DOC 30CPR 75 mg R.P. – DOC GENERICI Srl [G]; ■ VOLTAREN 30CPR 75 mg R.P. [G]; ■ DEALGIC 20CPS 100 mg R.P. [G]; ■ DEFLAMAT 100 20CPS 100 mg RET. [G]; ■ DICLOFAN 20CPR 100 mg R.P. [G]; ■ DICLOFENAC M.G.20CPR 100 mg RP – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ DICLOREUM RETARD 20CPR 100 mg [G]; ■ FENADOL 20CPR 100 mg R.P. [G]; ■ FENDER 20CPR 100 mg R.P. [G]; ■ FORGENAC RETARD 20CPR 100 mg [G]; ■ LISIFLEN 20CPR 100 mg R.P. [G]; ■ DICLOFENAC DOC 21CPR 100 mg R.P. – DOC GENERICI Srl [G]; ■ DICLOFENAC EG 21CPR 100 mg R.P. – EG SpA [G]; ■ DICLOFENAC SANDOZ 21CPR 100 mg – SANDOZ SpA [G]; ■ GFLOGOFENAC RETARD 21CPS 100 mg [G]; ■ VOLTAREN 21CPR 100 mg R.P. [G]; ■ DICLOREUM CR 20CPS 150 mg R.P. [G]

#### DICLOFENAC/MISOPROSTOLO

■ ARTROTEC 30CPR 50 mg+200MCG; ■ MISOFENAC 30CPR 50 mg+200MCG; ■ ARTROTEC 75 30CPR 75 mg+200MCG; ■ MISOFENAC 75 30CPR 75 mg+200MCG

#### ETORICOXIB

■ ALGIX 20CPR RIV 60 mg AL/AL; ■ ARCOXIA 20CPR RIV 60 mg AL/AL; ■ TAUXIB 20CPR RIV 60 mg AL/AL; ■ ALGIX 20CPR RIV 90 mg AL/AL; ■ ARCOXIA 20CPR RIV 90 mg AL/AL; ■ TAUXIB 20CPR RIV 90 mg AL/AL; ■ ALGIX 5CPR RIV 120 mg AL/AL; ■ ARCOXIA 5CPR RIV 120 mg AL/AL; ■ TAUXIB 5CPR RIV 120 mg AL/AL

**FENTIAZAC**

■ OFLAM 200 30CONF 200 mg [G]

**FLURBIPROFENE**

■ FROBEN 30CPR RIV 100 mg; ■ FROBEN 20CPS 200 mg R.P. [G]; ■ FROBEN SCIR 160 ml 0,5%

**IBUPROFENE**

■ BRUFEN 30CPR RIV 400 mg [G]; ■ SUBITENE 30CPR EFF 400 mg [G]; ■ ARFEN 30CPR 500 mg; ■ BRUFEN 30CPR RIV 600 mg [G]; ■ BRUFEN OS GRAT 30BUST 600 mg [G]

**INDOMETACINA**

■ INDOXEN 25CPS 25 mg; ■ METACEN 20CPS 50 mg; ■ INDOXEN 25CPS 50 mg

**KETOPROFENE**

■ FLEXEN 30CPS 50 mg [G]; ■ IBIFEN 30CPS 50 mg [G]; ■ IBIFEN OS GRAT EFF 30BUST 50 mg [G]; ■ KETOPROFENE DOC 30CPS 50 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ KETOPROFENE EG 30CPS 50 mg – EG SpA [G]; ■ KETOSELECT 30CPS 50 mg [G]; ■ ORUDIS 30CPS 50 mg [G]; ■ OKI OS GRAT 30BUST BIPAR 80 mg [G]; ■ ZEPELINDUE OS GRAT 30BUST 80 mg [G]; ■ REUPROFEN 20CPS 100 mg; ■ IBIFEN 30CPS 100 mg [G]; ■ KETARTRIUM 30CPS 100 mg [G]; ■ MEPROFEN 30CPS 100 mg [G]; ■ ALKET 200 28CPS 200 mg R.P. [G]; ■ DOLGOSIN 28CPS RIG 200 mg R.P. [G]; ■ EUKETOS 28CPS 200 mg R.P. [G]; ■ KETOPLUS 28CPS 200 mg R.P. [G]; ■ KETOPROFENE EG 28CPS 200 mg R.P. – EG SpA [G]; ■ FLEXEN 30CPS RETARD 200 mg [G]; ■ IBIFEN 30CPR 200 mg R.P. [G]; ■ KETOPROFENE DOC 30CPS 200 mg RP – DOC GENERICI Srl [G]; ■ KETOPROFENE GNR 30CPS 200 mg RP – GNR SpA [G]; ■ ORUDIS RETARD 30CPS 200 mg [G]; ■ ARTROSILENE 20CPS 320 mg [G]; ■ ZEPELINDUE 20CPS 320 mg RETARD [G]

**LORNOXICAM**

■ TAIGALOR 30CPR RIV DIV 8 mg; ■ NOXON 30CPR RIV DIV 8 mg

**MELOXICAM**

■ LEUTROL 30CPR 7,5 mg; ■ MOBIC 7,5 30CPR 7,5 mg; ■ LEUTROL 30CPR 15 mg; ■ MOBIC 15 30CPR DIV 15 mg

**NABUMETONE**

■ ARTAXAN 30CPR RIV 1G; ■ ARTAXAN OS 30BUST 1G; ■ NABUSER 30CPR RIV 1G; ■ NABUSER OS GRAT 30BUST 1G

**NAPROSSENE**

■ NUMIDAN 30CPS 300 mg [G]; ■ NUMIDAN OS 30BUST 300 mg [G]; ■ SYNALGO 500 30CPR 500 mg [G]; ■ NAPRIUS OS 20BUST 500 mg; ■ ALGONAPRIL 30CPR 500 mg [G]; ■ FLOGINAX 30CPR 500 mg [G]; ■ GIBIXEN OS 30BUST 500 mg [G]; ■ LASER 30CPR 500 mg [G]; ■ LASER OS 30BUST 500 mg [G]; ■ LENIARTRIL 30CPR 500 mg [G]; ■ NAPRIUS 30CPR 500 mg [G]; ■ NAPROSYN 30CPR GASTR 500 mg [G]; ■ NAPROSYN OS GRAT 30BUST 500 mg [G]; ■ NAPROSSENE PLIVA 30CPR 500 mg [G]; ■ PREXAN 500 GRAT 30BUST 500 mg [G]; ■ PREXAN 30CPR 500 mg [G]; ■ XENAR 30CPR 500 mg [G]; ■ FLOXALIN 30CPS 550 mg [G]; ■ FLOXALIN OS GRAT 30BUST 550 mg [G]; ■ NAPROREX 30CPS 550 mg – LAMPUGNANI FARMACEUTICI SpA [G]; ■ NAPROSSENE SOD.DOROM 30CPS550 mg – DOROM Srl [G]; ■ SYNFLEX FORTE 30CPR RIV 550 mg [G]; ■ SYNFLEX FORTE GRAT 30BUST 550M [G]; ■ NAPROSYN 20CPR 750 mg R.M. [G]; ■ XENAR CR 20CPR 750 mg R.M. [G]

**NIMESULIDE**

■ ALGIMESIL 30CPR 100 mg [G]; ■ ALGIMESIL OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ ALGOLIDER 30CPR 100 mg [G]; ■ ALGOLIDER OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ ANTALGO OS 30BUST 100 mg [G]; ■ AREUMA 30CPR 100 mg [G]; ■ AREUMA OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ AULIN 30CPR 100 mg [G]; ■ AULIN OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ DELFOS OS 30BUST 100 mg [G]; ■ DIMESUL OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ DOLESIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ DOMES 30CPR OROD 100 mg [G]; ■ DOMES OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ EDEMAX OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ EFRIDOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ EUDOLENE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ FANSIDOL 30CPS 100 mg [G]; ■ FANSIDOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ FANSULIDE 30CPR 100 mg [G]; ■ FANSULIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ FLOLID 30CPR 100 mg [G]; ■ FLOLID OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ IDEALID 30CPR 100 mg [G]; ■ IDEALID OS 30BUST 100 mg [G]; ■ ISODOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ LEDOLID OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ LEDOREN 30CPR 100 mg [G]; ■ LEDOREN OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ MESULID 30CPR 100 mg [G]; ■ MESULID OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ MIGRALESS 30CPR ORODISP 100 mg [G]; ■ NERELID 30CPS 100 mg [G]; ■ NERELID OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ NIDE 30CPS 100 mg [G]; ■ NIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ NIMENOL OS SOSP 30BUST 100 mg [G]; ■ NIMESIL OS 30BUST 100 mg [G]; ■ NIMESULENE 30BUST 100 mg – LAB.GUIDOTTI SpA [G]; ■ NIMESULENE 30CPR 100 mg – LAB.GUIDOTTI SpA [G]; ■ NIMESULIDE BIG 30BUST 100 mg – BENEDETTI SpA [G]; ■ NIMESULIDE BIG 30CPR 100 mg – BENEDETTI SpA [G]; ■ NIMESULIDE DOC 30BUST 100 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ NIMESULIDE DOC 30CPR 100 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ NIMESULIDE DOROM 30BUST 100 mg – DOROM Srl [G]; ■ NIMESULIDE EG 30CPR 100 mg – EG SpA [G]; ■ NIMESULIDE EG 30CPR EFF 100 mg – EG SpA [G]; ■ NIMESULIDE EG OS 30BUST 100 mg – EG SpA [G]; ■ NIMESULIDE GNR 30CPS 100 mg – GNR SpA [G]; ■ NIMESULIDE GNR OS 30BUST 100 mg – GNR SpA [G]; ■ NIMESULIDE HEXAN 30BUST 100 mg – HEXAN SpA [G]; ■ NIMESULIDE HEXAN 30CPR 100 mg – HEXAN SpA [G]; ■ NIMESULIDE JET OS 30BUST 100 mg – JET GENERICI Srl [G]; ■ NIMESULIDE M.G.30CPR 100 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ NIMESULIDE M.G.OS 30BUST100 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ NIMESULIDE PLIVA 30BUST 100 mg – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ NIMESULIDE PLIVA 30CPR 100 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];

■ NIMESULIDE RATIO.30BUST 100 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ NIMESULIDE RATIO.30CPR 100 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ NIMESULIDE RATIO.30CPR EFF100 – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ NIMESULIDE TEVA 30CPR 100 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ NIMESULIDE TEVA GRAT30BUST 100 – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ NIMESULIDE UCB 30CPR 100 mg – UCB PHARMA SpA [G]; ■ NIMESULIDE UCB OS 30BUST 100 mg – UCB PHARMA SpA [G]; ■ NIMESULIDE UNION 30BUST 100 mg – UNION HEALTH Srl [G]; ■ NIMESULIDE UNION 30CPR 100 mg – UNION HEALTH Srl [G]; ■ NIMEXAN 30BUST 100 mg [G]; ■ NIMS OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ NOALGOS OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ NOXALIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ REMOV 30CPR 100 mg [G]; ■ REMOV OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ RESULIN 30CPR 100 mg [G]; ■ RESULIN OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ SOLVING 30CPR 100 mg [G]; ■ SOLVING OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ SULIDAMOR OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ SULIDE 30CPR 100 mg [G]; ■ SULIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G]; ■ MESULID FAST OS 30BUST 400 mg [G]; ■ NIMEDEX BUST.30BUST 400 mg BIP [G]

### OXAPROZINA

■ WALIX 30CPR 600 mg

### PIROXICAM

■ BRUXICAM 15CPS 20 mg; ■ FELDENE FAST 20CPR SUBLING20 mg; ■ BREXIN 20BUST 20 mg; ■ CICLADOL 20BUST 20 mg; ■ AN-TIFLOG 20 30CPS 20 mg [G]; ■ ARTROXICAM 30CPS 20 mg [G]; ■ DEXICAM 30CPS 20 mg [G]; ■ EUROXI 30CPS 20 mg [G]; ■ FELDENE SOL 30CPR SOLUB 20 mg [G]; ■ FELDENE 30CPS 20 mg [G]; ■ FLODOL 30CPS 20 mg [G]; ■ LAMPOFLEX 30CPS 20 mg [G]; ■ IPSOFLOG 30CPR SOLUB 20mg – EPIFARMA Srl [G]; ■ OXICAM 30CPS 20 mg [G]; ■ PIROXICAM ABC 30CPS 20 mg – ABC FARMACEUTICI SpA [G]; ■ PIROXICAM DOC 30CPS 20 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ PIROXICAM DOROM 30CPS 20 mg – DOROM Srl [G]; ■ PIROXICAM EG 30CPR SOLUB 20 mg – EG SpA [G]; ■ PIROXICAM EG 30CPS 20 mg – EG SpA [G]; ■ PIROXICAM GNR 30CPS 20 mg – GNR SpA [G]; ■ PIROXICAM HEXAN 30CPR 20 mg – HEXAN SpA [G]; ■ PIROXICAM I.B.N.30CPS 20 mg – I.B.N. Srl [G]; ■ PIROXICAM M.G.30CPS 20 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ PIROXICAM RATIO.30CPR SOL20 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ PIROXICAM RATIO.30CPS 20 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ PIROXICAM TEVA 30CPS 20 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ REUCAM 30CPS 20 mg [G]; ■ REUMAGIL 30CPS 20 mg [G]; ■ RIACEN 30CPS 20 mg [G]; ■ ROXENE 30CPR SOLUB 20 mg [G]; ■ ROXENE 30CPS 20 mg [G]; ■ ROXENIL 30CPS 20 mg [G]; ■ ROXIDEN 30CPS 20 mg [G]; ■ BREXIN 30CPR DIV 20 mg [G]; ■ BREXIN 30CPR EFF 20 mg [G]; ■ CICLADOL 30CPR DIV 20 mg [G]; ■ CICLADOL 30CPR EFF 20 mg [G]

### PROGLUMETACINA

■ AFLOXAN 20CPR 300 mg; ■ PROXIL 20CPR 300 mg

### SULINDAC

■ ALGOCETIL 30CPR 200 mg; ■ CLINORIL 30CPR 200 mg

### TENOXICAM

■ DOLMEN 30CPR LACC 20 mg; ■ DOLMEN OS GRAT 30BUST 20 mg; ■ REXALGAN OS 30BUST 20 mg; ■ TILCOTIL 30CPR RIV 20 mg

### VALDECOXIB

■ BEXTRA 20CPR RIV 10 mg; ■ BEXTRA 20CPR RIV 20 mg

### Bibliografia

- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;93:2037-46.
- 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.
- 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.
- Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs *CMAJ* 2002;167:1131-37.
- 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.
- Mamdani M et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624-9.
- 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.
- 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.
- Solomon DH et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1099-104.
- Watson DJ et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-10.
- Rahme E et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-5.
- 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.

**NOTA 74**

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

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

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:

- trattamento dell'infertilità femminile:
  - in donne di età non superiore ai 45 anni e/o con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml;
  - ad un dosaggio massimo di 6.300 unità di FSH per singola prescrizione (singolo ciclo);
  - ad un massimo complessivo di 12.600 UI/paziente;
- trattamento dell'infertilità maschile:
  - ad un dosaggio massimo per singola prescrizione di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi.

#### Motivazioni e criteri applicativi

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 industriali 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 gonado-

tropine 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).

Tale trattamento, se effettuato con dosi di gonadotropine improprie ed elevate, può essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emoconcentrazione, 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 infine controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insor-

genza di gravidanze plurime.

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.

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.

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

**FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE**

■ GONAL F 75 SC 5F 75UI+5F 1 ml; ■ GONAL F 75 SC 10F 75UI+10F 1 ml; ■ GONAL F 150 SC 10F 150UI+10F 1; ■ GONAL F SC 1F 1050UI/1,75 ml

**FOLLITROPINA BETA DA DNA RICOMBINANTE**

■ PUREGON IM SC 1FL 50UI/0,5 ml; ■ PUREGON IM SC 5FL 50UI/0,5 ml; ■ PUREGON IM SC 1FL 100UI/0,5 ml; ■ PUREGON IM SC 5FL 100UI/0,5 ml; ■ PUREGON IM SC 5FL 200UI/0,5 ml

**MENOTROPINA**

■ MENOSON IM 10F+10F 1 ml

**UROFOLLITROPINA**

■ FOSTIMON 1FL 75UI+1F 1 ml; ■ METRODIN HP 75 1F 75UI+F SOLV; ■ FOSTIMON 10FL 75UI+10F 1 ml

**Bibliografia di riferimento**

1. Keye WR Jr. et al. In: Infertilità Valutazione e trattamento. Verduci editore 1997;587-91.
2. Mantovani IG et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. Human Reproduction 1999;14:953-8
3. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000:2816-9.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000:246-58.
4. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2000;29:201-10.
5. De Placido G et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. Human reproduction 2000; 15:17-20.
6. Van Wely M et al. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Cochrane Review) In: The Cochrane Library. Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
7. Filicori M et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2003;80:390-7.

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

- alprostadil

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

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

*La rimborsabilità è limitata ad alprostadil in quanto efficace nella patologia indicata, per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

Pur nel massimo rispetto delle norme sulla riservatezza dei dati personali dei propri assistiti, il medico

prescrittore deve essere sempre in grado di documentare ai servizi delle ASL che ne facessero richiesta che le prescrizioni del farmaco sono indirizzate a soggetti con lesioni permanenti del midollo spinale con compromi-

sione della funzione erettile.

La rimborsabilità è limitata ad alprostadil, in quanto efficace nella patologia indicata per meccanismo di azione e modalità di somministrazione.

**ALPROSTADIL**

■ CAVERJECT F 10MCG+SIR+2AGHI+2T

76

**NOTA 76**

Sali di ferro:

- ferrico gluconato
- ferromaltoso
- ferroso gluconato

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

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

*La prescrizione dei sali di ferro non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

**FERROMALTOSO**

- INTRAFER OS GTT 30 ml 50 mg/ ml

**FERROSO GLUCONATO**

- AUXOFER 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ BIOFERAL 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ BIOGLUFER 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ BLIZER 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ BLUSTARK 30CPR EFF 80 mg(640 mg) [G]; ■ CROM 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ CROMATONFERRO 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ EFFEGYN 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ ERIGLOBIN 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ ERITROPIU'30CPR EFF 80 mg [G]; ■ FERIG 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ FERRO GLUC.EG 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ FERRO GLUC.EURODERM 30CPR 80 mg [G]; ■ FERROCOMPLEX 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ FERROCOMPLEX GRAT 30BUST 80 mg [G]; ■ FERROGYN 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ GLOROS 30BUST 80 mg [G]; ■ GLUCON.FERROSO ABC 30CPR EFF80 [G]; ■ LOSFERRON 30CPR EFF 695 mg [G]; ■ MEGAFER 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ MONOFERRO 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ SIDERVIM 30BUST EFF 80 mg [G]; ■ EMOXIRON 30CPR EFF 75 mg; ■ FLEXIFER 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ PRONTOFERRO 30CPR EFF 80 mg [G]; ■ GLUCOFERRO 30CPR EFF 650 mg; ■ SUSTEMIAL 30CPR EFF DIV 650 mg

**FERRICO GLUCONATO**

- FERRITIN OTI SCIR FL 240 ml+MIS

78

**NOTA 78**

Colliri antiglaucoma:

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

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

**IN MONOTERAPIA:**

- nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i  $\beta$ -bloccanti sono 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 monoterapia con uno dei principi attivi elencati o dalla terapia associata.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

La moderna strategia della terapia del glaucoma cronico semplice ad angolo aperto, come suggerita dall'Eu-

ropean Glaucoma Society, 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 pressure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potreb-

bero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

#### **APRACLONIDINA**

- IOPIDINE SOLUZ OFT FL 5 ml 0,5%

#### **BIMATOPROST**

- LUMIGAN COLL FL 3 ml

#### **BRIMONIDINA**

- ALPHAGAN COLL FL 5 ml

#### **BRINZOLAMIDE**

- AZOPT COLL 1FL 5 ml 10 mg/ ml

#### **DORZOLAMIDE**

- TRUSOPT OFT FL 5 ml 2% OCUMETER

#### **DORZOLAMIDE/TIMOLOLO**

- COSOPT COLL 2%+0,5% 1FL 5 ml OC

#### **LATANOPROST**

- XALATAN GTT OFT 1FL 0,005% 2,5

#### **LATANOPROST/TIMOLOLO**

- XALACOM GTT OFT 1FL 2,5 ml

#### **TRAVOPROST**

- TRAVATAN GTT OFT 1FL 40MCG/ ml

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

- ac. alendronico
- ac. risedronico
  
- raloxifene

**La prescrizione a carico del SSN per il trattamento delle lesioni osteoporotiche è limitata alle seguenti condizioni:**

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti:

ac. alendronico, ac. risedronico, raloxifene;

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti:

ac. alendronico;

- profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi, con pregresse fratture vertebrali [riduzione 4 mm o più (15%) dell'altezza globale del corpo vertebrale] o del femore non dovute a traumi efficienti:

ac. alendronico, ac. risedronico;

- profilassi primaria di fratture osteoporotiche in donne in menopausa o uomini di età > 50 aa in trattamento da almeno 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi:

ac. alendronico, ac. risedronico.

