

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 29 ottobre 2004

Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF).

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito nella legge 24 novembre 2003 n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e Finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

VISTA la legge 15 luglio 2002, n.145;

VISTO il Decreto del Ministro della Salute 30 aprile 2004 di nomina del Dott. Nello Martini in qualità di Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del Registro Visti semplici dell'Ufficio Centrale di bilancio presso il Ministero della salute;

VISTO il provvedimento 30 dicembre 1993, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.306 del 31 dicembre 1993, relativo alla riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art.8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n.537, nel quale sono state previste anche le "note relative alla prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate", modificato ed integrato con successivi provvedimenti;

VISTO l'art.1, comma 4, del Decreto Legge 20 giugno 1996, n. 323 convertito con modificazioni dalla Legge 8 agosto 1996, n.425, che stabilisce tra l'altro che "...la prescrizione dei medicinali rimborsabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale sia conforme alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco...";

VISTO il decreto del 22 dicembre 2000 "Revisione delle "note" riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni", pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 179 del 3 agosto 2001;

RITENUTO di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritte nell'Allegato 1 al presente decreto, alla revisione delle "note" sopracitate;

RITENUTO opportuno eliminare le note sui medicinali che non rispondono più ai criteri descritti nell'Allegato 1 e introdurre note nuove riguardanti i principi attivi che, al contrario, li rispecchiano;

RITENUTO di dover provvedere alla riclassificazione di alcuni medicinali;

RITENUTO di dover specificare in apposito elenco (Allegato 2) i medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di setting assistenziale compatibili con la distribuzione diretta ovvero con forme alternative di distribuzione che garantiscono uno specifico monitoraggio dei consumi e la cui adozione, per entità e modalità, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione e Provincia Autonoma;

VISTA la deliberazione assunta, nella seduta del 9-10 marzo 2004, dalla Commissione Unica del Farmaco a conclusione di un'attività complessa e puntuale;

VISTA la successiva ratifica delle "note" assunta dalla

Commissione Consultiva Tecnico Scientifica, nella seduta del 14 - 15 settembre 2004 ;

VISTE le ordinanze del Ministro della Salute del 24 febbraio 2004 e del 25 giugno 2004, concernenti la "Rimborsabilita' e modalita' di prescrizione dei medicinali antistaminici";

VISTA la deliberazione n. 2 in data 13 ottobre 2004 con cui il Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco approva su proposta del Direttore Generale il documento di "Revisione delle note CUF";

DETERMINA

Art.1

I principi attivi con i relativi medicinali, attualmente commercializzati, ciascuno per le indicazioni gia' autorizzate, sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale alle condizioni indicate nelle "note" riportate nell' Allegato 3, che costituisce parte integrante del presente provvedimento.

Art.2

Sono abolite le seguenti note, di cui al provvedimento 30 dicembre 1993 e successive modificazioni ed integrazioni:

- Nota n. 48 bis
- Nota n. 55 bis
- Nota n. 58.

Art.3

I medicinali di seguito indicati, a base dei principi attivi Ranitidina, Sildenafil e Interferone, sono riclassificati in classe C:

----> Vedere tabella di pag. 7 <----

Art.4

Il medicinale, a base del principio attivo Ossibutinina, e' riclassificato in classe A con nota n. 87 come di seguito indicato:

----> Vedere tabella di pag. 7 <----

Art.5

I medicinali, a base dei principi attivi Cefotetan e Cefotaxima, sono riclassificati in classe A con nota n. 55 come di seguito indicato:

----> Vedere tabella di pag. 8 <----

Art.6

I medicinali antistaminici elencati nell' Allegato 4 sono riclassificati in classe A nota n. 89.

Art.7

1. La presente determinazione sostituisce i precedenti provvedimenti di approvazione ed aggiornamento delle "note" relative ai medicinali dispensabili con oneri a carico del Servizio Sanitario nazionale, ivi compresi gli allegati parte integrante degli stessi.

2. Per le confezioni dei medicinali a base dei principi attivi elencati nell'Allegato 3, di cui all'articolo 1, gia' classificati in classe A ma non attualmente commercializzate, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine dell'applicazione della presente determinazione, devono far pervenire presso l'Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Prezzi e Rimborso - un'apposita proposta di prezzo prima della data di immissione in commercio del prodotto.

3. Per le confezioni attualmente non in commercio relative ai medicinali, aventi stesso principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica e numero di unita' posologiche, di quelli riclassificati in classe A di cui ai precedenti articoli 4 e 5, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al fine dell'applicazione della presente determinazione, devono far pervenire presso l'Agenzia Italiana del Farmaco - Ufficio Prezzi e Rimborso - un'apposita domanda di riclassificazione e proposta di prezzo prima della data di immissione in commercio del prodotto.

4. La presente determinazione e' pubblicata in Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo dalla sua pubblicazione.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott. Nello Martini)
Allegato 1

NOTE AIFA 2004
(REVISIONE DELLE NOTE CUF)

Premessa

La classificazione dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale carico del Servizio sanitario nazionale, e' stata realizzata con la Legge 24 dicembre 1993, n. 537 e con conseguenti provvedimenti applicativi del Ministero della Salute. La Commissione Unica del Farmaco (CUF) e' stata investita del compito e della responsabilita' di elaborare i testi di tali provvedimenti applicativi.

Con i provvedimenti "Revisione delle note" del 7 agosto 1998, la CUF ha riesaminato e modificato la prima edizione delle Note.

Nel corso degli ultimi anni, con vari provvedimenti, le Note sono state ulteriormente modificate e integrate.

Si e' reso pertanto necessario procedere a questa terza revisione complessiva delle Note CUF, che ha richiesto un lungo e approfondito lavoro di revisione della letteratura scientifica.

Revisione periodica delle "Note CUF"

La revisione periodica delle "Note CUF" ha il duplice obiettivo di adeguare tempestivamente il contenuto delle Note all'evoluzione delle conoscenze - fatti salvi eventuali casi di motivata urgenza che esigano un adeguamento immediato - e di evitare continui aggiornamenti in tempi imprevedibili.

Come piu' volte precisato, la CUF ribadisce che le "Note" si caratterizzano come strumenti di indirizzo volti a definire, quando opportuno, gli ambiti di rimborsabilita', senza interferire con la liberta' di prescrizione. In alcuni casi esse tendono a orientare le scelte terapeutiche a favore di molecole piu' efficaci e sperimentate, rispetto a medicinali di seconda scelta che presentano un profilo di efficacia e di sicurezza meno definito.

L'elaborazione e la finalita' delle "Note" non sono una anomalia nazionale; al contrario, esse sono in linea con la prassi di autorita' regolatorie europee e di altri paesi, rivestendo il significato di un indispensabile sostegno ad una corretta attivita' professionale.

Nel rispetto dei principi sopra esposti la CUF ha proceduto a questa terza revisione completa delle "Note", abolendo quelle non piu' attuali.

Criteri di stesura delle "Note CUF"

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

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

In ogni caso il contenuto delle note CUF non modifica, ne' puo' modificare, le informazioni contenute nella scheda tecnica delle singole specialita' medicinali.

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

Il metodo

Le note si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di

evidenza.

Si fondano cioè sui risultati di sperimentazioni cliniche randomizzate, possibilmente multiple, criticamente esaminate e su una valutazione complessiva dei dati clinico-epidemiologici disponibili. Il testo "regolatorio" di ogni singola Nota (executive summary) è accompagnato da un testo articolato dove sono riportate le motivazioni e i criteri applicativi delle singole Note e dalle voci bibliografiche essenziali, che hanno scientificamente motivato l'assunzione delle decisioni in merito.

In questa terza revisione delle Note si è posta molta attenzione a semplificare lo stile della redazione e a facilitare l'interpretazione, usando un linguaggio ed una terminologia più strettamente correlate e vicine alla pratica della medicina generale. Il percorso

Il criterio ispiratore del percorso seguito è stato quello di creare un clima di condivisione scientifica e culturale del "sistema Note", capace di favorire una ragionata flessibilità d'uso delle note stesse e di evitare contrasti e rigidità applicative che potrebbero tradursi in disagi e inconvenienti per i pazienti.

Il percorso adottato è stato il seguente:

1. incontri propedeutici alla revisione con le organizzazioni professionali più rappresentative (Ordine dei medici e componenti mediche di medicina generale e ospedaliera, farmacisti privati e ospedalieri), finalizzati ad un confronto approfondito sulle questioni di carattere generale;

2. incontro propedeutico alla revisione con i rappresentanti di Farmindustria finalizzato all'approfondimento di questioni generali e al tema dell'informazione sui farmaci;

3. presentazione e discussione del documento elaborato dalla CUF "Revisione delle Note" con tutti i rappresentanti delle associazioni e delle istituzioni sopra indicate, prima della adozione del provvedimento definitivo.

Le novità

La revisione delle note CUF ha assunto nel tempo una modificazione sia scientifica che culturale.

Originariamente pensate come strumento di governo della spesa, le note sono progressivamente diventate strumento per assicurare la appropriatezza di impiego dei farmaci e per migliorare le strategie assistenziali.

L'attuale revisione delle note apre una "Terza fase" nel senso che alcune Note vengono collegate a progetti di ricerca di "outcome-research", legando quindi assistenza e ricerca per fare in modo che la pratica di medicina generale diventi parte strutturale del processo regolatorio.

L'esempio più emblematico di tale cambiamento è rappresentata dalla Nota 13 che introduce il criterio della adozione delle carte di rischio cardiovascolare ai fini della rimborsabilità dei farmaci, con l'obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire una 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).

Questa terza revisione delle Note CUF contiene cinque nuove note (Nota 9 bis - sindromi coronariche acute, Nota 79 bis - ormoni paratiroidei, Nota 85 - farmaci per il morbo di Alzheimer, Nota 87 - farmaci per l'incontinenza urinaria, Nota 89 - antistaminici), mentre tre Note sono state eliminate (Nota 48 bis- ranitidina bismuto, Nota 55 bis - aminoglicosidi inseriti nella Nota 55, nota 58 - ossigeno terapeutico in attesa di un provvedimento specifico).

Le note complessivamente sono 41 e il contenuto regolatorio e scientifico di alcune di esse risulta profondamente modificato.

Programma di verifica e formazione

L'impatto dell'applicazione del sistema delle note nell'ambito della medicina generale e' sottoposto a un programma di verifica, attraverso il monitoraggio delle prescrizioni nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED).

E' auspicabile che sia programmata, a livello regionale e locale, un'attivita' di formazione sulla corretta applicazione delle note rivolta ai medici di medicina generale, ospedalieri e ai farmacisti, con l'obiettivo di promuovere comportamenti appropriati e uniformi, fra i diversi settori del SSN e in particolare dei medici ospedalieri e degli specialisti.

Le note rispecchiano gli orientamenti che risultano appropriati nell'impiego della maggior parte dei medicinali. Tuttavia, la variabilita' delle patologie puo' determinare l'inapplicabilita' di una nota al singolo paziente. In questi casi gli organismi della ASL, nella loro funzione di analisi e verifica, dovrebbero adottare un atteggiamento flessibile prendendo in considerazione non tanto il singolo caso quanto la globalita' delle applicazioni in un dato contesto.

Allegato 2

PHT - PRONTUARIO DELLA DISTRIBUZIONE DIRETTA

Per la presa in carico e la continuita' assistenziale H (Ospedale)

- T (Territorio)

Il PH-T - Prontuario della Distribuzione Diretta ovvero con forme alternative di distribuzione che garantiscono uno specifico monitoraggio dei consumi e la presa in carico e la continuita' assistenziale H (Ospedale) - T (Territorio), si basa sui seguenti principi:

- La concezione e la struttura dei servizi assistenziali si e' radicalmente modificata negli ultimi anni; in particolare e' cambiata la organizzazione dell'ospedale, concepito come area della terapia intensiva e della criticita', mentre alla medicina territoriale viene affidata la gestione della cronicita'.

- Tale modificazione concettuale e strutturale comporta la necessita' di garantire una continuita' assistenziale tra l'ospedale (Area intensiva) e territorio (Area della cronicita'); il PH-T e' concepito come strumento per assicurare tale continuita', ponendo il paziente al centro della strategia assistenziale, caratterizzata da criticita' diagnostica e terapeutica e dalla esigenza di un periodico follow-up con la struttura specialistica e da accessi programmati e periodici da parte del paziente.

- In conseguenza di cio' il PH-T non scaturisce prioritariamente dalla necessita' di un contenimento della spesa, ma dalla esigenza di adeguamento delle strategie assistenziali ai processi di trasformazione in Sanita', senza destrutturare l'attuale sistema distributivo intermedio e finale.

- I criteri per la definizione della lista dei farmaci inclusi nel PH-T sono quelli della diagnostica differenziale, della criticita' terapeutica, del controllo periodico da parte della struttura specialistica, che determina le condizioni per una maggiore appropriatezza diagnostico-assistenziale, una verifica della compliance del paziente e uno strumento di monitoraggio del profilo di beneficio/rischio e di sorveglianza epidemiologica dei nuovi farmaci.

- Nel contesto di una adeguata procedura organizzativa, non si crea alcun disagio al paziente, ma anzi si realizza un beneficio potenziale, in quanto vengono contestualmente garantite il follow-up clinico e la distribuzione diretta del farmaco, evitando che il paziente debba recarsi alla struttura specialistica ospedaliera esclusivamente in ragione dell'accesso al farmaco.

- Coerentemente con i principi e con la logica suesposte, la lista dei farmaci inclusi nel PH-T deve essere sottoposta a revisione periodica per garantirne l'aggiornamento quando vengono a mancare le

motivazioni di inclusione del farmaco nel PH-T.

- Secondo questo nuovo inquadramento vengono sostanzialmente a delinearsi tre ambiti della terapia, diversi per quanto attiene al setting assistenziale e di conseguenza alle modalita' distributive:

1. Area H ovvero della terapia intensiva ospedaliera, il cui strumento e' il PTO (Prontuario Terapeutico Ospedaliero) e i medicinali sono distribuiti esclusivamente dalla farmacia ospedaliera ai pazienti ospedalizzati o in ospedalizzazione domiciliare.

2. Area H-T ovvero della presa in carico e della continuita' terapeutica, il cui strumento e' il PH-T (Prontuario della Distribuzione Diretta).

3. Area T ovvero della cronicita' o anche di terapie a breve termine per le situazioni cliniche che non richiedono la ospedalizzazione, il cui strumento e' il PFN (Prontuario Farmaceutico Nazionale) con prescrizione da parte dei MMG e PLS e distribuzione da parte delle farmacie pubbliche e private.

Il PH-T rappresenta la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di setting assistenziale compatibili con la distribuzione diretta, ma la cui adozione, per entita' e modalita' dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione.

----> Vedere tabelle da pag. 14 a pag. 17 <----

Allegato 3

NOTA 1

La prescrizione a carico del SSN e' limitata ai pazienti a alto rischio:

- 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.

Gastroprotettori: Si considerano soggetti ad alto rischio

- misoprostolo i soggetti:
- esomeprazolo - con storia di pregresso emorragie digestive
- lansoprazolo o di ulcera peptica non guarita con terapia
- omeprazolo eradicante;
- pantoprazolo - in concomitante terapia con anticoagulanti o
- rabeprazolo cortisonici.

Non giustifica il ricorso alla gastroprotezione la sola presenza di uno o piu' dei seguenti fattori:

- la terapia con ASA di soggetti non a rischio;
- l'eta' > 65 anni;
- la presenza di infezione da Helicobacter pylori (per la quale e' indicato il trattamento eradicante).

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

E' 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 e' stimato fra l'1 e il 2% per anno, e aumenta fino a 4-5 volte nelle categorie a rischio sopra specificate; il rischio e' particolarmente elevato se i FANS sono associati ad anticoagulanti (1).

Data la rilevanza clinica della tossicita' 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 H2 - antagonisti).

Misoprostolo

L'efficacia del misoprostolo nel ridurre l'incidenza delle complicanze gravi (emorragie, perforazioni e ostruzione pilorica) della gastropatia da FANS e' stata dimostrata in uno studio (MUCOSA trial) di grandi dimensioni (8.853 pazienti) che ha documentato una riduzione del 40% di dette complieanze 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 (g ha pero' una tollerabilita' scarsa (dispepsia, dolore addominale, diarrea) e nel trial MUCOSA (2) i pazienti che sospendevano il trattamento per disturbi gastrointestinali erano piu' numerosi fra quelli trattati con misoprostolo piu' FANS (27,4%) che fra quelli trattati con FANS piu' 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 e' stato confrontato con ranitidina (7) e, nel secondo, con misoprostolo (8) in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM trials) 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 gia' presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con l'omeprazolo si e' dimostrata piu' efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive.

Detti risultati vanno pero' valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali: 1) la dimostrazione di maggiore efficacia e' basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoseopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico piu' rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non e' cioe' 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 (g/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate; infine, 3) e' mancata soprattutto una attenta

considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da H. pylori. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione puo', infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da H. pylori sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso 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 cioe' 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 H. pylori nella strategia di prevenzione del sanguinamento gastrico causato dai FANS tradizionali e dall'ASA a basso dosaggio e' dimostrato da uno studio recente che ha rilevato come nei pazienti con infezione da H. pylori e una storia di sanguinamento gastrico, l'eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori risulti equivalente all'omeprazolo nel prevenire una recidiva del sanguinamento gastrico nei pazienti che assumono ASA a basse dosi (probabilita' 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 piu' efficace della semplice eradicazione (probabilita' 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 percio' come la strategia profilattica piu' conveniente della somministrazione di un inibitore di pompa. Non e' 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 e' assai basso (una emorragia ogni 117 pazienti trattati con 50-162 mg/die di ASA per una durata media di 28 mesi) (14). Pertanto, una gastroprotezione farmacologica generalizzata non e' giustificata. I trial considerati nella metanalisi escludevano pero' i pazienti ad alto rischio emorragico. In mancanza di dati relativi a questi pazienti, se si estrapola ad essi l'aumento di emorragie o ulcere da FANS nei soggetti a rischio (4-5 volte quello di base), la gastroprotezione nei soggetti a rischio emorragico trattati "long-term" con ASA potrebbe essere giustificata specie in presenza dei fattori di rischio piu' rilevanti (emorragia pregressa e pazienti in trattamento con anticoagulanti e cortisonici). Nei pazienti con infezione da Helicobacter pylori risulta indicata l'eradicazione (13). Non e' 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 perche' in dosi standard non riducono significativamente l'incidenza delle ulcere gastriche (3), che sono le piu' 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 seguitano 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 piu' 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.

SPECIALITA' MEDICINALI

```
=====
PRINCIPIO      ESOMEPRAZOLO      A02BC05
ATTIVO
=====
```

```
=====
FARMACO        CONFEZIONE        AIC        DITTA
=====
AXAGON         14 CPR GASTRORESISTENTI  35035563   SIMESA
              DA 40 MG IN BLISTER AL/AL          S.P.A.
AXAGON         14 CPR GASTRORESISTENTI  35035157   SIMESA
              DA 20 MG IN BLISTER AL/AL          S.P.A.
ESOPRAL        14 CPR GASTRORESISTENTI  35433022   BRACCO
              IN BLISTER DA 20 MG                S.P.A.
ESOPRAL        14 CPR GASTRORESISTENTI  35433174   BRACCO
              IN BLISTER DA 40 MG                S.P.A.
LUCEN          14 CPR RIVESTITE CON     35367263   ISTITUTO
              FILM IN BLISTER DA 20 MG          FARMACOBIO-
                                      LOGICO MALE-
                                      SCI S.P.A.
LUCEN          14 CPR RIVESTITE CON     35367414   ISTITUTO
              FILM IN BLISTER DA 40 MG          FARMACOBIO-
                                      LOGICO MALE-
                                      SCI S.P.A.
NEXIUM         14 CPR RIVESTITE CON     34972265   ASTRAZENECA
              FILM IN BLISTER DA 20 MG          S.P.A.
NEXIUM         14 CPR RIVESTITE CON     34972216   ASTRAZENECA
              FILM IN BLISTER DA 40 MG          S.P.A.
-----
```

```
=====
PRINCIPIO      LANSOPRAZOLO      A02BC05
ATTIVO
=====
```

```
=====
FARMACO        CONFEZIONE        AIC        DITTA
=====
LANSOX         "15 MG COMPRESSE ORO-    28600070   TAKEDA
              DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE          ITALIA
                                      FARMACEUTICI
                                      S.P.A.
LANSOX         "30 MG CAPSULE RIGIDE"  28600017   TAKEDA
              14 CAPSULE                        ITALIA
                                      FARMACEUTICI
                                      S.P.A.
LANSOX         "30 MG COMPRESSE ORO-    28600094   TAKEDA
```

	DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE		ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LANSOX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28600029	TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A.
LIMPIDEX	"15 MG COMPRESSE ORO- DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28755078	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
LIMPIDEX	"30 MG COMPRESSE ORO- DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28755092	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
LIMPIDEX	"15 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755027	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
LIMPIDEX	"30 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE	28755015	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
ZOTON	"15 MG COMPRESSE ORO- DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28775070	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"30 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775017	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"15 MG CAPSULE" 14 CAPSULE	28775029	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"30 MG COMPRESSE ORO- DISPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28775094	WYETH LEDERLE S.P.A.

=====	=====	=====	=====
PRINCIPIO	MISOPROSTOLO*		A02BB01
ATTIVO			
=====	=====	=====	=====
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CYTOTEC	"200 MCG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	26488015	CONTINENTAL PHARMA INC
MISODEX	"200 MCG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	27307014	MONSANTO HOLDING GMBH

=====			
PRINCIPIO	OMEPRAZOLO*	A02BC01	
ATTIVO:			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ANTRA	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245114	ASTRAZENECA S.P.A.
ANTRA	"20 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245090	ASTRAZENECA S.P.A.
LOSEC	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804106	ASTRAZENECA AB
LOSEC	"10 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804082	ASTRAZENECA AB
MEPRAL	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783086	BRACCO S.P.A.
MEPRAL	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783098	BRACCO S.P.A.
OMEPRAZEN	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803080	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.
OMEPRAZEN	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803104	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.

=====			
PRINCIPIO	PANTOPRAZOLO*	A02BC02	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESI- STENTI 20 MG IN FLACONE	31834094	ABBOTT S.P.A.
FANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESI- STENTI 20 MG IN FLACONE	31835097	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PANTORC	14 CPR GASTRORESI- STENTI 20 MG FLACONE	31981119	ALTANIA PHARMA S.P.A.
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESI- STENTI 20 MG IN FLACONE	31111091	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.

PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031834029	ABBOTT S.P.A.
PANTECTA	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI IN BLISTER AL/AL DA 40 MG	031834296	ABBOTT S.P.A.
PANTOPAN	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031835022	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PANTOPAN	14 COMPRESSE DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031835287	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PANTORC	14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG BLISTER	031981044	ALTANA PHARMA S.P.A.
PANTORC	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031981311	ALTANA PHARMA S.P.A.
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI 20 MG IN BLISTER	031111026	RECORDATI S.P.A.
PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	031111293	RECORDATI S.P.A.

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	RABEPRAZOLO*	A02BC	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PARIET	1 BLISTER 14 CPR GASTRORESISTENTI 10 MG	34216022	JANSSEN CILAG S.P.A.
PARIET	1 BLISTER AL/AL 14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG	34216186	JANSSEN CILAG S.P.A.