*In tutte le indicazioni è raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessità di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorevoli ai traumi per la prevenzione delle fratture. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti e tre i principi attivi non sono privi di effetti collaterali anche gravi, dei quali bisogna tenere conto nella valutazione complessiva della terapia.*

*La prescrizione dei bifosfonati e raloxifene non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

### Motivazioni e criteri applicativi

#### **Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa**

Per ognuno dei tre farmaci è documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entità di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number to Treat*, NNT), è

compresa fra 10 e 20; l'effetto è più modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilità di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi, ma senza fratture pregresse, è fortemente limitata dalla minore frequenza di fratture (NNT~100) e dalle riserve sull'accuratezza della densitometria minerale ossea come singolo indicatore del rischio di fratture (9,11). Va ricordato inoltre che per la prevenzione delle fratture, e particolarmente

quelle del femore, sono necessari anche provvedimenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, un ambiente che minimizzi il rischio di traumi (12,13) ed un adeguato apporto dietetico di calcio e vitamina D.

#### **Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in uomini**

L'efficacia è stata valutata in un trial controllato e randomizzato per il solo alendronato (14), al quale pertanto si riferisce la nota. Il numero dei

pazienti del trial (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.

**Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per più di 3 mesi con più di 5 mg/die di prednisone**

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 un trial randomizzato per il risedronato (15) e, più recentemente, per l'alendronato (16), mentre un trial con etidronato (17) aveva ottenuto una riduzione di fratture statisticamente non significativa. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi, che induce il rischio di osteoporosi cli-

nicamente significativa e di conseguenti fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti per 6 o più mesi. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti nelle donne in post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. Esso associa agli effetti sull'osso quello di ridurre fattori aterogeni come il colesterolo e le lipoproteine LDL (4-6); non è ancora noto se quest'effetto su indicatori biochimici si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, altri).

I tre farmaci della nota non sono privi di effetti indesiderati: l'alendronato può causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne 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, posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Secondo i dati riportati in alcuni piccoli trial pubblicati in abstract e un trial comparativo su 515 donne (20), il risedronato risulterebbe meglio tollerato. È tuttavia necessario tenere presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla più estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato più serio, peraltro comune agli estrogeni, è rappresentato dall'incidenza di tromboembolia venosa, che era dell'1% nelle donne trattate e dello 0,3% nelle donne che ricevevano un placebo (4,5).

**ACIDO ALENDRONICO**

■ ADRONAT 14CPR 10 mg; ■ ALENDROS 14CPR 10 mg; ■ DRONAL SIGMA TAU 14CPR 10 mg; ■ FOSAMAX 14CPR 10 mg; ■ GENALEN 14CPR 10 mg; ■ ADRONAT 70 4CPR 70 mg; ■ ALENDROS 70 4CPR 70 mg; ■ DRONAL 70 4CPR 70 mg; ■ FOSAMAX 70 4CPR 70 mg; ■ GENALEN 70 4CPR 70 mg

**RALOXIFENE**

■ EVISTA 14CPR RIV 60 mg; ■ OPTRUMA 14CPR RIV 60 mg; ■ EVISTA 28CPR RIV 60 mg; ■ OPTRUMA 28CPR RIV 60 mg

**ACIDO RISEDRONICO**

■ OPTINATE 28CPR RIV 5 mg; ■ ACTONEL 28CPR RIV 5 mg; ■ ACTONEL 4CPR RIV 35 mg; ■ OPTINATE 4CPR RIV 35 mg

**Bibliografia**

- 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.
- Eastell R. Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736-46.
- Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- 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.
- Mc Clung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;282:687-9.
- Khovidhunkit W et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;130:431-9.
- 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.
- 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.
- Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;318:862-5.
- De Laet CE et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5.
- Marshall D et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- Tinetti ME et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:821-7.
- Keen RW. Effects of lifestyle interventions on bone health. *Lancet* 1999;354:1923-4.
- Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- 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.
- Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44:202-11.
- Adachi JD et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
- De Groen PC et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
- Mackay FJ et al. for the Drug Safety Research Unit, Southampton. United Kingdom experience with alendronate and esophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;48:1161-2.
- Lanza FL et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119:631-8.

79  
bis**NOTA 79 bis****Ormoni paratiroidei:**

- teriparatide

La prescrizione a carico del SSN, 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 Provincie autonome di Trento e Bolzano è limitata a pazienti che:

- subiscono una ulteriore frattura vertebrale o di femore non dovuta a traumi efficienti in corso di trattamento consolidato, da almeno 1 anno con alendronato, risedronato e raloxifene.

**TERIPARATIDE**

- FORSTEO SOLUZ INIETT SC 20 MCG/80 MCL 1 PENNA 3 ml; ■ FORSTEO SOLUZ INIETT SC 20 MCG/80 MCL 3 PENNE 3 ml

82

**NOTA 82****Antileucotrienici**

- 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 garantiscano 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 antileucotrienici.*

**Motivazioni e criteri applicativi**

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 (1). Fra queste terapie di seconda linea, i  $\beta$ -2 inalatori a lunga durata d'azione costituiscono i farmaci di prima scelta.

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 (2-4).

Gli steroidi per via inalatoria sono i farmaci di prima linea e di prima scelta nel trattamento 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 (5) e potenzialmente associati allo sviluppo di complicanze quali la sindrome di Churg-Strauss (6).

Gli antagonisti dei leucotrieni sono inoltre 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 (1,7,8).

**MONTELUKAST**

■ LUKASM 28CPR MAST 4 mg C/CAL; ■ MONTEGEN 28CPR MAST 4 mg C/CAL; ■ SINGULAIR 28CPR MAST 4 mg C/CAL; ■ LUKASM 28 BUST 4 mg; ■ MONTEGEN 28 BUST 4 mg; ■ SINGULAIR 28 BUST 4 mg; ■ LUKASM BB 28CPR MAST 5 mg; ■ MONTEGEN BB 28CPR MAST 5 mg; ■ SINGULAIR BB 28CPR MAST 5 mg; ■ LUKASM 28CPR FILM RIV 10 mg; ■ MONTEGEN 28CPR FILM RIV 10 mg; ■ SINGULAIR 28CPR FILM RIV 10 mg

**ZAFIRLUKAST**

■ ACCOLEIT 20 28CPR RIV 20 mg; ■ ZAFIRST 20 28CPR RIV 20 mg

82

**Bibliografia**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:11-4.
7. 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.
8. 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.

**NOTA 83****Lacrime artificiali**

**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 sono disponibili terapie a carattere curativo.

**La prescrizione delle lacrime artificiali non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.**

83

**Motivazioni e criteri applicativi**

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 insufficienza esocrina. La correzione della sec-

chezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

chezza oculare può essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

**CARBOMER**

■ SICCAFLUID GEL OFT 0,25% 10 ml

**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 non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompetenti (v. Herpes Labialis).**

**Motivazioni e criteri applicativi**

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.

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 (1).

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci più recenti, per i quali è dimostrata una efficacia pari all'aciclovir (2) 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 (3).*

In modo analogo, esistono trial che dimostrano 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 (4). 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 è acquisito 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 (5). Non vi sono studi clinici controllati dell'e-

quivalenza di valaciclovir e famciclovir con aciclovir. Questi ultimi due farmaci 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 (5). Valaciclovir risulta infatti più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post-erpetica (6).

Famciclovir è equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato (7).

Valaciclovir e famciclovir sono stati comparati tra loro e giudicati equivalenti nel tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della neuropatia post-erpetica in uno studio controllato (8).

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 Virus varicella-zoster (9). 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 in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir (10).

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.

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 alla alimentazione e 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 (11).

## ACICLOVIR

■ ACICLOVIR ALTERNA 25CPR 200 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G]; ■ ACICLOVIR EG 25CPR 200 mg – EG SpA [G]; ■ ACICLOVIR TEVA 25CPR 200 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ ACYVIR 25CPR 200 mg [G]; ■ AVYCLOR 25CPR 200 mg [G]; ■ CYCLOVIRAN 25CPR 200 mg [G]; ■ DRAVYR 25CPR 200 mg [G]; ■ EFRIVIRAL 200 25CPR 200 mg [G]; ■ ZOVIRAX 25CPR 200 mg [G]; ■ ACICLOVIR EG EV 1FL 20 ml 250 mg [G]; ■ CEVIRIN EV 3FL 250 mg [G]; ■ CYCLOVIRAN EV 3F 250 mg [G]; ■ SANAVIR INF EV 3F 250 mg [G]; ■ ZOVIRAX IV 3FL 250 mg; ■ ACICLOVIR RECORDATI EV 5F250 mg – RECORDATI SpA [G]; ■ CYCLOVIRAN EV 3F 250 mg – SIGMATAU SpA [G]; ■ ZOVIRAX IV 3FL 250 mg; ■ ACICLOVIR ALLEN 25CPR 400 mg – ALLEN SpA [G]; ■ ILIACLOR 25CPR 400 mg – DEPO FARMA Srl [G]; ■ ACICLIN 25CPR 400 mg [G]; ■ ACICLOVIR ALTERNA 25CPR 400 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G]; ■ ACICLOVIR DOC 25CPR 400 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ ACICLOVIR DOROM 25CPR 400 mg – DOROM Srl [G]; ■ ACICLOVIR EG 25CPR 400 mg – EG SpA [G]; ■ ACICLOVIR GNR 25CPR 400 mg – GNR SpA [G]; ■ ACICLOVIR HEXAN 25CPR 400 mg – HEXAN SpA [G]; ■ ACICLOVIR M.G.25CPR 400 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ ACICLOVIR RATIO.25CPR 400 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ ACICLOVIR TEVA 25CPR 400 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ ACY 25CPR 400 mg [G]; ■ ACYVIR 25CPR 400 mg [G]; ■ ALOVIR 25CPR 400 mg [G]; ■ AVIRASE 25CPR 400 mg [G]; ■ AVYCLOR 25CPR 400 mg [G]; ■ CEVIRIN 25CPR 400 mg [G]; ■ CITIVIR 25CPR 400 mg [G]; ■ CYCLOVIRAN 25CPR 400 mg [G]; ■ DRAVYR 25CPR 400 mg [G]; ■ EFRIVIRAL 400 25CPR 400 mg [G]; ■ ESAVIR 25CPR 400 mg [G]; ■ ILIACLOR 25CPR 400 mg [G]; ■ REXAN COMPRESSE 25CPR 400 mg [G]; ■ RIDUVIR 25CPR 400 mg [G]; ■ ZOVIRAX 25CPR 400 mg [G]; ■ ACICLOVIR ALLEN 35CPR 800 mg – ALLEN SpA [G]; ■ ACICLOVIR RATIO 35CPR 800 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G]; ■ AVYSAL 25CPR DIV 800 mg – SELVI LABORAT.BIOTERAPICO SpA [G]; ■ CITIVIR 25CPR 800 mg – C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl [G]; ■ IPAVIRAN 800 25CPR 800 mg – NCSN FARMACEUTICI Srl [G]; ■ AVIRASE 25CPR 800 mg [G]; ■ AVIX 25CPR DIV 800 mg [G]; ■ AVYCLOR 800 25CPR 800 mg [G]; ■ AVYSAL 25CPR DIV 800 mg [G]; ■ CITIVIR 25CPR 800 mg [G]; ■ IPAVIRAN 800 25CPR 800 mg [G]; ■ NEVIRAN 25CPR 800 mg [G]; ■ REXAN 800 25CPR 800 mg [G]; ■ ACICLIN 35CPR 800 mg [G]; ■ ACICLIN OS GRAT 35BUST 800 mg [G]; ■ ACICLOVIR ABC 35CPR 800 mg – ABC FARMACEUTICI SpA [G]; ■ ACICLOVIR ALTERNA 35CPR 800 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G]; ■ ACICLOVIR DOC 35CPR 800 mg – DOC GENERICI Srl [G]; ■ ACICLOVIR DOROM 35CPR 800 mg – DOROM Srl [G]; ■ ACICLOVIR EG 35CPR 800 mg – EG SpA [G]; ■ ACICLOVIR GNR 35CPR 800 mg – GNR SpA [G]; ■ ACICLOVIR HEXAN 35CPR 800 mg – HEXAN SpA [G]; ■ ACICLOVIR M.G.35CPR 800 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G]; ■ ACICLOVIR PLIVA 35CPR 800 mg – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ ACICLOVIR TEVA 35CPR 800 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ ACICLOVIR TS 35CPR 800 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G]; ■ ACYVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ ALOVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ AMODIVYR 35CPR 800 mg [G]; ■ AVIRASE 35CPR 800 mg [G]; ■ AVIX 35CPR 800 mg [G]; ■ AVYCLOR 35CPR 800 mg [G]; ■ AVYPLUS 35CPR 800 mg [G]; ■ AVYSAL 35CPR DIV 800 mg [G]; ■ CITIVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ CYCLOVIRAN 35CPR 800 mg [G]; ■ DRAVYR 35CPR 800 mg [G]; ■ EFRIVIRAL 800 35CPR 800 mg [G]; ■ ESAVIR 800 35CPR 800 mg [G]; ■ FUVIRON 35CPR 800 mg [G]; ■ ILIACLOR 35CPR 800 mg [G]; ■ IMMUNOVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ IPAVIRAN 35CPR 800 mg [G]; ■ IPSOVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ NECLOVIR 35CPR 800 mg [G]; ■ NEVIRAN 35CPR 800 mg [G]; ■ VORACLOR 35CPR 800 mg [G]; ■ ZOVIRAX 800 35CPR 800 mg [G]; ■ ACICLOVIR M.G.OS SOSP 8% [G]; ■ AVYSAL OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ ACICLIN OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ ACICLOVIR ABC OS 100 ml 8% – ABC FARMACEUTICI SpA [G]; ■ ACICLOVIR DOC OS SOSP 100 ml 8% – DOC GENERICI Srl [G];

■ ACICLOVIR DOROM SOSP 100 ml 8% – DOROM Srl [G]; ■ ACICLOVIR EG OS SOSP 100 ml 8% – EG SpA [G]; ■ ACICLOVIR GNR OS SOSP 100 ml 8% – GNR SpA [G]; ■ ACICLOVIR H.OS 100 ml/400 mg/5 ml – HEXAN SpA [G]; ■ ACICLOVIR PLIVA OS SOSP 100 ml 8% – PLIVA PHARMA SpA [G]; ■ ACICLOVIR TEVA OS SOSP 100 ml 8% – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G]; ■ ACYVIR OS SOSP 100 ml 8% [G]; ■ AMODIVYR OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ AVYCLOR OS SOSP 100 ml 8% [G]; ■ AVYPLUS OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ CEVIRIN OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ CITIVIR OS SOSP 100 ml 8% [G]; ■ CYCLOVIRAN OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ DRAVYR OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ EFRIVIRAL OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ ESAVIR OS SOSP FL 100 ml [G]; ■ ILIACLOR OS SOSP 8% [G]; ■ IPSOVIR OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ NEVIRAN OS SOSP FL 100 ml 8% [G]; ■ REXAN OS SOSP 100 ml 8% [G]; ■ ZOVIRAX OS SOSP 100 ml 8% [G]

#### BRIVUDIN

■ BRIVIRAC 7CPR 125 mg; ■ ZECOVIR 7CPR 125 mg

#### FAMCICLOVIR

■ FAMVIR 21CPR RIV 250 mg; ■ ZIRAVIR 250 mg 21CPR RIV; ■ FAMVIR 21CPR RIV 500 mg; ■ ZIRAVIR 500 mg 21CPR RIV;

#### VALACICLOVIR

■ TALAVIR 42CPR RIV 500 mg; ■ ZELITREX 42CPR RIV 500 mg; ■ TALAVIR 21CPR RIV 1G; ■ ZELITREX 21CPR RIV 1000 mg

#### Bibliografia

1. Withley RJ et al. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992;327:782-9.
2. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999;28 (Suppl1):S4-S13.
3. 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.
4. 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.
5. Cohen JI et al. Recent advances in varicella zoster virus infection: *Ann Intern Med* 1999;130:922-32.
6. Beutner KR et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1546-53.
7. 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.
8. 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.
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. 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.

## NOTA 85

Farmaci per Alzheimer (inibitori dell'acetilcolinesterasi):

- 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.

## Motivazioni e criteri applicativi

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 tramite il 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) mantiene 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 UVA 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.

*Criteri 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 28CPR RIV 5 mg; ■ MEMAC 28CPR RIV 5 mg; ■ ARICEPT 28CPR RIV 10 mg; ■ MEMAC 28CPR RIV 10 mg

### GALANTAMINA

■ REMINYL 14CPR RIV 4 mg; ■ REMINYL 56CPR RIV 4 mg; ■ REMINYL 56CPR RIV 8 mg; ■ REMINYL 56CPR RIV 12 mg

### RIVASTIGMINA

■ EXELON 56CPS 1,5 mg; ■ PROMETAX 56CPS 1,5 mg; ■ EXELON 56CPS 3 mg; ■ PROMETAX 56CPS 3 mg; ■ EXELON 56CPS 4,5 mg; ■ PROMETAX 56CPS 4,5 mg; ■ EXELON 56CPS 6 mg; ■ PROMETAX 56CPS 6 mg

## 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 (es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla).

*La prescrizione dell'ossibutinina non è rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.*

### Motivazioni e criteri applicativi

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.

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. (1) 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% (2). L'efficacia dell'ossibutinina è stata dimostrata anche per somministrazione intravesicale (3).

### OSSIBUTININA

■ OSSIBUTININA CL M.G.BL30CPRS – MERCK GENERICS

#### Bibliografia

1. Thuroff JW et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;

116 (Suppl 1):S48.