NOTA 2

La prescrizione nelle epatopatie croniche colestatiche a carico del SSN e' limitata ai pazienti affetti da:

Acidi biliari:	- cirrosi biliare primitiva;
- chenoursodesossicolico	- colangite sclerosante primitiva;
- taurourso	- colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare;
- desossicolico	- calcolosi colesterinica.
- ursodesossicolico	

La prescrizione di acidi biliari non e' rimborsata dal SSN per il trattamento della semplice dispepsia.

Il trattamento con acidi biliari non e' rimborsato nei pazienti con epatite cronica virale ed in quelli con coliche ravvicinate o

gravi per i quali e' 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 taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche e' 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'acido ursodesossicolico e' 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 e' 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 e' 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 e' 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, funzionalita' della colecisti, ecc.); e' 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 e' necessaria la colecistectomia. Bisogna anche considerare che l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, e' 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).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	ACIDO CHENOURSODESOSSICOLICO*	A05AA49	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BILENOR	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	26567026	SCHWARZ PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	ACIDO TAUROURSODESOSSICOLICO*	A05AA	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA

TAURO	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26772020	TEOFARMA S.R.L.
TAURO	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26772032	TEOFARMA S.R.L.
TUDCABIL	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26702024	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
TUDCABIL	"250 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26702036	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          ACIDO URSODESOSSICOLICO*          A05AA02
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
ACIDO URSODE-      "450 MG COMPRESSE A                33090034     RATIOPHARM
SOSSICOLICO        RILASCIO PROLUNGATO"
                    20 COMPRESSE A RILASCIO
                    PROLUNGATO

ACIDO URSODE-      "450 MG COMPRESSE A                33512017     EG S.P.A.
SOSSICOLICO        RILASCIO PROLUNGATO"
                    20 COMPRESSE A RILASCIO
                    PROLUNGATO

ACIDO URSODE-      "450 MG COMPRESSE A                33674033     PLIVA PHARMA
SOSSICOLICO        RILASCIO PROLUNGATO"
                    20 COMPRESSE A RILASCIO
                    PROLUNGATO

ACIDO URSODE-      "450 MG COMPRESSE A                34317038     DOROM S.R.L.
SOSSICOLICO        RILASCIO PROLUNGATO"
                    20 COMPRESSE A RILASCIO
                    MODIFICATO

ACIDO URSODE-      "450 MG COMPRESSE A                33942032     TEVA PHARMA
SOSSICOLICO        RILASCIO PROLUNGATO"
                    20 COMPRESSE A RILASCIO
                    MODIFICATO

ACIDO URSODE-      "300 MG COMPRESSE"                 33094020     MERCK GENE-
SOSSICOLICO        20 COMPRESSE                       RICS ITALIA
                                                S.P.A.

ACIDO URSODE-      "300 MG CAPSULE RIGIDE"            28746016     ANGENERICO
SOSSICOLICO        20 CAPSULE                           S.P.A.

ACIDO URSODE-      "300 MG CAPSULE RIGIDE"            34317014     DOROM S.R.L.
SOSSICOLICO        20 CAPSULE

ACIDO URSODE-      "300 MG CAPSULE RIGIDE"            33942018     TEVA PHARMA
SOSSICOLICO        20 CAPSULE                           ITALIA
                                                S.R.L.

ACIDO URSODE-      "300 MG CAPSULE RIGIDE"            33674019     PLIVA PHARMA
SOSSICOLICO        20 CAPSULE                           S.P.A.

```

ACIDO URSODE- SOSSICOLICO	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	33512031	EG S.P.A.
ACIDO URSODE- SOSSICOLICO	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33094018	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
ACIDO URSODE- SOSSICOLICO	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33090010	RATIOPHARM GMBH
BILIEPAR	20 CAPSULE 150 MG	26078016	I.BIR.N- ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BILIEPAR	20 CAPSULE 300 MG	26078028	I.BIR.N- ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BILIEPAR	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO CONTROLLATO" 20 CAPSULE	26078042	I.BIR.N- ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
COLEDOS	30 CAPSULE 300 MG	24974038	PROSPA ITA- LIA S.R.L.
DESOCOL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	27556024	LAMPUGNANI FARMACEUTICI S.P.A.
DESOXIL	20 COMPRESSE 300 MG	28336028	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DESOXIL	"450 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	28336042	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DESOXIL	20 COMPRESSE 150 MG	28336016	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DEURSIL	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE RIGIDE	23605076	SANOFISYN- THELABO S.P.A.
DEURSIL	"225 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE RIGIDE	23605153	SANOFISYN- THELABO S.P.A.

A RILASCIO PROLUNGATO

DEURSIL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE RIGIDE	23605114	SANOFISYN- THELABO S.P.A.
DEURSIL	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO	23605138	SANOFISYN- THELABO S.P.A.
DISSOLURSIL	"300 MG CAPSULE" 20 CAPSULE	34219016	FARMA UNO S.R.L.
DISSOLURSIL	"450 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO	34219030	FARMA UNO S.R.L.
FRAURS	20 CAPSULE 150 MG	27567027	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
FRAURS	20 CAPSULE 300 MG	27567039	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
LENTORSIL	20 CAPSULE 450 MG	28708028	ITALFARMACO S.P.A.
LITOFF	20 COMPRESSE RILASCIO CONTROLLATO 450 MG	28404022	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
LITOFF	20 COMPRESSE 300 MG	28404010	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
LITURSOL	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	24615078	CRINOS S.P.A.
LITURSOL	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	24615080	CRINOS S.P.A.
LITURSOL	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24615092	CRINOS S.P.A.
URDES	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	26893040	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.
URDES	"450 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 20 COMPRESSE	26893053	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.
URDES	"225 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 20 COMPRESSE	26893065	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.

URDES	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	26893038	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.
URSACOL	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	23630066	ZAMBON ITA- LIA S.R.L.
URSACOL	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	23630039	ZAMBON ITA- LIA S.R.L.
URSILON	"225 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24173066	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI S.P.A.
URSILON	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24173054	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI S.P.A.
URSILON	20 CAPSULE 300 MG	24173080	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI S.P.A.
URSOBIL	"300 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	24444123	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL	20 CAPSULE 150 MG	24444034	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL	SCIROPPO FLACONE 200 ML	24444111	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL	"250 MG" SCATOLA 30 CPS GELATINA DURA 250 MG	24444109	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL	"150 MG" SCATOLA 40 CPS GELATINA DURA 150 MG	24444097	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL	20 CAPSULE 250 MG	24444059	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA- PICO S.P.A.
URSOBIL HT	"450 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 20 CAPSULE	29038027	ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERA-

			PICOS.P.A.
URSODAMOR	"150 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	26328017	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
URSODAMOR	"300" 20 COMPRESSE 300 MG	26328029	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
URSODIOL	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28366019	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
URSODIOL	"450 MG CAPSULE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	28366033	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
URSOFALK	"S.R." 20 CAPSULE 450 MG	26074043	DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFALK	20 CAPSULE 150 MG	26074029	DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFALK	20 CAPSULE 300 MG	26074031	DR. FALK PHARMA GMBH
URSOFLOR	"RETARD" 20 COMPRESSE RITARDO 420 MG	26073039	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOFLOR	20 CAPSULE 150 MG	26073015	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOFLOR	20 CAPSULE 300 MG	26073027	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
URSOLAC	"300" 20 CAPSULE 300 MG	28931018	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
URSOLAC	"RETARD" 20 CAPSULE RILASCIO CONTROLLATO 450 MG	28931032	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
URSOLISIN	20 CAPSULE 300 MG	25430101	MAGIS

			FARMACEUTICI S.P.A.
URSOLISIN	20 CAPSULE 150 MG	25430063	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 5

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

Enzimi	- insufficienza pancreatica esocrina
pancreatici:	consequente a pancreatite cronica;
- pancrelipasi	- pancreasectomia;
	- neoplasie del pancreas;
	- fibrosi cistica.

La prescrizione di enzimi pancreatici non e' 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 malattie del pancreas con maldigestione e malassorbimento di grassi e proteine.

L'acidita' 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.

La posologia e' regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantita' delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.

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

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	PANCRELIPASI*		A09AA02
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CREON	"150 MG CAPSULE RIGIDE A MODIFICATO" 100 CAPSULE	29018064	SOLVAY PHAR- MACEUTICALS GMBH
PANCREX MICRO- GRANULI GASTRO- RESISTENTI" 100 CAPSULE	"CAPSULE RIGIDE CONTENENTI	21232071	MIPHARM S.P.A.

NOTA 8

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

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

La prescrizione di levocarnitina non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La carnitina e' un costituente essenziale dell'organismo e svolge un ruolo di rilievo nel metabolismo energetico a livello mitocondriale: il SSN garantisce pertanto la gratuita dell'erogazione per coloro che hanno carenza primaria di carnitina, evidenziata mediante dosaggio della carnitina nel plasma o in biopsie muscolari. I valori normali di carnitina nel plasma sono di circa 25 µmol/L nell'infanzia e di 54 µmol/L nell'eta' adulta (1): nella pratica clinica viene posta diagnosi di carenza primaria per livelli ematici inferiori a 2 µmol/L o per concentrazioni tissutali minori del 10-20% rispetto ai valori normali (2,3).

Una carenza secondaria puo' verificarsi durante trattamento dialitico. Sono state pubblicate 3 ricerche (4-6) (anche se condotte su un numero limitato di pazienti), in cui e' stata dimostrata la possibilita' 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 puo' 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.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	LEVOCARNITINA*	A16AA01	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CARNITENE	"2 G/10 ML SOLUZIONE ORALE" 10 CONTENITORI MONODOSE	18610079	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.
MIOTONAL	"2 G SOLUZIONE ORALE" 10 CONTENITORI MONODOSE DA 10 ML	26322040	FARMACEUTICI CABER S.P.A.

NOTA 9

La prescrizione a carico del SSN e' 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;
- Antiaggreganti:
- ticlopidina
- in alternativa all'ASA, in pazienti che non possano assumere ASA per pregresse manifestazioni di ipersensibilita', 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 e' quella con ASA a basse dosi.

Motivazioni e criteri applicativi

E' stato dimostrato che l'associazione tra ticlopidina e ASA e' piu' efficace della sola aspirina o della terapia anticoagulante orale nel prevenire la ristenoasi delle angioplastiche coronariche a cui e' 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 e' decisamente a favore dell'ASA, e' preferibile prescrivere l'ASA a basse dosi a tutti i pazienti per i quali e' 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 di), la combinazione di aspirina (325 mg al di) piu' ticlopidina (500 mg al di per un mese), e di aspirina (325 mg al di) piu' 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 piu' efficace inibizione dell'attivazione piastrinica rispetto alla piu' breve durata di trattamento (10). Una grave leucopenia, spesso reversibile all'interruzione del trattamento, e' la complicanza principale (circa dell'1% dei pazienti) del trattamento con ticlopidina (11). Si puo' 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.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	TICLOPIDINA*	B01AC05	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ANAGREGAL	"250 MG COMPRESSE RIVESTITA" 30 COMPRESSE	24834018	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ANTIGREG	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	25220029	VECCHI & C. PIAM S.A.P.A.
APLAKET	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	25177027	ROTTAPHARM S.R.L.
CLOX	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29213016	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
FLUILAST	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	29407018	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
FLUPID	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	34601017	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
FLUXIDIN	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35123013	EPIFARMA S.R.L.
KLODIN	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	25602018	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO S.R.L.
OPTERON	30 COMPRESSE RIVESTITE 250 MG	25585011	GIENNE PHAR- MA S.P.A.
TICLODONE	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	24716021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.

TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	33088016	RATIOPHARM GMBH
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28965010	ANGENERICO S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33805019	HEXAL S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33208012	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34110015	DOC GENERICI S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE RIVESTITE	33146010	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35089010	PLIVA PHARMA S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35057013	UNION HEALTH S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	33295015	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	29296011	DOROM S.R.L.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35095013	BENEDETTI S.P.A.
TICLOPIDINA	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	35098019	EG S.P.A.
TICLOPIDINA	30 COMPRESSE 250 MG	25791031	SANWIN S.R.L.
TIKLID	"250 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	24453021	SANOFI- SYNTHELABO S.P.A.

NOTA 9 BIS

La prescrizione a carico del SSN in 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 e' limitato ai pazienti con:

Antiaggreganti:

- clopidogrel

- sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio sen-

za onda (Q) in associazione con ASA
a basse dosi.

La prescrizione di clopidogrel non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi.

Clopidogrel e' un antiaggregante plastrinico della classe delle tienopiridine (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⁺⁺, 5HT e nuovo ADP) e di quelli contenuti nei granuli (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 mantenimento di 75 mg/die (1, 2). Dosi piu' elevate non determinano maggiore attivita'.

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 vascolari 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 primaria (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus) e' stato raggiunto nel 9,3% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nell'11,4% nel gruppo placebo. L'end-point secondario (ischemia refrattaria) si e' 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 e' risultata piu' bassa nel gruppo clopidogrel. Nel gruppo trattato con clopidogrel l'incidenza di sanguinamenti maggiori e' stata del 3,7% contro il 2,7% del gruppo placebo. Il sanguinamento grave, con pericolo per la vita, si e' avuto nel 2,2% versus 1,8%, l'ictus emorragico nello 0,1%, versus 0,1%, rispettivamente. L'antiaggregante piastrinico clopidogrel si e' mostrato efficace nei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento 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 mortalita' 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 eta', qualunque sia la terapia che stanno seguendo in quel momento (4, 5).

Il farmaco puo' indurre rari casi di trombocitopenia (0,2%) e/o leucopenia (0,1%), talora grave (0,04%), ma l'effetto collaterale piu' temibile e' 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).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	CLOPIDOGREL	B01AC04	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ISCOVER	"75" 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE 75 MG IN BLISTER	34116018	BRISTOL- MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
PLAVIX	"75" 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE 75 MG IN BLISTER	34128013	SANOFI PHAR- MA BRISTOL- MYERS SQUIBB SNC

NOTA 10

La prescrizione a carico del SSN e' limitata ai pazienti con:

- acido folico
- cianocobalamina
- idrossicobalamina
- anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12 e/o di folati.

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

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	ACIDO FOLICO	B03BB01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FOLINA	"15 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO I.M." 5 FIALE DA 2 ML	2309033	SCEWARZ PHARMA S.P.A.
FOLINA	"5 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	2309045	SCEWARZ PHARMA S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	CIANOCOBALAMINA*	B03BA01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DOBETIN	"1000" 5 FIALE 1000 MCG 1 ML	3785033	AZ CHIM. RIUN. ANGELINI

			FRANCESCO ACRAF S.P.A.
DOBETIN	GOCCE ORALI 15 ML 20 MCG/ML	3785058	AZ. CHIM. RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF S.P.A.
ERITROVIT B12	IM 5 FIALE 1000 MCG	9417027	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          IDROXOCOBALAMINA          B03BA03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                  AIC            DITTA
=====
NEO CYTAMEN        "1000" IM IV OS 6 FIALE    19969029      TEOFARMA
                   2,5 ML 1000 MCG          S.R.L.
=====

```

NOTA 11

La prescrizione a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni:

- acido folinico e suoi analoghi
- 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 e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

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

- a) nelle forme orali ed in quelle iniettabili per uso ospedaliero per contrastare la tossicita' a livello del midollo emopoietico della mucosa gastrointestinale e della cute dopo somministrazione a scopo antitumorale del metotrexato, antagonista della diidrofolato reductasi;
- 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 rimborsabilita'.

SPECIALITA' MEDICINALI

```

=====
PRINCIPIO          CALCIO FOLINATO          V03AF03
=====

```

ATTIVO

```
=====
FARMACO          CONFEZIONE          AIC          DITTA
SANIFOLIN        1 FLAC. 50 MG IM IV    27683046     FAR.G.IM.
                                     S.R.L.
-----
```

NOTA 12

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, e' 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;
- Eritropoietina e nuove preparazioni:
 - darbepoetina (
 - epoetina (
 - epoetina (
- 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 e' indicata l'emotrasfusione.
- trattamento dell'anemia (Hb <10 g/dL o riduzione dell'emoglobina (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 e' l'unica alternativa terapeutica.

La prescrizione di epoetina (e (e darbepoetina (non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

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

La ribavirina, impiegata nel trattamento dell'epatite cronica da HCV induce universalmente anemia emolitica seppure con gravita' 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 e' risultata negli stessi studi correlata ad una marcata diminuzione delle probabilita' di risposta sostenuta (1,

2). Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di eritropoietina e' in grado di mantenere 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 e' 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 e' 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 andra' 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 antiretrovirali puo' limitarne l'impiego laddove le opzioni terapeutiche siano gia' ridotte. In tale contesto e' stata ampiamente dimostrata l'utilita' dell'eritropoietina in termini di miglioramento della qualita' di vita e dell'anemia. La posologia e la frequenza della somministrazione andra' adattata sulla risposta del singolo paziente in maniera tale da mantenere livelli di emoglobina stabili (> 8,5 g/dL) durante il trattamento (6, 7).

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	DARBEPOETINA ALFA	B03XA02	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ARANESP	40 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691094	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	80 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691157	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	50 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691118	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	30 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691070	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	20 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691056	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	150 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA	35691195	AMGEN EUROPE B.V.

	PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO		
ARANESP	15 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,375 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691031	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	100 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691171	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	10 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691017	AMGEN EUROPE B.V.
ARANESP	60 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35691132	AMGEN EUROPE B.V.
NESPO	20 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216050	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	30 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216074	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	80 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216151	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	60 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216136	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	50 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216112	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	10 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,4 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216011	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	150 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,3 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216199	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	15 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,375 ML USO SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO	35216035	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NESPO	100 MCG SOLUZIONE	35216175	DOMPE' BIO-

INIETTABILE 1 SIRINGA
 PRERIEMPITA 0,5 ML USO
 SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO

TEC S.P.A.

NESPO 40 MCG SOLUZIONE 35216098 DOMPE' BIO-
 INIETTABILE 1 SIRINGA
 PRERIEMPITA 0,4 ML USO
 SOTTOCUTANEO E ENDOVENOSO

=====

PRINCIPIO ATTIVO	EPOETINA ALFA*	B03XA01
---------------------	----------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 5000 UI/0,5 ML	27015231	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 4000UI/ 0,4 ML	27015179	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 2000UI/ 0,5 ML	27015155	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 1000UI/ 0,5 ML	27015142	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA TAMP FOSF 1000UI/ 1 ML	27015181	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 6000 UI/0,6 ML	27015243	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIR TAMP FOSF 3000UI/0,3 ML	27015167	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 FLAC 1 ML 4000 U/ML	27015041	JANSSEN CILAG S.P.A.
EPREX	1 SIRINGA PRERIEMPITA AD 8000 UI/0,8 ML	27015268	JANSSEN CILAG S.P.A.
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 0,4 ML 4000UI	27296173	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 1 ML 10000UI	27296185	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 0,5 ML 1000UI	27296146	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 8000UI/0,8 ML	27296262	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 6000UI/0,6 ML	27296247	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 5000UI/0,5 ML	27296235	JANSSEN CILAG GMBH
GLOBUREN	1 SIR PR TAMP FOSF 0,3 ML 3000UI	27296161	JANSSEN CILAG GMBH

GLOBUREN 1 SIRINGA PRONTA TAMP FOSF 27296159 JANSSEN
 0,5 ML 2000UI CILAG GMBH

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	EPOETINA BETA	B03XA01	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
NEORECORMON	4000 UI SOLUZIONE PER INIEZIONE 1 SIRINGA PRERIEMPITA DI VETRO USO EV/SC	34430417	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	5000IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430330	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	3000IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430316	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	2000IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430292	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	1000IU/0,6 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430355	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	1000IU/0,3 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA SC-IV	34430278	ROCHE REGISTRATION LIMITED
NEORECORMON	6000UI SOLUZIONE PER INIEZIONE SIRINGA PRERIEMPITA DI VETRO USO EV/SC	34430431	ROCHE REGISTRATION LIMITED

NOTA 13

La prescrizione a carico del SSN e' limitata ai pazienti affetti da:

- dislipidemie familiari:
bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato; atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; omega-3-tricliceridi
 - ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:
- Ipolipemizzanti:
- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni μ 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sa-
- Fibrati:
- bezafibrato
 - fenofibrato

- gemfibrozil
 - Statine:
 - atorvastatina
 - fluvastatina
 - pravastatina
 - rosuvastatina
 - simvastatina
 - Altri ipolipemizzanti ed ipotriglice ridemizzanti:
 - omega-3-omega-3-tricliceridi
- nita'] (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;
 - ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta e da altre misure non farmacologiche
 - in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria);

Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg), la prescrizione e la rimborsabilita' sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una piu' adeguata valutazione della tollerabilita' 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 piu' generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attivita' fisica, etc.).

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 Sanita' all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it).

Motivazioni e criteri applicativi

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronaria. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Piu' recentemente e' stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarita' di alcune di queste forme, la complessita' 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 di infarto a 10 anni μ 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanita]

Nelle malattie cardiovascolari non e' 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 piu' importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, ipertensione arteriosa, eta' e sesso e, inoltre, la scarsa attivita' fisica, l'obesita' e la familiarita' alla malattia.

L'entita' 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 (eta', sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio puo' essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanita' (Progetto Cuore, www.cuore.iss.it). Stara' al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali e' gia' in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesita', ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potra' 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) e' stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia e' associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Per le restanti molecole si dispone solo dell'end-point surrogato della riduzione del colesterolo.

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	ATORVASTATINA	C10AA05	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
LIPITOR	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33008018	WARNER LAMBERT CONSUMER HEALTHCARE S.COM.P.A.
LIPITOR	"20" 10 COMPRESSE 20 MG	33008032	WARNER LAMBERT CONSUMER HEALTHCARE S.COM.P.A.
TORVAST	"40" 30 COMPRESSE 40 MG	33007067	PFIZER ITA- LIA S.R.L.
TORVAST	"10" 10 COMPRESSE 10 MG	33007016	PFIZER ITA- LIA S.R.L.
TORVAST	"10" 30 COMPRESSE 10 MG	33007028	PFIZER ITA- LIA S.R.L.

LIPOFENE	50 CAPSULE 100 MG	24157036	TEOFARMA S.R.L.
LIPSIN	"200 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	29257019	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NOLIPAX	50 CAPSULE 100 MG	24948010	SALUS RESEARCHES S.P.A.
TILENE	30 CAPSULE 100 MG	25572013	FRANCIA FARMACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.

```
=====
PRINCIPIO          FLUVASTATINA*                C10AA04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
LESCOL             "40 MG CAPSULE RIGIDE"      29163021      NOVARTIS
                  14 CAPSULE                   FARMA S.P.A.
LESCOL             "80 MG COMPRESSE RILASCIO   29163033      NOVARTIS
                  PROLUNGATO" 28 COMPRESSE    FARMA S.P.A.
LIPAXAN            "80 MG COMPRESSE RILASCIO   29199041      ITALFARMACO
                  PROLUNGATO" 28 COMPRESSE    FARMA S.P.A.
LIPAXAN            "40 MG CAPSULE RIGIDE"      29199027      ITALFARMACO
                  14 CAPSULE                   S.P.A.
PRIMESIN           "80 MG COMPRESSE           29416068      SCHWARZ
                  A RILASCIO PROLUNGATO"     PHARMA
                  28 COMPRESSE                S.P.A.
PRIMESIN           "40 MG CAPSULE RIGIDE"      29416043      SCHWARZ
                  14 CAPSULE                   PHARMA
                                      S.P.A.
=====
```

```
=====
PRINCIPIO          GEMFIBROZIL*                C10AB04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
FIBROCIT           "TC" 20 COMPRESSE 900 MG    26903029      LABORATORIO
                                      FARMACEUTICO
                                      C.T. S.R.L.
FIBROCIT           30 COMPRESSE 600 MG         26903017      LABORATORIO
                                      FARMACEUTICO
                                      C.T. S.R.L.
GEMFIBROZIL        "900 MG COMPRESSE          33997026      TEVA PHARMA
                  RIVESTITE" 20 COMPRESSE    ITALIA
```

			S.R.L.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	34080022	DOC GENERICI S.R.L.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	34786029	GNR S.P.A.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	29512011	EG S.P.A.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	33282029	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
GEMFIBROZIL	"600 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34080010	DOC GENERICI S.R.L.
GEMFIBROZIL	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	33282017	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
GEMFIBROZIL	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	32098016	RATIOPHARM GMBH
GEMLIPIID	"TC" 20 COMPRESSE 900 MG	26334033	F.I.R.M.A. S.P.A.
GEMLIPIID	30 COMPRESSE 600 MG	26334019	F.I.R.M.A. S.P.A.
GENLIP	"TC" 20 COMPRESSE 900 MG	26737039	TEOFARMA S.R.L.
GENLIP	30 COMPRESSE 600 MG	26737015	TEOFARMA S.R.L.
GENOZIL	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	31247012	PULITZER ITALIANA S.R.L.
GENOZIL	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	31247024	PULITZER ITALIANA S.R.L.
LIPOGEN	"900 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE	33397023	BIORES ITALIA
LIPOZID	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE	25443060	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
LIPOZID	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25443096	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
LOPID	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	25445026	PFIZER ITALIA S.R.L.
LOPID	"900 MG COMPRESSE RIVESTITE" 20 COMPRESSE	25445053	PFIZER ITALIA

S.R.L.

GEMFIBROZIL "600 MG COMPRESSE" 029512023 EG S.P.A.
30 COMPRESSE

=====

PRINCIPIO	OMEGA 3 TRIGLICERIDI*	C10AX06	
ATTIVO			

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ESAPENT	"1G CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE	27617024	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
ESKIM	1000 MG CAPSULE MOLLI, 20 CAPSULE	27618040	SIGMATAU S.P.A.
SEACOR	1000 MG CAPSULE MOLLI, 20 CAPSULE	27616022	S.P.A. (SOC. PRO ANTIBIO- TICI) S.P.A.

=====

PRINCIPIO	PRAVASTATINA	C10AA03	
ATTIVO			

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
APLACTIN	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27785021	UPSA S.R.L.
APLACTIN	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27785033	UPSA S.R.L.
PRASTEROL	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27776018	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.
PRASTEROL	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27776032	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.
PRAVASELECT	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27309032	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
PRAVASELECT	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27309018	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
SANAPRAV	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	29371022	SANKYO PHAR- MA ITALIA S.P.A.

SANAPRAV	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29371034	SANKYO PHAR- MA ITALIA S.P.A.
SELECTIN	"20 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE	27297011	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
SELECTIN	"40 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	27297035	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.

```

=====
PRINCIPIO          ROSUVASTATINA                      C10AA
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
CRESTOR            28 COMPRESSE RIVESTITE              35885209     ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 20 MG
CRESTOR            28 COMPRESSE RIVESTITE              35885351     ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 40 MG
CRESTOR            28 COMPRESSE RIVESTITE              35885058     ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 10 MG
SIMESTAT           28 COMPRESSE RIVESTITE              35884055     SIMESA
                   CON FILM DA BLISTER                 S.P.A.
                   DA 10 MG
SIMESTAT           28 COMPRESSE RIVESTITE              35884206     SIMESA
                   CON FILM DA BLISTER                 S.P.A.
                   DA 20 MG
SIMESTAT           28 COMPRESSE RIVESTITE              35884358     SIMESA
                   CON FILM DA BLISTER                 S.P.A.
                   DA 40 MG
PROVISACOR         28 COMPRESSE RIVESTITE              035883053    ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 10 MG
PROVISACOR         28 COMPRESSE RIVESTITE              035883180    ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 20 MG
PROVISACOR         28 COMPRESSE RIVESTITE              035883356    ASTRAZENECA
                   CON FILM IN BLISTER                 S.P.A.
                   DA 40 MG
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          SIMVASTATINA                      C10AA01
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====

```

LIPONORM	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27228028	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
LIPONORM	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27228030	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MEDIPO	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	28370029	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
MEDIPO	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	28370043	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
SINVACOR	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27209028	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SINVACOR	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27209042	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
SIVASTIN	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27208040	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
SIVASTIN	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27208026	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
ZOCOR	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27216023	NEOPHARMED S.P.A.
ZOCOR	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	27216035	NEOPHARMED S.P.A.
LIPONORM	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	027228079	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
LIPONORM	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	027228081	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
SIVASTIN	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	027208103	SIGMA-TAU S.P.A.
SIVASTIN	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	027208115	SIGMA-TAU S.P.A.
ZOCOR	"20 MG COMPRESSE	027216098	NEOPHARMED

	RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE		S.P.A.
ZOCOR	"40 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE	027216100	NEOPHARMED S.P.A.

NOTA 15

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

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

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

Motivazioni e criteri applicativi

Il trattamento con albumina ha indicazioni non frequenti ed e' 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 puo' trovare indicazione in pazienti in condizioni critiche con ipovolemia, ustioni estese o ipoalbuminemia. Piu' 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 e' 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 meta-analisi mostrano una mortalita' piu' alta nei pazienti trattati con albumina che in quelli trattati con soluzioni di cristalloidi sia nei pazienti con ipovolemia, che in quelli con ustioni o con ipoalbuminemia. I risultati della prima di queste due meta-analisi furono esaminati da un gruppo di esperti, riunito dal Committee on Safety of Medicines inglese, il quale concluse che "non c'e' 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 meta-analisi (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 mortalita' 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 colloidali (6,7).

Di maggior interesse per la pratica extraospedaliera e' l'eventuale impiego di albumina nella cirrosi e nelle sindromi nefrosiche. Nella cirrosi e' generalmente ammesso, con qualche riserva, un effetto favorevole dell'albumina dopo paracentesi evacuativa (8, 9); piu' recentemente e' stato riportato un effetto favorevole significativo di quantita' molto alte di albumina sulla mortalita' della peritonite batterica spontanea (SBP, dall'inglese Spontaneous Bacterial Peritonitis) (10). In entrambi i casi l'effetto sembra mediato attraverso la protezione dalla 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, pero', trattamenti prolungati non miglioravano la sopravvivenza ne' riducevano significativamente le complicanze. Nella meta-analisi 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 puo' apparire logico nella sindrome nefrosica o nelle condizioni di malassorbimento o proteino-dispersione intestinale, in cui l'edema massivo e' associato a ipovolemia clinicamente manifesta (ipotensione, tachicardia, oliguria).

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	ALBUMINA UMANA SOLUZIONE*	B05AA01	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALBITAL	"200 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML + SET PER INFUSIONE	22515163	HARDIS S.P.A.
ALBITAL	"25%" 1 FLAC. SOLUZIONE 50 ML + SET	22515136	HARDIS S.P.A.
ALBUMAN BERNA	"25%" 1 FLAC 50 ML	23948033	ISTITUTO SIEROTERAPI- CO BERNA S.R.L.
ALBUMAN BERNA	"20%" 1 FLAC 50 ML	23948072	ISTITUTO

			SIEROTERAPI- CO BERNA S.R.L.
ALBUMINA GRIFOLS	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE 100 ML	34611020	ISTITUTO GRIFOLS S.A.
ALBUMINA GRIFOLS	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE 50 ML	34611018	ISTITUTO GRIFOLS S.A.
ALBUMINA UMANA BEHRING	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML	11544020	AVENTIS BEHRING S.P.A.
ALBUMINA UMANA IMMUNO	"10 G/50 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML + SET INFUSIONALE	10317028	BAXTER AG
ALBUMINA UMANA IMMUNO	"12,5 G/50 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML	10317042	BAXTER AG
ALBUMINA UMANA KABI	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE DA 50 ML	22202055	OCTAPHARMA AB
ALBUMINA UMANA KEDRION	"25 G/100 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE DA 50 ML SET	6557021	KEDRION S.P.A.
ALBUTEIN	"25% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML	29251042	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA S.P.A.
ALBUTEIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONE 50 ML	29251030	ALPHA THERAPEUTIC ITALIA S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"25% SOLUZIONE PER INFUSIONE"FLACONE 50 ML	21111087	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE" FLACONE 50 ML	21111024	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE" FLACONE 100 ML	21111101	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE" FLACONE 10 ML	21111012	KEDRION S.P.A.
UMAN ALBUMIN	"20% SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" FLACONE DA 100 ML + SET INFUSIONALE	021111099	KEDRION S.P.A.

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

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

Motivazioni e criteri applicativi

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

Megestrolo acetato e medrossiprogesterone acetato per via orale trovano anche impiego, supportato in letteratura (1-5), nella cosiddetta sindrome anoressia/cachessia. Questa e' 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 acetato e medrossiprogesterone acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata (1-3).

Vi e' anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo e' 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).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO	MEDROSSIPROGESTERONE	L02AB02	
ATTIVO			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA

DEPOPROVERA	IM SOSP. 1 FLAC 1 ML 150 MG	20329064	PHARMACIA N.V./S.A.
DEPOPROVERA	IM SOSP. 1 FLAC 3,4 ML 500 MG	20329076	PHARMACIA N.V./S.A.
DEPOPROVERA	IM SOSP. 1 FLAC 6,7 ML 150 MG	20329088	PHARMACIA N.V./S.A.
FARLUTAL	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	15148125	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
FARLUTAL	"1 G/10 ML SOSPENSIONE ORALE" 15 FLACONCINI 10 ML	15148149	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
FARLUTAL	"1 G/10 ML SOSPENSIONE INETTABILE PER USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE	15148149	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
FARLUTAL	30 FLACONI SOSPENSIONE OS 500 MG	15148137	CARLO ERBA O.T.C. S.P.A.
PROVERA	10 BUSTINE GRANULARI 500 MG	20328175	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PROVERA	10 BUSTINE GRANULARI OS 1000 MG	20328187	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
PROVERA	30 COMPRESSE 250 MG	20328151	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          MEGESTROLO*                      L02AB01
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
MEGACE              "160 MG COMPRESSE" 30              27597020     ERISTOL
                   COMPRESSE                          MYERS SQUIBB
                   S.R.L.
MEGESTIL           "160 MG COMPRESSE" 30              27574019     CRINOS
                   COMPRESSE                          S.P.A.
MEGESTROLO         "160 MG COMPRESSE" 30              034104012    PH&T SpA
PH&T               COMPRESSE
=====

```

NOTA 30

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 e' limitata alle seguenti condizioni:

- | | |
|------------------------------------|--|
| Fattori di crescita dei leucociti: | - neutropenia congenita o da chemioterapia; |
| - filgrastim | - trapianto di midollo osseo; |
| - lenograstim | - mobilizzazione di cellule staminali periferiche; |
| - molgramostint | - neutropenia (neutrofili < 750/ μ 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 e' 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 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 puo' essere considerata un'opzione solo nei pazienti con rischio di neutropenia febbrile (40%). Tuttavia, anche in questo sottogruppo di pazienti i dati disponibili dimostrano 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'intensita' di dose. I trattamenti con finalita' 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 e' evidenza da studi randomizzati che vi sia un miglioramento significativo della gravita' delle infezioni o della sopravvivenza.
- Neutropenia febbrile: vi e' indicazione in associazione alla terapia antibiotica. I CSF possono determinare una riduzione dell'ospedalizzazione, una migliore risposta alla terapia

antibiotica, un miglioramento della qualita' 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 e' piu' 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 possibilita' di mobilizzare le cellule progenitrici dal sangue periferico di donatori sani (6).

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

Nel trattamento delle epatiti virali croniche con interferone, la neutropenia e' la piu' frequente causa di sospensione della terapia o di riduzione dei dosaggi di interferone (8, 9). E' 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 e' 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 a trattamento e' 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 consentire 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/(L durante il trattamento).

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

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	FILGRASTIM	L03AA02	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
GRANULOKINE	1 SIRINGA PRERIEPITA DA 0,5 ML 30 MU	27772096	AMGEN EUROPE B.V.
GRANULOKINE	"30" 1 FLACONE INITTABILE 1 ML	27772033	AMGEN EUROPE B.V.
GRANULOKINE	"30" 1 SIRINGA PRERIEPITA	27772072	AMGEN EUROPE

	1 ML 30 MU		B.V
NEUPOGEN	1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 0,5 ML 30 MU	28216075	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NEUPOGEN	"30" 1 FLAC. 1 ML 300 MCG	28216036	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.
NEUPOGEN	"30" 1 SIRINGA PRERIEM. 30 MU/1 ML	28216051	DOMPE' BIO- TEC S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          LENOGRASTIM*                      L03AA10
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
GRANOCYTE          "34" 1 FLAC.NO 33,6 MIU             28686044     AVENTIS
                   + 1 SIR SOLV                        PHARMA
                                           S.P.A
MYELOSTIM          "34" 1 FLACONCINO LIOFI-           29059096     CHUGAI
                   LIZZATO 33,6 MIU + SIRINGA          AVENTIS
                   PRERIEMPITA SOLVENTE 1 ML
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          MOLGRAMOSTIM*                      L03AA03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
LEUCOMAX           1 FLAC 150 MCG + 1 FIALA           27961022     NOVARTIS
                   1 ML                                FARMA S.P.A.
LEUCOMAX           1 FLAC 300 MCG + 1 FIALA           27961046     NOVARTIS
                   1 ML                                FARMA S.P.A.
MIELOGEN           1 FLACONCINO 150 MCG + 1           27960020     SCHERING
                   FIALA 1 ML                          PLOUGH SPA
MIELOGEN           1 FLACONCINO 300 MCG + 1           27960044     SCHERING
                   FIALA 1 ML                          PLOUGH SPA
=====

```

NOTA 31

La prescrizione a carico del SSN e' limitata alla seguente condizione:

Sedativi della tosse:

- | | |
|--------------------|--|
| - diidrocodeina | - tosse persistente non produttiva nelle |
| - diidrocodeina | gravi pneumopatie croniche e nelle neo- |
| - acido benzoico | aplasie polmonari primitive o seconda- |
| - levodropropizina | rie. |

La prescrizione dei sedativi della tosse non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

SPECIALITA' MEDICINALI

```

=====
PRINCIPIO          DIIDROCODEINA                      R05DA49
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
PARACODINA        GOCCE ORALI 15 G                    15960014    ABBOTT
                                                S.P.A.
-----

```

```

=====
PRINCIPIO          LEVODROPROPIZINA                      R05DB19
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
DANKA              "0,6% SCIROPP" FLACONE              26773010    AZ CHIM.
                  200 ML                               RIUN. ANGE-
                                                LINI FRAN-
                                                CESCO ACRAF
                                                SPA
DANKA              "6% GOCCE, SOLUZIONE"              26773022    AZ CHIM.
                  FLACONE 30 ML                       RIUN. ANGE-
                                                LINI FRAN-
                                                CESCO ACRAF
                                                SPA
LEVOTUSS          "30 MG/5 ML SCIROPP" 1              26752016    DOMPE'
                  FLACONE 200 ML                       FARMACEUTICI
                                                SPA
LEVOTUSS          "60 MG/ML GOCCE ORALE              26752028    DOMPE'
                  SOLUZIONE" FLACONE 30 ML            FARMACEUTICI
                                                SPA
SALVITUSS         "0,6% GOCCE" FLACONE 30 ML         27661026    F.I.R.M.A.
                                                SPA
SALVITUSS         "0,6% SCIROPP" 1 FLACONE           27661014    F.I.R.M.A.
                  200 ML                               SPA
TAU-TUX           "0,6% SCIROPP" FLACONE             26973014    SIGMA-TAU
                  200 ML                               INDUSTRIE
                                                FARMACEUTI-
                                                CHE RIUNITE
                                                SPA
TAU-TUX           "6% GOCCE ORALI SOLUZIONE"         26973026    SIGMA-TAU
                  FLACONE 30 ML                       INDUSTRIE
                                                FARMACEUTI-
                                                CHE RIUNITE
                                                SPA
-----

```

```

=====
PRINCIPIO          DIIDROCODEINA-ACIDO BENZOICO          R05DA20
ATTIVO
=====

```

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PARACODINA SCIROPPO	FLACONE SCIROPPO 100 G	8096024	ABBOTT S.P.A.

NOTA 32

Interferoni La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitario delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, e' limitata alle seguenti condizioni:

Interferone alfa 2a ricombinante

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia);
- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva;
- in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV;
- leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno;
- carcinoma renale avanzato, linfoma cutaneo a cellule T;

Interferone alfa 2b ricombinante

- epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia; epatite cronica B-Delta (monoterapia);
- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva;
- in monoterapia nel trattamento dell'epatite acuta da HCV;
- leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide cronica, sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione, linfoma non-Hodgkin follicolare, melanoma maligno;
- mieloma multiplo, tumore carcinoide;

Interferoni alfa-2a e alfa-2b peghilati

- 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 n-1
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/mm³ e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm³ 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 meta' dell'impiego di interferoni (IFN) e' finalizzata al trattamento delle epatiti croniche virali. In queste indicazioni, l'uso degli IFN e' 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 e' di 16-24 settimane. La durata del trattamento nell'epatite cronica HBeAg negativa puo' 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); piu' tardivamente si verifica in molti di essi la negativizzazione di HBSAg; la risposta virologica e' in genere duratura, ed e' seguita nel tempo da attenuazione fino alla scomparsa dei reperti istologici di epatite cronica; piu' 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 e' stato dimostrato che un trattamento prolungato per 12 - 24 mesi con dosi standard di interferone (3-6 MU tre volte, la settimana) puo' 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 interferoni all'epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg-negativa come del resto indicato nelle piu' recenti linee guida internazionali (7, 8). L'uso dell'IFN non ha indicazione e puo' 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 e' 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 qualita' di vita.

- Epatite cronica C

La durata del trattamento con interferoni peghilati in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV in soggetti mai trattati in precedenza con interferone e' di 24 settimane da protrarre a 48 settimane nei pazienti con infezione da genotipo 1 o 4 che presentino negativita' della ricerca di HCVRNA alla 24 settimana e che abbiano presentato un decremento di almeno 2 logaritmi dei livelli di HCVRNA rispetto a quelli pre terapia e/o negativita' della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata della terapia nei pazienti precedentemente trattati con interferone e' 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 c/o negativita' della ricerca di HCVRNA dopo 12 settimane di terapia. La durata del trattamento degli interferoni standard in combinazione con ribavirina nell'epatite cronica da HCV e' 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 negativita' della ricerca di HCVRNA alla 24^a settimana.

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

Il ritrattamento con interferone standard e ribavirina dei pazienti senza risposta a monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta sostenuta del 12-15% (13). Il ritrattamento con interferoni-peghilati e' risultato piu' efficace inducendo risposte sostenute pari al 34-40% (13). Il ritrattamento dei pazienti che hanno recidivato dopo monoterapia con interferone ha ottenuto percentuali di risposta del 47% nei pazienti trattati con interferone standard e ribavirina e del 60% in quelli trattati con interferoni peghilati e ribavirina (13). I piu' importanti fattori predittivi di risposta al ritrattamento con interferone 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 gravita' 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 piu' elevate di interferone standard e/o con IFN-Peg in combinazione con ribavirina di pazienti senza risposta a terapia con interferone 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'utilita' 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 l'epatocarcinoma (15); anche da questi studi si attendono evidenze conclusive.

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

Nell'epatite cronica C, e' 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 trials con altri interferoni (16). Si ricorda che non puo' essere considerato fenomeno di intolleranza la reazione febbrile simil-influenzale che segue la somministrazione delle prime dosi di interferone, che e' facilmente dominata dal paracetamolo e che non si ripete con il prosieguo del trattamento oltre i primi tre mesi. Si segnala, infine, che l'interferone alfa naturale leucocitario n3 ha

un costo piu' elevato degli altri interferoni standard, in assenza di chiare evidenze di un vantaggio terapeutico.

L'interferone alfacon-1 (Consensus Interferon) e' un interferone sintetico, ricombinante, costruito con sequenze di aminoacidi della famiglia degli alfa interferoni. Ha un profilo di efficacia e di effetti avversi non differente da quello di altri interferoni, ben documentato da trials randomizzati (17). Sono in corso studi controllati volti a valutare efficacia e tollerabilita' dell'interferone alfacon-1 in combinazione con ribavirina nella terapia dell'epatite cronica da HCV. Uno studio pilota pubblicato recentemente indica che tale combinazione e' 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'interferone beta nelle epatiti virali croniche. Sono in corso altre sperimentazioni con dosaggi e

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; 123:24 1-9.
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 either Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
9. Jia-Qing, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359:14-22.
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: 169-175.
12. Graham DY. NSAID(base S), *Helicobacter pylori* and Pandora Box. *N Engl. J. Med.* 2002; 347: 2162-2164.
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;344:967-973.
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; 347:2104-2110.

Bibliografia

1. Goulis J, et al. Randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354:1053-60

2. Poupon R, et al. Combined analysis of randomized controlled trial of Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113 :884-90

3. Combes B, et al. the effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:602-5.

4. 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.

5. Beuers U, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998;28:1449-53.

6. Lindor KD, et al. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691-5.

7. Colombo C, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind, multicenter trial. *Hepatology* 1996;23:1484-90.

8. 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.

9. Angeheo 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.

10. Bellentani S, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993;19:459-64.

11. Strasberg SM, et al. Cholecystolithiasis: lithotherapy for the 90s. *Hepatology* 1992;16:820-39.

12. 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.

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. 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

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, Marco J, Fajadet J, 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, Easton, J, Adams, H, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspim Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507
 11. Page, Y, Tardy, B, Zeni, F, et al. (1991) Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991;337:774-776

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, Flather M, Pogue J, 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;352:507-514.
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

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. Peg 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 Sep;96(9):2802-4.
4. Dieterich DT. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002 May

15;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. Volberdnig 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.

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; 11-50.

3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, 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-convertingenzyme 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, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, 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, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro, DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, 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, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, 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: 1149-1158.

13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FR, Linares E, Schaefer EJ, Schectman O, Wilt TJ, Wittes J, 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.

Bibliografia

1. 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

2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trial *BMJ* 1998;317:235-40.

3. 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

4. Woodman R. Doctors advised to take special care with human albumin. *BMJ* 1999;318:1643

5. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.

6. 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.

7. Choi PT. et al Crystalloids vs colloid in fluid resuscitation a systematic review *Crit Care Med* 1999,27:200-10.

8. 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.

9. Runyoun BA. AASLD Practice Guidelines. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264-72.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Gines P, et al. Renal complications of liver disease. In: Schiff's diseases of the liver, 8th ed. Lippincott Williams et Wilkins, 1999.

14. University Hospital Consortium Guidelines. Technology Assessment albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. UHC Publications, Update May 2000, Oak Brook Illinois:35-9

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. Nemechek 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.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Fried MW, et al. Peg Interferon alfa 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
10. Higashi Y, et al. Case report: agranulocytosis induced by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:1012-1015.
11. Van Thiel DH, et al. Combination treatment of advanced MCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995;42:907-12.
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;6:149-154.
13. 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.
14. 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;28:382-89.
15. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 - June 10-12 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
16. Miles SA The use of haematopoietic growth factors in HIV infection and AIDS-related malignancies. *Cancer Invest* 1991;9:229-238.