2. Amarengo 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.

3. Palmer LS et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997; 157:638.

## NOTA 88

### Cortisonici per uso topico

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alla seguente condizione:

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

### ALCINONIDE

■ HALCIDERM POM DERM 30G

### ALCLOMETASONE

■ LEGEDERM CREMA 20G 0,1%; ■ LEGEDERM LOZ 20G 0,1%; ■ LEGEDERM UNG 20G 0,1%

### BECLOMETASONE

■ CLENIDERM CREMA 30G 0,025%; ■ MENADERM SIMPLEX CR 30G 0,025%; ■ MENADERM SIMPLEX LOZ 30G 0,025

### BETAMETASONE

■ BETTAMOUSSE DERM SCHIUMA 100G; ■ ECOVAL 70 CREMA 30G 0,1%; ■ ECOVAL 70 LOZ 30G 0,1%; ■ ECOVAL 70 UNG 30G 0,1%

### BUDESONIDE

■ BIDIEN CREMA 30G 0,025%; ■ BIDIEN LOZ 30G 0,025%; ■ BIDIEN UNG 30G 0,025%; ■ PREFERID CREMA DERM 30G 0,025%

### CLOBETASOLO

■ CLOBESOL CREMA 30G 0,5 mg/G; ■ CLOBESOL UNG DERM 30G 0,5 mg/G

### CLOBETASONE BUTIRRATO

■ EUMOVATE POM 30G 0,05%

### DESAMETASONE

■ DERMADEX CREMA DERM 30G 0,1%; ■ SOLDESAM UNG 30G 0,2%

**DESOSSIMETASONE**

- FLUBASON EMULS 15BUST 1D 2G

**DIFLORASONE**

- DERMAFLOR POM 0,05% 30G

**DIFLUCORTOLONE**

- NERISONA SOL CUT 30 ml 0,1%; ■ CORTICAL CREMA 30G 0,2%; ■ CORTICAL POM 20G 0,3%; ■ DERVIN CREMA 30G 0,3%;
- NERISONA FORTE CREMA IDROF 20G; ■ NERISONA FORTE UNG 20G 0,3%; ■ TEMETEX FORTE POM 20G 0,3%

**FLUMETASONE**

- LOCORTEN LOZ DERM 30 ml 0,02%

**FLUOCINOLONE**

- ESACINONE POM 30G 0,025% [G]; ■ FLUOVITEF POM 30G 0,025% [G]; ■ ULTRADERM POM DERM 60G 0,025%

**FLUOCINONIDE**

- TOPSYN LOZ 30 ml 0,05%

**FLUOCORTIN**

- VASPIT CREMA 30G; ■ VASPIT POM 30G

**FLUOCORTOLONE**

- ULTRALAN CREMA 30G; ■ ULTRALAN EMULS CUT 1FL 30 ml; ■ ULTRALAN POM DERM 30G; ■ ULTRALAN UNG 30G

**FLUTICASONE**

- FLIXODERM UNG 30G 0,005%; ■ FLIXODERM CREMA 30G 0,05%

**IDROCORTISONE**

- LOCOIDON LIPO.CR 30G 0,1G/100; ■ LOCOIDON CR IDROF 30G 0,1G/100; ■ LOCOIDON SOL CUT 30 ml 0,1G/100; ■ LOCOIDON UNG 30G 0,1G/100G

**METILPREDNISOLONE**

- ADVANTAN CREMA 20G 0,1%; ■ ADVANTAN DERM SOL 20 ml 0,1%; ■ ADVANTAN EMULS 20G 0,1%; ■ ADVANTAN POM 20G 0,1%;
- ADVANTAN UNG 20G 0,1%; ■ AVANCORT CREMA 20G 0,1%; ■ AVANCORT POM 20G 0,1%; ■ AVANCORT UNG 20G 0,1%

**MOMETASONE**

- ALTOSONE CREMA 30G 0,1%; ■ ALTOSONE LOZ FL 30G 0,1%; ■ ALTOSONE UNG 30G 0,1%; ■ ELOCON CREMA 30G 0,1G/ mg;
- ELOCON LOZ FL 30G 0,1%; ■ ELOCON UNG 30G 0,1%

**PREDNICARBATO**

- DERMATOP CREMA 30G; ■ DERMATOP POMATA 30G; ■ DERMATOP UNGUENTO TUBO 30G

**TRIAMCINOLONE**

- LEDERCORT A/10 CREMA 20G 0,1%; ■ LEDERCORT A/10 POM 20G 0,1%

**NOTA 89****Antistaminici**

- acrivastatina; • cetirizina;
- desloratadina; • ebastina;
- fexofenadina; • ketotifene;
- levocetirizina; • loratadina;
- mizolastina; • oxatomide;
- prometazina; • terfenadina

**Motivazioni e criteri applicativi**

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia

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

- 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).

per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione) (1), sia per i risvolti farmaco-economici: i costi per il

trattamento e le assenze lavorative e scolastiche (2,3). Le forme perenni alterano significativamente la qualità di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata (4).

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 (5-7). 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'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma") (8). 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 (9). Il documento

ARIA ha anche rivisitato la classificazione e i protocolli terapeutici 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 rinite allergica è riclassificata in base all'intensità dei sintomi in lieve e moderata grave. 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 (10,13). In questa ottica, l'istamina costituisce il più importante mediatore patogenetico (14).

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 (15-20). *In vitro* sono in grado di bloccare il rilascio di mediatori da basofili e mastociti (21-27). 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) (28-32).

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 (33-36). Nell'orticaria cronica si ottengono risultati migliori nella somministrazione continua rispetto a quella intermittente al bisogno (37). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta dagli antistaminici non è ottimale (31). Nella dermatite atopica non hanno effetto sul decorso della malattia (38,39).

Le attuali evidenze non supportano l'uso di antistaminici nella terapia dell'asma (Gina 2001) (40). Gli antistaminici non sono indicati nel raffreddore comune sia in monoterapia sia associati a decongestionanti (Cochrane 2003) (41).

#### ACRIVASTINA

■ SEMPREX 42 CPS 8 mg

#### CETIRIZINA

■ FORMISTIN 10 mg/ml GOCCE ORALI, SOLUZ. FLAC. 20 ml; ■ VIRLIX 10 mg/1 ml GOCCE ORALI SOLUZ. FLAC. 20 ml; ■ ZIRTEC 10 mg/ml GOCCE ORALI, SOLUZ. FLAC. 20 ml; ■ FORMISTIN 20CPR RIV 10 mg; ■ VIRLIX 20CPR RIV 10 mg; ■ ZIRTEC 20CPR RIV. 10 mg;

#### DESLORATADINA

■ AERIUS 20CPR RIV. 5 mg; ■ ALLEX 20CPR RIV. 5 mg; ■ AZOMYR 20CPR RIV. 5 mg; ■ NEOCLARITYN 20CPR RIV. 5 mg; ■ OPULIS 20CPR RIV. 5 mg;

#### EBASTINA

■ CLEVER 30CPR RIV. 10 mg; ■ KESTINE 30CPR RIV. 10 mg;

#### FEXOFENADINA

■ TELFAST 20CPR RIV. 120 mg; ■ TELFAST 20CPR RIV. 180 mg;

#### KETOTIFENE

■ CHETOFEN SCIR 200 ml 0,2 mg/ml; ■ ZADITEN SCIR 200 ml 0,2 mg/ml; ■ ALLEAL SCIR. 200 ml; ■ SOSEFEN GTT OS FLACONE 20 ml 2 mg/ml; ■ STAMIFEN GTT OS 20 ml 2 mg/ml; ■ ALLEAL 15CPR 2 mg RIL PROL; ■ ALLERKET 15CPR 2 mg RIL PROL [G]; ■ CHETOFEN 15CPR 2 mg RIL PROL [G]; ■ CHETOTIFENE 15CPR 2 mg RIL PROL – MERCK GENERICS ITALIA [G]; ■ ZADITEN 15CPR 2 mg RIL PROL – NOVARTIS FARMA [G]; ■ SOSEFEN 40CPR 1 mg; ■ STAMIFEN 40CPR 1 mg;

#### LEVOCETIRIZINA

■ XYZAL 20CPR 5 mg; ■ XYZAL 21CPR 5 mg;

**LORATADINA**

■ ALORIN 0,1% SCIR. FLAC. 100 ml; ■ CLARITYN 1mg/ml SCIR. FLAC. 100 ml; ■ FRISTAMIN 1 mg/ml SCIR. 1 FLAC. 100 ml; ■ ALORIN 20CPR 10 mg; ■ CLARITYN 20CPR 10 mg; ■ CLARITYN 20CPR EFFER. 10 mg; ■ FRISTAMIN 20CPR 10 mg; ■ FRISTAMIN 20CPR EFFER. 10 mg;

**MIZOLASTINA**

■ MIZOLLEN 20CPR 10 mg SECURITAINER; ■ ASOLERGYL 20CPR 10 mg; ■ ASOLERGYL 20CPR 10 mg; ■ MIZOLLEN 20CPR 10 mg; ■ ZOLISTAM 20CPR 10 mg;

**OXATOMIDE**

■ TINSET 2,5% GOCCE ORALI, SOSP. 1 FLAC. 30 ml; ■ TINSET 30CPR 30 mg;

**PROMETAZINA**

■ FARGANESSE IM 5 FIALE 2ml/50mg; ■ FARGANESSE 20 CONF. 25 mg;

**TERFENADINA**

■ ALLERZIL 30CPR 60 mg

**Bibliografia**

- Verlato 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.
- Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:s520-9.
- 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.
- Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1.
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
- Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-43
- Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:7-12.
- Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-334.
- Bousquet J et al. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
- 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.
- Ricca V et al. Minimal persistent inflammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7.
- Bousquet J, Van Cauwenberg P. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:192-7.
- Howarth PH. ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment *BMJ* 1998;316:758-61.
- Simons FE, Simons KJ. Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:141-78.
- Bousquet J et al. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihoux J, eds. Therapeutic index of antihistamines, Lewiston NY. Hogrefe et Huber;1992;57-95.
- Campbell A et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996;1:15-9.
- Crampette L et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. *Allergy* 1996;51:346-9.
- Abdelaziz M et al. Effect of fexofenadine on eosinophil induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:410-20.
- 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.
- 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.
- Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen- and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;35:549-54.
- Campbell AM et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993;48:125-9.
- Faraj BA, Jackson RT. Effect of astemizole on antigen-mediated histamine release from the blood of patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1992;47:630-4.
- 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.
- Foreman J, Rihoux J. The antiallergic activity of H1 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; p.32-46.
- 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.
- Leurs R et al. H1 antihistamines: inverse agonists, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
- 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.
- Simon FE, Simon KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;330:1633-70.
- Simon FE, Simon KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:329-52.
- Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S42-52.
- Slater JW et al. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;57:31-47.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.
- Simon FE et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:526-30.
- 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.
- Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;30:1075-9.
- Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:249-86.
- Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
- Hannuksela M et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70:127-33.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention – updated April, 2002. NIH Publication No.02 – 3659, 2002.
- Sutter AI et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Review*. In: *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford:Update Software, 2003.

## Indice dei principi attivi

ACECLOFENAC	141	CEFOXITINA	134	FLUOCINOLONE	159
ACEMETACINA	141	CEFTAZIDIMA	134	FLUOCINONIDE	159
ACICLOVIR	154	CEFTEZOLO	134	FLUOCORTIN	159
ACIDO ALENDRONICO	150	CEFTIZOXIMA	134	FLUOCORTOLONE	159
ACIDO CHENOURSODESOSSICOLICO	102	CEFTRIAXONE	134	FLURBIPROFENE	141
ACIDO CLODRONICO	128	CEFUROXIMA	134	FLUTICASONE	159
ACIDO ETIDRONICO	128	CELECOXIB	141	FLUVASTATINA	111
ACIDO FOLICO	108	CETIRIZINA	160	FOLLITROPINA ALFA DA DNA	
ACIDO MEFENAMICO	141	CIANOCOBALAMINA	108	RICOMBINANTE	146
ACIDO RISEDRONICO	150	CIMETIDINA	129	FOLLITROPINA BETA DA DNA	
ACIDO TAUROURSODESOSSICOLICO	102	CINNOXICAM	141	RICOMBINANTE	146
ACIDO TIAPROFENICO	143	CLOBETASOLO	158	FURPROFENE	141
ACIDO URSODESOSSICOLICO	102	CLOBETASONE BUTIRRATO	158	GALANTAMINA	156
ACRIVASTINA	160	CLOPIDOGREL	107	GEMFIBROZIL	111
ALBUMINA UMANA	113	DARBEPOETINA ALFA	110	GENTAMICINA	134
ALCINONIDE	158	DESAMETASONE	158	GLATIRAMER	140
ALCLOMETASONE	158	DESLOTATADINA	160	GOSERELINA	132
ALPROSTADIL	147	DESOSSIMETASONE	159	GRANISETRON	139
AMIKACINA	134	DEXIBUPROFENE	141	IBUPROFENE	141
AMPICILLINA/SULBACTAM	134	DICLOFENAC	141	IDROCORTISONE	159
AMTOLMETINA GUACILE	141	DICLOFENAC/MISOPROSTOLO	141	IDROSSIOCOBALAMINA	108
APRACLONIDINA	148	DIFLORASONE	159	IMIPENEM/CILASTATINA	138
ATORVASTATINA	111	DIFLUCORTOLONE	159	INDOMETACINA	141
AZTREONAM	138	DIIDROCODEINA	118	INTERFERONE ALFA 2A	118
BECLOMETASONE	158	DIIDROCODEINA/ACIDO BENZOICO	118	INTERFERONE ALFA 2B	118
BETAMETASONE	158	DOLASETRON	139	INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO	119
BEZAFIBRATO	111	DONEPEZIL	156	INTERFERONE ALFA N1	119
BIMATOPROST	148	DORZOLAMIDE	148	INTERFERONE ALFA NATURALE	
BRIMONIDINA	148	DORZOLAMIDE/TIMOLOLO	148	ALFA N3 (LEUCOCITARIO)	119
BRINZOLAMIDE	148	EBASTINA	159	INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO	119
BRIVUDIN	154	EPOETINA ALFA	109	INTERFERONE ALFACON-1	119
BUDESONIDE	158	EPOETINA BETA	109	INTERFERONE BETA 1A	140
BUSERELINA	132	ERTAPENEM	138	INTERFERONE BETA 1B	140
CALCIO FOLINATO	108	ESOMEPRAZOLO	129	KETOPROFENE	141
CALCITONINA DI SALMONE	128	ESOMEPRAZOLO	99	KETOTIFENE	159
CARBOMER	153	ETORICOXIB	141	LAMIVUDINA	123
CEFAMANDOLO	134	FAMCICLOVIR	154	LANREOTIDE	127
CEFEPIME	134	FAMOTIDINA	129	LANSOPRAZOLO	129
CEFMETAZOLO	134	FENOFIBRATO	111	LANSOPRAZOLO	99
CEFODIZIMA	134	FENTIAZAC	141	LATANOPROST	148
CEFONICID	134	FERRICO GLUCONATO	148	LATANOPROST/TIMOLOLO	148
CEFOPERAZONE	134	FERROMALTOSO	148	LATTITOLO	140
CEFOTAXIMA	134	FERROSO GLUCONATO	148	LATTULOSIO	140
CEFOTETAN	134	FEXOFENADINA	159	LENOGRASTIM	116
		FILGRASTIM	116	LEUPRORELINA	132
		FLUMETASONE	159	LEVOCARNITINA	104

LEVOCETIRIZINA	159	OMEGA-3-ETILESTERI	111	ROSUVASTATINA	111
LEVODROPROPIZINA	118	OMEPRAZOLO	129	ROXATIDINA	129
LORATADINA	160	OMEPRAZOLO	99	SIMVASTATINA	111
LORNOXICAM	141	ONDANSETRON	139	SOMATROPINA	125
MEDROSSIPROGESTERONE	115	OSSIBUTININA	157	SULINDAC	141
MEGESTROLO	115	OXAPROZINA	145	TEICOPLANINA	138
MELOXICAM	141	OXATOMIDE	159	TENOXICAM	141
MENOTROPINA	146	PANCRELIPASI	103	TERFENADINA	159
MEROPENEM	138	PANTOPRAZOLO	129	TERIPARATIDE	152
METILPREDNISOLONE	159	PANTOPRAZOLO	99	TESTOSTERONE	124
METILTESTOSTERONE	124	PIPERACILLINA	134	TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO	134
MEZLOCILLINA	134	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	134	TICLOPIDINA	105
MISOPROSTOLO	99	PIROXICAM	141	TOBRAMICINA	134
MIZOLASTINA	159	PRAVASTATINA	111	TRAVOPROST	148
MOLGRAMOSTIM	116	PREDNICARBATO	159	TRIAMCINOLONE	159
MOMETASONE	159	PROGLUMETACINA	141	TRIPTORELINA	132
MONTELUKAST	152	PROMETAZINA	159	TROPISETRON	139
NABUMETONE	141	RABEPRAZOLO	129	UROFOLLITROPINA	146
NAPROSSENE	141	RABEPRAZOLO	99	VALDECOXIB	141
NETILMICINA	134	RALOXIFENE	150	VALACICLOVIR	154
NIMESULIDE	141	RANITIDINA	129	ZAFIRLUKAST	152
NIZATIDINA	129	RIFABUTINA	138		
OCTREOTIDE	127	RIVASTIGMINA	156		

## Indice delle specialità nota n. pag.

ABIOCEF 1000 IM FL 1G+F SOLV [G];	nota	55	135
ABIOCEF 500 IM FL 500 mg+F SOLV [G];	nota	55	135
ACCOLEIT 20 28CPR RIV 20 mg;	nota	82	152
ACEMIX 30CPS 60 mg;	nota	66	143
ACICLIN 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
ACICLIN 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ACICLIN OS GRAT 35BUST 800 mg [G];	nota	84	155
ACICLIN OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ABC 35CPR 800 mg – ABC FARMACEUTICI SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ABC OS 100 ml 8% – ABC FARMACEUTICI SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ALLEN 25CPR 400 mg – ALLEN SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ALLEN 35CPR 800 mg – ALLEN SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ALTERNA 25CPR 200 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ALTERNA 25CPR 400 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR ALTERNA 35CPR 800 mg – ALTERNA FARMACEUTICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOC 25CPR 400 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOC 35CPR 800 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOC OS SOSP 100 ml 8% – DOC GENERICI Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOROM 25CPR 400 mg – DOROM Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOROM 35CPR 800 mg – DOROM Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR DOROM SOSP 100 ml 8% – DOROM Srl [G];	nota	84	156
ACICLOVIR EG 25CPR 200 mg – EG SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR EG 25CPR 400 mg – EG SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR EG 35CPR 800 mg – EG SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR EG EV 1FL 20 ml 250 mg [G];	nota	84	155
ACICLOVIR EG OS SOSP 100 ml 8% – EG SpA [G];	nota	84	156
ACICLOVIR GNR 25CPR 400 mg – GNR SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR GNR 35CPR 800 mg – GNR SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR GNR OS SOSP 100 ml 8% – GNR SpA [G];	nota	84	156
ACICLOVIR H.OS 100 ml400 mg/5 ml – HEXAN SpA [G];	nota	84	156
ACICLOVIR HEXAN 25CPR 400 mg – HEXAN SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR HEXAN 35CPR 800 mg – HEXAN SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR M.G.25CPR 400 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR M.G.35CPR 800 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR M.G.OS SOSP 8% [G];	nota	84	155
ACICLOVIR PLIVA 35CPR 800 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR PLIVA OS SOSP100 ml8% – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	84	156