Bibliografia

1. Lau DTY, et al. Long term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
2. 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.
3. Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: a critical review. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:781-93.
4. Manesis EK and Hadziyannis SJ. Interferon alfa treatment and re-treatment of Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-09.
5. 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.
6. 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.
7. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B *Hepatology*; 2001;34:1223-41.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B 13-14 September 2002 Geneva Switzerland Consensus Statement. *J Hepatology* 2003;38:533-40.
9. 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.
10. Zeuzem S, et al. Peg interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
11. 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.
12. Fried MW, et al. Peg Interferon alfa 2a plus Ribavirin in chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
13. Shiffman ML, et al. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S128-35.
14. National Institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis C:2002- June 10-12-2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
15. 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.
16. Simon MD, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-n3: a multicenter, randomized, open-label trial. *Hepatology* 1997;25:445-8.
17. Keefe EB, et al. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trial. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):S101.
18. G. Fattovich, et al. Randomized trial of consensus interferon in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C *J Hepatol* 2003; 39:843-849.
19. Alberti A, et al. Therapy of acute hepatitis C *Hepatology* 2002;36:S195-200.

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. Honkoop P, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of Lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
5. 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.
6. Di Marco et al. The corse of anti-HBe/HBVDNA positive chronic liver disease during long term lamivudine treatment. *J Hepatology* 2003;38 (Suppl 2):25.
7. Lok ASF, et al. Chronic Hepatitis B: Update of Recomedations. *Hepatology* ; 2004; in press.
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 a. 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.

Bibliografia di riferimento

1. American Association of Clinical Endocrinologist AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr Pract* 1998;4:165-73.
2. Buckaway CK, et al. The IGF-I generation test revisited: A marker of the GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-83.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet*: 1994;344:482-3.
7. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999;51:551-7.
8. 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.
9. 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.
10. Takahashi, et al. Short stature caused by mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996;334:432-6.
11. 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.

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.

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.

Bibliografia

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

Bibliografia

1. De Boer WA, Tytgat GNJ. Regular review. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-4.
2. Peterson WL, et al. *Helicobacter pylori* related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:1285-91.
3. Danesh J, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Lancet* 2000;355:766-7.
4. 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.
5. 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.
6. Katzka D. Gastro-esophageal reflux disease. In: Godlee F, 3 eds. *Clinical Evidence*, London: BMJ Publ Group, 2000;225-35.
7. Inadomi JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux

- disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-100.
8. Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
 9. Schwizer W, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738-42.
 10. Delaney B, et al. *Helicobacter pylori* infection. In: Godlee F Ed. *Clinical Evidence*, 8a Edizione 2002. BMJ Publ. Group:458-9.
 11. Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
 12. Kuipers EJ, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
 13. Lundell L, et al, (the Nordic GERD Study Group). Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;11:319-26.
 14. EUROGAST Study Group. An interntional association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
 15. Davey Smith G, et al. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;316:1631-5.
 16. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in the stomach - a paradox unmasked. *N Engl Med* 1996;335:278-80

Bibliografia

1. Conn PM, Crowley WF. - Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Ann Rev Mcd* 1994;45:391-405.
2. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;311:1281-6.
3. 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.
4. Kaisari AV, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1991;67:502-8.
5. Parmar H, et al. Orchiectomy versus long-acting DTrp6LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59:248-54.
6. 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.
7. 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.
8. Robustelli della Cuna FS, Robustelli della Cuna G. Ormoni antitumorali in Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina Oncologica*, 6[^] ed. 1999;633-58.
9. 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.
10. 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.
11. Harvey HA, et al. Medical castration produced by the GnRH leuprolide to treat metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 1985;3:1068-72.
12. Marini L, et al. Direct antiproliferative effect of triptorelin on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1994;14:1881-5.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Boepple PA, et al. Impact of sex steroids and their suppression of on skeletal growth maturation. *Am J Physiol* 1988;255:559-66.
17. 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.
18. Cedar MI, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist plus medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1990;75:641-5.
19. Maheux R. Treatment of uterine leiomyomata; past, present and future. *Horm Res* 1989;32:125-33.

Bibliografia di riferimento

1. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S42-59.
2. Berni C, et al. Verso un'impiego piu' razionale dell'antibioticoterapia. *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, Ballow CH, Bertino JS. 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, Biedenbach DJ, 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 and Infect Dis*. 2002;43:49-60.
14. Smith DW. Decreased antimicrobial resistance after changes in

antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999;19(8 Pt 2):129S-132S; discussion 133S-7S.

15. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. (lactam monotherapy versus (lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia; systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326.1111-20.

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, rifabutin, 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.

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(r) (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.

Bibliografia

1. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998;93:2037-46.

2. 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;284:1247-1255.

3. 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;343:1520-1528.

4. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAID(8), *CMAJ* 2002;167:1131-1137.

5. Deeks JJ, et al. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-623.

6. 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;325:624-629.
7. 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;347:2104-2110.
 8. 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.
 9. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-104.
 10. Watson DJ et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-10.
 11. Rahme E, et al. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-5.
 12. Del Favero A. What is safe prescribing and use of selective COX-2 inhibitors? Comparison with non-selective NSAID (8). In *Side Effects of Drugs-Annual 26-Chapter 9*. JJ Aronson ed, Elsevier Science B.V.

Bibliografia di riferimento

1. Keye WR Jr. et al. In: *Infertilita' Valutazione e trattamento*. Verduci editore 1997;587-91.
2. Mantovani IG, et al. Pharmacoeconomic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Iluman 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 stimulation 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. *Fertility and Sterility* 2003;80:390-7.

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, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh M, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. 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, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. 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, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Hahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG, 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, Campbell D, Barnes PJ. 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, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhom R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF, 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, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp IP, Ghannam AF, DeLuca PT, Gormley G.J., Pearlman DS, 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.

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(Suppl 1):S4-S13.
3. Leone PA, Trottier S, Miller JM. 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 JL, 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. Turing 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 gingivostomatitis with acyclovir in children: a randomised double trial blind placebo controlled study. *BMJ* 1997;314:1800-3.

Bibliografia

1. Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998;16 Suppl. 1:S48.
2. Amarenco G., Marquis P, McCarthy C, et al. Qualite de vie des femmes souffrant d'imperiosite mictionnelle avec ou sans fuites: etude prospective apres traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale* 1998;27:5.
3. Palmer LS, ZeboJd K, FirEt CF, et al. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157:638.

Bibliografia

1. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordino S, 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.
2. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J. Allergy Clin Immunol* 2003;111:s520-9.
3. Nasch DB, Sullivan SD, Mackowiak J Optimising quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2000;6:3-15.
4. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1.
5. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1171-83.
6. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-43.
7. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(S3):7-12.
8. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108 (85):147-334.
9. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
10. Ciprandi G, Buscagli S, Pesce GP, 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.
11. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is present also in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7.
12. Bousquet J, Van Cauwenberg P. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:192-7.
13. Howarth PH ABC of allergies: pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. *BMJ* 1998;316:758-61.
14. Simons FE, Simons KJ Clinical pharmacology of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:141-178.
15. Bousquet J, Campbell A, Michel F. Antiallergic activities of antihistamines. In: Church M, Rihouzy J, editors. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;57-95.
16. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C, et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs* 1996;1:15-9.
17. Crampette L, Mainprice B, Bloom M, Bousquette J, Campbell AM. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by terfenadine. *Allergy* 1996;51:346-9.
18. Abdelaziz M, Devalia J, Khair O, 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.
19. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998;81:601-7.
20. Raptopoulou-Gigi M, Ikonidis G, Orphanou-Koumerkeridou H, 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.
21. Temple DM, McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen- and ionophore-induced leukotriene release from human lung in vitro. *Prostaglandins* 1988;35:549-54.
22. Campbell AM, Chanez P, Marty-Ane C, et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine. *Allergy* 1993;48:125-9.
23. 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.

24. Genovese A, Patella V, De-Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon R1+cells. *Clin Exp Allergy* 1997;27:559-67.

25. 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 editors. *Therapeutic index of antihistamines*, Lewiston NY. Hogrefe et Huber; 1992;32-46.

26. Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999;3:49-53.

27. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1 antihistamines: inverse agonisms, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.

28. Triggiani M, Gentile M, Secondo A, et al. Histamine induced exocytosis and IL6 production from human lung macrophages through interaction with H1 receptors. *J Immunol* 2001;166:4083-91.

29. Simon FE, Simon KJ. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994;330:1633-70.

30. Simon FE, Simon KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:329-52.

31. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S42-52.

32. Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;57 (1):31-47.

33. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-72.

34. Simon FE, Silver NA, Gu X, et al. Skin concentrations of antiH1 receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:526-30.

35. Finn AF, Kaplan AP, Fretwell R, 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.

36. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;30:1075-9.

37. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria ed angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:249-86.

38. 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.

39. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70:127-33.

40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - updated April, 2002. NIH Publication No.02 - 3659, 2002.

41. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, et al. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Review*. In: *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford:Update Software, 2003.

regimi diversi di somministrazione. Pertanto l'instaurazione ex novo di un trattamento con interferone beta non puo' essere autorizzata. Si fa rilevare che le epatiti croniche virali non sono incluse fra le indicazioni dell'interferone beta nel British National Formulary del settembre 2001 ne' nell'American Hospital Formulary Service 2002.

Per l'interferone 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 meta-analisi hanno dimostrato che l'impiego dell'interferone 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 interferone 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 trials per identificare le posologie, il timing, la durata del trattamento e l'utilita' dell'impiego di interferoni peghilati e/o di ribavirina, in tale contesto.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	INTERFERONE ALFA	L03AB01	
ATTIVO	NATURALE LEUCOCITARIO N.3*		
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALFAFERONE	"6.000.000 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518050	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFAFERONE	"1.000.000 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518011	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFAFERONE	"3.000.000 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	26518062	ALFA WASSERMANN S.P.A.
ALFATER	"3.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA DA 1 ML	28820076	HARDIS S.P.A.
ALFATER	"6.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA DA 1 ML	28820088	HARDIS S.P.A.
BIAFERONE	"6.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA 1 ML	27929090	KEDRION S.P.A.
BIAFERONE	"3.000.000 UI/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" FIALA 1 ML	27929088	KEDRION S.P.A.
CILFERON A	"6.000.000 UI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292011	JANSSEN CILAG S.P.A.
CILFERON A	"3.000.000 UI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292023	JANSSEN CILAG S.P.A.
CILFERON A	"1.000.000 UI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	28292035	JANSSEN CILAG S.P.A.
=====			
PRINCIPIO	INTERFERONE ALFA 24	L03AB04	

ATTIVO

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ROFERON A	"3" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 3.000.000 U.I. 1 ML	25839010	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	"6" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 6.000.000 U.I.	25839059	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	"9" 1 FLAC. SOLUZ. INIETT. 9.000.000 U.I.	25839022	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	3 MIU/0,5 ML SOLUZ. INIETT. 1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	25839111	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	6 MIU/0,5 ML SOLUZ. INIETT.1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	258391212	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	9 MIU/0,5 ML SOLUZ. INIETT. 1 SIR PRERIEMPITA USO IM/SC	25839263	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	3 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839111	ROCHE S.P.A.
ROFERON A	6 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839212	ROCHE S.P.A.
ROFERON	9 MIU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA USO IM/SC	025839263	ROCHE S.P.A.

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
INTRONA	3 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832117	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	1 MIU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE + 1 KIT PER INIEZIONE USO SOTTO- CUTANEO O INTRAVENOSO	34832016	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	5 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832156	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	30 MIU SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA	34832345	SCHERING- PLOUGH

	MULTIDOSE + CARTUCCIA IN PENNA MULTIDOSE 1 PENNA + 6 KIT PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO		EUROPE
INTRONA	18 MIU SOLUZIONE INIETTABILE IN PENNA MULTIDOSE + CARTUCCIA IN PENNA MULTIDOSE 1 PENNA + 6 KIT PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	34832319	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	25 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832271	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	10 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832194	SCHERING- PLOUGH EUROPE
INTRONA	18 MIU SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO USO SOTTOCUTANEO O INTRAVENOSO	34832232	SCHERING- PLOUGH EUROPE

=====

PRINCIPIO ATTIVO	INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO*	L03AB	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PEGINTRON	80 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852069	SCHERING- PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	100 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852119	SCHERING- PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	120 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852160	SCHERING- PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	150 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852210	SCHERING- PLOUGH EUROPE
PEGINTRON	50 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLAONCINO VETRO + 1 FIALA VETRO USO SOTTOCUTANEO	34852018	SCHERING- PLOUGH EUROPE

PEGINTRON	50 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852311	SCHERING- PLOUGH S.P.A.
PEGINTRON	80 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852350	SCHERING- PLOUGH S.P.A.
PEGINTRON	100 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852398	SCHERING- PLOUGH S.P.A.
PEGINTRON	120 MCG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IN CARTUCCIA A DUE SCOMPARTI IN 1 PENNA PRERIEMPITA + 1 AGO + 2 TAMPONI USO SOTTOCUTANEO	034852436	SCHERING- PLOUGH S.P.A.

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	INTERFERONE ALFA N1*	L03AB06	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
EUMOFERON	1 FLACONCINO 3 M.U. 1 ML	27381019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
EUMOFERON	"5" 1 FLAC 1 ML IM-SC 5 MU/ML	27381933	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
EUMOFERON	1 FLACONCINO 10 M.U. 1 ML	27381021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
WELLFERON	SOLUZIONE INIETTABILE FLACONCINO 1 ML 5.000.000 UI	26705032	THE WELLCOME FOUNDATION LTD
WELLFERON	SOLUZIONE INIETTABILE	26705018	THE WELLCOME

SC 1 FLAC 1 ML 3.000.000
UI LTD

FOUNDATION

PRINCIPIO ATTIVO	INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO*	L03AB	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PEGASYS	135 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML (270 MCG/ML) + 1 AGO PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	35683059	ROCHE REGISTRATION LIMITED
PEGASYS	180 MCG SOLUZIONE INIETTABILE 1 SIRINGA PRERIEMPITA 0,5 ML (360 MCG/ML) + 1 AGO PER INIEZIONE USO SOTTOCUTANEO	35683073	ROCHE REGISTRATION LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO	INTERFERONE ALFACON-1	L03AB09	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
INFERGEN	"9 MICROGRAMMI SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA + 1 SIRINGA + 2 AGHI	34418018	YAMANOUCHI EUROPE B.V.

NOTA 32 BIS

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, e' limitata alle seguenti condizioni:

- lamivudina
- 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 e' seguita dalla riattivazione dell'epatite nel 90% dei responders (2).

Il problema della lamivudina e' 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'attivita' protrombinica). Anche se non ancora precisamente quantificabile, questo rischio non e' irrilevante (5-7). 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 (4).

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 e' indicata o e' inefficace o non tollerata la terapia con interferone che rimane la terapia di prima linea (7,8).

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

Non esistono ne' dati da trial controllati, ne' un consenso unanime sulla durata ottimale della terapia con lamivudina nei pazienti con epatite HBeAg negativa ne' sull'utilita' 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 (7, 8). E' stato dimostrato che la terapia con altri antivirali impiegata tempestivamente, e' 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). Sara' da valutare quale sia la durata ottimale di una terapia antivirale anti HBV e quale sia, nel lungo periodo (piu' 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, e' stata usata sia da sola (11) sia in combinazione con dosi ridotte di immunoglobuline anti-HBV (12).

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

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

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	LAMIVUDINA	J05AF05	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ZEFFIX	100 MG 28 COMPRESSE FILMRIVESTITE IN BLISTER USO ORALE	34506016	GLAXO GROUP LIMITED

Eta' evolutiva

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

- I. a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocita' di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per eta' e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalita';
oppure
b) velocita' di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sara' sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocita' 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 modalita' del punto b;

Ormone della crescita (somatotropina)

- II. a) risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti;
oppure
b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;
oppure
c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGFI < -2 DS;
- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi;

Eta' adulta

- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica < 3 µg/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

- Eta' evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocita' 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 modalita' di cui al punto II.

Il trattamento con GH biosintetico puo' essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in eta' adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH, secondo i criteri applicabili in eta' 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 puo' essere effettuata 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 sara' effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte.

Le Autorita' Sanitarie preposte alle attivita' di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanita' che si fara' carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione e' necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'eta', che e' 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 e' indicata la terapia con GH e' sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualita' 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, e' stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalita' 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 (g/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, eta' avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalita' 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 e' dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 (g/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilita' di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

SPECIALITA' MEDICINALI

```
=====
PRINCIPIO          SOMATROPINA*          H01AC01
ATTIVO
-----
FARMACO            CONFEZIONE            AIC            DITTA
```

GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 0,6 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844187	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 3 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844225	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 2,4 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844213	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,8 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844201	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 7 TUBOFIALE 1,2 UI IN 7 SIR. MONODOSE	26844199	PHARMACIA A.B.

GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 3,6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844237	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 5,4 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844264	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,2 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844249	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 4,8 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844252	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"KABIVIAL" 1 TUBOFIALA 4 UI	26844023	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN 16 UI	"KABIPEN" 1 TUBOFIALA	26844098	PHARMACIA A.B.
GENOTROPIN	"MINIQUICK" 4 TUBOFIALE 6 UI IN 4 SIR. MONODOSE	26844276	PHARMACIA A.B.
HUMATROPE	1 FLAC. LIOF. 4 UI (1,33 MG) + 1 FLAC 2 ML	26962011	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	CARTUCCIA 18 UI (6 MG)	26962047	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
HUMATROPE	1 FLAC. LIO. 16 UI (5,33 MG) + DILUENTE	26962023	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFI- LIZZATO 8 MG + 1 FLAC. SOLV. + PENSET	27686056	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 1,33 MG + 1 FLAC. SOLV. 3 ML	27686017	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	1 FLACONE LIOFILIZZATO 4 MG + 1 FLAC. SOLV. 1 ML	27686031	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	SIMPLEX SOLUZIONE INIET- TABILE 1 CARTUCCIA 5 MG/ 1,5 ML PER PENNA DOSATRICE	27686068	NOVO NORDISK A/S
NORDITROPIN	"PENSET" 1 FLACONE LIOFI-	27686043	NOVO NORDISK

	LIZZATO 4 MG + 1 FLAC. SOLV. + PENSET		A/S
SAIZEN	1,33 MG - 3 FLACONI LIOFI- ZATO + 3 FIALE SOLVENTE	26863023	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1 FLACONCINO POLV. 8 MG + 1 CARTUCCIA SOLV. INSERITI IN UN DISPOSI- TIVO PER LA RICOSTRUZIONE	26863100	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
SAIZEN	1,33 MG - 1 FLACONE LIOFI- LIZZATO + 1 FIALA SOLVENTE	26863011	INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A.
ZOMACTON	1 FLAC. LIOF. 4 MG - 1 FIALA SOLV. 3,5 ML S.P.A.	27743032	FERRING

NOTA 40

Analoghi della somatostatina: La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e pia-
- lanreotide no terapeutico di centri specializzati, Universitari
- ocreotide e delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni
e dalle Province autonome di Trento e Bolzano e' li-
mitata 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 puo' ottenere nel 79-90% dei pazienti con tumore carcinomatoide metastatico e nel 50-85% degli affetti da neoplasie neuroendocrine insulari (3,4).

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

SPECIALITA' MEDICINALI

=====

PRINCIPIO ATTIVO	LANREOTIDE*	H01CB3	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
IPSTYL	"60 mg POLVERE E SOLVENTE SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE + 2 AGHI 1 SIRINGA PER INIEZIONE	29399108	IPSEN S.P.A.
IPSYL	"30 MG/2 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 2 ML	29399019	IPSEN S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	OCTREOTIDE*	H01CB02	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
LONGASTATINA	"0,05 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27104013	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27104025	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE 1 ML	27104037	ITALFARMACO S.P.A.
LONGASTATINA	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE	27104049	ITALFARMACO S.P.A.
SAMILSTIN	"0,05 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27284052	LPB ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SAMILSTIN	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE	27284088	LPB ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SAMILSTIN	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27284064	LPB ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SAMILSTIN	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE 1 ML	27284076	LPB ISTITUTO FARMACEUTICO SPA
SANDOSTATINA	"0,05 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE DA 1 ML	27083017	NOVARTIS PARMA S.P.A.
SANDOSTATINA	"0,1 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE	27083029	NOVARTIS PARMA S.P.A.

	DA 1 ML		
SANDOSTATINA	"0,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 3 FIALE DA 1 ML	27083031	NOVARTIS PARMA S.P.A.
SANDOSTATINA	"1 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONE	27083043	NOVARTIS PARMA S.P.A.
LONGASTATINA LAR	"LAR 10 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104052	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 20 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104064	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 30 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE 2 ML + SET DA INIEZIONE	027104076	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 10 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRE- RIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104088	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 20 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + SIRINGA PRE- RIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104090	ITALFARMACO SpA
LONGASTATINA LAR	"LAR 30 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE " FLACONE POLVERE + SIRINGA PRERIEM- PITA 2,5 ML + 2 AGHI	027104102	ITALFARMACO SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 10 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083056	NOVARTIS PARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 20 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083068	NOVARTIS PARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 30 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 2 FIALE DA 2 ML + SET DA INIEZIONE	027083070	NOVARTIS PARMA SpA
SANDOSTATINA	"LAR 10 MG/2,5 ML POLVERE	027083082	NOVARTIS

LAR	E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POL- VERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	PARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 20 MG/2,5 ML POLVERE 027083094 E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POL- VERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	NOVARTIS PARMA SpA
SANDOSTATINA LAR	"LAR 30 MG/2,5 ML POLVERE 027083106 E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE" FLACONE POL- VERE + SIRINGA PRERIEMPITA 2,5 ML + 2 AGHI	NOVARTIS PARMA SpA

NOTA 41

- calcitonina La prescrizione a carico del SSN e' limitata alla
seguente condizione:

- Morbo di Paget.

La prescrizione della calcitonina non e' rimborsata
dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La calcitonina e' un ormone ipocalcemizzante, un peptide di 32
aminoacidi, normalmente prodotto dalle cellule C della tiroide.

L'azione ipocalcemica e' principalmente dovuta alla potente azione
inibitoria esercitata sugli osteoclasti. Questa caratteristica e'
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
e' 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 osseo e il rischio relativo di fratture (5). La
calcitonina puo' causare nausea, diarrea e flushing. Alcuni pazienti
possono diventare resistenti nelle terapie a lungo termine forse a
causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti (6).

SPECIALITA' MEDICINALI

=====

PRINCIPIO	CALCITONINA DI SALMONE*	H05BA01	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BIOCALCIN	5 FIALE 50 U.I. 1 ML	27795018	ESSETI FARMACEUTICI

			S.P.A.
BIOCALCIN	5 FIALE 100 U.I. 1 ML	27795020	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
CALCIOSINT	5 FIALE 1 ML 50 UI	27330012	PULITZER ITALIANA S.R.L.
CALCIOSINT	5 FIALE 1 ML 100 UI	27330024	PULITZER ITALIANA S.R.L.
CALCIOTON	5 FIALE 1 ML 100 UI	27449014	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
CALCITONINA SANDOZ	"100 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML + 5 SIRINGHE	23704048	NOVARTIS FARMA S.P.A.
CALCITONINA SANDOZ	"50 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML + 5 SIRINGHE	23704051	NOVARTIS FARMA S.P.A.
CALCO	"50 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27488016	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
CALCO	"100 U.I./ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE 1 ML	27488028	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
CATONIN	5 FIALE 1 ML 100 UI	27749011	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
OSTEOCALCIN	5 FIALE 100 U.I.	27558028	TOSI FARMACEUTICI S.A.S.
OSTEOCALCIN	5 FIALE 50 U.I.	27008016	TOSI FARMA- CEUTICI S.A.S.
OSTEOVIS	5 FIALE 1 ML 100 U.I.	27349024	NUOVO CON- SORZIO SANI- TARIO NAZIO- NALE S.R.L.
OSTEOVIS	5 FIALE 1 ML 50 U.I.	27349012	NUOVO CON- SORZIO SANI- TARIO NAZIO- NALE S.R.L.
RULICALCIN	"100 U.I. SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE	27392024	ALFA BIOTECH S.R.L.

CLASTEON	"300 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 6 FIALE	26372033	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
CLIMACLOD	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	35002029	MASTELLI S.R.L.
CLODRON	"400 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE	34721050	FIDIA FARMACEUTICI SPA
CLODRONATO	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	35129030	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CLODY	"300 MG SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE	34294037	PROMEDICA S.R.L.
DIFOSFONAL	"400 MG CAPSULE" 10 CAPSULE	26510053	SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
DIFOSFONAL	"300 MG/10 ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 6 FIALE 10 ML	26510038	SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
MIOTICLOD	"300 MG/10 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 6 FIALE 10 ML	35044039	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
NIKLOD	"300 MG SOLUZIONE PER INFUSIONE" 6 FIALE	34292033	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
OSSITEN	"300" IV 6 FIALE 300 MG	26509036	ROCHE S.P.A.
OSSITEN	10 CAPSULE 400 MG	26509051	ROCHE S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          ACIDO ETIDRONICO                      M05BA01
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                                AIC          DITTA
ETIDRON            30 CAPSULE 300 MG                        23389012     ABIOGEN
                                                           PHARMA
                                                           S.P.A.
=====

```

NOTA 48

La prescrizione a carico del SSN e' 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);
- Farmaci antiulcera:
 - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione;
- Anti H2:
 - cimetidina
 - famotidina
 - nizatidina
 - ranitidina
 - roxatidina,
 - 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;
- Inibitori di pompa:
 - esomeprazolo
 - lansoprazolo
 - omeprazolo
 - pantoprazolo
 - rabeprazolo
 - ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante;
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Se la malattia da reflusso gastroesofageo e' associata a infezione da Hp, l'eradicazione del batterio puo' essere indicata se il reflusso e' 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 e' rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

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

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

L'eradicazione e' efficace nei linfomi gastrici HP positivi a basso grado di malignita'.

Il trattamento eradicante e' fortemente raccomandato nell'ulcera duodenale e nell'ulcera gastrica, e lo e' 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'inefficacia 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 e' grave, o continua, o recidivante, e' fortemente raccomandata l'endoscopia. Per il trattamento della malattia da reflusso, particolarmente se associata ad esofagite (4), i farmaci piu' 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 intensita' 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 e' azzerata se i dati sono reinterpretrati 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 consigliabile ("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 e' 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 e' contraddetta da altri studi che impiegavano le stesse dosi di omeprazolo in soggetti con MRGE Hp-positivi e non rilevavano ne' atrofia gastrica ne' metaplasia (13).

Rimane da considerare il teorico vantaggio dell'eradicazione per prevenire l'insorgenza di carcinoma gastrico, per il quale l'infezione da Hp e' solo uno dei fattori di rischio, insieme alla dieta, all'atrofia della mucosa, all'acquisizione dell'infezione nella prima infanzia (16), a fattori genetici e ad altri sconosciuti; e non c'e' alcun indizio che indichi una riduzione di incidenza dopo eradicazione dell'Hp.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	CIMETIDINA*	A02BA01	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BIOMAG	"800 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	24464087	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BIOMAG	50 COMPRESSE 400 MG	24464048	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BRUMETIDINA	50 COMPRESSE 400 MG	24124024	BRUSCHETTINI SRL
BRUMETIDINA	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE 2 ML	24124036	BRUSCHETTINI SRL
CIMETIDINA	"400 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	33956020	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.

DINA	50 COMPRESSE DIVISIBILI 400 MG	24251074	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
NOTUL	30 COMPRESSE 800 MG	24179069	SOCIETA' STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MENDELEJEFF S.R.L.
TAGAMET	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 12 FIALE 2 ML	23572023	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
TAGAMET	"400" 50 BUSTINE 400 MG	23572148	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
TAGAMET	"400" 50 COMPRESSE 400 MG	23572062	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
TAGAMET	"800" 30 BUSTINE 800 MG	23572136	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
TEMIC	"400 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE	24149039	FARMA UNO S.R.L.
TEMIC	"800 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	24149054	FARMA UNO S.R.L.
ULCEDIN	"800" 30 COMPRESSE 800 MG	24443069	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L.
ULCEDIN	30 BUSTINE POLVERE 800 MG	24443083	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L.
ULCEDIN	50 BUSTINE POLVERE 400 MG	24443071	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L.
ULCEDIN	"400" 50 COMPRESSE CONFETTATE 400 MG	24443057	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI S.R.L.
ULCODINA	30 BUSTINE 800 MG	24215081	SO.SE. PHARM S.R.L. SO- CIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
ULCODINA	50 COMPRESSE 400 MG	24215079	SO.SE. PHARM S.R.L. SO- CIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
ULCOMEDINA	50 COMPRESSE 400 MG	24496073	DE SALUTE S.R.L.

ULIS	50 BUSTINE 400 MG	24612069	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	50 CAPSULE 400 MG	24612057	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	30 BUSTINE 800 MG	24612083	LA.FA.RE. S.R.L.
ULIS	30 COMPRESSE 800 MG	24612071	LA.FA.RE. S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	ESOMEPRAZOLO	A02BC05
---------------------	--------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 20 MG IN BLISTER AL/AL	35035157	SIMESA S.P.A.
AXAGON	14 CPR GASTRORESISTENTI DA 40 MG IN BLISTER AL/AL	35035563	SIMESA S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 20 MG	35433022	BRACCO S.P.A.
ESOPRAL	14 CPR GASTRORESISTENTI IN BLISTER DA 40 MG	35433174	BRACCO S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	35367414	ISTITUTO FARMACOBIOLO- GICO MALESCI S.P.A.
LUCEN	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER 20 MG	35367263	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 20 MG	34972265	ASTRAZENECA S.P.A.
NEXIUM	14 CPR RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 40 MG	34972416	ASTRAZENECA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FAMOTIDINA*	A02BA03
---------------------	-------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FAMODIL	10 COMPRESSE 40 MG	25924010	GIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
FAMODIL	IV 10 FIALE LIOF 20 MG + 10 FIALE 5 ML	25924034	GIGMA-TAU INDUSTRIE

			FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.P.A.
GASTRIDIN	"40 MG COMPRESSE RIVESTI- TE CON FILM" 10 COMPRESSE	25925013	MERCK SHARPE DOHME (ITA- LIA) S.P.A.
MOTIAX	"40 MG COMPRESSE RIVESTI- TE CON FILM" 10 COMPRESSE	26040030	NEOPHARMED S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          LANSOPRAZOLO*                A02BC03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
=====
LANSOX             "15 MG CAPSULE RIGIDE"       28600029      TAKEDA ITA-
                  14 CAPSULE                               LIA FARMACEU-
                                                    TICI S.P.A.
LANSOX             "30 MG COMPRESSE ORODI-     28600094      TAKEDA ITA-
                  SPERSIBILI" 14 COMPRESSE          LIA FARMACEU-
                                                    TICI S.P.A.
LANSOX             "15 MG COMPRESSE ORODI-     28600070      TAKEDA ITA-
                  SPERSIBILI" 14 COMPRESSE          LIA FARMACEU-
                                                    TICI S.P.A.
LANSOX             "30 MG CAPSULE RIGIDE"       28600017      TAKEDA ITA-
                  14 CAPSULE                               LIA FARMACEU-
                                                    TICI S.P.A.
LIMPIDEX           "15 MG COMPRESSE ORODI-     28755078      GIGMA-TAU
                  SPERSIBILI" 14 COMPRESSE          INDUSTRIE
                                                    FARMACEUTI-
                                                    CHE RIUNITE
                                                    S.P.A.
LIMPIDEX           "30 MG COMPRESSE ORODI-     28755092      GIGMA-TAU
                  SPERSIBILI" 14 COMPRESSE          INDUSTRIE
                                                    FARMACEUTI-
                                                    CHE RIUNITE
                                                    S.P.A.
LIMPIDEX           "15 MG CAPSULE RIGIDE"       28755027      GIGMA-TAU
                  14 CAPSULE                               INDUSTRIE
                                                    FARMACEUTI-
                                                    CHE RIUNITE
                                                    S.P.A.
LIMPIDEX           "30 MG CAPSULE RIGIDE"       28755015      GIGMA-TAU
                  14 CAPSULE                               INDUSTRIE
                                                    FARMACEUTI-
                                                    CHE RIUNITE
                                                    S.P.A.
ZOTON              "15 MG CAPSULE" 14           28775029      WYETH
                  CAPSULE                                   LEDERLE
                                                    S.P.A.
ZOTON              "30 MG CAPSULE" 14           28775017      WYETH

```

	CAPSULE		LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"30 MG COMPRESSE ORODI- SPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28775094	WYETH LEDERLE S.P.A.
ZOTON	"15 MG COMPRESSE ORODI- SPERSIBILI" 14 COMPRESSE	28775070	WYETH LEDERLE S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	NIZATIDINA*	A02BA04	
=====	=====	=====	=====
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CRONIZAT	20 CAPSULE 150 MG	26617011	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
CRONIZAT	10 CAPSULE 300 MG	26617023	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NIZAX	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	26616019	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
NIZAX	"300 MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE	26616021	ELI LILLY ITALIA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	OMEPRAZOLO*	A02BC01	
=====	=====	=====	=====
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ANTRA	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245114	ASTRAZENECA S.P.A.
ANTRA	"20 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	28245090	ASTRAZENECA S.P.A.
LOSEC	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804106	ASTRAZENECA AB
LOSEC	"10 MG CAPSULE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26804082	ASTRAZENECA AB
MEPRAL	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783098	BRACCO S.P.A.
MEPRAL	"10 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26783086	BRACCO S.P.A.
OMEPRAZEN	"10 MG CAPSULE RIGIDE A	26803080	ISTITUTO

	RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE		FARMACO- BIOLOGICO MALESCI S.P.A.
OMEPRAZEN	"20 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO MODIFICATO" 14 CAPSULE	26803104	ISTITUTO FARMACO- BIOLOGICO MALESCI S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          PANTOPRAZOLO*                A02BC02
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
=====
FANTECTA          14 COMPRESSE GASTRO-        31834094       ABBOTT
RESISTENTI 20 MG IN        S.P.A.
FLACONE

PANTOPAN          14 COMPRESSE GASTRO-        31835097       PHARMACIA
RESISTENTI 20 MG IN        ITALIA
FLACONE              S.P.A.

PANTORC           14 CPR GASTRORESISTENTI    31981119       ALTANA
20 MG FLACONE              PHARMA
                          S.P.A.

PEPTAZOL         14 COMPRESSE GASTRO-        31111091       RECORDATI
RESISTENTI 20 MG IN        INDUSTRIA
FLACONE              CHIMICA FAR-
                          MACEUTICA
                          S.P.A.

PANTECTA          14 COMPRESSE GASTRO-        031834029      ABBOTT
RESISTENTI 20 MG IN        S.P.A.
BLISIER

PANTECTA          14 COMPRESSE GASTRO-        031834296      ABBOTT
RESISTENTI IN BLISIER      S.P.A.
AL/AL DA 40 MG

PANTOPAN          14 COMPRESSE GASTRO-        031835022      PHARMACIA
RESISTENTI 20 MG IN        ITALIA
BLISTER              S.P.A.

PANTOPAN          14 COMPRESSE DA 40 MG        031835287      PHARMACIA
IN BLISTER AL/AL          ITALIA
                          S.P.A.

PANTORC           14 CPR GASTRORESISTENTI    031981044      ALTANA
20 MG BLISTER              PHARMA
                          S.P.A.

PANTORC           14 COMPRESSE GASTRO-        031981311      ALTANA
RESISTENTI DA 40 MG        PHARMA
IN BLISTER AL/AL          S.P.A.

PEPTAZOL         14 COMPRESSE GASTRO-        031111026      RECORDATI
RESISTENTI 20 MG IN        S.P.A.
BLISTER

```

PEPTAZOL	14 COMPRESSE GASTRO- RESISTENTI 40 MG IN BLISTER AL/AL	031111293	RECORDATI S.P.A.
----------	--	-----------	---------------------

```
=====
PRINCIPIO          RABEPRAZOLO*                A02BC04
ATTIVO
=====
```

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PARIET	1 BLISTER 14 CPR GASTRORESISTENTI 10 MG	34216022	JANSSEN CILAG S.P.A.
PARIET	1 BLISTER AL/AL 14 CPR GASTRORESISTENTI 20 MG	34216186	JANSSEN CILAG S.P.A.