ACICLOVIR RATIO 35CPR 800 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR RATIO.25CPR 400 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR RECORDATI EV 5F250 mg – RECORDATI SpA [G];	nota	84	155
ACICLOVIR TEVA 25CPR 200 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR TEVA 25CPR 400 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR TEVA 35CPR 800 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	84	155
ACICLOVIR TEVA OS SOSP100 ml 8% – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	84	156
ACICLOVIR TS 35CPR 800 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G];	nota	84	155
ACIDO CLOD.GNR IV6F 300 mg/10 ml – GNR SpA [G];	nota	42	129
ACIDO URSOD. DOROM 20CPS 300 mg – DOROM Srl [G];	nota	2	102
ACIDO URSOD.DOROM 20CPS450 mg R – DOROM Srl [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.EG 20CPR 450 mg R.P – EG SpA [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.EG 20CPS 300 mg – EG SpA [G];	nota	2	102
ACIDO URSOD.M.G.20CPR 300 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	2	102
ACIDO URSOD.M.G. MERCK GENERICS 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102
ACIDO URSOD.PL.20CPS 450 mg RP – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.PLIVA 20CPS 300 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	2	102
ACIDO URSOD.RAT.20CPR 300 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.RAT.20CPR 450 mg R – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.TEVA 20CPS 300 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	2	103
ACIDO URSOD.TEVA 20CPS450 mg RM – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	2	103
ACTONEL 28CPR RIV 5 mg;	nota	79	151
ACTONEL 4CPR RIV 35 mg;	nota	79	151
ACY 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
ACYVIR 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
ACYVIR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
ACYVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ACYVIR OS SOSP 100 ml 8% [G];	nota	84	156
ADRONAT 14CPR 10 mg;	nota	79	151
ADRONAT 70 4CPR 70 mg;	nota	79	151
ADVANTAN CREMA 20G 0,1%;	nota	88	159
ADVANTAN DERM SOL 20 ml 0,1%;	nota	88	159
ADVANTAN EMULS 20G 0,1%;	nota	88	159
ADVANTAN POM 20G 0,1%;	nota	88	159
ADVANTAN UNG 20G 0,1%;	nota	88	159
AERIUS 20CPR RIV. 5 mg;	nota	89	160
AFLOXAN 20CPR 300 mg;	nota	66	145
AIRTAL 40CPR 100 mg;	nota	66	143
AIRTAL OS 30BUST 100 mg;	nota	66	143
ALBITAL 1FL 50 ml SOLUZ 20%+SET;	nota	15	114
ALBITAL 1FL 50 ml SOLUZ 25%+SET;	nota	15	114
ALBUM.U.KED. IV FL 50 ml25%+SET;	nota	15	114
ALBUM.UM.BEHRING IV 50 ml 20%;	nota	15	114
ALBUM.UM.IMMUNO FL 50 ml 20%+S.;	nota	15	114
ALBUM.UM.IMMUNO FL 50 ml 25%+S.;	nota	15	114

ALBUM.UM.KABI EV FL 50 ml 20%;	nota	15	114	ARANESP SC EV 1SIR 50MCG 0,5 ml;	nota	12	110
ALBUMAN BERNA IV FL 50 ml 20%;	nota	15	114	ARANESP SC EV 1SIR 60MCG 0,3 ml;	nota	12	110
ALBUMAN BERNA IV FL 50 ml 25%;	nota	15	114	ARANESP SC EV 1SIR 80MCG 0,4 ml;	nota	12	110
ALBUMINA GRIFOLS 1FL 100 ml 20%;	nota	15	114	ARCOXIA 20CPR RIV 60 mg AL/AL;	nota	66	143
ALBUMINA GRIFOLS 1FL 50 ml 20%;	nota	15	114	ARCOXIA 20CPR RIV 90 mg AL/AL;	nota	66	143
ALBUTEIN IV FL 50 ml 20%;	nota	15	114	ARCOXIA 5CPR RIV 120 mg AL/AL;	nota	66	143
ALBUTEIN IV FL 50 ml 25%;	nota	15	114	AREUMA 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144
ALENDROS 14CPR 10 mg;	nota	79	151	AREUMA OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
ALENDROS 70 4CPR 70 mg;	nota	79	151	ARFEN 30CPR 500 mg;	nota	66	144
ALFAFERONE 1F 1000000UI 1 ml;	nota	32	122	ARICEPT 28CPR RIV 10 mg;	nota	85	157
ALFAFERONE 1F 3000000UI 1 ml;	nota	32	122	ARICEPT 28CPR RIV 5 mg;	nota	85	157
ALFAFERONE 1F 6000000UI 1 ml;	nota	32	122	ARTAXAN 30CPR RIV 1G;	nota	66	144
ALFATER IM SC F 3000000UI 1 ml;	nota	32	122	ARTAXAN OS 30BUST 1G;	nota	66	144
ALFATER IM SC F 6000000UI 1 ml;	nota	32	122	ARTILOG 20CPS 200 mg ACLAR TRAS;	nota	66	143
ALGIMESIL 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144	ARTROMED 30CPR RIV 600 mg;	nota	66	143
ALGIMESIL OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	ARTROMED OS SOSP 30BUST 600 mg;	nota	66	143
ALGIX 20CPR RIV 60 mg AL/AL;	nota	66	143	ARTROSILENE 20CPS 320 mg [G];	nota	66	144
ALGIX 20CPR RIV 90 mg AL/AL;	nota	66	143	ARTROTEC 30CPR 50 mg+200MCG;	nota	66	143
ALGIX 5CPR RIV 120 mg AL/AL;	nota	66	143	ARTROTEC 75 30CPR 75 mg+200MCG;	nota	66	143
ALGOCETIL 30CPR 200 mg;	nota	66	145	ARTROXICAM 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145
ALGOLIDER 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144	ASOLERGYL 20CPR 10 mg;	nota	89	161
ALGOLIDER OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	ASOLERGYL 20CPR 10 mg;	nota	89	161
ALGONAPRIL 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144	AULIN 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144
ALKET 200 28CPS 200 mg R.P. [G];	nota	66	144	AULIN OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
ALLEAL 15CPR 2 mg RIL PROL;	nota	89	160	AURICID IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	135
ALLEAL SCIR. 200 ml;	nota	89	160	AUXOFER 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
ALLERKET 15CPR 2 mg RIL PROL [G];	nota	89	160	AVANCORT CREMA 20G 0,1%;	nota	88	159
ALLERZIL 30CPR 60 mg;	nota	89	161	AVANCORT POM 20G 0,1%;	nota	88	159
ALLEX 20CPR RIV. 5 mg;	nota	89	160	AVANCORT UNG 20G 0,1%;	nota	88	159
ALOMEN IM 1F 1G+F 3 ml;	nota	55	136	AVIRASE 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
ALORIN 0,1% SCIR. FLAC. 100 ml;	nota	89	161	AVIRASE 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ALORIN 20CPR 10 mg;	nota	89	161	AVIRASE 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ALOVIR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155	AVIX 25CPR DIV 800 mg [G];	nota	84	155
ALOVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	AVIX 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ALPHAGAN COLL FL 5 ml;	nota	78	149	AVOCIN IM IV 1FL 1G+F 2 ml [G];	nota	55	137
ALTOSONE CREMA 30G 0,1%;	nota	88	159	AVOCIN IM IV 1FL 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
ALTOSONE LOZ FL 30G 0,1%;	nota	88	159	AVONEX IM 4FL 30MCG DISPO+4SIR;	nota	65	140
ALTOSONE UNG 30G 0,1%;	nota	88	159	AVONEX IM 4SIR 30MCG/O,5 ml+4AG;	nota	65	140
AMICASIL INIET 1F 500 mg/2 ml;	nota	55	135	AVYCLOR 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
AMIKACINA TEVA IM EV 1F 1G [G];	nota	55	135	AVYCLOR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
AMIKAN IM 1F 1000 mg 4 ml [G];	nota	55	135	AVYCLOR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
AMIKAN IM 1F 500 mg 2 ml [G];	nota	55	135	AVYCLOR 800 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155
AMODIVYR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	AVYCLOR OS SOSP 100 ml 8% [G];	nota	84	156
AMODIVYR OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156	AVYPLUS 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
ANAGREGAL 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	AVYPLUS OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156
ANDRIOL 60CPS 40 mg;	nota	36	124	AVYSAL 25CPR DIV 800 mg [G];	nota	84	155
ANTALGO OS 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	AVYSAL 25CPR DIV 800 mg			
ANTIFLOG 20 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	- SELVI LABORAT.BIOTERAPICO SpA [G];	nota	84	155
ANTIGREG 30CPR 250 mg [G];	nota	9	106	AVYSAL 35CPR DIV 800 mg [G];	nota	84	155
ANTRA 14CPS 10 mg R.M.;	nota	1	101	AVYSAL OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	155
ANTRA 14CPS 10 mg R.M.;	nota	48	131	AXAGON 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	1	101
ANTRA 14CPS 20 mg R.M.;	nota	1	101	AXAGON 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	48	130
ANTRA 14CPS 20 mg R.M.;	nota	48	131	AXAGON 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101
ANZEMET 3CPR RIV 200 mg;	nota	57	139	AXAGON 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	130
ANZEMET IV 1F 100 mg 5 ml;	nota	57	139	AXIMAD IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
APATEF IM FL 1G+F 2 ml SOLV;	nota	55	136	AZACTAM IM EV FL 1G+F 3 ml;	nota	56	138
APLACTIN 10CPR 20 mg;	nota	13	112	AZOMYR 20CPR RIV. 5 mg;	nota	89	160
APLACTIN 40 14CPR 40 mg;	nota	13	112	AZOPT COLL 1FL 5 ml 10 mg/ ml;	nota	78	149
APLAKET 30CONF 250 mg [G];	nota	9	106	BACID IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	135
ARANESP SC EV 1SIR 100MCG 0,5M;	nota	12	110	BATIXIM IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
ARANESP SC EV 1SIR 10MCG 0,4 ml;	nota	12	110	BAYPEN IM 1F 1G+F 4 ml;	nota	55	137
ARANESP SC EV 1SIR 150MCG 0,3M;	nota	12	110	BB K8 IM 1FL 2 ml 250 mg [G];	nota	55	135
ARANESP SC EV 1SIR 15MCG 0,375;	nota	12	110	BB K8 IM 1FL 2 ml 500 mg [G];	nota	55	135
ARANESP SC EV 1SIR 20MCG 0,5 ml;	nota	12	110	BETAFERON 15F 0,3 mg+15F 2 ml;	nota	65	140
ARANESP SC EV 1SIR 30MCG 0,3 ml;	nota	12	110	BETAFERON SC 15F 0,25 mg+15SIR;	nota	65	140
ARANESP SC EV 1SIR 40MCG 0,4 ml;	nota	12	110	BETHACIL IM FL 1G+500 mg+F3,2 ml;	nota	55	135

BETTAMOUSSE DERM SCHIUMA 100G;	nota	88	158	CEFONICID DOROM IM F 1G+F2,5 ml			
BEXTRA 20CPR RIV 10 mg;	nota	66	145	- DOROM Srl [G];	nota	55	135
BEXTRA 20CPR RIV 20 mg;	nota	66	145	CEFONICID EG IM 1F 1G			
BEZALIP 50CPR RIV 200 mg;	nota	13	112	- EG SpA [G];	nota	55	135
BEZALIP RETARD 30CPR RIV 400 mg;	nota	13	112	CEFONICID GNR IM 1F 1G+F 2,5 ml			
BIAFERONE IM SC F1 ml 3000000UI;	nota	32	122	- GNR SpA [G];	nota	55	135
BIAFERONE IM SC F1 ml 6000000UI;	nota	32	122	CEFONICID K24 IM FL 1G+F 2,5 ml			
BIDIEN CREMA 30G 0,025%;	nota	88	158	- K24 PHARMACEUTICALS Srl [G];	nota	55	135
BIDIEN LOZ 30G 0,025%;	nota	88	158	CEFONICID M.G.IM FL 1G+2,5 ml			
BIDIEN UNG 30G 0,025%;	nota	88	158	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	135
BILENOR 30CPS 250 mg;	nota	2	102	CEFONICID M.G.IM FL 500 mg+2 ml			
BILIEPAR 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	135
BILIEPAR 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103	CEFONICID PLIVA IM FL1G+F 2,5M			
BILIEPAR 20CPS 450 mg R.C. [G];	nota	2	103	- PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	55	135
BIOCALCIN IM IV SC 5F 100UI1 ml [G];	nota	41	128	CEFONICID RATIO.IM 1G+F 2,5 ml			
BIOCALCIN IM IV SC 5F 50UI 1 ml [G];	nota	41	128	- RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	55	135
BIOCICLIN IM 1F 1G+F [G];	nota	55	137	CEFONICID T.S.IM 1F 1G+F 2,5M			
BIOCIL IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	135	- FARMACEUTICI T.S. Srl [G];	nota	55	135
BIOFERAL 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	CEFONICID TEVA IM 1F 1G+F 2,5M			
BIOGLUFER 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	- TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	55	135
BIOLAC EPS 20BUST 10G;	nota	59	140	CEFONICID UNION IM 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
BIOMAG 400 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130	CEFOPUS IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
BIOMAG 800 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130	CEFOPPLUS IM 1F 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	135
BIOPERAZONE IM 1FL 1G+1F 5 ml [G];	nota	55	136	CEFOPRIM IM 1FL 1G+F 4 ml SOLV [G];	nota	55	137
BIOTICIC IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135	CEFOTAXIMA 1G IM + F SOLVENTE 4ml			
BLIZER 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	- SANDOZ SpA [G];	nota	55	136
BLUSTARK 30CPR EFF 80 mg(640 mg) [G];	nota	76	148	CEFOTAXIMA 1G POLV +F SOLVENTE 4ml			
BRAMICIL INIET 1F 100MG/2 ml [G];	nota	55	137	SOL INIETT - SANDOZ SpA [G];	nota	55	136
BRAMICIL INIET 1F 150 mg/2 ml [G];	nota	55	137	CEFOTAXIMA ABC IM FL 1G/4 ml+1F			
BREXIN 20BUST 20 mg;	nota	66	145	- ABC FARMACEUTICI SpA [G];	nota	55	136
BREXIN 30CPR DIV 20 mg [G];	nota	66	145	CEFOTAXIMA CT IM 1F 1G+F 4 ml			
BREXIN 30CPR EFF 20 mg [G];	nota	66	145	- C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl;	nota	55	136
BRIVIRAC 7CPR 125 mg;	nota	84	156	CEFOTAXIMA EG IM 1F 1G+F 4 ml			
BRUFEN 30CPR RIV 400 mg [G];	nota	66	144	- EG SpA [G];	nota	55	136
BRUFEN 30CPR RIV 600 mg [G];	nota	66	144	CEFOTAXIMA JET IM 1FL 1G+F 4 ml			
BRUFEN OS GRAT 30BUST 600 mg [G];	nota	66	144	- JET GENERICI Srl [G];	nota	55	136
BRUMETIDINA 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130	CEFOTAXIMA PAN IM FL 1G/4ML+1F			
BRUMETIDINA IV 10F 2 ml 200 mg;	nota	48	130	- PANTAFARM Srl [G];	nota	55	136
BRUXICAM 15CPS 20 mg;	nota	66	145	CEFOTAXIMA PL IM FL 1G/4ml+F			
CALCIOSINT IM IV 5F 100UI 1 ml [G];	nota	41	128	- PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	55	136
CALCIOSINT IM IV 5F 50UI 1 ml [G];	nota	41	128	CEFOTAXIME ACS IM 1F 1G+F 4 ml			
CALCIOTON 100 IM IV 5F1 ml/100UI [G];	nota	41	128	- ACS DOBFAR SpA [G];	nota	55	136
CALCITONINA 100SANDOZ 5F1 ml+5S [G];	nota	41	128	CEFOTAXIME F.IM 1FL 1G+F 4 ml			
CALCITONINA 50SANDOZ 5F1 ml+5SI [G];	nota	41	128	- MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G];	nota	55	136
CALCO 100 IM IV SC 5F 100UI1 ml [G];	nota	41	128	CEFOTAXIME F.IM IV 1F 500 mg+F			
CALCO 50 IM IV SC 5F 50UI 1 ml [G];	nota	41	128	- MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G];	nota	55	136
CARNITENE OS 10FL 2G MONOD;	nota	8	104	CEFOTAXIME F.IM IV 1FL 1G+F			
CATONIN INIET 5F 1 ml 100UI [G];	nota	41	128	- MAYNE PHARMA (ITALIA) Srl [G];	nota	55	136
CAVERJECT F 10MCG+SIR+2AGHI+2T;	nota	74	147	CEFOTAXIME IBI IM FL 1G+F 4 ml			
CEFAM IM IV 1F 1G+F 3 ml [G];	nota	55	135	- I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G];	nota	55	136
CEFOBACTER IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135	CEFOTAXIME IBI IMIV FL 1G+F4 ml			
CEFOCICLIN IM 1FL 1G+F 2 ml;	nota	55	136	- I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G];	nota	55	136
CEFODIE BB IM FL 0,5G+F SOLV [G];	nota	55	135	CEFOTAXIME M.G.IM 1F 1G+F 4 ml			
CEFODIE IM FL 1G+F SOLV [G];	nota	55	135	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136
CEFOGER IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	135	CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F 1G+F			
CEFOK IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	135	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136
CEFOMIT IM 1FL 1G+4 ml C/LIDOC. [G];	nota	55	136	CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F250 mg+			
CEFONEG IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136
CEFONICID 500 mg IM+ F SOLVENTE				CEFOTAXIME M.G.IM IV 1F500 mg+			
- PANTAFARM Srl [G];	nota	55	135	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136
CEFONICID ABC IM FL 1G+F 2,5 ml				CEFOTAXIME MAX IM FL 1G+F 4 ml			
- ABC FARMACEUTICI SpA [G];	nota	55	135	- MAX FARMA Srl [G];	nota	55	136
CEFONICID COP IM 1FL 1G+F 2,5M				CEFOTAXIME MAX IM IV FL1G+F4 ml			
- COPERNICO FARMACEUTICI Srl [G];	nota	55	135	- MAX FARMA Srl [G];	nota	55	136
CEFONICID DOC IM FL 1G+F 2,5 ml				CEFOTAXIME PIAM IM 1FL 1G+F4 ml			
- DOC GENERICI Srl [G];	nota	55	135	- VECCHI & PIAM Sapa [G];	nota	55	136