```
=====
PRINCIPIO          RANITIDINA*                A02BC04
ATTIVO
=====
```

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DOLLUX	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35333032	FARMA UNO S.R.L.
DOLLUX	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35333020	FARMA UNO S.R.L.
RANIBEN	SCIROPP0 200 ML (150 MG/10 ML)	25241098	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25241050	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25241086	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV 300 MG	25241124	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE" 20 CPR EFFERV 150 MG	25241100	F.I.R.M.A. SPA
RANIBEN	"SOLUBILE" 20 BUST GRAN. EFF 150 MG	25241148	F.I.R.M.A. SPA
RANIBLOC	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25490057	GLAXO ALLEN S.P.A.
RANIBLOC	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25490018	GLAXO ALLEN S.P.A.
RANIDIL	"150 MG/10 ML SCIROPP0" FLACONE 200 ML	24447068	A. MENARINI INDUSTRIE SUD

RANIDIL	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	24447031	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV. 300 MG	24447094	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE" 20 CPR EFFERV. 150 MG	24447070	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	"SOLUBILE" 20 BUST GRAN. EFFER 150	24447118	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	20 COMPRESSE 150 MG	24447029	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANIDIL	20 COMPRESSE 300 MG	24447056	A. MENARINI INDUSTRIE SUD
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 CPR	35332030	PLIVA PHARMA S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	34471021	DOC GENERICI SRL
RANITIDINA	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	35331089	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35331053	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 CPR	35330036	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 CPR	35332028	PLIVA PHARMA S.P.A.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35331014	HEXAL S.P.A.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 CPR	35330024	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	34452108	ALLEN S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	34452110	ALLEN S.P.A.
RANITIDINA	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM"	34471019	DOC GENERICI

	20 COMPRESSE		
RANITIDINA ABC	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35505015	ABC FARMA- CEUTICI S.P.A.
RANITIDINA D & G	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35860028	D & G S.R.L.
RANITIDINA DOROM	20 CPR IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35190026	DOROM S.R.L.
RANITIDINA DOROM	10 CPR IN BLISTER AL/AL DA 300 MG	35190053	DOROM S.R.L.
RANITIDINA EG	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	35387149	EG S.P.A.
RANITIDINA EG	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	35387113	EG S.P.A.
RANITIDINA EG	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	35387024	EG S.P.A.
RANITIDINA GNR	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35665025	GNR S.P.A.
RANITIDINA GNR	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 300 MG	35665090	GNR S.P.A.
RANITIDINA I.BIR.N.	20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35688011	I.BIR.N - ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
RANITIDINA MAGIS	10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 300 MG	35501028	MAGIS FARMA- CEUTICI S.P.A.
RANITIDINA MAGIS	20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 150 MG	35501016	MAGIS FARMA- CEUTICI S.P.A.
RANITIDINA MERCK GENERICS	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 150 MG	35302138	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
RANITIDINA MERCK GENERICS	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER DA 300 MG	35302330	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA	20 COMPRESSE IN BLISTER DA 2 DA 150 MG	35397417	RATIOPHARM ITALIA S.R.L.
RANITIDINA RATIOPHARM ITALIA	20 COMPRESSE IN BLISTER DA 2 DA 300 MG	35398229	RATIOPHARM ITALIA S.R.L.
RANITIDINA TS	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20	35334022	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.

	COMPRESSE		
RANITIDINA TS	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35334034	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
RANITIDINA UNION	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG IN BLISTER AL/AL	35702024	UNION HEALTH S.R.L.
RANITIDINA UNION	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	35702024	UNION HEALTH S.R.L.
SENSIGARD	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35335025	COPERNICO S.R.L.
SENSIGARD	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	35335037	COPERNICO S.R.L.
ULCEX	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25084017	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	25084056	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE	25084031	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"SOLUBILE" 10 CPR EFFERV 300 MG	25084094	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ULCEX	"SOLUBILE" 20 CPR EFFERV 150 MG	25084070	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
ZANTAC	"300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	24448058	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.
ZANTAC	"50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO" 10 FIALE	24448033	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.
ZANTAC	"300 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 10 COMPRESSE	24448096	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 20 BUSTINE	24448110	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE	24448021	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.
ZANTAC	"150 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 20 COMPRESSE	24448072	GLAXOSMITH-KLINE S.P.A.

ZANTAC	"150 MG/10 ML SCIROPPPO" FLACONE 20 ML	24448060	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
RANITIDINA	"300 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 20 COMPRESSE	035752056	ANGENERICO S.P.A.
RANITIDINA	50 MG/5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE 5 ML	035752082	ANGENERICO S.P.A.
RANITIDINA D&G	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	035860067	D&G Srl
RANITIDINA JET G.	20 COMPRESSE DA 150 MG	035503010	JET GENERICI Srl
RANITIDINA PANT	20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 150 MG	035502018	PANTAFARM Srl
RANITIDINA RES	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG	035701010	NEW RESEARCH Srl
RANITIDINA RES	10 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 300 MG	035701022	NEW RESEARCH Srl

=====

PRINCIPIO ATTIVO	ROXATIDINA*	A02BA06	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
GASTRALGIN	"75 MG COMPRESSE RIVE- STITE A RILASCIO PROLUN- GATO" 28 COMPRESSE	27778012	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
GASTRALGIN	"150 COMPRESSE RIVE- STITE A RILASCIO PROLUN- GATO" 14 COMPRESSE	27778024	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
NEOH 2	"150 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE	27777022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
NEOH 2	"75 MG COMPRESSE RIVESTITE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE	27777010	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
ROXIT	"75 MG COMPRESSE RIVE- STITE A RILASCIO PROLUN- GATO" 28 COMPRESSE	26774012	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ROXIT	"150 MG COMPRESSE RIVE- STITE A RILASCIO PROLUN- GATO" 14 COMPRESSE	26774024	AVENTIS PHARMA S.P.A.

NOTA 51

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, e' limitata alle seguenti condizioni:

- | | | |
|----------------|----------------------------------|--|
| | - carcinoma della prostata: | buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina; |
| | - carcinoma della mammella: | goserelina, leuprorelina, triptorelina; |
| Analoghi RH: | - endometriosi: | goserelina, leuprorelina, triptorelina; |
| - buserelina | | |
| - goserelina | | |
| - leuprorelina | - fibromi uterini non operabili: | goserelina, leuprorelina, triptorelina; |
| - triptorelina | | |
| | - puberta' 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 e' 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; nn 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 e' soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi (1). La leuprolide in uno studio randomizzato ha mostrato gli stessi risultati ottenuti con il dietilstibestolo (DES) in pazienti con malattia metastatica (2). La goserelina in diversi trial clinici controllati e' risultata efficace quanto l'orchietomia (3,4). La stessa evidenza 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 stabilita' di malattia, mentre il restante 25% progredisce (8).

- Carcinoma mammario: l'uso clinico di questi principi attivi e' soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale (9, 10). Questa indicazione e' 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, 12, 13). Infatti, in queste condizioni i risultati terapeutici sono paragonabili o superiori a quelli della ovariectomia (9).
- Puberta' precoce: il limite inferiore di eta' per l'inizio della puberta', ancorche' non semplice da definire, puo' 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 puberta' precoce di origine centrale (puberta' precoce vera o LHRH dipendente) risponde al trattamento con analoghi stabili del LHRH naturale (1). L'uso di analoghi del LHRH e' stato raccomandato da un comitato di approvazione della FDA (15). I benefici della terapia per la puberta' 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'eta' anagrafica, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce; quest'ultimo effetto previene anche la riduzione della statura in eta' adulta (15, 16).
- Endometriosi: la terapia con relinell'endometriosi e' di elevata efficacia. Scompaiono i dolori, si ha una rapida involuzione degli impianti nell'endometrio ed aumentano le probabilita' di successo del trattamento dell'infertilita' (17, 18).
- Trattamento prechirurgico: il trattamento per tre mesi con relinell' pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilita' in donne giovani (19).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	BUSERELINA	L02AE01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
SUPREFACT	SC 1 FLAC. 5,5 ML 1 MG	25540016	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"NASALE" 1 FLAC. 10 MG/ DOSE 100 EROGAZIONI + EROGATORE	25540028	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"6,6 MG IMPIANTO A RILA- SCIO PROLUNGATO" 1 SIRINGA	25540030	AVENTIS PHARMA S.P.A.
SUPREFACT	"DEPOT 3 MESI" IMPIANTO CON SIRINGA PRERIEPITA	25540042	AVENTIS PHARMA S.P.A.
PRINCIPIO	GOSERELINA	L02AE03	

ATTIVO

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ZOLADEX	"10,8 MG IMPIANTO A RILAS- SCIO PROLUNGATO PER USO SOTTOCUTANEO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA	26471021	ASTRAZENECA S.P.A.
ZOLADEX	"3,6 MG IMPIANTO A RILAS- SCIO PROLUNGATO PER USO SOTTOCUTANEO" 1 SIRINGA PRERIEMPITA	26471019	ASTRAZENECA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	LEUPRORELINA	L02AE02
---------------------	--------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ENANTONE	"11,25 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO INTRA- MUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" 1 FLAC + 1 SIRINGA PRER DA 2 ML	27066048	TAKEDA ITA- LIA FARMA- CEUTICI S.P.A.
ENANTONE	"3,75 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO PER USO INTRA- MUSCOLARE E SOTTOCUTANEO" 1 FLAC + 1 SIRINGA PRER DA 2 ML	27066024	TAKEDA ITA- LIA FARMA- CEUTICI S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	TRIPTORELINA*	L02AE04
---------------------	---------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DECAPEPTYL	"11,25 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO" 1 FLAONCINO POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE + 1 SIRINGA	26999058	IPSEN S.P.A.
DECAPEPTYL	"3,75 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO" 1 FLAONCINO POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE + 1 SIRINGA	26999021	IPSEN S.P.A.
GONAPEPTYL DEPOT	1 SIRINGA PRERIEMPITA DI POLVERE + 1 SIRINGA PRE- RIEMPITA DI 1 ML DI SOL- VENTE DA 3,75 MG	35562014	FERRING S.P.A.

Antibiotici iniettabili
per uso territoriale:

- cefamandolo
- cefonicid
- ceftezolo
- cefurossima
- cefmetazolo
- cefotetan
- cefoxitina
- cefodizima
- cetoperazone
- cefotaxima
- ceftazidima*
- ceftizoxima
- ceftriaxone
- cefepime*
- mezlocillina
- piperacillina
- ampicillina+
sulbactam
- piperacillina+
tazobactam*
- ticarcillina+
ac. clavunamico

- amikacina
- gentamicina
- netilmicina
- tobramicina

La prescrizione carica del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario, e' 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 piu' comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.

Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni 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; cio' vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* contrassegnati da asterisco (*). Per gli aminoglicosidi in particolare e' indicato l'impiego in associazione con (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 di azione antibatterica.

Motivazioni e criteri applicativi

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

Devono essere considerati due importanti punti:

1. le infezioni extra-ospedaliere sono suscettibili di un trattamento efficace con agenti a spettro piu' 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, cosi' da ridurre il rischio di induzione di resistenze batteriche.

La scelta terapeutica e' quasi sempre su base empirica, basata su una diagnosi eziologica presuntiva, su linee guida locali, nazionali od internazionali, ma, ove possibile, va ricercata la diagnosi microbiologica che consenta una terapia mirata. Concettualmente possiamo suddividere i farmaci presenti nella nota in 6 gruppi.

1. Cefalosporine di II generazione (cefamandolo, cefonicid, ceftazidima, 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 carbossipenicilline 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 attivita' clinica in infezioni, gravi, sostenute dai piu' comuni germi comunitari, ma non da *Pseudomonas* spp.

Le ureidopenicilline e le cefalosporine di III e IV generazione dimostrano attivita' nei riguardi di gram-negativi produttori di beta-lattamasi. Alcune di queste molecole, identificabili con un asterisco, sono efficaci nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Poiche' le infezioni sostenute da alcune Enterobacteriaceae produttrici di beta-lattamasi cosidette ad ampio spettro (ESBL) non sono piu' confinate solo in ambiente ospedaliero, ma sono in aumento anche in ambito territoriale extra-ospedaliero, va tenuto presente che tali molecole conferiscono alto grado di resistenza a molti antibiotici inseriti nella nota, con la eccezione di cefepime, cefotaxima, cefotetan, 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 modesta tendenza all'induzione di resistenze. Per quanto riguarda gli aminoglicosidi e' indicato l'impiego con (-lattamine in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immuno-compromessi 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.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	AMIKACINA*	J01GB06	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AMICASIL	"500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24459113	PHARMATEX ITALIA S.R.L.
AMIKACINA	"1 G SOLUZIONE INIETTA- BILE" 1 FIALA IM/EV	33586025	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
AMIKAN	1 FLAC. IM 0,5 G 2 ML	27484043	SO.SE.PHARM S.R.L. SO- CIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
AMIKAN	1 FLAC. IM 1 G 4 ML	27484031	SO.SE.PHARM S.R.L. SO- CIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
BB-K8	1 FLAC. IM 250 MG 2 ML	23594031	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
BB-K8	1 FLAC. IM 500 MG 2 ML	23594056	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
CHEMACIN	IM IV 1 FIALA 500 MG 2 ML	25513033	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CHEMACIN	IM IV 1 FIALA 1 G 4 ML	25513045	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
LIKACIN	"500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONCINO 2 ML	24475055	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"250 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONCINO 2 ML	24475030	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
LIKACIN	"1000 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONCINO 4 ML	24475067	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA

			S.P.A.
LIKACIN	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONCINO 2 ML	24475016	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.
LIKACIN	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTAEILE" 5 FLACONCINI 2 ML	24475055	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.
LUKADIN	1 FIALA 2 ML 0,5 G + SIRINGA	24527057	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
LUKADIN	IM IV 1 FIALA 1 G/4 ML	24527071	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
MEDIAMIK	"1 G/4 ML SOLUZIONE 1 INIETTABILE" 1 FIALA	34106017	MEDISINT S.R.L.
MIGRACIN	"1 G/4 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FIALA 4 ML	25568080	MAX FARMA SRL
MIKAN	"500 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	28423010	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MIKAN	"1 G/4 ML SOLUZIONE INIETTABILE" IM 1 FIALA 4 ML	28423022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MIKAVIR	IM IV 1 FLAC. 1 G 5 ML	25587027	SALUS RESE- ARCHES S.P.A.
MIKAVIR	IM IV 1 FLAC. MG 500 2 ML	25587013	SALUS RESE- ARCHES S.P.A.
NEKACIN	"1000 MG SOLUZIONE INIET- TABILE" 1 FIALA 4 ML	33190036	NEW RESEARCH S.R.L.
PIERAMI	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24076111	FOURNIER PHARMA S.P.A.
PIERAMI	"250 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA	24076147	FOURNIER PHARMA S.P.A.
PIERAMI	"500 MG/2 ML SOLUZIONE	24076174	FOURNIER

CEMADO	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3 ML	24328027	FRANCIA FAR- MACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIO- LOGICA S.R.L.
MANCEF	1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3,5 ML	24365037	LA.FA.RE. S.R.L.
MANDOKEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTA- BILE" 1 FLACONCINO POL- VERE DA 1 G + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24286015	ELI LILLY ITALIA S.P.A.
MANDOLSAN	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 3 ML	24391029	SAN CARLO FARMACEUTICI SPA
SEPTOMANDOLO	IM 1 FLAC. 1000 MG + 1 FIALA 4 ML	26134039	INTERNATIO- NAL FARMACE- UTICAL S AS- SOCIATED S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFEPIME*	J01DA24	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CEPIM	"1000 MG/3 ML POLVERE SOLVENTE PER SOLUZIONE INETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 3 ML	28896025	POLIFARMA SPA
CEPIMEX	"1000 MG/3 ML POLVERE + SOLVENTE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 3 ML	28900025	UPSA S.R.L.
CEPIMEX	"500 MG/1,5 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 1,5 ML	28900013	UPSA S.R.L.
MAXIPIME	"1000 MG/3 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 3 ML	28899021	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
MAXIPIME	"500 MG/1,5 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 1,5 ML	28899019	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFMETAZOLO*	J01DA40	
---------------------	--------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
METAFAR	IM 1 FLAC. 0,5 G + 1 FIALA 2 ML	27909050	LA.FA.RE. S.p.a.
METAFAR	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	27909062	LA.FA.RE. S.p.a.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFODIZIMA	J01DA25	
---------------------	------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DIEZIME	"1 G/2 ML POLVERE SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOL- VENTE DA 4 ML	27940030	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FAR- MACEUTICA S.P.A.
MODIVID	"1 G/4 ML POLVERE SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOL- VENTE DA 4 ML	27951045	AVENTIS PHARMA S.P.A.
TIMECEF	"1 G/4 ML POLVERE SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOL- VENTE DA 4 ML	27939038	GRUPPO LEPETIT SPA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFONICID*	J01DA17	
---------------------	------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ABIOCEF	"500" 1 FLAC.NO POLVERE SOLUZ INIETT 500 MG IM + FIALA SOLV	33044013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZI SPA
ABIOCEF	"1000" 1 FLAC.NO POLVERE SOLUZ INIETT 1000 MG IM + FIALA SOLV	33044025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZI SPA
AURICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER	32987012	DAY FARMA S.A.S.

SOLUZ INIETT USO IM			
BACID	1 FLAC 1 G POLV IM + 1 F SOL 2,5 ML 1%	32002014	FARMA UNO S.R.L.
BIOCIL	1 FLAC 1000 MG + 1 FL SOLV 2,5 ML	32140016	I.BRI.N ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BIOTICIC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO DI POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE	33766027	P.S. PHARMA S.R.L.
CEFOBACTER	POLV. STERILE P.I. 1 FLAC 1000 MG IM + F SOLV 2,5 ML	33092014	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
CEFODIE	"0,5 G POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO + 1 FIALA SOL- VENTE DA 2 ML	25418132	SINTOFARM FARMACEUTICI S.P.A.
CEFODIE	"1 G POLVERE E SOLVEN- TE PER SOLUZIONE INIET- TABILE PER USO INTRAMU- SCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE DA 2,5 ML	25418144	SINTOFARM FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOGER	1 FLAC 1000 MG + 1 F. SOLV 2.5 ML IM	32785014	DE SALUTE S.R.L.
CEFOK	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	34515015	K.B.R. KROTON BIO- LOGIC RESEARCHES S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	34655011	PLIVA PHARMA S.P.A.
CEFONICID	1 FLAC.NO 1000 MG POLV SOLUZ INIETT IM + 1 F SOLV 2,5 ML	31817024	GNR SPA
CEFONICID	"500 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO + 1 FIALA 2 ML	34805022	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
CEFONICID	"1000 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1	33347016	COPERNICO S.R.L.

	FIALA SOLVENTE 2,5 ML		
CEFONICID	"1000 MG/2,5 POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33733027	RATIOPHARMA GMBH
CEFONICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33031028	PANTAFARM SRL
CEFONICID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOL- VENTE 2,5 ML SOLUZ INIETT USO IM	33270012	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	34805010	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33051018	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33576024	EG S.P.A.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	35012020	DOC GENERICI SRL
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IM" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	35047012	UNION HEALTH S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33668029	DOROM S.R.L.
CEFONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAC POLV + 1 FIALA SOLV I.M.	35235023	ABC FARMA- CEUTICI S.P.A.
CEFONICID SODICO	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO I.M." 1 FLACONE + 1 FIALA	33434046	K24 PHARMA- CEUTICAL S.S.R.L.

CEFOPLUS	FLAC.NO POLV. INIETT. 1 G + FL SOLV 2,5 ML IM	32161010	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
CEFOPLUS	"500 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO + FIALA SOLVENTE DA 2 ML	32161022	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
CHEFIR	"1000 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31832025	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
CHEFIR	"500 MG/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	31832013	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
CLASTIDIN	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33494028	LA FARMO- CHIMICA ITA- LIANA S.R.L.
DAYCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE", 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	34456018	SARDA PHARMACEU- TICA S.R.L.
DELSACID	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE - 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML + SIRINGA STERILE	32768044	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
DIESPOR	"1000 IM" PLAC.NO POLV SOLUZ 1000 MG + 1F SOLV 2,5 ML	31971029	BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.P.A.
EMIDOXIN	FLAC.NO POLV. INIETT. 1 G + FL SOLV 2,5 ML IM	32162012	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
EPICEF	1 FLAC I.M. 1 G + FIALA SOLV	33318015	F.D. FARMA- CEUTICI S.R.L.
FONICEF	"1000" IM 1 FLAC 1000 MG + 1 F 2,5 ML	32807024	ERREKAPPA EUROTHERAPICI S.P.A.
FONICID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE	29412020	LA.FA.RE. S.R.L.

	PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML		
FONICID	FLAC POLV 500 MG + FIALA SOLV 2 ML IM	29412018	LA.FA.RE. S.R.L.
FONISAL	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33229016	SALUS RESEARCHES S.P.A.
FRAMECEF	1 FLACONE 1000 MG + 1 FIALA SOLV 2,5 ML	32924019	LEVOFARMA S.R.L.
IPACID	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE	31970015	INTERNATIO- NAL PHARMA- CEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.
KRUCF	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	32925012	KRUGHER PHARMA S.R.L.
LAMPOCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33417015	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
LISA	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	31831011	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.
LISA	"1000 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31831023	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.
MAXID	1 FLAC POLV IM 1000 MG + FIALA SOLV 2,5 ML	33084017	SO.SE. PHARM S.R.L. SO- CIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
MICROCID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	34782019	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MODICEF	1 FLACONE POLV SOLUZ INTETT 500 MG IM + FIALA	33268032	IPSO PHARMA S.R.L.

SOLVENTE

MODICEF	1 FLACONE POLV SOLUZ INTETT 1000 MG IM + FIALA SOLVENTE	33268020	IPSO PHARMA S.R.L.
MODIEM	"1 G/2,5 ML POLVERE E PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	31826023	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
MONOBIOS	"1000" I.M. 1 FL. 1000 MG + 1 FIALA SOLVENTE	31812023	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
MONOBIOTIC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO	32894014	FARMACEUTICI ECOBI SAS
MONOCID	IM FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE	25422142	SHIRE ITALIA S.P.A.
MONOCID	IM FLACONE 500 MG + FIALA SOLVENTE	25422130	SHIRE ITALIA S.P.A.
NECID	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33188018	NEW RESEARCH S.R.L.
NOKID	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + S.P.A. FIALA SOLV 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	33021027	BENEDETTI S.P.A.
PARECID	"1000" IM 1 FLAC 1000 MG + 1 F 2,5 ML	32806022	PROGE FARM S.R.L.
PRATICEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" PER FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	25806011	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
RAIKOCEF	"1 G/2,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33195015	MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.P.A.
ROCID	"1 G" 1 FLACONE POLVERE SOLUZIONE INIETTABILE USO IM + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33366016	MAX FARMA SRL
SILVERCEF	"1000 MG IM" 1 FLAC.NO POLV LIOF 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2,5 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	32980017	FARMA UNO S.R.L.
SINTOCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE"	28893028	PULITZER ITALIANA S.R.L.

	1 FLACONCINO 1 G + 1 FIALA 2,5 ML		
SOFARCID	"1 G POLVERI E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA 2,5 ML	33017029	SOFAR S.P.A.
UNICID	"1000 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + UN FIALA SOLVENTE 2,5 ML	29042062	PROSPA ITALIA S.R.L.
VALECID	"1000 MG/2,5 ML POLVERE-SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONCINO DI POLVERE + FIALA SOLVENTE 2,5 ML	33419021	DEBO-FARMA S.R.L.
CEFONICID	"500 MG IM" 1 FLAC.NO POLV 1 G + FIALA SOLV 2 ML PER SOLUZ INIETT USO IM	033031016	PANTAFARM Srl

```

=====
PRINCIPIO          CEFOPERAZONE                      J01DA32
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
BIOPERAZONE       IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA           25957022     BIOPHARMA
                   5 ML                               S.R.L.
CEFONEG           IM 1 FLAC. 1000 MG + 1             26083028     TOSI
                   FIALA 4 ML                          FARMACEUTICI
                                           S.A.S.
DARDUM            IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA           26039014     LABORATORIO
                   3 ML                               ITALIANO
                                           BIOCHIMICO
                                           FARMACEUTICO
                                           LISAPHARMA
                                           S.P.A.
FARECEF           1 FLAC. G 1 + 1 FIALA              25803026     LA.FA.RE.
                   3 ML                               S.R.L.
IPAZONE           IM 1 FLAC. POLV 1000 MG            2562023     INTERNATIO-
                   + 1 FIALA 4 ML                      NAL PHARMA-
                                           CEUTICAL
                                           S ASSOCIATED
                                           S.R.L.
NOVOBIOCYL       IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA           25551058     FRANCIA FAR-
                   4 ML                               MACEUTICI
                                           INDUSTRIA
                                           FARMACO
                                           BIOLOGICA
                                           S.R.L
TOMABEF          IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA           25330022     SALUS RESE-

```

3 ML

ARCHES
S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	CEFOTAXIMA*	J01DA10	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AXIMAD	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" I.M 1 FLAC 1 G + 1 FIALA SOLV	35228028	PULITZER ITALIANA S.R.L.
BATIXIM	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35207024	SO.SE PHARMA S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
CEFOMIT	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" 1 FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE 4 ML CON LIDOCAINA	35074020	MAGIS FARMA- CEUTICI S.P.A.
CEFOTAXIMA CT	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIET- TABILE PER USO INTRAMU- SCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35374040	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CEFOTAXIMA JET GENERICI	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOL- VENTE 4 ML	35494028	JET GENERICI S.R.L.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34992040	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"500 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDO- VENOSO" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 2 ML	34994020	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOLVENTE	35375029	ABC FARMACEUTICI S.P.A.

	4 ML		
CEFOTAXIME	"250 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" FLACONE - FIALA SOLVENTE DA 2 ML	34994018	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	34992026	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34992026	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	34992038	MAYNE PHARMA (ITALIA) S.R.L.
CEFOTAXIME	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34994044	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	35375017	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
CEFOTAXIME	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35288048	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
CEFOTAXIME	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE O ENDOVENOSO" FLACONE - FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34994032	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
CEFOTAXIME IBI	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35118013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
CEFOTAXIME IBI	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTAEILE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	35118025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI

			SPA
CEFOTAXIME MAX FARMA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML	35286032	MAX FARMA SRL
CEFOTAXIME MAX FARMA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35286044	MAX FARMA SRL
CEFOTAXIME PRC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML	35287034	P.R.C. SRL
CEPOTAXIME PRC	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35287046	P.R.C. SRL
CENTIAX	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE "FLACONE + FIALA IM	35276043	ERREKAPPA EUROTERICI S.P.A.
CLAFORAN	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTO PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24260046	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"500 MG/2 ML POLVERE O SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE DA 2 ML	24260022	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE	24260010	GRUPPO LEPETIT SPA
CLAFORAN	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	24260034	GRUPPO LEPETIT SPA
REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE	34962035	FARMA UNO S.R.L.
REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE IM EV" FLACONE 500 MG + FIALA SOLVENTE	34962023	FARMA UNO S.R.L.

REFOTAX	"POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE IMETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE 1 G + FIALA SOLVENTE CON LIDOCAINA	34962050	PARMA UNO S.R.L.
SALOCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35285042	NEW RESEARCH S.R.L.
SPECTROCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE" USO I.M.	35192020	EPIFARMA S.R.L.
TAFOCOX	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE 1 G + 1 FIALA 4 ML CON LIDOCAINA	35289040	FINMEDICAL S.R.L.
ZARIVIZ	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	24259020	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZARIVIZ	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	24259018	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZARIVIZ	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24259044	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZARIVIZ	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24259032	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ZIMANEL	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	34426015	PROGE FARM S.R.L.
CEFOTAXIMA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE IM/EV" FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	035483015	SANDOZ SpA
CEFOTAXIMA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE IM/EV" FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	035483027	SANDOZ SpA
LIRGOSIN	"1 G/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTIBILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + FIALA SOLVENTE 4 ML	035311012	FIDIA FARM-

	TABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML		
GLAZIDIM	"500 MG/1,5 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE 500 MG + FIALA SOL- VENTE 1,5 ML	25212022	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
GLAZIDIM	"1 G/3 ML POLVERE + SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE POLVERE 1 G + FIALA SOLVENTE 3 ML	25212034	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
GLAZIDIM	"250 MG/1 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE + FIALA SOLVENTE 1 ML	25212010	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
PANZID	"1 G/3 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 3 ML	25211032	VALDA LAB. FARMACEUTICI S.P.A.
SPECTRUM	"1 G/3 ML POLVERE + SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25222035	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
SPECTRUM	"250 MG/1 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE + 1 FIALA SOLVENTE 1 ML	25222011	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
SPECTRUM	"500 MG/1,5 ML POLVERE + SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE USO INTRA- MUSCOLARE" 1 FLACONE POL- VERE + 1 FIALA SOLVENTE 1,5 ML	25222023	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
STARCEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIET- TABILE" 1 FLACONE DA 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	25859036	F.I.R.M.A. SPA
STARCEF	"500 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE DA 500 MG + 1 FIALA SOL- VENTE 1,5 ML	25859024	F.I.R.M.A. SPA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFTEZOLO	J01DA36	
---------------------	-----------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALOMEN	1 FLAC. 1 G IM + 1 FIALA 3 ML	25336025	BENEDETTI S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFTIZOXIMA	J01DA22	
---------------------	-------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
EPOSERIN	"1 G/4ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOL- VENTE 4 ML	25198033	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CEFTRIAXONE*	J01DA13	
---------------------	--------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ROCEFEN	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIA- LA SOLVENTE DA 3,5 ML	25202058	ROCHE S.P.A.
ROCEFEN	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIA- LA SOLVENTE DA 2 ML	25202019	ROCHE S.P.A.
ROCEFEN	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONCINO POLVERE + 1 FIA- LA SOLVENTE DA 2 ML	25202033	ROCHE S.P.A.
CEFOTAXIMA PL	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	035342017	PLIVA PHARMA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE	035869039	EG SpA

	+ FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML		
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035868037	HEXAL SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035921028	JET GENERICI Srl
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035878038	MERCK GENERICS ITALIA SpA
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035878026	MERCK GENERICS ITALIA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE POLVERE FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	036153029	PLIVA PHARMA SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE - 1 FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035802038	RATIOPHARM ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE - 1 FIALA SOLVENTE DA 2ML	035802026	RATIOPHARM ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"1000 MG/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE - 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035939038	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"250 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE POLVERE 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035939014	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE	035939026	TEVA PHARMA ITALIA Srl

	INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE POLVERE - FIALA SOLVENTE 2 ML		
CEFTRIAXONE	"500 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE - FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035868025	TEVA PHARMA ITALIA Srl
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE - 1 FIALA SOLVENTE 2ML	035902028	SANDOZ SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035902030	SANDOZ SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA DA 3,5 ML	035669035	ACS DOBFAR SpA
CEFTRIAXONE	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE - 1 FIALA DA 2 ML	035669023	ACS DOBFAR SpA
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" FLACONE - FIALA SOLVENTE 3,5 ML	036144018	VECCHI & PIAM Sapa
CEFTRIAXONE	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE - 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035801036	I.B.N. SAVIO Srl
DAVIXON	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE POLVERE 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035816014	NEW RESEARCH Srl
DAVIXON	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" 1 FLACONE - 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035816040	NEW RESEARCH Srl
DAYTRIX	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO	036093033	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. Srl

	INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE 3,5 ML		
DEIXIM	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035917020	BENEDETTI SpA
DEIXIM	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035917018	BENEDETTI SpA
FIDATO	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE + FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035867035	FIDIA FARMA- CEUTICI SpA
FIDATO	"500 MG POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO IN- TRAMUSCOLARE" FLACONE - FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035867023	FIDIA FARMA- CEUTICI SpA
RAGEX	"1 MG/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLA- CONE - FIALA SOLVENTE DA 3,5 ML	035927033	AGIPS FARMACEUTICI Srl
RAGEX	"500 Mg/2 ML POLVEREE SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" FLACONE - FIALA SOLVENTE DA 2 ML	035927021	AGIPS FARMA- CEUTICI Srl
SIRTAP	"1 G/3,5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOLVENTE 3,5 ML	035815024	C.G.M. FARMACEUTICI Srl
SIRTAP	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	035815012	C.G.M. FARMACEUTICI

 =====
 PRINCIPIO
 ATTIVO

CEFUROXIMA

J01DA06

=====

FARMACO

AIC

DITTA

BIOCICLIN

1 FLAC. IM 1 G + 1 FIALA
4 ML

24276026

FRANCIA
FARMACEUTICI

			INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
CEFOPRIM	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA	24354045	ESSETI FARMACEUTICI S.P.A.
CEFUREX	IM IV 1 FLAC. 1000 MG 1 FIALA 4 ML	24301032	SALUS RESEARCHES S.P.A.
CEFURIN	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE" 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24330045	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
CUROXIM	"500 MG/2 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE 500 MG + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	23576022	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
CUROXIM	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE 1 G + 1 FIALA SOL- VENTE 4 ML	23576046	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
CUROXIM	"250 MG/ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE 250 MG + 1 FIALA SOLVENTE 1 ML	23576010	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
DELTACEF	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE + 1 FIALA	24847030	PULITZER ITALIANA S.R.L.
DUXIMA	IM 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	24344020	FARMACEUTICI ECOBI SAS
IPACEF	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 4 ML	24588030	INTERNATIO- NAL PHARMA- CEUTICAL S ASSOCIATED S.R.L.
ITOREX	IM 1 FLAC. 1000 MG - 1 FIALA 4 ML	24105013	PHARMA ITA- LIA S.R.L. LABORATORI FARMACEUTICI
KEFOX	IM 1 FLAC. 1 G - 1 FIALA 4 ML	24312047	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
KESINT	IM 1 FLAC. 1 G - 1 FIALA	24136044	COPERNICO

	4 ML		S.R.L.
LAFUREX	1 FLAC. 1 G - 1 FIALA 4 ML	24311045	L.A.FA.RE. S.R.L.
SUPERO	"1000 MG/4 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	24339020	LIFEPHARMA S.P.A.
ZINOCEP	"1 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLA- CONE 1 G + 1 FIALA SOL- VENTE 4 ML	33896046	GLAXO ALLEN S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          GENTAMICINA*                J01GB03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
GENTALYN           "80 MG/2 ML SOLUZIONE        20891014       SCHERING
INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML      PLOUGH SPA
GENTALYN           "10 MG/1 ML SOLUZIONE        20891026       SCHERING
INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML      PLOUGH SPA
GENTALYN           "120 MG/1,5 ML SOLUZIONE     20891089       SCHERING
INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML    PLOUGH SPA
GENTAMEN           "80 MG/2 ML SOLUZIONE        24727048       FOURNIER
INIETTABILE PER USO           PHARMA
INTRAMUSCOLARE" 1 FIALA       S.P.A.
GENTOMIL           "160 MG/2 ML SOLUZIONE       29314046       BIOLOGICI
INIETTABILE" 1 FIALA          ITALIA
LABORATORIES
S.R.L.
GENTOMIL           "40 MG/2 ML SOLUZIONE        29314022       BIOLOGICI
INIETTABILE" 1 FIALA          ITALIA
LABORATORIES
S.R.L.
GENTOMIL           "80 MG/2 ML SOLUZIONE        29314034       BIOLOGICI
INIETTABILE" 1 FIALA          ITALIA
LABORATORIES
S.R.L.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          MEZLOCILLINA                J01CA10
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                    AIC            DITTA
BAYPEN             "1 G SOLUZIONE INIETTA-      24316010       BAYER AG

```

BILE PER USO INTRAMUSCO-
LARE" 1 FLACONE + 1 FIALA
4 ML

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	NETILMICINA	J01GB07	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
NETTACIN	"50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24809028	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"300 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24809067	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	24809055	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"100 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24809030	SCHERING PLOUGH SPA
NETTACIN	"150 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24809042	SCHERING PLOUGH SPA
ZETAMICIN	"50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24829020	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"100 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1 ML	24829032	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"150 MG/1,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 1,5 ML	24829044	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"200 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 2 ML	24829057	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
ZETAMICIN	"300 MG/3 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA 3 ML	24829069	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.