CEFOTAXIME PRC IM 1FL 1G+F 4 ml – P.R.C. Srl [G];	nota	55	136	CILPIER INIET 1F 1G+F 2 ml SOLV [G];	nota	55	137
CEFOTAXIME PRC IM IV FL1G+F4 ml – P.R.C. Srl [G];	nota	55	136	CILPIER INIET 1F 2G+F 4 ml SOLV [G];	nota	55	137
CEFTIM IM 1FL 1G+F 3 ml;	nota	55	136	CIMETIDINA TEVA 50CPR 400 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	48	130
CEFTRIAZONE 1G/3,5 ml IM FL+				CITIVIR 25CPR 800 mg – C.T. LAB.FARMACEUTICO Srl [G];	nota	84	155
F SOLVENTE 3,5 ml – ACS DOBFAR SpA [G];	nota	55	136	CITIVIR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5 ml – EG SpA [G];	nota	55	136	CITIVIR 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – HEXAL SpA [G];	nota	55	136	CITIVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – I.B.N. SAVIO Srl [G];	nota	55	136	CITIVIR OS SOSP 100 ml 8% [G];	nota	84	156
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – JET GENERICI Srl [G];	nota	55	136	CLAFORAN IM 1F 1G+F 4 ml LIDOC [G];	nota	55	136
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136	CLAFORAN IM IV 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	55	136	CLAFORAN IM IV 1F 250 mg+F 2 ml [G];	nota	55	136
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	55	136	CLAFORAN IM IV 1F 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	136
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – SANDOZ SpA [G];	nota	55	136	CLARITYN 1mg/ml SCIR. FLAC. 100 ml;	nota	89	161
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	55	136	CLARITYN 20CPR 10 mg;	nota	89	161
CEFTRIAZONE 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml – VECCHI & PIAM Sapa [G];	nota	55	136	CLARITYN 20CPR EFFER. 10 mg;	nota	89	161
CEFTRIAZONE 250 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	55	136	CLASTEON 10CPS 400 mg [G];	nota	42	129
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – ACS DOBFAR SpA;	nota	55	136	CLASTEON 300 6F 300 mg [G];	nota	42	129
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – HEXAL SpA [G];	nota	55	136	CLASTIDIN IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	55	136	CLAVUCAR INIETT 1 FL 1200 mg/2ml + 1F;	nota	55	137
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	55	136	CLENIDERAM CREMA 30G 0,025%;	nota	88	158
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – SANDOZ SpA [G];	nota	55	136	CLEVER 30CPR RIV. 10 mg;	nota	89	160
CEFTRIAZONE 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	55	136	CLIMACLOD EV 6F 300 mg 10 ml [G];	nota	42	129
CEFUREX IM IV 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137	CLINORIL 30CPR 200 mg;	nota	66	145
CEFURIN IM 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137	CLOBESOL CREMA 30G 0,5 mg/G;	nota	88	158
CELEBREX 20CPS 200 mg ACLAR TRA;	nota	66	143	CLOBESOL UNG DERM 30G 0,5 mg/G;	nota	88	158
CEMADO IM 1FL 1G+F 3 ml [G];	nota	55	135	CLODRON 10CPS 400 mg [G];	nota	42	129
CENTIAX IM 1F 1G+F 4 ml C/LIDOC [G];	nota	55	136	CLODRONATO ABC 6F 300 mg/10 ml [G];	nota	42	129
CEPIM IM IV FL 1G+F 3 ml SOLV;	nota	55	135	CLODY EV 6F 300 mg [G];	nota	42	129
CEPIMEX IM IV FL 0,5G+F 1,5 ml;	nota	55	135	CLOX 30CPR 250 mg [G];	nota	9	106
CEPIMEX IM IV FL 1G+F 3 ml;	nota	55	135	COLEDOS 30CPS 300 mg;	nota	2	103
CEVIRIN 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155	COPAXONE 28FL POLV 20 mg+SOLV;	nota	65	140
CEVIRIN EV 3FL 250 mg [G];	nota	84	155	CORTICAL CREMA 30G 0,2%;	nota	88	159
CEVIRIN OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156	CORTICAL POM 20G 0,3%;	nota	88	159
CHEFIR IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135	COSOPT COLL 2%+0,5% 1FL 5 ml OC;	nota	78	149
CHEFIR IM 1F 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	135	CREON 10000 100CPS 150 mg;	nota	5	104
CHEMACIN IM IV 1F 1G 4 ml [G];	nota	55	135	CRESTOR 28CPR RIV 10 mg;	nota	13	112
CHEMACIN IM IV 1F 500 mg 2 ml [G];	nota	55	135	CRESTOR 28CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
CHETOFEN 15CPR 2 mg RIL PROL [G];	nota	89	160	CRESTOR 28CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
CHETOFEN SCIR 200 ml 0,2 mg/ml;	nota	89	160	CROM 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
CHETOTIFENE 15CPR 2 mg RIL PROL – MERCK GENERICS ITALIA [G];	nota	89	160	CROMATONFERRO 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
CICLADOL 20BUST 20 mg;	nota	66	145	CRONIZAT 10CPS 300 mg;	nota	48	130
CICLADOL 30CPR DIV 20 mg [G];	nota	66	145	CRONIZAT 20CPS 150 mg;	nota	48	130
CICLADOL 30CPR EFF 20 mg [G];	nota	66	145	CUROXIM 1 IM 1F+F 4 ml 1G [G];	nota	55	137
CILFERON A IM SC IV F1000000UI;	nota	32	122	CUROXIM 250 IM 1F 250 mg+F 1 ml;	nota	55	137
CILFERON A IM SC IV F3000000UI;	nota	32	122	CUROXIM 500 IM 1F 500 mg+F 2 ml;	nota	55	137
CILFERON A IM SC IV F6000000UI;	nota	32	122	CYCLOVIRAN 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
				CYCLOVIRAN 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
				CYCLOVIRAN 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
				CYCLOVIRAN EV 3F 250 mg [G];	nota	84	155
				CYCLOVIRAN EV 3F 250 mg – SIGMATAU SpA [G];	nota	84	155
				CYCLOVIRAN OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156
				CYTOTEC 50CPR 200MCG;	nota	1	101
				DANKA OS GTT FL 30 ml 6%;	nota	31	118
				DANKA SCIR FL 200 ml 0,6%;	nota	31	118
				DARDUM IM 1FL 1G+F SOLV 3 ml [G];	nota	55	136
				DAVIXON 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	136
				DAVIXON 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G];	nota	55	136
				DAYCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
				DAYTRIX 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	136
				DEALGIC 20CPS 100 mg R.P. [G];	nota	66	143
				DEALGIC 20CPS 75 mg R.P. [G];	nota	66	143
				DECAPEPTYL 1FL 3,75 mg+2 ml+1SIR;	nota	51	133
				DECAPEPTYL FL 11,25 mg+2 ml+1SIR;	nota	51	133

DEFLAMAT 100 20CPS 100 mg RET. [G];	nota	66	143	DRAVYR 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
DEFLAMAT 75 20CPS 75 mg RET. [G];	nota	66	143	DRAVYR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
DEIXIM 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	136	DRAVYR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
DEIXIM 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G];	nota	55	136	DRAVYR OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156
DELFOSS OS 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	DRONAL 70 4CPR 70 mg;	nota	79	151
DELSACID IM FL 1G+F 2,5 ml+SIR [G];	nota	55	136	DRONAL SIGMA TAU 14CPR 10 mg;	nota	79	151
DELTACEF IM 1F 1000 mg+F 4 ml [G];	nota	55	137	DUXIMA IM 1F 1G+1F 4 ml [G];	nota	55	137
DEPOPROVERA IM SOSP 150 mg 1 ml;	nota	28	115	ECOSLETTE IM 1FL 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
DEPOPROVERA IM SOSP 1G 6,7 ml;	nota	28	115	ECOVAL 70 CREMA 30G 0,1%;	nota	88	158
DEPOPROVERA IM SOSP 500 mg3,4 ml;	nota	28	115	ECOVAL 70 LOZ 30G 0,1%;	nota	88	158
DERMADEX CREMA DERM 30G 0,1%;	nota	88	158	ECOVAL 70 UNG 30G 0,1%;	nota	88	158
DERMAFLOR POM 0,05% 30G;	nota	88	159	EDEMAX OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
DERMATOP CREMA 30G;	nota	88	159	EFFEGYN 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
DERMATOP POMATA 30G;	nota	88	159	EFRIDOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
DERMATOP UNGUENTO TUBO 30G;	nota	88	159	EFRIVIRAL 200 25CPR 200 mg [G];	nota	84	155
DERVIN CREMA 30G 0,3%;	nota	88	159	EFRIVIRAL 400 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
DESOCOL 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103	EFRIVIRAL 800 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
DESOXIL 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102	EFRIVIRAL OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156
DESOXIL 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103	ELOCON CREMA 30G 0,1G/ mg;	nota	88	159
DESOXIL RC 20CPR 450 mg [G];	nota	2	103	ELOCON LOZ FL 30G 0,1%;	nota	88	159
DEURSIL 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102	ELOCON UNG 30G 0,1%;	nota	88	159
DEURSIL 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103	EMIDOXIN IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
DEURSIL RR 20CPS 450 mg [G];	nota	2	103	EMOXIRON 30CPR EFF 75 mg;	nota	76	148
DEURSIL RR MITE 20CPS 225 mg [G];	nota	2	102	ENANTONE 11,25 IM SC FL+SIR2 ml;	nota	51	133
DEXICAM 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	ENANTONE 3,75 IM SC FL+SIR 2 ml;	nota	51	133
DIACOLON EPS SCIR 200 ml 66,7%;	nota	59	140	EPALAT EPS OS GRAT 15BUST 12G;	nota	59	140
DICLOFAN 20CPR 100 mg R.P. [G];	nota	66	143	EPALFEN EPS OS GRAT 30BUST 6G;	nota	59	140
DICLOFENAC DOC 21CPR 100 mg R.P				EPALFEN EPS OS SOLUZ FL 400 ml;	nota	59	140
- DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	143	EPICEF IM FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	136
DICLOFENAC DOC 30CPR 75 mg R.P.				EPOSERIN IM 1FL 1G+F 4 ml;	nota	55	136
- DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	143	EPREX 1SIR 1000UI 1 ml;	nota	12	110
DICLOFENAC EG 21CPR 100 mg R.P.				EPREX 1SIR 1000UI 0,5 ml;	nota	12	110
- EG SpA [G];	nota	66	143	EPREX 1SIR 2000UI 0,5 ml;	nota	12	110
DICLOFENAC EG 30CPR 50 mg GASTR				EPREX 1SIR 3000UI 0,3 ml;	nota	12	110
- EG SpA [G];	nota	66	143	EPREX 1SIR 4000UI 0,4 ml;	nota	12	110
DICLOFENAC HEXAN 30CPR 50 mg				EPREX 1SIR 5000UI/0,5 ml;	nota	12	110
- HEXAN SpA [G];	nota	66	143	EPREX 1SIR 6000UI/0,6 ml;	nota	12	110
DICLOFENAC M.G.20CPR 100 mg RP				EPREX 1SIR 8000UI/0,8 ml;	nota	12	110
- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	66	143	EPREX IV FL 4000UI 1 ml;	nota	12	110
DICLOFENAC RATIO.30CPR 50 mg				ERIGLOBIN 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
- RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	143	ERIL 1F 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
DICLOFENAC SANDOZ 21CPR 100 mg				ERITROPIU'30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
- SANDOZ SpA [G];	nota	66	143	ERITROVIT B12 IM 5F 1000MCG;	nota	10	108
DICLOREUM 30CPR GASTR 50 mg				ESACINONE POM 30G 0,025% [G];	nota	88	159
- ALFA WASSERMANN SpA [G];	nota	66	143	ESAPENT 20CPS 1g;	nota	13	111
DICLOREUM CR 20CPS 150 mg R.P. [G];	nota	66	143	ESAVIR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155
DICLOREUM RETARD 20CPR 100 mg [G];	nota	66	143	ESAVIR 800 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
DIESPOR 1000 IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	ESAVIR OS SOSP FL 100 ml [G];	nota	84	156
DIEZIME IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml;	nota	55	135	ESKIN 20CPS 1g;	nota	13	111
DIFOSFONAL 10CPS 400 mg [G];	nota	42	129	ESOPRAL 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	1	101
DIFOSFONAL 6F 300 mg 10 ml [G];	nota	42	129	ESOPRAL 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	48	130
DIMESUL OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	ESOPRAL 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101
DINA 50CPR DIV 400 mg [G];	nota	48	130	ESOPRAL 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	130
DIPERIL INIET 1F 2G+F 4 ml SOLV [G];	nota	55	137	ETIDRON 30CPS 300 mg;	nota	42	129
DISSOLURSIL 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103	EUDOLENE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
DISSOLURSIL 20CPS 450 mg R.P. [G];	nota	2	103	EUFANS 30CPR RIV 600 mg;	nota	66	143
DOBETIN 1000 5F 1 ml 1000MCG;	nota	10	108	EUFANS OS SOSP 30BUST 600 mg;	nota	66	143
DOBETIN OS GTT 15 ml 20MCG/ ml;	nota	10	108	EUKETOS 28CPS 200 mg R.P. [G];	nota	66	144
DOLESIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	EUMOVATE POM 30G 0,05%;	nota	88	158
DOLGOSIN 28CPS RIG 200 mg R.P. [G];	nota	66	144	EUROXI 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145
DOLILUX 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131	EVISTA 14CPR RIV 60 mg;	nota	79	151
DOLILUX 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131	EVISTA 28CPR RIV 60 mg;	nota	79	151
DOLMEN 30CPR LACC 20 mg;	nota	66	145	EXELON 56CPS 1,5 mg;	nota	85	157
DOLMEN OS GRAT 30BUST 20 mg;	nota	66	145	EXELON 56CPS 3 mg;	nota	85	157
DOMES 30CPR OROD 100 mg [G];	nota	66	144	EXELON 56CPS 4,5 mg;	nota	85	157
DOMES OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	EXELON 56CPS 6 mg;	nota	85	157

FAMODIL 10CPR 40 mg;	nota	48	130	FRAMECEF INIET 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
FAMODIL IV 10F LIOF 20 mg+10F;	nota	48	130	FRAURS 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102
FAMVIR 21CPR RIV 250 mg;	nota	84	156	FRAURS 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
FAMVIR 21CPR RIV 500 mg;	nota	84	156	FRISTAMIN 1 mg/ml SCIR. 1 FLAC. 100 ml;	nota	89	161
FANSIDOL 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144	FRISTAMIN 20CPR 10 mg;	nota	89	161
FANSIDOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	FRISTAMIN 20CPR EFFER. 10 mg;	nota	89	161
FANSULIDE 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144	FROBEN 20CPS 200 mg R.P. [G];	nota	66	144
FANSULIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	FROBEN 30CPR RIV 100 mg;	nota	66	144
FARECEF IM 1FL 1G+F 3 ml [G];	nota	55	136	FROBEN SCIR 160 ml 0,5%;	nota	66	144
FARECELLIN INIET 1F 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137	FULCRO 20CPS 200 mg;	nota	13	112
FARGANESSE 20 CONF. 25 mg;	nota	89	161	FUVIRON 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155
FARGANESSE IM 5 FIALE 2ml/50mg;	nota	89	161	GASTRALGIN 150 14CPR 150 mg;	nota	48	131
FARLUTAL 30CPR 500 mg;	nota	28	115	GASTRALGIN 28CPR 75 mg;	nota	48	131
FARLUTAL DEPOT 1000 IM 1000 mg;	nota	28	115	GASTRIDIN 10CPR 40 mg;	nota	48	130
FARLUTAL OS SOSP 15FL 1000 mg;	nota	28	115	GE MIIPID 30CPR 600 mg [G];	nota	13	112
FARLUTAL OS SOSP 30FL 500 mg;	nota	28	115	GEMFIBROZIL DOC 20CPR 900 mg - DOC GENERICI Srl [G];	nota	13	112
FELDENE 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	GEMFIBROZIL DOC 30CPR 600 mg - DOC GENERICI Srl [G];	nota	13	112
FELDENE FAST 20CPR SUBLING20 mg;	nota	66	145	GEMFIBROZIL EG 20CPR 900 mg - EG SpA [G];	nota	13	112
FELDENE SOL 30CPR SOLUB 20 mg [G];	nota	66	145	GEMFIBROZIL EG 30CPR 600 mg;	nota	13	112
FENADOL 20CPR 100 mg R.P. [G];	nota	66	143	GEMFIBROZIL GNR 20CPR 900 mg - GNR SpA [G];	nota	13	112
FENDER 20CPR 100 mg R.P. [G];	nota	66	143	GEMFIBROZIL M.G. 20CPR 900 mg - MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	13	112
FERIG 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	GEMFIBROZIL M.G.30CPR 600 mg - MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	13	112
FERRITIN OTI SCIR FL 240 ml+MIS;	nota	76	148	GEMFIBROZIL RATIO. 20CPR 900 mg - RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	13	112
FERRO GLUC.EG 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	GEMFIBROZIL TEVA 20CPR 900 mg - TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	13	112
FERRO GLUC.EURODERM 30CPR 80 mg [G];	nota	76	148	GEMLIPID TC 20CPR 900 mg [G];	nota	13	112
FERROCOMPLEX 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	GENALEN 14CPR 10 mg;	nota	79	151
FERROCOMPLEX GRAT 30BUST 80 mg [G];	nota	76	148	GENALEN 70 4CPR 70 mg;	nota	79	151
FERROGYN 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	GENLIP 30CPR 600 mg [G];	nota	13	112
FIBROCIT 30CPR 600 mg [G];	nota	13	112	GENLIP TC 20CPR 900 mg [G];	nota	13	112
FIBROCIT TC 20CPR 900 mg [G];	nota	13	112	GENOTROPIN KABIP 1TBF 5,3 mg(16UI);	nota	39	126
FIDATO 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	136	GENOTROPIN KABIV 1TBF 1,3 mg(4UI);	nota	39	126
FIDATO 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G];	nota	55	136	GENOTROPIN MINI 4TBF 1,2 mg(3,6UI);	nota	39	126
FLEXEN 30CPS 50 mg [G];	nota	66	144	GENOTROPIN MINI 4TBF 1,4 mg(4,2UI);	nota	39	126
FLEXEN 30CPS RETARD 200 mg [G];	nota	66	144	GENOTROPIN MINI 4TBF 1,6 mg(4,8UI);	nota	39	126
FLEXIFER 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	GENOTROPIN MINI 4TBF 1,8 mg(5,4UI);	nota	39	126
FLIXODERM CREMA 30G 0,05%;	nota	88	159	GENOTROPIN MINI 4TBF 2 mg(6UI);	nota	39	126
FLIXODERM UNG 30G 0,005%;	nota	88	159	GENOTROPIN MINI 7TBF 0,2 mg(0,6UI);	nota	39	126
FLODOL 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	GENOTROPIN MINI 7TBF 0,4 mg(1,2UI);	nota	39	126
FLOGINAX 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144	GENOTROPIN MINI 7TBF 0,6 mg(1,8UI);	nota	39	126
FLOLID 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144	GENOTROPIN MINI 7TBF 0,8 mg(2,4UI);	nota	39	126
FLOLID OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	GENOTROPIN MINI 7TBF 1 mg(3UI)+;	nota	39	126
FLOXALIN 30CPS 550 mg [G];	nota	66	144	GENOZIL 600 30CPR 600 mg [G];	nota	13	112
FLOXALIN OS GRAT 30BUST 550 mg [G];	nota	66	144	GENOZIL 900 20CPR 900 mg [G];	nota	13	112
FLUBASON EMULS 15BUST 1D 2G;	nota	88	159	GENTALYN BB 10 IM 5F 10 mg 1 ml;	nota	55	137
FLUULAST 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	GENTALYN INIET 1F 120 mg 1,5 ml;	nota	55	137
FLUOVITEF POM 30G 0,025% [G];	nota	88	159	GENTALYN INIET 1F 80 mg 2 ml;	nota	55	137
FLUPID 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	GENTAMEN INIET 1F 80 mg/2 ml;	nota	55	137
FLUXIDIN 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	GENTOMIL IM IV 1F 160 mg 2 ml;	nota	55	137
FOLINA 20CPS 5 mg;	nota	10	108	GENTOMIL IM IV 1F 40 mg 2 ml [G];	nota	55	137
FOLINA IM 5F 2 ml 15 mg;	nota	10	108	GENTOMIL IM IV 1F 80 mg 2 ml;	nota	55	137
FONICEF 1000 IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	GFLOGOFENAC RETARD 21CPS 100 mg [G];	nota	66	143
FONICID IM FL 0,5G+F 2 ml [G];	nota	55	136	GIBIXEN OS 30BUST 500 mg [G];	nota	66	144
FONICID IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	GLADIO 30BUST 100 mg;	nota	66	143
FONISAL IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	GLADIO 40CPR RIV 100 mg;	nota	66	143
FORGENAC RETARD 20CPR 100 mg [G];	nota	66	143	GLAZIDIM 1 IM 1FL 1G+F 3 ml;	nota	55	136
FORMISTIN 10 mg/ml GOCCE ORALI, SOLUZ. FLAC. 20 ml;	nota	89	160	GLAZIDIM IM 1FL 250 mg+F 1 ml;	nota	55	136
FORMISTIN 20CPR RIV 10 mg;	nota	89	160	GLAZIDIM IM 1FL 500 mg+F 1,5 ml;	nota	55	136
FORSTEO SOLUZ INIETT SC 20 MCG/ 80MCL 1 PENNA 3 ml;	nota	79 bis	152	GLOBUREN 1SIR 10000UI 1 ml;	nota	12	110
FORSTEO SOLUZ INIETT SC 20 MCG/ 80MCL 3 PENNA 3 ml;	nota	79 bis	152				
FOSAMAX 14CPR 10 mg;	nota	79	151				
FOSAMAX 70 4CPR 70 mg;	nota	79	151				
FOSTIMON 10FL 75UI+10F 1 ml;	nota	74	147				
FOSTIMON 1FL 75UI+1F 1 ml;	nota	74	147				

GLOBUREN 1SIR 1000UI 0,5 ml;	nota	12	110	ISCOVER 28CPR RIV 75 mg;	nota	9 bis	107
GLOBUREN 1SIR 2000UI 0,5 ml;	nota	12	110	ISODOL OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
GLOBUREN 1SIR 3000UI 0,3 ml;	nota	12	110	ITOREX IM 1F 1000 mg+F 4 ml [G];	nota	55	137
GLOBUREN 1SIR 4000UI 0,4 ml;	nota	12	110	KAFENAC 30BUST 100 mg;	nota	66	143
GLOBUREN 1SIR 5000UI/0,5 ml;	nota	12	110	KAFENAC 40CPR RIV 100 mg;	nota	66	143
GLOBUREN 1SIR 6000UI/0,6 ml;	nota	12	110	KEFOX IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137
GLOBUREN 1SIR 8000UI/0,8 ml;	nota	12	110	KESINT IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137
GLOROS 30BUST 80 mg [G];	nota	76	148	KESTINE 30CPR RIV. 10 mg;	nota	89	160
GLUCOFERRO 30CPR EFF 650 mg;	nota	76	148	KETARTRIUM 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144
GLUCON.FERROSO ABC 30CPR EFF80 [G];	nota	76	148	KETOPLUS 28CPS 200 mg R.P. [G];	nota	66	144
GONAL F 150 SC 10F 150UI+10F 1;	nota	74	147	KETOPROFENE DOC 30CPS 200 mg RP			
GONAL F 75 SC 10F 75UI+10F 1 ml;	nota	74	147	– DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	144
GONAL F 75 SC 5F 75UI+5F 1 ml;	nota	74	147	KETOPROFENE DOC 30CPS 50 mg			
GONAL F SC 1F 1050UI/1,75 ml;	nota	74	147	– DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	144
GONAPEPTYL DEPOT SIR 3,75 mg+SO;	nota	51	133	KETOPROFENE EG 28CPS 200 mg R.P			
GRANOCYTE 34 F 33,6MIU+SIR 1 ml;	nota	30	117	– EG SpA [G];	nota	66	144
GRANULOKINE 1SIR 30MU 0,5 ml;	nota	30	117	KETOPROFENE EG 30CPS 50 mg			
GRANULOKINE 30 1FL 30MU 1 ml;	nota	30	117	– EG SpA [G];	nota	66	144
GRANULOKINE 30 1SIR 30MU 1 ml;	nota	30	117	KETOPROFENE GNR 30CPS 200 mg RP			
HADIEL RETARD 30CONF 400 mg;	nota	13	112	– GNR SpA [G];	nota	66	144
HALCIDERM POM DERM 30G;	nota	88	158	KETOSELECT 30CPS 50 mg [G];	nota	66	144
HUMATROPE 1CART 6 mg(18UI)+SIR;	nota	39	126	KLODIN 30CPR 250 mg [G];	nota	9	106
HUMATROPE FL 1,33 mg(4UI)+F 2 ml;	nota	39	126	KRUCEF IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
HUMATROPE FL5,33 mg(16UI)+F 8 ml;	nota	39	126	KYTRIL 10CPR RIV 1 mg;	nota	57	139
HUMOFERON 5 IM SC 1FL 5MU 1 ml;	nota	32	122	KYTRIL 2 5CPR 2 mg;	nota	57	139
HUMOFERON IM/SC 1FL 10MU 1 ml;	nota	32	122	KYTRIL EV 1F 3 mg/3 ml;	nota	57	139
HUMOFERON IM/SC 1FL 3MU 1 ml;	nota	32	122	KYTRIL IM 1SIR 3 mg/1 ml;	nota	57	139
IBIFEN 30CPR 200 mg R.P. [G];	nota	66	144	KYTRIL IM 3SIR 3 mg/1 ml;	nota	57	139
IBIFEN 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144	LAEVOLAC EPS 20BUST 10G;	nota	59	140
IBIFEN 30CPS 50 mg [G];	nota	66	144	LAEVOLAC EPS SCIR 180 ml;	nota	59	140
IBIFEN OS GRAT EFF 30BUST 50 mg [G];	nota	66	144	LAFUREX IM FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137
IDEALID 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144	LAMPOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
IDEALID OS 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	LAMPOFLEX 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145
ILIACLOR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155	LANSOX 14CPR ORODISP 15 mg;	nota	1	101
ILIACLOR 25CPR 400 mg				LANSOX 14CPR ORODISP 15 mg;	nota	48	130
– DEPO FARMA Srl [G];	nota	84	155	LANSOX 14CPR ORODISP 30 mg;	nota	1	101
ILIACLOR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	LANSOX 14CPR ORODISP 30 mg;	nota	48	130
ILIACLOR OS SOSP 8% [G];	nota	84	156	LANSOX 15 14CPS 15 mg;	nota	1	101
IMIPEM IM FL 500 mg+FL SOLV 2 ml;	nota	56	138	LANSOX 15 14CPS 15 mg;	nota	48	130
IMMUNOVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	LANSOX 30 14CPS 30 mg;	nota	1	101
INDOXEN 25CPS 25 mg;	nota	66	144	LANSOX 30 14CPS 30 mg;	nota	48	130
INDOXEN 25CPS 50 mg;	nota	66	144	LASER 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144
INFERGEN SC 1FL 9MCG+SIR+2AGHI;	nota	32	122	LASER OS 30BUST 500 mg [G];	nota	66	144
INTRAFER OS GTT 30 ml 50 mg/ ml;	nota	76	148	LASSIFAR 20BUST 10G;	nota	59	140
INTRONA SC IV 1FL 10MU;	nota	32	122	LASSIFAR SCIR FL 200 ml 65%;	nota	59	140
INTRONA SC IV 1FL 18MUI 3 ml;	nota	32	122	LATTULAC EPS 20BUST 10G;	nota	59	140
INTRONA SC IV 1FL 1MUI+F SOLV;	nota	32	122	LATTULAC EPS SCIR 180 ml;	nota	59	140
INTRONA SC IV 1FL 25MUI 2,5 ml;	nota	32	122	LEDERCORT A/10 CREMA 20G 0,1%;	nota	88	159
INTRONA SC IV 1FL 3MUI;	nota	32	122	LEDERCORT A/10 POM 20G 0,1%;	nota	88	159
INTRONA SC IV 1FL 5MUI;	nota	32	122	LEDOLID OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
INTRONA SC IV 1PEN 18MUI+12KIT;	nota	32	122	LEDOREN 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144
INTRONA SC IV 1PEN 30MUI+12KIT;	nota	32	122	LEDOREN OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
IOPIDINE SOLUZ OFT FL 5 ml 0,5%;	nota	78	149	LEGEDERM CREMA 20G 0,1%;	nota	88	158
IPACEF IM IV 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137	LEGEDERM LOZ 20G 0,1%;	nota	88	158
IPACID 1000 IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	LEGEDERM UNG 20G 0,1%;	nota	88	158
IPAVIRAN 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	LENIARTRIL 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144
IPAVIRAN 800 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155	LENTORSIL 20CPS 450 mg RETARD [G];	nota	2	103
IPAVIRAN 800 25CPR 800 mg				LESCOL 14CPS 40 mg;	nota	13	112
– NCSN FARMACEUTICI Srl [G];	nota	84	155	LESCOL 28CPR 80 mg R.P.;	nota	13	112
IPAZONE 1000 IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136	LEUCOMAX 150 1FL 150MCG+F 1 ml;	nota	30	117
IPSOFLOG 30CPR SOLUB 20mg				LEUCOMAX 300 1FL 300MCG+F 1 ml;	nota	30	117
– EPIFARMA Srl [G];	nota	66	145	LEUTROL 30CPR 15 mg;	nota	66	144
IPSOVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	LEUTROL 30CPR 7,5 mg;	nota	66	144
IPSOVIR OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156	LEVOTUSS OS GTT 30 ml 6%;	nota	31	118
IPSTYL IM 30 mg+FL2 ml+2AGHI+SIR;	nota	40	127	LEVOTUSS SCIR 200 ml 0,6%;	nota	31	118
IPSTYL IM 60 mg+F SOLV+2AGH+SIR;	nota	40	127	LIKACIN IM IV 1FL 100 mg 2 ml [G];	nota	55	135

LIKACIN IM IV 1FL 1G 4 ml [G];	nota	55	135	LUKASM 28CPR MAST 4 mg C/CAL;	nota	82	152
LIKACIN IM IV 1FL 250 mg 2 ml [G];	nota	55	135	LUKASM BB 28CPR MAST 5 mg;	nota	82	152
LIKACIN IM IV 1FL 500 mg 2 ml [G];	nota	55	135	LUMIGAN COLL FL 3 ml;	nota	78	149
LIKACIN IM IV 5FL 100 mg 2 ml;	nota	55	135	LYSALGO 30CPS 250 mg;	nota	66	143
LIMPIDEX 14CPR ORODISP 15 mg;	nota	1	101	MANCEF IM 1FL 1000 mg+F 3,5 ml [G];	nota	55	135
LIMPIDEX 14CPR ORODISP 15 mg;	nota	48	130	MANDOKEF IM 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	135
LIMPIDEX 14CPR ORODISP 30 mg;	nota	1	101	MANDOLSAN IM IV 1FL 1G+F [G];	nota	55	135
LIMPIDEX 14CPR ORODISP 30 mg;	nota	48	130	MAXID IM 1FL 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	136
LIMPIDEX 15 14CPS 15 mg;	nota	1	101	MAXIPIME IM EV FL 1G+F 3 ml;	nota	55	135
LIMPIDEX 15 14CPS 15 mg;	nota	48	130	MAXIPIME IM EV FL 500 mg+F1,5 ml;	nota	55	135
LIMPIDEX 30 14CPS 30 mg;	nota	1	101	MEDIAMIK 1F 1G 4 ml [G];	nota	55	135
LIMPIDEX 30 14CPS 30 mg;	nota	48	130	MEDIPO 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
LIPAXAN 14CPS 40 mg;	nota	13	112	MEDIPO 40 10CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
LIPAXAN 28CPR 80 mg R.P.;	nota	13	112	MEFOXIN IM 1FL 1G+F 2 ml;	nota	55	136
LIPITOR 10 10CPR 10 mg;	nota	13	112	MEGACE 30CPR 160 mg;	nota	28	115
LIPITOR 20 10CPR 20 mg;	nota	13	112	MEGAFFER 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
LIPOFENE 50CPS 100 mg;	nota	13	112	MEGESTIL 30CPR 160 mg;	nota	28	115
LIPOGEN 20CPR 900 mg [G];	nota	13	112	MEGESTROLO PH&T 30CPR 160 mg;	nota	28	115
LIPONORM 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112	MEMAC 28CPR RIV 10 mg;	nota	85	157
LIPONORM 10CPR RIV 40 mg;	nota	13	112	MEMAC 28CPR RIV 5 mg;	nota	85	157
LIPONORM 20 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112	MENADERM SIMPLEX CR 30G 0,025%;	nota	88	158
LIPONORM 40 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112	MENADERM SIMPLEX LOZ 30G 0,025;	nota	88	158
LIPOZID 30CPR RIV 600 mg [G];	nota	13	112	MENOGON IM 10F+10F 1 ml;	nota	74	147
LIPOZID TC 20CPR RIV 900 mg [G];	nota	13	112	MEPRAL 14CPS 10 mg R.M.;	nota	1	101
LIPSIN 20CPS 200 mg;	nota	13	112	MEPRAL 14CPS 10 mg R.M.;	nota	48	131
LIRGOSIN 1G/4ml IM 1FL +1F SOLVENTE 4ml [G];	nota	55	136	MEPRAL 14CPS 20 mg R.M.;	nota	1	101
LIS EPS 20BUST 10G;	nota	59	140	MEPRAL 14CPS 20 mg R.M.;	nota	48	131
LISA IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135	MEPROFEN 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144
LISA IM 1F 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	135	MERREM EV POLV 10FL 1000 mg;	nota	56	138
LISIFLEN 20CPR 100 mg R.P. [G];	nota	66	143	MERREM EV POLV 10FL 500 mg;	nota	56	138
LITOFF 20CPR DIV 300 mg [G];	nota	2	103	MESULID 30CPR 100 mg [G];	nota	66	144
LITOFF RETARD 20CPR 450 mg [G];	nota	2	103	MESULID FAST OS 30BUST 400 mg [G];	nota	66	145
LITURSOL 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102	MESULID OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
LITURSOL 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103	METACEN 20CPS 50 mg;	nota	66	144
LITURSOL 20CPS 450 mg R.P. [G];	nota	2	103	METAFAR IM FL 0,5G+F 2 ml SOLV;	nota	55	135
LOCOIDON CR IDROF 30G 0,1G/100;	nota	88	159	METAFAR IM FL 1G+F 4 ml SOLV;	nota	55	135
LOCOIDON LIPO.CR 30G 0,1G/100;	nota	88	159	METRODIN HP 75 1F 75UI+F SOLV;	nota	74	147
LOCOIDON SOL CUT 30 ml 0,1G/100;	nota	88	159	MICROCID IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
LOCOIDON UNG 30G 0,1G/100G;	nota	88	159	MIELOGEN 150 1FL 150MCG+F 1 ml;	nota	30	117
LOCORTEN LOZ DERM 30 ml 0,02%;	nota	88	159	MIELOGEN 300 1FL 300MCG+F 1 ml;	nota	30	117
LONGASTATINA IV SC 1 mg5 ml MULT;	nota	40	127	MIGRACIN INIET 1F 1G/4 ml 4 ml [G];	nota	55	135
LONGASTATINA IV SC 3F0,5 mg 1 ml;	nota	40	127	MIGRALESS 30CPR ORODISP 100 mg [G];	nota	66	144
LONGASTATINA IV SC 5F0,05 mg1 ml;	nota	40	127	MIKAN IM IV FL 0,5G 2 ml [G];	nota	55	135
LONGASTATINA IV SC 5F0,1 mg 1 ml;	nota	40	127	MIKAN IM IV FL 1G 4 ml [G];	nota	55	135
LONGASTATINA LAR FL 10 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	MIKAVIR IM IV 1FL 1G 5 ml [G];	nota	55	135
LONGASTATINA LAR FL 20 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	MIKAVIR IM IV 1FL 500 mg 2 ml [G];	nota	55	135
LONGASTATINA LAR FL 30 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	MIOTONAL OS 10FL MONOD 2G;	nota	8	104
LONGASTATINA LAR IM FL 10 mg;	nota	40	127	MISODEX 200 50CPR 200MCG;	nota	1	101
LONGASTATINA LAR IM FL 20 mg;	nota	40	127	MISOFENAC 30CPR 50 mg+200MCG;	nota	66	143
LONGASTATINA LAR IM FL 30 mg;	nota	40	127	MISOFENAC 75 30CPR 75 mg+200MCG;	nota	66	143
LOPID 20CPR RIV 900 mg [G];	nota	13	112	MIZOLLEN 20CPR 10 mg SECURITAINER;	nota	89	161
LOPID 30CPR 600 mg [G];	nota	13	112	MIZOLLEN 20CPR 10 mg;	nota	89	161
LORICIN IM 1F 0,5+1G+F 3,2 ml;	nota	55	135	MOBIC 15 30CPR DIV 15 mg;	nota	66	144
LOSEC 14CPS 10 mg R.M.;	nota	1	101	MOBIC 7,5 30CPR 7,5 mg;	nota	66	144
LOSEC 14CPS 10 mg R.M.;	nota	48	131	MODICEF IM 1F 1000 mg+1F SOLV [G];	nota	55	136
LOSEC 14CPS 20 mg R.M.;	nota	1	101	MODICEF IM 1F 500 mg+1F SOLV [G];	nota	55	136
LOSEC 14CPS 20 mg R.M.;	nota	48	131	MODIEM IM 1F 1G+F [G];	nota	55	136
LOSFERRON 30CPR EFF 695 mg [G];	nota	76	148	MODIVID IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml;	nota	55	135
LUCEN 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	1	101	MONOBIOS 1000 IM FL 1G+F 2,5M [G];	nota	55	136
LUCEN 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	48	130	MONOBIOTIC IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
LUCEN 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101	MONOCID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	135
LUCEN 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	130	MONOCID IM 1F 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	135
LUKADIN IM IV 1F 500 mg 2 ml+SIR [G];	nota	55	135	MONOFERRO 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148
LUKADIN IV IM 1F 1G 4 ml [G];	nota	55	135	MONTEGEN 28 BUST 4 mg;	nota	82	152
LUKASM 28 BUST 4 mg;	nota	82	152	MONTEGEN 28CPR FILM RIV 10 mg;	nota	82	152
LUKASM 28CPR FILM RIV 10 mg;	nota	82	152	MONTEGEN 28CPR MAST 4 mg C/CAL;	nota	82	152