=====			

PRINCIPIO ATTIVO	PIPERACILLINA*	J01CA12	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AVOCIN	1 FLAC. 1 G IM IV + 1 FIALA 2 ML	24469013	WYETH LEDERLE S.P.A.
AVOCIN	1 FLAC. 2 G IM IV + 1 FIALA 4 ML	24469025	WYETH LEDERLE S.P.A.
CILPIER	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 1 G + FIALA SOLVENTE 2 ML	34389015	PIERREL FARMACEUTICI S.P.A.
CILPIER	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	34389027	PIERREL FARMACEUTICI S.P.A.
DIPERIL	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE DA 2 G + FIALA SOLVENTE DA 4 ML	33461029	NUTRIFAR S.R.L.
ECOSETTE	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE 1 FLACONCINO - 1 FIALA SOLVENTE DA 4 ML	34613024	FARMACEUTICI ECOBI SAS
FARECILLIN	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTA- BILE" 1 FLACONCIO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	32897025	LA.FA.RE. S.R.L.
PERACIL	1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 2 ML IM IV	28595015	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
PERACIL	1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML IM IV	28595027	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
PERASINT	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	33351026	ACS DOBFAR S.P.A.
PICILLIN	IM IV 1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML	25671049	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"	34391021	DOC GENERICI SRL

	1 FLACONE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML		
PIPERACILLINA	"2 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIET- TABILE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33324029	GNR SPA
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	28867012	JET GENERICI S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	33056019	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	32982023	PLIVA PHARMA S.P.A.
PIPERACILLINA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	29221025	DOROM S.R.L.
PIPERACILLINA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	29221013	DOROM S.R.L.
PIPERACILLINA	"2 G/4 ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIET- TABILE" 1 FLACONCINO + 1 FIALA SOLVENTE 4 ML	33690025	EG S.P.A.
PIPERACILLINA SODICA	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33423017	K24 PHARMA- CEUTICAL S.S.R.L.
PIPERACILLINA SODICA	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE + 1 FIALA	33423029	K24 PHARMA- CEUTICAL S.S.R.L.
PIPERITAL	IM IV 1 FLAC. 1 G + 1 FIALA 2 ML	28735013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
PIPERITAL	IM IV 1 FLAC. 2 G + 1 FIALA 4 ML	28735025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
PIPERSAL	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G	32935025	FARMA UNO S.R.L.

	+ FIALA SOLVENTE 4 ML		
PIPERSAL	"1 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 1 G + FIALA SOLVENTE 2 ML	32935013	FARMA UNO S.R.L.
PIPERTEX	"2 G POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE	33958024	PHARMATEX ITALIA S.R.L.
REPARCILLIN	"2 G POLVERE SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE 2 G + FIALA SOLVENTE 4 ML	33747027	NEW RESE- ARCH S.R.L.
SEMIPENIL	1 FLAC.NO POLV 1 G + 1 FIALA SOLV 2 ML IM	32799013	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
SEMIPENIL	1 FLAC.NO POLV 2 G + 1 FIALA SOLV 4 ML IM	32799025	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
SINTOPLUS	1 FLACONCINO POLVERE 1 G + 1 FIALA SOLV. 2 ML IM	32954012	PH&T S.P.A.
SINTOPLUS	1 FLACONCINO POLVERE 2 G + 1 FIALA SOLV. 4 ML IM	32954024	PH&T S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          PIPERACILLINA/TAZOBACTAM          J01CR05
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
TAZOCIN            "2 G/0,250 G POLVERE E            28249023     WYETH
                   SOLVENTE PER SOLUZIONE
                   INIETTABILE" 1 FLACONE +
                   1 FLACONE                          LEDERLE
                                           S.P.A.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          TICARCILLINA/ACIDO                  J01CR03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
CLAVUCAR          1200 MG/2 ML POLVERE E            27594011     GEYMONAT SPA
                   SOLVENTE PER SOLUZIONE
                   INIETTABILE 1 FLAC.NO
                   + 1 FIALA
=====
TIMENTIN          "1,2 G POLVERE E SOLVENTE        27118013     GLAXOSMITH-
                   PER SOLUZIONE INIETTABILE
                   USO INTRAMUSCOLARE" 1
                   FLACONE + FIALA SOLVENTE
                   DA 2ML
=====

```

PRINCIPIO ATTIVO	TOBRAMICINA*	J01GB01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
NEBICINA	"40 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 1 ML	23189032	TEOFARMA S.R.L.
NEBICINA	"20 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189044	TEOFARMA S.R.L.
NEBICINA	"100 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189018	TEOFARMA S.R.L.
NEBICINA	"150 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONE DA 2 ML	23189057	TEOFARMA S.R.L.
TOBRAMICINA IBI	1 FIALA 100 MG	33973013	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
TOBRAMICINA IBI	1 FIALA 150 MG	33973025	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
BRAMICIL	"100 MG/2 ML SOLUZIONE STERILE INIETTABILE" 1 FIALA	035132012	FISIOPHARMA Srl
BRAMICIL	"150 MG/2 ML SOLUZIONE STERILE INIETTABILE" 1 FIALA	035132024	FISIOPHARMA Srl

NOTA 56

Antibiotici per continuita' ospedale-territorio

- aztreonam
- ertapenem
- unipinem+cilastatina
- meropenam
- rifabutina
- teicoplanina

La prescrizione a carico del SSN e' limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero ed al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuita' terapeutica

La prescrivibilita' esclusiva in ambito ospedaliero e' 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. Cio' non impedisce,

tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuita' assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.

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, umipenem+cilastatina, meropenem) da riservare alla terapia mirata dei casi piu' critici.

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

Le motivazioni da cui ha origine la nota 56 si basano pertanto non solo sulla criticita' 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 piu' mirato degli antimicrobici per controllare l'insorgere delle resistenze, viene riconosciuto a livello internazionale come una vera e propria emergenza sanitaria.

La nota 56 garantisce di fatto la possibilita' 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 continuita' assistenziale ospedale-territorio.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	AZTREONAM	J01DF01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AZACIAM	1 FLAC. 1 G IM IV + FIALA ML 3	25408028	BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
PRIMBACTAM	IM EV 1 FLAC. 1 G - 1 FLALA 3 ML	25407026	A. MENARNI INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	IMIPENEM/CILASTATINA	J01DH51	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
IMIPEM	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE PER USO IM"	26462046	NEOPHARMED SPA

1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA
SOLVENTE 2 ML

TENACID	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIO- NE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	26639043	SIGA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
TIENAM	"500 MG + 500 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIO- NE INIETTABILE PER USO INTRAMUSCOLARE" 1 FLACONE POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 2 ML	25887047	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	MEROPENEM*	J01DH02	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
MERREM	500 MG POLVERE PER SOLU- ZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO 10 FLA- CONCINI	28949081	ASTRAZENECA S.P.A.
MERREM	1000 MG POLVERE PER SOLU- ZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO 10 FLA- CONCINI	28949093	ASTRAZENECA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	RIFABUTINA	J04AB04	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
MYCOBUTIN	"150 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	28426017	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	TEICOPLANINA	J01XA02	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
TARGOSID	"200 MG/3 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 3 ML	26458012	GRUPPO LEPEIT SPA

Antiemetici (antagonisti dei ricettori serotoninergici)	La prescrizione a carica del SSN e' limitata alla prevenzione e al trattamento di nausea e vomito secondo le indicazioni e le limitazioni per eta', previste dalle schede tecniche) secondari a:
- dolasetron	- chemioterapia emetizzante;
- granisetron	- radioterapia emetizzante (total body irradiation e sull'addome, entro 24 h dall'ultima applicazione).
- ondansetron	
- tropisetron	La prescrizione degli antiemetici non e' 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-HT3) 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 (cioe' che compare da almeno 24 ore sino a 5 giorni dopo chemioterapia) che beneficia maggiormente dell'associazione 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 tollerabilita' 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) a 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'e' evidenza che la terapia antiemetica sia efficace dopo 24 ore dall'ultima applicazione di radioterapia.

Gli antagonisti dei recettori 3-HT3 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 e' uno degli effetti collaterali piu' frequenti degli antagonisti dei recettori 5-HT3; 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 ipersensibilita' (2).

=====			
PRINCIPIO	DOLASETRON		A04AA04
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ANZEMET	3 COMPRESSE FILM RIVESTITE 200 MG	33108046	AVENTIS PHARMA S.P.A.

	SUPPOSTE		KLINE S.P.A.
ZOFRAN	"4 MG/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FIALA DA 2 ML	27612047	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	TROPISETRON*		A04AA03
---------------------	--------------	--	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
NAVOBAN	"5 MG/ML SOLUZIONE INIET- TABILE PER USO SOTTOCU- TANEO" FIALA + SIRINGA	28456085	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE	28456022	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 1 FIALA	28456061	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/1 ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 3 FIALE	28456073	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/5 ML SOLUZIONE PER INFUSIONE E PER USO ORALE" 1 FIALA	28456010	NOVARTIS FARMA S.P.A.
NAVOBAN	"5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE PER USO SOTTOCUTANEO" 3 FIALE + 3 SIRINGHE	28456097	NOVARTIS FARMA S.P.A.

NOTA 59

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

Lassativi osmotici

- | | |
|--------------|---|
| - lattitolo | - encefalopatia porto-sistemica in corso di |
| - lattulosio | cirrosi epatica. |

La prescrizione dei lassativi osmotici non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	LATTITOLO*		A06AD12
---------------------	------------	--	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PORTOLAC EPS	1 FLAC. GRANULATO 200 G	29563018	NOVARTIS CONSUMER HEALT S.P.A.

PORTOLAC EPS	FLACONE SCIROPPO 500 ML	29563044	NOVARTIS CONSUMER HEALT S.P.A.
--------------	-------------------------	----------	--------------------------------------

=====

PRINCIPIO ATTIVO	LATTULOSIO*	A06AD11	
---------------------	-------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BIOLAC EPS	20 BUSTINE 10 G	28539029	AZ. CHIM. RIUN. ANGE- LINI FRAN- CESCO ACRAF SPA
DIA COLON EPS	1 FLAC. SCIROPPO 200 ML	29159023	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
EPALAT EPS	15 BUSTINE GRANULATO 12 G	28524015	OFFICINA FARMACEUTICA FIORENTINA S.R.L.
EPALFEN EPS	"6 G GRANULATO PER SOLU- ZIONE ORALE" 30 BUSTINE	24409118	ZAMBON ITALIA S.R.L.
EPALFEN EPS	1 FLAC. SCIROPPO 400 ML	24409144	ZAMBON ITALIA S.R.L.
LAEVOLAC EPS	1 FLAC. SCIROPPO 180 ML	22711129	ROCHE S.P.A.
LAEVOLAC EPS	20 BUSTINE 10 GR	22711117	ROCHE S.P.A.
LATTULAC EPS	SCIROPPO 180 ML	30727010	SOFAR S.P.A.
LATTULAC EPS	20 BUSTINE 10 GR	30727022	SOFAR S.P.A.
LATTULOSIO	20 BUSTINE MONODOSE 10 G	27627013	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LATTULOSIO	"65% SCIROPPO" FLACONE 200 ML	27627037	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LIS EPS	20 BUSTINE 10 G	27337017	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPARMA S.P.A.
NORMASE EPS	"66,7% SCIROPPO" 1 FLACONE DA 200 ML	23535166	L. MOLTENI E C. DEI F.LLI ALITTI SOCIETA' DI ESERCIZIO S.P.A.

OSMOLAC EPS	"10 G GRANULATO" 20 BUSTINE	27061023	SANOFI-SYN- THELABO S.P.A.
OSMOLAC EPS	"66,7 G/100 MI SCIROPPO" FLACONE 200 ML	27061035	SANOFI-SYN- THELABO S.P.A.

NOTA 65

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

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

Farmaci per la Sclerosi Multipla	glatiramer acetato; interferone (-1a ricombinante; interferone (-1b ricombinante.
----------------------------------	---

- glatiramer acetato
- interferoni (-1a e (-1b ricombinanti

- per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidita' 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 (-1b ricombinante.

L'opportunita' 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, sara' valutata a livello delle singole Regioni.

PRINCIPIO ATTIVO	GLATIRAMER	L03AX13	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
COPAXONE	28 FLACONI DI POLVERE DA 20 MG + 28 FIALE DI SOLVENTE	35418019	TEVA PHARMACEUTICALS LIMITED

PRINCIPIO ATTIVO	INTERFERONE BETA 1A	L03AB07	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AVONEX	"30 MCG (6 MILIONI UI)	33283021	BIOGEN

	POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 4 FLACONI CON DISPOSI- TIVO BIOSET + 4 SIRINGHE PRERIEMPIE USO INTRA- MUSCOLARE		FRANCE S.A.
AVONEX	"30 MCG/0,5 (6 MILIONI UI) SOLUZIONE INIETTABILE" 4 SIRINGHE PRERIEMPIE IN VETRO 0,5 ML + 4 AGHI PER INIEZIONE USO INTRA- MUSCOLARE	33283035	BIOGEN FRANCE S.A.
REBIF	44 MCG (12 MUI) 0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 12 SIRINGHE PRERIEMPIE DA 1 ML USO SOTTOCUTANEO	34091064	SERONO EUROPE LIMITED
REBIF	22 MCG (6 MUI) 0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 12 SIRINGHE PRERIEMPIE DA 1 ML USO SOTTOCUTANEO	34091037	SERONO EUROPE LIMITED

=====			
PRINCIPIO	INTERFERONE BETA 1B		L03AB08
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BETAFERON	0,25 MG/ML POLVERE E SOL- VENTE PER SOLUZIONE INIET- TABILE 15 FLACONCINI VETRO + 15 SIRINGHE VETRO USO SC	32166023	SCHERING A.G.
BETAFERON	15 FLACONCINI 0,25 MG + 15 FLACONCINI 2 ML	32166011	SCHERING A.G.

NOTA 66

FANS non selettivi:

- aceclofenac	
- acetametacina	
- acido mefenamico	
- acido tiaprofenico	
- amtolmetina	La prescrizione dei FANS non selettivi a ca-
- cinnoxiam	rico del SSN e' limitata alle seguenti con-
- dexibuprofene	dizioni patologiche:
- diclofenac	
- diclofenac +	- artropatie su base connettivitica;
misoprostolo	- osteoartrosi in fase algica o infiammato-
- fentiazac	ria;
- flurbiprofene	- dolore neoplastico;
- furprofene	- attacco acuto di gotta.
- ibuprofene	
- indometacina	La prescrizione dei COXIB (FANS inibitori
- ketoprofene	selettivi della ciclo-ossigenasi 2) a carico
- lornoxicam	del SSN e' limitata alle seguenti condizio-
- meloxicam	ni:

- nabumetone
 - naprossene
 - nimesulide
 - oxaprozina
 - piroxicam
 - proglumetacina
 - sulindac
 - tenoxicam
- trattamento dei sintomi algici e infiammatori in pazienti affetti da osteoartrite 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).

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

- celecoxib
- etoricoxib
- valdecoxib

Motivazioni e criteri applicativi

FANS

In dosi singole, i FANS hanno attivita' analgesica paragonabile a quella del paracetamolo. In dosi adeguate e per somministrazioni ripetute hanno effetto analgesico protratto e attivita' antinfiammatoria, proprieta' 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 e' 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 tollerabilita' dei COXIB oggi disponibili: lo studio CLASS (2), che ha comparato il celecoxib con ibuprofen e diclofenac, e lo studio VIGOR (3), che ha comparato rofecoxib con naprossene. I COXIB, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato una efficacia analoga e una minore tossicita' gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi prescelti. Purtroppo entrambi gli studi presentano problemi di interpretazione che mettono in discussione questa conclusione. Lo studio CLASS e' stato criticato per il modo con il quale e' stato condotto ed ha analizzato i dati. Non solo, ma l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesivita' rispetto ai FANS tradizionali, e' 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 gastrolesivita' e la possibile maggiore tossicita' cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

La selettivita' 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% dei pazienti trattati con celecoxib, del 12,0% nei pazienti trattati con celecoxib + aspirina, del 25,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali e del 26,0% nei pazienti trattati con FANS tradizionali più aspirina. L'incidenza delle gravi complicanze (emorragia, perforazione, ostruzione) era, invece, analoga tra i pazienti trattati con celecoxib (2,7%) e quelli che utilizzavano ibuprofen o diclofenac (5,0%) dimostrando così come la scelta dell'end-point terapeutico sia fondamentale per valutare correttamente comparativamente questi farmaci.

Il secondo (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, in particolare con il rofecoxib, i dati disponibili sono ancora incompleti e controversi (8-11).

L'incremento degli eventi avversi cardiovascolari riscontrati nello studio VIGOR può essere casuale o attribuibile ad un effetto cardio-protettivo del naprossene 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 pazienti 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.

SPECIALITÀ MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	ACECLOFENAC*	M01AB16	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
AIRTAL	"100 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE	32773020	ALMIRALL S.P.A.
AIRTAL	"100 MG POLVERE PER SOS- PENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32773032	ALMIRALL S.P.A.
GLADIO	"100 MG COMPRESSE RIVE- STITE" 40 COMPRESSE	31220015	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
GLADIO	"100 MG POLVERE PER SO- SPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	31220027	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
KAFENAC	"100 MG COMPRESSE" 40 COMPRESSE	031842014	ALMIRALL SpA
KAFENAC	"100 MG POLVERE PER SO- SPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	031842014	ALMIRALL SpA

EUFANS	"600 MG COMPRESSE RIVESTITE" BLISTER 30 COMPRESSE RIVESTITE	27810023	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA
EUFANS	"600 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	27810035	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA

```
=====
PRINCIPIO          CELECOXIB*                               M01AH01
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                                AIC          DITTA
ARTILOG            200 MG 20 CAPSULE RIGIDE                   34622466     PHARMACIA
                  IN BLISTER ALLUMINIO/PVC                   ITALIA
                  TRASPARENTE/ACLAR                          S.P.A.
CELEBREX           200 MG 20 CAPSULE RIGIDE                   34624460     PHARMACIA
                  IN BLISTER ALLUMINIO/PVC                   ITALIA
                  TRASPARENTE/ACLAR                          S.P.A.
SOLEXA             200 MG 20 CAPSULE RIGIDE                   34625602     PFIZER
                  IN BLISTER ALLUMINIO/PVC                   ITALIA
                  OPACO/ACLAR                                 S.R.L.
```

```
=====
PRINCIPIO          CINNOXICAM*                               M01AC49
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                                AIC          DITTA
SINARTROL          "30 MG COMPRESSE" 20                       26396046     SOCIETA'
                  COMPRESSE                                    PRODOTTI
                  ANTI-BIOTICI
                  SPA
ZELIS              20 COMPRESSE 30 MG                         27383076     PROSPA
                  ITALIA
                  S.R.L.
```

```
=====
PRINCIPIO          DEXIBUPROFENE                             M01AE14
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                                AIC          DITTA
SERACTIL           30 COMPRESSE RIVESTITE                     034763091     GEBRO PHARMA
                  CON FILM IN BLISTER                          GmbH
                  PVC/PVDC/AL DA 300 MG
```

```
=====
PRINCIPIO          DICLOFENAC*                               M01AB05
```

ATTIVO

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DEALGIC	"75 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	28943013	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
DEALGIC	"100 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	28943025	PHARMACIA ITALIA S.P.A.
DEFLAMAT	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28534028	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
DEFLAMAT	"75 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	28534016	SANKYO PHARMA ITALIA S.P.A.
DICLOFAN	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	32243014	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONOSCONTRO E GAZZONE S.R.L.
DICLOFENAC	"75 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE	33727013	DOC GENERICI SRL
DICLOFENAC	30 COMPRESSE GASTRO-RESISTENTI 50 MG	32786028	HEXAL S.P.A.
DICLOFENAC	"50 MG COMPRESSE GASTRO-RESISTENTI" 30 COMPRESSE GASTRORESISTENTI	29457013	RATIOPHARMA GMBH
DICLOFENAC	"50 MG COMPRESSE GASTRO-RESISTENTI" 30 COMPRESSE GASTRORESISTENTI	29456011	EG S.P.A.
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	29456050	EG S.P.A.
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	33727025	DOC GENERICI SRL
DICLOFENAC	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	33062023	MERCK GENERICI S.P.A.
DICLOREUM	"RETARD" 20 COMPRESSE 100 MG	24515068	ALFA WASSERMANN S.P.A.
DICLOREUM	30 COMPRESSE 50 MG	24515049	ALFA WASSERMANN S.P.A.
DICLOREUM	"150 MG CAPSULE RIGIDE	24515114	ALFA WASSER-

	A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE		MANN S.P.A.
FENADOL	"100 MG COMPRESSE A RI- LASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	32141018	PROGE FARM S.R.L.
FENDER	"100 MG COMPRESSE A RI- LASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE	33803014	KRUGHER PHARMA S.R.L.
FLOGOFENAC	"RETARD" 21 CAPSULE 100 MG	25536020	FARMACEUTICI ECOB SAS
FORGENAC	"RETARD" 21 COMPRESSE 100 MG	23828078	FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.
LISIFLEN	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE A RI- LASCIO PROLUNGATO	33212010	DE SALUTE S.R.L.
VOLTAREN	"75 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE	23181074	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTAREN	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	23181035	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTAREN	"50 MG COMPRESSE GASTRO- RESISTENTI" 30 COMPRESSE	23181011	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTFAST	"50 MG COMPRESSE RIVE- STITE" 30 COMPRESSE	28945020	NOVARTIS FARMA S.P.A.
VOLTFAST	"50 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28945032	NOVARTIS FARMA S.P.A.
DICLOFENAC SOD.SAND	"100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 21 COMPRESSE	029267022	SANDOZ SpA