MONTEGEN BB 28CPR MAST 5 mg;	nota	82	152	NEVIRAN OS SOSP FL 100 ml 8% [G];	nota	84	156
MOTIAX 10CPR 40 mg;	nota	48	130	NEXIUM 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	1	101
MOTICLOD EV 6F 300 mg/10 ml [G];	nota	42	129	NEXIUM 14CPR GASTR 20 mg BLIST;	nota	48	130
MYCOBUTIN 30CPS 150 mg;	nota	56	138	NEXIUM 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101
MYELOSTIM 34 F 33,6MIU+SIR 1 ml;	nota	30	117	NEXIUM 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	130
NABUSER 30CPR RIV 1G;	nota	66	144	NIDE 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144
NABUSER OS GRAT 30BUST 1G;	nota	66	144	NIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
NAPRIUS 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144	NIKLOD EV 6F 300 mg [G];	nota	42	129
NAPRIUS OS 20BUST 500 mg;	nota	66	144	NIMEDEX BUST.30BUST 400 mg BIP [G];	nota	66	145
NAPROREX 30CPS 550 mg				NIMENOL OS SOSP 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
- LAMPUGNANI FARMACEUTICI SpA [G];	nota	66	144	NIMESIL OS 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144
NAPROSSENE PLIVA 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144	NIMESULENE 30BUST 100 mg			
NAPROSSENE SOD.DOROM 30CPS550 mg				- LAB.GUIDOTTI SpA [G];	nota	66	144
- DOROM Srl [G];	nota	66	144	NIMESULENE 30CPR 100 mg			
NAPROSYN 20CPR 750 mg R.M. [G];	nota	66	144	- LAB.GUIDOTTI SpA [G];	nota	66	144
NAPROSYN 30CPR GASTR 500 mg [G];	nota	66	144	NIMESULIDE BIG 30BUST 100 mg			
NAPROSYN OS GRAT 30BUST 500 mg [G];	nota	66	144	- BENEDETTI SpA [G];	nota	66	144
NAVOBAN 5CPS 5 mg;	nota	57	139	NIMESULIDE BIG 30CPR 100 mg			
NAVOBAN INIET OS 1F 5 mg/5 ml;	nota	57	139	- BENEDETTI SpA [G];	nota	66	144
NAVOBAN SC 1F 5 mg 1 ml;	nota	57	139	NIMESULIDE DOC 30BUST 100 mg			
NAVOBAN SC 1F+1SIR 5 mg/ ml;	nota	57	139	- DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	144
NAVOBAN SC 3F 5 mg/1 ml;	nota	57	139	NIMESULIDE DOC 30CPR 100 mg			
NAVOBAN SC 3F+3SIR 5 mg/ ml;	nota	57	139	- DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	144
NEBICINA IM IV 1F 1 ml 40 mg;	nota	55	137	NIMESULIDE DOROM 30BUST 100 mg			
NEBICINA IM IV 1F 2 ml 100 mg [G];	nota	55	137	- DOROM Srl [G];	nota	66	144
NEBICINA IM IV 1F 2 ml 150 mg [G];	nota	55	137	NIMESULIDE EG 30CPR 100 mg			
NEBICINA IM IV 1F 2 ml 20 mg;	nota	55	137	- EG SpA [G];	nota	66	144
NECID IM FL 1G+F SOLV [G];	nota	55	136	NIMESULIDE EG 30CPR EFF 100 mg			
NECLOVIR 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	- EG SpA [G];	nota	66	144
NEKACIN IM IV 1F 1000 mg [G];	nota	55	135	NIMESULIDE EG OS 30BUST 100 mg			
NEOCLARITYN 20CPR RIV. 5 mg;	nota	89	160	- EG SpA [G];	nota	66	144
NEOCYTAMEN IM IV OS 6F 1000MCG;	nota	10	108	NIMESULIDE GNR 30CPS 100 mg			
NEOH2 150 14CPR RIV 150 mg C.P.;	nota	48	131	- GNR SpA [G];	nota	66	144
NEOH2 28CPR RIV 75 mg C.P.;	nota	48	131	NIMESULIDE GNR OS 30BUST 100 mg			
NEORECORMON IV SC 1SIR 10000UI;	nota	12	110	- GNR SpA [G];	nota	66	144
NEORECORMON IV SC 1SIR 1000UI;	nota	12	110	NIMESULIDE HEXAN 30BUST 100 mg			
NEORECORMON IV SC 1SIR 2000UI;	nota	12	110	- HEXAN SpA [G];	nota	66	144
NEORECORMON IV SC 1SIR 3000UI;	nota	12	110	NIMESULIDE HEXAN 30CPR 100 mg			
NEORECORMON IV SC 1SIR 4000UI;	nota	12	110	- HEXAN SpA [G];	nota	66	144
NEORECORMON IV SC 1SIR 5000UI;	nota	12	110	NIMESULIDE JET OS 30BUST 100 mg			
NEORECORMON IV SC 1SIR 6000UI;	nota	12	110	- JET GENERICI Srl [G];	nota	66	144
NERELID 30CPS 100 mg [G];	nota	66	144	NIMESULIDE M.G.30CPR 100 mg			
NERELID OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	144	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	66	144
NERISONA FORTE CREMA IDROF 20G;	nota	88	159	NIMESULIDE M.G.OS 30BUST100 mg			
NERISONA FORTE UNG 20G 0,3%;	nota	88	159	- MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	66	144
NERISONA SOL CUT 30 ml 0,1%;	nota	88	159	NIMESULIDE PLIVA 30BUST 100 mg			
NESPO SC EV 1SIR 100MCG 0,5 ml;	nota	12	110	- PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	66	144
NESPO SC EV 1SIR 10MCG 0,4 ml;	nota	12	110	NIMESULIDE PLIVA 30CPR 100 mg			
NESPO SC EV 1SIR 150MCG 0,3 ml;	nota	12	110	- PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	66	144
NESPO SC EV 1SIR 15MCG 0,375 ml;	nota	12	110	NIMESULIDE RATIO.30BUST 100 mg			
NESPO SC EV 1SIR 20MCG 0,5 ml;	nota	12	110	- RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	145
NESPO SC EV 1SIR 30MCG 0,3 ml;	nota	12	110	NIMESULIDE RATIO.30CPR 100 mg			
NESPO SC EV 1SIR 40MCG 0,4 ml;	nota	12	110	- RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	145
NESPO SC EV 1SIR 50MCG 0,5 ml;	nota	12	110	NIMESULIDE RATIO.30CPR EFF100			
NESPO SC EV 1SIR 60MCG 0,3 ml;	nota	12	110	- RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	145
NESPO SC EV 1SIR 80MCG 0,4 ml;	nota	12	110	NIMESULIDE TEVA 30CPR 100 mg			
NETTACIN 100 IM IV F 100 mg 1 ml;	nota	55	137	- TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	66	145
NETTACIN 150 IMIV F 150 mg 1,5M;	nota	55	137	NIMESULIDE TEVA GRAT30BUST 100			
NETTACIN 200 IM IV F 200 mg 2 ml;	nota	55	137	- TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	66	145
NETTACIN 300 IMIV F 300 mg/1,5M;	nota	55	137	NIMESULIDE UCB 30CPR 100 mg			
NETTACIN 50 IM IV F 50 mg 1 ml;	nota	55	137	- UCB PHARMA SpA [G];	nota	66	145
NEUPOGEN 1SIR 30MU 0,5 ml;	nota	30	117	NIMESULIDE UCB OS 30BUST 100 mg			
NEUPOGEN 30 1F 30MU 1 ml;	nota	30	117	- UCB PHARMA SpA [G];	nota	66	145
NEUPOGEN 30 1SIR 30MU 1 ml;	nota	30	117	NIMESULIDE UNION 30BUST 100 mg			
NEVIRAN 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155	- UNION HEALTH Srl [G];	nota	66	145
NEVIRAN 35CPR 800 mg [G];	nota	84	155	NIMESULIDE UNION 30CPR 100 mg			
				- UNION HEALTH Srl [G];	nota	66	145

NIMEXAN 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	PARACODINA SCIROPPO FL 100G;	nota	31	118
NIMS OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	PARECID 1000 IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
NIZAX 10CPS 300 mg;	nota	48	130	PARIET 14CPR GASTR 10 mg;	nota	1	101
NIZAX 20CPS 150 mg;	nota	48	130	PARIET 14CPR GASTR 10 mg;	nota	48	131
NOALGOS OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	PARIET 14CPR GASTR 20 mg AL/AL;	nota	1	101
NOKID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	PARIET 14CPR GASTR 20 mg AL/AL;	nota	48	131
NOLIPAX 50CPS 100 mg;	nota	13	112	PEGASYS SC SIR 0,5 ml 135MCG+AG;	nota	32	122
NORDITROPIN FL 1,33 mg(4UI)+FL;	nota	39	126	PEGASYS SC SIR 0,5 ml 180MCG+AG;	nota	32	122
NORDITROPIN FL 4 mg(12UI)+FL;	nota	39	126	PEGINTRON SC 1FL 100MCG+1F;	nota	32	122
NORDITROPIN PENSET 4 mg(12UI)+F;	nota	39	126	PEGINTRON SC 1FL 120MCG+1F;	nota	32	122
NORDITROPIN PENSET 8 mg(24UI)+F;	nota	39	126	PEGINTRON SC 1FL 150MCG+1F;	nota	32	122
NORDITROPIN SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml;	nota	39	126	PEGINTRON SC 1FL 50MCG+1F;	nota	32	122
NORMASE EPS SCIR 200 ml 66,7%;	nota	59	140	PEGINTRON SC 1FL 80MCG+1F;	nota	32	122
NOTUL UID 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130	PEGINTRON SC 1PEN 100MCG+1AGO+2TAMP;	nota	32	122
NOVOBIOCYL IM 1FL 1G+F [G];	nota	55	136	PEGINTRON SC 1PEN 120MCG+1AGO+2TAMP;	nota	32	122
NOXALIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	PEGINTRON SC 1PEN 50MCG+1AGO+2TAMP;	nota	32	122
NOXON 30CPR RIV DIV 8 mg;	nota	66	144	PEGINTRON SC 1PEN 80MCG+1AGO+2TAMP;	nota	32	122
NUMIDAN 30CPS 300 mg [G];	nota	66	144	PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg;	nota	1	101
NUMIDAN OS 30BUST 300 mg [G];	nota	66	144	PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	1	101
OFLAM 200 30CONF 200 mg [G];	nota	66	144	PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	48	131
OKI OS GRAT 30BUST BIPAR 80 mg [G];	nota	66	144	PEPTAZOL 14CPR GASTR 20 mg;	nota	48	131
OMEPRAZEN 14CPS 10 mg R.M.;	nota	1	101	PEPTAZOL 14CPR GASTR40 mg BLIST;	nota	1	101
OMEPRAZEN 14CPS 10 mg R.M.;	nota	48	131	PEPTAZOL 14CPR GASTR40 mg BLIST;	nota	48	131
OMEPRAZEN 14CPS 20 mg R.M.;	nota	1	101	PERACIL IM IV 1F 1G+F SOLV [G];	nota	55	137
OMEPRAZEN 14CPS 20 mg R.M.;	nota	48	131	PERACIL IM IV 1F 2G+F SOLV [G];	nota	55	137
OPTERON 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	PERASINT IM F 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
OPTINATE 28CPR RIV 5 mg;	nota	79	151	PICILLIN IM IV FL 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
OPTINATE 4CPR RIV 35 mg;	nota	79	151	PIERAMI IM IV 1F 100 mg/2 ml [G];	nota	55	135
OPTRUMA 14CPR RIV 60 mg;	nota	79	151	PIERAMI IM IV 1F 250 mg/2 ml [G];	nota	55	135
OPTRUMA 28CPR RIV 60 mg;	nota	79	151	PIERAMI IM IV 1F 500 mg/2 ml [G];	nota	55	135
OPULIS 20CPR RIV. 5 mg;	nota	89	160	PIPERACILLINA DOC IM 2G+F 4 ml – DOC GENERICI Srl [G];	nota	55	137
ORUDIS 30CPS 50 mg [G];	nota	66	144	PIPERACILLINA DOROM FL 1G+F2 ml – DOROM Srl [G];	nota	55	137
ORUDIS RETARD 30CPS 200 mg [G];	nota	66	144	PIPERACILLINA DOROM FL 2G+F4 ml – DOROM Srl [G];	nota	55	137
OSMOLAC EPS OS GRAT 20BUST 10G;	nota	59	140	PIPERACILLINA EG IM 2G+F 4 ml – EG SpA [G];	nota	55	137
OSMOLAC EPS SCIR 200 ml;	nota	59	140	PIPERACILLINA GNR 1F 2G+F 4 ml – GNR SpA [G];	nota	55	137
OSSIBUTININA CL M.G.BL30CPRS – MERCK GENERICS;	nota	87	158	PIPERACILLINA K24 IM F 1G+F2 ml – K24 PHARMACEUTICALS Srl [G];	nota	55	137
OSSITEN 10CPS 400 mg [G];	nota	42	129	PIPERACILLINA K24 IM F 2G+F4 ml – K24 PHARMACEUTICALS Srl [G];	nota	55	137
OSSITEN 300 EV 6F 300 mg [G];	nota	42	129	PIPERACILLINA PLIVA 1F 2G+F4 ml – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	55	137
OSTEOCALCIN IM IV 5F 100UI [G];	nota	41	128	PIPERACILLINA TEVA 1F 2G+F 4 ml – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	55	137
OSTEOCALCIN IM IV 5F 50UI [G];	nota	41	128	PIPERITAL IM IV FL 1G+F SOLV [G];	nota	55	137
OSTEOVIS IM 5F 1 ml 100UI [G];	nota	41	128	PIPERITAL IM IV FL 2G+F SOLV [G];	nota	55	137
OSTEOVIS IM 5F 1 ml 50UI [G];	nota	41	128	PIPERSAL 1F 1G+F 2 ml SOLV [G];	nota	55	137
OXICAM 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	PIPERSAL 1F 2G+F 4 ml SOLV [G];	nota	55	137
PANCREX 100CPS 340 mg;	nota	5	104	PIPERTEX INIET F 2G+F 4 ml SOLV [G];	nota	55	137
PANTACID IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	PIROXICAM ABC 30CPS 20 mg – ABC FARMACEUTICI SpA [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	1	101	PIROXICAM DOC 30CPS 20 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	48	131	PIROXICAM DOROM 30CPS 20 mg – DOROM Srl [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg;	nota	1	101	PIROXICAM EG 30CPR SOLUB 20 mg – EG SpA [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 20 mg;	nota	48	131	PIROXICAM EG 30CPS 20 mg – EG SpA [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101	PIROXICAM GNR 30CPS 20 mg – GNR SpA [G];	nota	66	145
PANTECTA 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	131	PIROXICAM HEXAN 30CPR 20 mg – HEXAN SpA [G];	nota	66	145
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	1	101				
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	48	131				
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg;	nota	1	101				
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg;	nota	48	131				
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg;	nota	1	101				
PANTOPAN 14CPR GASTR 20 mg;	nota	48	131				
PANTOPAN 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101				
PANTOPAN 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	131				
PANTORC 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	1	101				
PANTORC 14CPR GASTR 20 mg FL;	nota	48	131				
PANTORC 14CPR GASTR 20 mg;	nota	1	101				
PANTORC 14CPR GASTR 20 mg;	nota	48	131				
PANTORC 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	1	101				
PANTORC 14CPR GASTR 40 mg BLIST;	nota	48	131				
PANZID IM 1FL 1G+F 3 ml;	nota	55	136				
PARACODINA OS GTT FL 15G;	nota	31	118				

PIROXICAM I.B.N.30CPS 20 mg – I.B.N. Srl [G];	nota	66	145	RANITIDINA BON.10CPR RIV 300M – BONISCONTRO & GAZZONE Srl [G];	nota	48	131
PIROXICAM M.G.30CPS 20 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	66	145	RANITIDINA BON.20CPR RIV 150M – BONISCONTRO & GAZZONE Srl [G];	nota	48	131
PIROXICAM RATIO.30CPR SOL20 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	145	RANITIDINA D&G 20CPR 150 mg – D&G Srl [G];	nota	48	131
PIROXICAM RATIO.30CPS 20 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	66	145	RANITIDINA D&G 20CPR RIV.300 mg [G];	nota	48	131
PIROXICAM TEVA 30CPS 20 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	66	145	RANITIDINA DOC 20CPR RIV 150 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	48	131
PLAVIX 28CPR RIV 75 mg;	nota	9 bis	107	RANITIDINA DOC 20CPR RIV 300 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	48	131
PORTOLAC EPS OS POLV 200G;	nota	59	140	RANITIDINA DOROM 10CPR 300 mg – DOROM Srl [G];	nota	48	131
PORTOLAC EPS SCIR FL 500 ml;	nota	59	140	RANITIDINA DOROM 20CPR 150 mg – DOROM Srl [G];	nota	48	131
PRASTEROL 10CPR 20 mg;	nota	13	112	RANITIDINA EG 10CPR RIV 300 mg – EG SpA [G];	nota	48	131
PRASTEROL 40 14CPR 40 mg;	nota	13	112	RANITIDINA EG 20CPR RIV 150 mg – EG SpA [G];	nota	48	131
PRATICEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	RANITIDINA EG 20CPR RIV 300 mg – EG SpA [G];	nota	48	131
PRAVASELECT 10CPR 20 mg;	nota	13	112	RANITIDINA GNR 20CPR RIV 150 mg – GNR SpA [G];	nota	48	131
PRAVASELECT 40 14CPR 40 mg;	nota	13	112	RANITIDINA GNR 20CPR RIV 300 mg – GNR SpA [G];	nota	48	131
PREFERID CREMA DERM 30G 0,025%;	nota	88	158	RANITIDINA HEX 10F 50 mg/5 ml [G];	nota	48	131
PREXAN 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144	RANITIDINA HEX 20CPR RIV150 mg – HEXAN SpA [G];	nota	48	131
PREXAN 500 GRAT 30BUST 500 mg [G];	nota	66	144	RANITIDINA HEX 20CPR RIV300 mg – HEXAN SpA [G];	nota	48	131
PRIMBACTAM IM EV FL 1G+F SOLV;	nota	56	138	RANITIDINA I.G.20CPR RIV150 mg – I.G.FARMAC.di IRIANNI GIUSEPPE [G];	nota	48	131
PRIMESIN 14CPS 40 mg;	nota	13	112	RANITIDINA IBIRN 20CPR RIV 150 – I.BIR.N Srl Ist.Biot.Nazionale [G];	nota	48	131
PRIMESIN 28CPR 80 mg R.P.;	nota	13	112	RANITIDINA JET G. 20CPR 150 mg – JET GENERICI Srl [G];	nota	48	131
PROMETAX 56CPS 1,5 mg;	nota	85	157	RANITIDINA M.G.20CPR RIV150 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	48	131
PROMETAX 56CPS 3 mg;	nota	85	157	RANITIDINA M.G.20CPR RIV300 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	48	131
PROMETAX 56CPS 4,5 mg;	nota	85	157	RANITIDINA MAGIS 10CPR RIV300M – MAGIS FARMACEUTICI SpA [G];	nota	48	131
PROMETAX 56CPS 6 mg;	nota	85	157	RANITIDINA MAGIS 20CPR RIV150M – MAGIS FARMACEUTICI SpA [G];	nota	48	131
PRONTOFERRO 30CPR EFF 80 mg [G];	nota	76	148	RANITIDINA PANT 20CPR RIV150 mg – PANTAFARM Srl [G];	nota	48	131
PROVERA 30CPR 250 mg;	nota	28	115	RANITIDINA PL.20CPR RIV 150 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	48	131
PROVERA OS 10BUST 1G;	nota	28	115	RANITIDINA PL.20CPR RIV 300 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	48	131
PROVERA OS 10BUST 500 mg;	nota	28	115	RANITIDINA RATIO.20CPR 150 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	48	131
PROVISACOR 28CPR RIV 10 mg;	nota	13	112	RANITIDINA RATIO.20CPR 300 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	48	131
PROVISACOR 28CPR RIV 20 mg;	nota	13	112	RANITIDINA RES. 20CPR RIV150 mg;	nota	48	131
PROVISACOR 28CPR RIV 40 mg;	nota	13	112	ULCEX SOLUBILE 20CPR EFF 150 mg [G];	nota	48	131
PROXIL 20CPR 300 mg;	nota	66	145	RANITIDINA RES.10CPR RIV300 mg;	nota	48	131
PUREGON IM SC 1FL 100UI/0,5 ml;	nota	74	147	RANITIDINA TEVA 20CPR RIV150 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	48	131
PUREGON IM SC 1FL 50UI/0,5 ml;	nota	74	147	RANITIDINA TEVA 20CPR RIV300 mg – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	48	131
PUREGON IM SC 5FL 100UI/0,5 ml;	nota	74	147	RANITIDINA TS 20CPR RIV 150 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G];	nota	48	131
PUREGON IM SC 5FL 200UI/0,5 ml;	nota	74	147	RANITIDINA TS 20CPR RIV 300 mg – FARMACEUTICI T.S. Srl [G];	nota	48	131
PUREGON IM SC 5FL 50UI/0,5 ml;	nota	74	147	REBIF SC 12SIR 1200000UI 44MCG;	nota	65	140
RAGEX 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	137	REBIF SC 12SIR 6000000UI 22MCG;	nota	65	140
RAGEX 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml [G];	nota	55	136				
RAIKOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136				
RANIBEN 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131				
RANIBEN 300 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131				
RANIBEN SCIR 200 ml 150 mg/10 ml;	nota	48	131				
RANIBEN SOLUB 10CPR EFF 300 mg [G];	nota	48	131				
RANIBEN SOLUB 20CPR EFF 150 mg [G];	nota	48	131				
RANIBEN SOLUB GRAT 20BUST150 mg [G];	nota	48	131				
RANIBLOC 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131				
RANIBLOC 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131				
RANIDIL 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131				
RANIDIL 300 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131				
RANIDIL IV 10F 50 mg 5 ml [G];	nota	48	131				
RANIDIL SCIR 200 ml 150 mg/10 ml;	nota	48	131				
RANIDIL SOLUB 10CPR EFF 300 mg [G];	nota	48	131				
RANIDIL SOLUB 20CPR EFF 150 mg [G];	nota	48	131				
RANIDIL SOLUB GRAT 20BUST150 mg [G];	nota	48	131				
RANITIDINA 20 CPR RIV 300 mg – ANGENERICO SpA [G];	nota	48	131				
RANITIDINA 50 mg/5 ml SOL INIETT 10 FIALE – ANGENERICO SpA [G];	nota	48	131				
RANITIDINA ALL 20CPR RIV 150 mg – ALLEN SpA [G];	nota	48	131				
RANITIDINA ALL 20CPR RIV 300 mg – ALLEN SpA [G];	nota	48	131				

REFOTAX IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136	SELECTIN 40 14CPR 40 mg;	nota	13	112
REFOTAX IM IV 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136	SEMIPENIL IM IV 1F 1G+F 2 ml [G];	nota	55	137
REFOTAX IM IV 1FL 500 mg+F 2 ml [G];	nota	55	136	SEMIPENIL IM IV 1F 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
REMINYL 14CPR RIV 4 mg;	nota	85	157	SEMPREX 42 CPS 8 mg;	nota	89	160
REMINYL 56CPR RIV 12 mg;	nota	85	157	SENSIGARD 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131
REMINYL 56CPR RIV 4 mg;	nota	85	157	SENSIGARD 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131
REMINYL 56CPR RIV 8 mg;	nota	85	157	SEPTOMANDOLO IM FL 1000 mg+F SO [G];	nota	55	135
REMOV 30CPR 100 mg [G];	nota	66	145	SERACTIL 30CPR RIV 300 mg	nota	66	143
REMOV OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	SICCAFLUID GEL OFT 0,25% 10 ml;	nota	83	153
REPARCILLIN INIET 1F 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137	SIDERVIM 30BUST EFF 80 mg [G];	nota	76	148
RESULIN 30CPR 100 mg [G];	nota	66	145	SILVERCEF IM 1F 1000 mg+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
RESULIN OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145	SIMESTAT 28CPR RIV 10 mg;	nota	13	112
RETICUS LOZ 30G 0,05%;	nota	88	159	SIMESTAT 28CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
REUCAM 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SIMESTAT 28CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
REUMAGIL 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SINARTROL 20CPR 30 mg;	nota	66	143
REUPROFEN 20CPS 100 mg;	nota	66	144	SINGULAIR 28 BUST 4 mg;	nota	82	152
REXALGAN OS 30BUST 20 mg;	nota	66	145	SINGULAIR 28CPR FILM RIV 10 mg;	nota	82	152
REXAN 800 25CPR 800 mg [G];	nota	84	155	SINGULAIR 28CPR MAST 4 mg C/CAL;	nota	82	152
REXAN COMPRESSE 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155	SINGULAIR BB 28CPR MAST 5 mg;	nota	82	152
REXAN OS SOSP 100 ml 8% [G];	nota	84	156	SINTOCEF IM 1F 1G+F 2,5 ml SOLV [G];	nota	55	136
RIACEN 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SINTOPLUS IM IV 1FL 1G+F 2 ml [G];	nota	55	137
RIDUVIR 25CPR 400 mg [G];	nota	84	155	SINTOPLUS IM IV 1FL 2G+F 4 ml [G];	nota	55	137
ROCEFIM IM 1F 1G+F 3,5 ml;	nota	55	137	SINVACOR 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
ROCEFIM IM 1FL 250 mg/2 ml+F 2 ml;	nota	55	136	SINVACOR 40 10CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
ROCEFIM IM 1FL 500 mg/2 ml+F 2 ml;	nota	55	136	SIRTAP 1G/3,5ml IM FL+F SOLVENTE 3,5ml [G];	nota	55	137
ROCID IM 1F 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136	SIRTAP 500 mg/2ml IM FL+F SOLVENTE 2ml;	nota	55	136
ROFERON A 1F 9000000UI;	nota	32	122	SIVASTIN 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
ROFERON A 1FL 3000000UI;	nota	32	122	SIVASTIN 10CPR RIV 40 mg;	nota	13	112
ROFERON A 6 1F 6000000UI;	nota	32	122	SIVASTIN 20 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112
ROFERON A SC 1SIR 3MUI/0,5 ml;	nota	32	122	SIVASTIN 40 mg CPR RIV FILM 28 CPR;	nota	13	112
ROFERON A SC 1SIR 6MUI/0,5 ml;	nota	32	122	SOFARCID IM 1FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
ROFERON A SC 1SIR 9MUI/0,5 ml;	nota	32	122	SOLART FORTE 30CPS 60 mg;	nota	66	143
ROXENE 30CPR SOLUB 20 mg [G];	nota	66	145	SOLDESAM UNG 30G 0,2%;	nota	88	158
ROXENE 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SOLEXA 20CPS 200 mg ACLAR OPACO;	nota	66	143
ROXENIL 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SOLVING 30CPR 100 mg [G];	nota	66	145
ROXIDEN 30CPS 20 mg [G];	nota	66	145	SOLVING OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145
ROXIT 14CPR 150 mg;	nota	48	131	SOSEFEN 40CPR 1 mg;	nota	89	160
ROXIT 28CPR 75 mg;	nota	48	131	SOSEFEN GTT OS FLACONE 20 ml 2 mg/ml;	nota	89	160
RULICALCIN INIET 5F 100UI 1 ml [G];	nota	41	128	SPECTROCEF IM 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
SAIZEN 1FL 1,33 mg(4UI)+1F 1 ml;	nota	39	126	SPECTRUM IM 1FL 1G+F 3 ml;	nota	55	136
SAIZEN 1FL 8 mg+1CART+CLICKEASY;	nota	39	126	SPECTRUM IM 1FL 250 mg+F 1 ml;	nota	55	136
SAIZEN 3FL 1,33 mg(4UI)+3F 1 ml;	nota	39	126	SPECTRUM IM 1FL 500 mg+F 1,5 ml;	nota	55	136
SALMOFAR IM SC 5F 100UI 1 ml [G];	nota	41	128	STAMIFEN 40CPR 1 mg;	nota	89	160
SALOCEF IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136	STAMIFEN GTT OS 20 ml 2 mg/ml;	nota	89	160
SALVITUSS OS GTT FL 30 ml 6%;	nota	31	118	STARCEF IM 1F 1G+F 3 ml;	nota	55	136
SALVITUSS SCIR FL 200 ml 0,6%;	nota	31	118	STARCEF IM 1F 500 mg+F 1,5 ml;	nota	55	136
SAMILSTIN INIET 1FL MULTID 5 ml;	nota	40	127	SUBITENE 30CPR EFF 400 mg [G];	nota	66	144
SAMILSTIN IV SC 3F 0,5 mg 1 ml;	nota	40	127	SULIDAMOR OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145
SAMILSTIN IV SC 5F 0,05 mg 1 ml;	nota	40	127	SULIDE 30CPR 100 mg [G];	nota	66	145
SAMILSTIN IV SC 5F 0,1 mg 1 ml;	nota	40	127	SULIDE OS GRAT 30BUST 100 mg [G];	nota	66	145
SANAPRAV 10CPR DIV 20 mg;	nota	13	112	SUPERO IM 1F 1G+F 4 ml [G];	nota	55	137
SANAPRAV 40 14CPR DIV 40 mg;	nota	13	112	SUPREFACT DEPOT 1SIR 6,6 mg;	nota	51	133
SANAVIR INF EV 3F 250 mg [G];	nota	84	155	SUPREFACT DEPOT 3 1SIR 9,9 mg;	nota	51	133
SANDOSTATINA INIET 3F 0,5 mg/ ml;	nota	40	127	SUPREFACT INIET 1F 5,5 ml;	nota	51	133
SANDOSTATINA INIET 5F 0,1 mg/ ml;	nota	40	127	SUPREFACT NASALE 1FL 100D 10 mg;	nota	51	133
SANDOSTATINA INIET 5F0,05 mg/ ml;	nota	40	127	SURGAMYL 30CPR 300 mg;	nota	66	143
SANDOSTATINA IV SC FL 0,2 mg/ ml;	nota	40	127	SURGAMYL GRAT 30BUST 300 mg;	nota	66	143
SANDOSTATINA LAR FL 10 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	SUSTEMIAL 30CPR EFF DIV 650 mg;	nota	76	148
SANDOSTATINA LAR FL 20 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	SYNALGO 500 30CPR 500 mg [G];	nota	66	144
SANDOSTATINA LAR FL 30 mg+SIR+2AGHI;	nota	40	127	SYNFLEX FORTE 30CPR RIV 550 mg [G];	nota	66	144
SANDOSTATINA LAR IM FL 10 mg+2F;	nota	40	127	SYNFLEX FORTE GRAT 30BUST 550M [G];	nota	66	144
SANDOSTATINA LAR IM FL 20 mg+2F;	nota	40	127	TAFOCEX IM 1FL 1G+F 4 ml [G];	nota	55	136
SANDOSTATINA LAR IM FL 30 mg+2F;	nota	40	127	TAGAMET 200 IMIV 12F 2 ml 200 mg [G];	nota	48	130
SANIFOLIN IM EV FL 50 mg;	nota	11	108	TAGAMET 400 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130
SEACOR 20CPS 1g;	nota	13	111	TAGAMET 400 OS 50BUST 400 mg [G];	nota	48	130
SELECTIN 10CPR 20 mg;	nota	13	112	TAGAMET UID 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130

TAGAMET UID OS 30BUST 800 mg [G];	nota	48	130	TORVAST 10 30CPR 10 mg;	nota	13	112
TAIGALOR 30CPR RIV DIV 8 mg;	nota	66	144	TORVAST 20 10CPR 20 mg;	nota	13	112
TALAVIR 21CPR RIV 1G;	nota	84	156	TORVAST 20 30CPR 20 mg;	nota	13	112
TALAVIR 42CPR RIV 500 mg;	nota	84	156	TORVAST 40 30CPR 40 mg;	nota	13	112
TARGOSID IM IV 1F 200 mg+F 3 ml;	nota	56	138	TOTALIP 10 10CPR RIV 10 mg;	nota	13	112
TAURO 20CPS 250 mg;	nota	2	102	TOTALIP 10 30CPR 10 mg;	nota	13	112
TAURO MITE 20CPS 150 mg;	nota	2	102	TOTALIP 20 10CPR RIV 20 mg;	nota	13	112
TAUTUX OS GTT 30 ml 6%;	nota	31	118	TOTALIP 20 30CPR 20 mg;	nota	13	112
TAUTUX SCIR 200 ml 0,6%;	nota	31	118	TOTALIP 40 30CPR 40 mg;	nota	13	112
TAUXIB 20CPR RIV 60 mg AL/AL;	nota	66	143	TRAVATAN GTT OFT 1FL 40MCG/ ml;	nota	78	149
TAUXIB 20CPR RIV 90 mg AL/AL;	nota	66	143	TRUSOPT OFT FL 5 ml 2% OCUMETER;	nota	78	149
TAUXIB 5CPR RIV 120 mg AL/AL;	nota	66	143	TUDCABIL 20CPS 250 mg;	nota	2	102
TAZOCIN INIET 1FL 2G/0,25G+1FL;	nota	55	137	TUDCABIL MITE 20CPS 150 mg;	nota	2	102
TELFAS 20CPR RIV. 120 mg;	nota	89	160	ULCEDIN 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130
TELFAS 20CPR RIV. 180 mg;	nota	89	160	ULCEDIN 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130
TEMETEX FORTE POM 20G 0,3%;	nota	88	159	ULCEDIN OS POLV 30BUST 800 mg [G];	nota	48	130
TEMIC 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130	ULCEDIN OS POLV 50BUST 400 mg [G];	nota	48	130
TEMIC 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130	ULCEX 20CPR RIV 150 mg [G];	nota	48	131
TENACID IM FL 500 mg/500 mg+F2 ml;	nota	56	138	ULCEX 300 20CPR RIV 300 mg [G];	nota	48	131
TESTO ENANT IM 1F 2 ml 250 mg;	nota	36	124	ULCEX IV 10F 50 mg 5 ml [G];	nota	48	131
TESTOVIS IM 2F 2 ml 100 mg;	nota	36	124	ULCEX SOLUBILE 10CPR EFF 300 mg [G];	nota	48	131
TIAPROFEN 30BUST 300 mg;	nota	66	143	ULCODINA 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130
TIAPROFEN 30CPR 300 mg;	nota	66	143	ULCODINA OS 30BUST 800 mg [G];	nota	48	130
TICLONONE 30CPR RIV 250 mg [G];	nota	9	106	ULCOMEDINA 50CPR 400 mg [G];	nota	48	130
TICLOPIDINA BIG 30CPR RIV250 mg – BENEDETTI SpA [G];	nota	9	106	ULIS 30CPR 800 mg [G];	nota	48	130
TICLOPIDINA DOC 30CPR 250 mg – DOC GENERICI Srl [G];	nota	9	106	ULIS 50CPS 400 mg [G];	nota	48	130
TICLOPIDINA DOROM 30CPR 250 mg – DOROM Srl [G];	nota	9	106	ULIS OS 30BUSTE 800 mg [G];	nota	48	130
TICLOPIDINA EG 30CPR RIV 250 mg – EG SpA [G];	nota	9	106	ULIS OS 50BUSTE 400 mg [G];	nota	48	130
TICLOPIDINA HEXAN 30CPR 250 mg – HEXAN SpA [G];	nota	9	106	ULTRADERM POM DERM 60G 0,025%;	nota	88	159
TICLOPIDINA M.G.30CPR 250 mg – MERCK GENERICS ITALIA SpA [G];	nota	9	106	ULTRALAN CREMA 30G;	nota	88	159
TICLOPIDINA PLIVA 30CPR 250 mg – PLIVA PHARMA SpA [G];	nota	9	106	ULTRALAN EMULS CUT 1FL 30 ml;	nota	88	159
TICLOPIDINA RATIO.30CPR 250 mg – RATIOPHARM ITALIA Srl [G];	nota	9	106	ULTRALAN POM DERM 30G;	nota	88	159
TICLOPIDINA RK 30CPR 250 mg – ERREKAPPA EUROTERAPICI SpA [G];	nota	9	106	ULTRALAN UNG 30G;	nota	88	159
TICLOPIDINA SANWIN 30CPR 250 mg – SANWIN Srl [G];	nota	9	106	UMANALBUMIN 1F 10 ml 20%;	nota	15	114
TICLOPIDINA TEVA 30CPR RIV250M – TEVA PHARMA ITALIA Srl [G];	nota	9	106	UMANALBUMIN EV FL 100 ml 20%;	nota	15	114
TICLOPIDINA UNION 30CPR 250 mg – UNION HEALTH Srl [G];	nota	9	106	UMANALBUMIN FL 100 ml 20%+SET;	nota	15	114
TICLOPROGE 30CPR 250 mg [G];	nota	9	106	UMANALBUMIN FL 50 ml 20%;	nota	15	114
TIENAM IM FL 500 mg+F SOLV 2 ml;	nota	56	138	UNASYN BB IM IV 750 mg+F 1,6 ml;	nota	55	135
TIKLID 30CPR 250 mg [G];	nota	9	106	UNASYN IM FL 1,5G+F 3,2 ml SOLV;	nota	55	135
TILCOTIL 30CPR RIV 20 mg;	nota	66	145	UNICID IM FL 1G+F 2,5 ml [G];	nota	55	136
TILENE 30CPS 100 mg;	nota	13	112	URDES 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102
TIMECEF IM 1FL+1F 4 ml 1G/4 ml;	nota	55	135	URDES 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103
TIMENTIN IM FLAC 1,2G + 2ml;	nota	55	137	URDES CD 20CPR RIV 450 mg [G];	nota	2	103
TINSET 2,5% GOCCE ORALI, SOSP. 1 FLAC. 30 ml;	nota	89	161	URDES CD 20CPR RIV GASTR 225 mg [G];	nota	2	102
TINSET 30CPR 30 mg;	nota	89	161	URSACOL 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102
TOBRAMICINA IBI INIET 1F 100 mg – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G];	nota	55	137	URSACOL 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103
TOBRAMICINA IBI INIET 1F 150 mg – I.B.I.GIOVANNI LORENZINI SpA [G];	nota	55	137	URSILON 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
TOMABEF IM 1F 1G+F 3 ml [G];	nota	55	136	URSILON RETARD 20CPS 225 mg [G];	nota	2	102
TONOCALCIN IM EV SC 5F 100UI [G];	nota	41	128	URSILON RETARD 20CPS 450 mg [G];	nota	2	103
TONOCALCIN IM EV SC 5F 50UI [G];	nota	41	128	URSOBIL 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103
TOPSYN LOZ 30 ml 0,05%;	nota	88	159	URSOBIL 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102
TORVAST 10 10CPR 10 mg;	nota	13	112	URSOBIL 20CPS 250 mg;	nota	2	102
				URSOBIL 30CPS 250 mg;	nota	2	102
				URSOBIL 40CPS 150 mg;	nota	2	102
				URSOBIL HT 20CPS 450 mg R.C. [G];	nota	2	103
				URSOBIL SCIR FL 200 ml;	nota	2	102
				URSODAMOR 20CPR 150 mg [G];	nota	2	102
				URSODAMOR 20CPR 300 mg [G];	nota	2	103
				URSODIOL 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
				URSODIOL 20CPS 450 mg R.C. [G];	nota	2	103
				URSOFALK 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102
				URSOFALK 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
				URSOFALK 450 S.R.20CPS 450 mg [G];	nota	2	103
				URSOFLOR 20CPS 150 mg [G];	nota	2	102
				URSOFLOR 20CPS 300 mg [G];	nota	2	103
				URSOFLOR R 20CPR 450 mg C.R. [G];	nota	2	103