```

=====
PRINCIPIO          DICLOFENAC/MISOPROSTOLO          M01AB55
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
ARTROTEC           30 COMPRESSE 50 MG +                29757010     PHARMACIA
                   200 MCG                               ITALIA
                                           S.P.A.
ARTROTEC           30 COMPRESSE 75 MG +                29757059     PHARMACIA
                   200 MCG                               ITALIA
                                           S.P.A.
MISOFFENAC         30 COMPRESSE 75 MG -                29316041     SEFARMA
                   200 MCG                               S.R.L.

```

MISOFENAC 30 COMPRESSE 50 MG - 29316015 SEFARMA
200 MCG S.R.L.

=====

PRINCIPIO	ETORICOXIB	M01AX
ATTIVO		

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALGIX	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 60 MG	35821065	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ALGIX	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/AL DA 90 MG	35821204	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
ARCOXIA	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 60 MG	35820063	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
ARCOXIA	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 90 MG	35820202	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
ALGIX	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 120 MG	033821305	IST. GENTILI SpA
ARCOXIA	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 120 MG	035820303	MERCK SHARP & DOHME SpA
TAUXIB	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 60 MG	035890060	ADDENDA PHARMA Srl
TAUXIB	20 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM IN BLISTER AL/ AL DA 90 MG	035890209	ADDENDA PHARMA Srl
TAUXIB	5 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 120 MG IN BLISTER AL/AL	035890425	ADDENDA PHARMA Srl

=====

PRINCIPIO	FENTIAZC*	M01AB10
ATTIVO		

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
O-FLAM	30 COFETTI 200 MG	22843039	MDM S.P.A.

=====

PRINCIPIO	FLURBIPROFENE*	M01AE09
-----------	----------------	---------

=====

ATTIVO

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FROBEN	30 CONFETTI 100 MG	24284034	ABBOTT S.P.A.
FROBEN	1 FLAC. SCIROPPO 160 ML 0,5%	24284073	ABBOTT S.P.A.
FROBEN	"SR" 20 CAPSULE 200 MG	24284123	ABBOTT S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FURPROFENE*	M01AE
---------------------	-------------	-------

=====

=====

PRINCIPIO ATTIVO	IBUPROFENE*	M01AE01
---------------------	-------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ARFEN	30 COMPRESSE 500 MG	24635029	LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO FARMACEUTICO LISAPHARMA S.P.A.
BRUFEN	"400 MG COMPRESSE RI- VESTITE" 30 COMPRESSE	22593127	ABBOTT S.P.A.
BRUFEN	"600 MG COMPRESSE RI- VESTITE" 30 COMPRESSE	22593139	ABBOTT S.P.A.
BRUFEN	"600 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	22593103	ABBOTT S.P.A.
SUBITENE	"400 MG COMPRESSE EFFER- VESCENTI" 30 COMPRESSE	34764023	UNIFARM S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	INDOMETACINA*	M01AB01
---------------------	---------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
INDOXEN	25 CAPSULE 25 MG	20676019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
INDOXEN	25 CAPSULE 50 MG	20676021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI-

			CHE RIUNITE SPA
METACEN	20 CAPSULE 50 MG	20873028	PROMEDICA S.R.L.

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	KETOPROFENE*	M01AE03	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ABACUS	"80 MG GRANULATO PER SO- LUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	28508099	DOMPE' FAR- MACEUTICI SPA
ABACUS	20 CAPSULE 320 MG	28508048	DOMPE' FAR- MACEUTICI SPA
ALKET	"200" 28 CAPSULE RIGIDE USO ORALE RIL PROL 200 MG	32836049	DIF-INT PHARMAEUTI- CAL B.V.
ARTROSILENE	"320 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 CAPSULE	24022129	DOMPE' FAR- MACEUTICI SPA
DOLGOSIN	"200 MG CAPSULE RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	34925040	PULITZER ITALIANA S.R.L.
EUKETOS	"200 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	34393049	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FLEXEN	"50 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE	23401021	ITALPARMACO S.P.A.
FLEXEN	"200 MG CAPSULE RIGIDE A RIASCIO PROLUNGATO" 30 CAPSULE	23401110	ITALTARMACO S.P.A.
IBIFEN	30 BUSTINE GRANULATO EFFERV 50 MG	24994170	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
IBIFEN	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	24994117	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
IBIFEN	"200 MG" COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO	24994168	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI

			SPA
IBIFEN	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	24994081	ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SPA
KETARTRIUM	30 CAPSULE 100 MG	24494039	ESSETI FAR- MACEUTICI S.P.A.
KETOPLUS	"200 MG" 28 CAPSULE RIGIDE USO ORALE A RILASCIO PROLUNGATO 200 MG	32901047	PANTAFARM SRL
KETOPROFENE	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	34306050	DOC GENERICI SRL
KETOPROFENE	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	33519036	EG S.P.A.
KETOPROFENE	"200 MG CAPSULE RIGIDE RILASCIO PROLUNGATO" 28 CAPSULE	33519099	EG S.P.A.
KETOPROFENE	"200 MG CAPSULE RIGIDE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 CAPSULE	25149093	GNR S.P.A.
KETOPROFENE	"200 MG CAPSULE A RILA- SCIO PROLUNGATO" 30 CPS	34306098	DOC GENERICI SRL
KETOSELECT	"50 MG CAPSULE" 30 CAP- SULE	34877011	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
MEPROFEN	30 CAPSULE 100 MG	23655032	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
OKI	"10 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE BIPARTITE	28511095	DOMPE' SPA
ORUDIS	"50 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	23183027	AVENTIS PHARMA S.P.A.
ORUDIS	"RETARD" 30 CAPSULE 200 MG	23183193	AVENTIS PHARMA S.P.A.
REUPROFEN	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE	24528022	LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. SRL

=====

PRINCIPIO ATTIVO	LORNOXICAM	M01AC05	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
TAIGALOR	30 COMPRESSE RIVESTITE DIVISIBILI 8 MG	29304033	PRODOTTI FORMENTI S.R.L.
NOXON	30 COMPRESSE RIVESTITE DIVISIBILI 8 MG	29304030	FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	MELOXICAM	M01AC06	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
LEUTROL	30 COMPRESSE 7,5 MG	34280053	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
LEUTROL	30 COMPRESSE 15 MG	34280038	ISTITUTO DE ANGELI PH S.P.A.
MOBIC	"15" 30 COMPRESSE DIVI- SIBILI 15 MG	31915068	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIO- NAL GMBH
MOBIC	"7,5" 30 COMPRESSE 7,5 MG	31985157	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIO- NAL GMBH

PRINCIPIO ATTIVO	NABUMETONE*	M01AX01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ARTAXAN	"1 G COMPRESSE RIVESTITE" 30 COMPRESSE	26672079	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.
ARTAXAN	"1 G GRANULATO PER SO- SPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	26673069	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.
NABUSER	30 BUSTINE 1 G	26673069	GEYMONAT SPA
NABUSER	30 COMPRESSE RIVE- STITE 1 G	26673057	GEYMONAT SPA

PRINCIPIO ATTIVO	NAPROXENE*	M01AX01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALGONAPRIL	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33294012	CRINOS S.P.A.
FLOGINAX	"500 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	23437054	TEOFARMA S.R.L.
FLOXALIN	"550 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	24895056	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
FLOXALIN	"550 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	24895043	BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.
GIBIXEN	30 BUSTINE MONODOSE 500 MG	23842103	METAPHARMA S.R.L.
LASER	30 BUSTINE 500 MG	23886070	TOSI FARMA-CEUTICI S.A.S.
LASER	30 COMPRESSE 500 MG	23886070	TOSI FARMA-CEUTICI S.A.S.
LENTARTRIL	30 COMPRESSE 500 MG	23862055	SOCIETA' STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MENDELEJEFF S.R.L.
NAPRIUS	30 COMPRESSE 500 MG	24667139	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
NAPRIUS	20 BUSTE GRANULATO SOSPENSIONE ESTEMP.500 MG	24667154	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
NAPROREX	30 CAPSULE 550 MG	25800044	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
NAPROSYN	"500 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE	23177215	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
NAPROSYN	"500 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	23177138	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
NAPROSYN	"750 MG COMPRESSE A RI-LASCIO MODIFICATO" 20	23177189	RECORDATI INDUSTRIA

	COMPRESSE		CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
NAPROXENE	30 COMPRESSE 500 MG	24505075	PLIVA PHARMA S.P.A.
NAPROXENE SODICO	"550 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	27170012	DOROM S.R.L.
NUMIDAN	30 BUSTINE GRANULATO 300 MG	25458023	THERABEL PHARMA S.P.A.
NUMIDAN	30 CAPSULE 300 MG	25458011	THERABEL PHARMA S.P.A.
PREXAN	"500" 30 BUSTINE GRA- NULATO USO ORALE 500 MG	24467108	LA.FA.RE. S.R.L.
PREXAN	"500" 30 COMPRESSE 500 MG	24467058	LA.FA.RE. S.R.L.
SYNALGO	"500" 30 COMPRESSE 680 MG	25082088	GEYMONAT SPA
SYNFLEX	"FORTE" 30 COMPRESSE RIVESTITE 550 MG	24722047	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
SYNFLEX	"FORTE" 30 BUSTINE GRANULATO 550 MG	24722086	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
XENAR	"500 MG COMPRESSE" BLISTER 30 COMPRESSE	23383033	ALFA WASSER- MANN S.P.A.
XENAR	"750 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" BLISTER 20 COMPRESSE	23383159	ALFA WASSER- MANN S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	NIMESULIDE*	M01AX17	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALGIMESIL	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29074022	FRANCIA FAR- MACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
ALGIMESIL	"100 MG GRANULATO PER SO- LUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	29074010	FRANCIA FAR- MACEUTICI INDUSTRIA FARMACO

			BIOLOGICA S.R.L.
ALGOLIDER	30 BUSTINE 100 MG	28509036	SIAR PHARMA S.R.L.
ALGOLIDER	30 COMPRESSE 100 MG	28509014	SIAR PHARMA S.R.L.
ANTALGO	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	32001024	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
AREUMA	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33522018	FARMACEUTICI ECOBI SAS
AREUMA	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33522032	FARMACEUTICI ECOBI SAS
AULIN	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	25940026	ROCHE S.P.A.
AULIN	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	25940053	ROCHE S.P.A.
DELFO	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34265013	A.G.I.P.S. FARMACEUTICI SRL
DIMESUL	100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32963035	LA.FA.RE. S.R.L.
DOLESIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33702022	F.D. FARMA- CEUTICI S.R.L.
DOMES	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	29478017	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
DOMES	"100 MG COMPRESSE OROSO- LUBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	29478056	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
EDEMAX	100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33936016	S.I.F.I. S.P.A.
EFRIDOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32932030	AESCLAPIUS FARMACEUTICI S.R.L.

EUDOLENE	30 BUSTINE 100 MG	29395011	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
FANSIDOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28766020	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
FANSIDOL	30 CAPSULE 100 MG	28766018	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
FANSULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34029013	SOFAR S.P.A.
FANSULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34029025	SOFAR S.P.A.
FLOLID	"100 MG COPRESSE" 30 COMPRESSE	28778013	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FLOLID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28778037	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
IDEALID	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34200016	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
IDEALID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	34200028	ALTERNA FARMACEUTICI S.R.L.
ISODOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32337038	MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
LEDOLID	"100 MG" 30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	32326023	PULITZER ITALIANA S.R.L.
LEDOREN	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28519039	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
LEDOREN	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28519015	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
MESULID	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	25971021	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MESULID	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	25971058	NOVARTIS FARMA S.P.A.

MESULID FAST	"400 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	29127026	NOVARTIS FARMA S.P.A.
MIGRALESS	"100 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE DA 100 MG	35244019	PLIVA PHARMA S.P.A.
NERELID	30 BUSTINE GRAN SOLUZ ORALE 100 MG	33078027	NEW RESEARCH S.R.L.
NERELID	30 CAPSULE 100 MG	33078015	NEW RESEARCH S.R.L.
NIDE	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	28767010	I.BIR.N - ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
NIDE	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	28767022	I.BIR.N - ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
NIMEDEX	400 MG GRANULATO" 30 BUSTINE	29120021	ITALFARMACO S.P.A.
NIMENOL	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32857029	KRUGHER PHARMA S.R.L.
NIMESIL	30 BUSTE 100 MG	29375021	ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.
NIMESULENE	"100 MG COMPRESSE" BLI-STER 30 COMPRESSE	29007046	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
NIMESULENE	"100 MG POLVERE PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	29007059	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULI PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	32095010	GNR SPA
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33089018	JET GENERICI S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33673029	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	35106020	UNION HEALTH S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30	33048036	TEVA PHARMA ITALIA

	BUSTINE		S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO" 30 BUSTINE	32923017	ANGENERICO S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33052034	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
NIMESULIDE	30 BUST. POLVERE PER SOLUZIONE ORALE 100 MG	32983025	DOROM S.R.L.
NIMESULIDE	30 BUSTINE GRANULATO USO ORALE 100 MG	33950027	PLIVA PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE	30 COMPRESSE 100 MG	33578016	DOC GENERICI SRL
NIMESULIDE	30 COMPRESSE USO ORALE 100 MG	33950015	PLIVA PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33578042	DOC GENERICI SRL
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE EFFER- VESCENTI" 30 COMPRESSE	33673043	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	33649029	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE EFFER- VESCENTI" 30 COMPRESSE	33649043	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28921029	BENEDETTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	28921031	BENEDETTI S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33048012	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33052010	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33649017	EG S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	33673017	RATIOPHARM GMBH
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	34245011	HEXAL S.P.A.
NIMESULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	35106018	UNION HEALTH S.R.L.
NIMESULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30	34245023	HEXAL S.P.A.

BUSTINE			
NIMESULIDE	"100 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	32095022	GNR SPA
NIMESULIDE UCB	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	28854026	UCB PHARMA S.P.A.
NIMESULIDE UCB	30 COMPRESSE 100 MG	28854014	UCB PHARMA S.P.A.
NIMS	30 BUSTE 100 MG	28546012	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
NOALGOS	"100 MG GRANULATO" 30 BUSTINE	29477015	LEVOFARMA S.R.L.
NOXALIDE	GRANULATO USO ORALE 30 BUSTINE 100 MG	32346013	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
REMOV	30 COMPRESSE 100 MG	28799017	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
REMOV	30 BUSTINE GRANULATO 100 MG	28799031	VECCHI & C PIAM S.A.P.A.
RESULIN	30 COMPRESSE 100 MG	28510016	ISTITUTO CHIMICO IN- TERNAZIONALE DR. GIUSEPPE RENDE S.R.L.
RESULIN	"100 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 30 BUSTINE	28510028	ISTITUTO CHIMICO IN- TERNAZIONALE DR. GIUSEPPE RENDE S.R.L.
SOLVING	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	32930012	MDM S.P.A.
SOLVING	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	32930036	MDM S.P.A.
SULIDAMOR	"100 MG POLVERE PER SOS- PENSIONE ORALE" 30 BUSTE	28705022	FARMACEUTICI DAMOR S.P.A.
SULIDE	"100 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29125010	BENEDETTI S.P.A.
SULIDE	"100 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	29125022	BENEDETTI S.P.A.

=====

PRINCIPIO
ATTIVO

OXAPROZINA*

M01AE12

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
WALIX	"600 MG COMPRESSE" 30	27670013	FIDIA FARMACEUTICI SPA

PRINCIPIO ATTIVO	PIROXICAM*	M01AC01	
------------------	------------	---------	--

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ANTIFLOG	30 CAPSULE 20 MG	25069028	F.I.R.M.A. SPA
ARTROXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25554027	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
BREXIN	"20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	26446056	PROMEDICA S.R.L.
BREXIN	"20 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 20 BUSTINE BIPARTITE	26446031	PROMEDICA S.R.L.
BREXIN	"20 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	26446106	PROMEDICA S.R.L.
BRUXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 15 CAPSULE	25478025	BRUSCHETTINI S.R.L.
CICLADOL	"20 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI 30 COMPRESSE	26447108	MASTER PHARMA S.R.L.
CICLADOL	"20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	26447058	MASTER PHARMA S.R.L.
CICLADOL	"20 MG GRANULATO PER SOLUZIONE ORALE" 20 BUSTINE BIPARTITE	26447033	MASTER PHARMA S.R.L.
DEXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25948023	OFFICINA FARMACEUTICA FIORENTINA S.R.L.
EUROXI	30 CAPSULE 20 MG	33326012	COPERNICO S.R.L.
FELDENE	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE	24249056	PFIZER ITALIA S.R.L.
FELDENE	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	24249029	PFIZER ITALIA S.R.L.

FELDENE FAST	"20 MG COMPRESSE SUBLINGUALI" 20 COMPRESSE	28437022	PFIZER ITALIA S.R.L.
FLODOL	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	28610018	FARMA UNO S.R.L.
LAMPOFLEX	30 CAPSULE 20 MG USO ORALE	25824083	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
OXICAM	30 CAPSULE 20 MG	33325010	BIOPROGRESS S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	33025026	MERCK GENERICS ITALIA S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE	29461023	HEXAL S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE	31222033	RATIOPHARM GMBH
PIROXICAM	"20 MG COMPRESSE SOLUBILI" BLISTER 30 COMPRESSE SOLUBILI	29534031	EG S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33788011	DOC GENERICI SRL
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33060017	JET GENERICI S.R.L.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE" 30 CAPSULE	33047022	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE RIGIDE	26091013	DOROM S.R.L.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE	31222021	RATIOPHARM GMBH
PIROXICAM	30 CAPSULE 20 MG	25103021	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
PIROXICAM	"20 MG CAPSULE RIGIDE" BLISTER 30 CAPSULE RIGIDE	29534029	EG S.P.A.
PIROXICAM GNR	30 CAPSULE 20 MG	25604048	GNR SPA
REUCAM	30 CAPSULE 20 MG	25402025	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
REUMAGIL	30 CAPSULE 20 MG	25262027	K.B.R. KROTON BIOLOGIC RESEARCHES S.R.L.
RIACEN	30 CAPSULE 20 MG	24780025	PROMEDICA S.R.L.

ROXENE	20 MG COMPRESSE SOLUBILI" 30 COMPRESSE SOLUBILI	26076063	BENEDETTI S.P.A.
ROXENE	30 CAPSULE 20 MG	26076024	BENEDETTI S.P.A.
ROXENIL	30 CAPSULE 20 MG	25496074	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ROXIDEN	30 CAPSULE 20 MG	25062035	PULITZER ITALIANA S.R.L.
IPSOFLAG	"20 MG COMPRESSE SOLU- BILI" 30 COMPRESSE	034919047	EPIFARMA Srl

```
=====
PRINCIPIO          PROGLUMETACINA*          M01AB14
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                AIC            DITTA
=====
AFLOXAN            "300 MG COMPRESSE RIVE-   24166050      ROTTA RE-
                   STITE CON FILM" 20 COM-   SEARCH LABO-
                   PRESSE                  RATORIUM SPA
PROXIL              "300 MG COMPRESSE" 20    24116079      ROTTAPHARM
                   COMPRESSE                S.R.L.
                                           S.P.A.
```

```
=====
PRINCIPIO          SULINDAC*                  M01AB02
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                AIC            DITTA
=====
ALGOCETIL          30 COMPRESSE 200 MG       24656035      FRANCIA
                   FARMACEUTICI
                   INDUSTRIA
                   FARMACO
                   BIOLOGICA
                   S.R.L.
CLINORIL            "200 MG COMPRESSE" 30    23410044      NEOPHARMED
                   SPA
```

```
=====
PRINCIPIO          TENOXICAM*                  M01AC02
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                AIC            DITTA
=====
DOLMEN              30 BUSTINE 20 MG         26910036      SIGMA-TAU
                   INDUSTRIE
                   FARMACEUTI-
                   CHE RIUNITE
                   SPA
```

DOLMEN	30 COMPRESSE 20 MG	26910024	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
REXALGAN	"20 MG GRANULATO PER SOSPENSIONE ORALE" 30 BUSTINE	27379039	DOMPE' FARMACEUTICI SPA
TILCOTIL	"20 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FLM" 30 COMPRESSE	26758021	ROCHE S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          VALDECOXIB                      M01AX
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
BEXTRA             10 MG COMPRESSE RIVESTITE 035963038    PFIZER
                  CON FILM 20 COMPRESSE IN          ITALIA Srl
                  BLISTER USO ORALE
BEXTRA             20 MG COMPRESSE RIVESTITE 035963139    PFIZER
                  CON FILM 20 COMPRESSE IN          ITALIA Srl
                  BLISTER USO ORALE
=====

```

NOTA 74

Farmaci per
l'infertilita' femminile
e maschile:

La prescrizione a carico del SSN, su dia-
gnosi e piano terapeutico di centri spe-
cializzati, Universitari o delle Aziende
Sanitarie, individuati dalle Regioni e
dalle Province Autonome di Trento e Bolza-
no, e' limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'infertilita' femminile:
- follitropina (da
DNA ricombinante
 - follitropina (da
DNA ricombinante
 - menotropina
 - urofollitropina
- in donne di eta' non superiore ai 45
anni e/o con valori di FSII, al 3^
giorno del ciclo, non superiori a 30
mUI/ml;
 - ad un dosaggio massimo di 6.300 unita'
di FSH per singola prescrizione (sin-
golo ciclo);
 - ad un massimo complessivo di 12.600
UI/paziente;
- trattamento dell'infertilita' 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'infertilita' di coppia e' un problema di vaste proporzioni che
coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone.

L'Organizzazione Mondiale della Sanita' stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilita' nei paesi industriali avanzati.

L'infertilita' di coppia e' 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'infertilita' rimane sconosciuta (infertilita' inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilita' di coppia (18-25% dei casi).

L'individuazione dell'ovulazione in queste donne e' finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

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

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

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremita');
- 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 insorgenza 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 trasfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unita' geniche che codificano per l'FSH.

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

L'infertilita' 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, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====

PRINCIPIO	FOLLITROPINA ALFA DA	G03GA05
ATTIVO	DNA RICOMBINATE*	

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
GONAL-F	1050 IU/1,75 ML (77 MCG/1,75 ML) POLVERE E SOLUZIONE PER SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO POLVERE + 1 SIRINGA PRERIEP. SOLVENTE 2 ML + 15 SIRINGHE USO SC	32392211	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	75 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 5 FIALE POLVERE + 5 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392033	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	150 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 10 FIALE POLVERE + 10 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392122	SERONO EUROPE LIMITED
GONAL-F	75 IU POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE 10 FIALE POLVERE + 10 FIALE SOLVENTE 1 ML USO SOTTOCUTANEO	32392045	SERONO EUROPE LIMITED

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FOLLITROPINA BETA*	G03GA06
------------------	--------------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
PUREGON	100 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO IM/SC	29520222	N.V. ORGANON
PUREGON	100 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520234	N.V. ORGANON
PUREGON	200 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520297	N.V. ORGANON
PUREGON	50 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 1 FLACONCINO USO IM/SC	29520172	N.V. ORGANON
PUREGON	50 IU/0,5 ML SOLUZIONE INIETTABILE 5 FLACONCINI USO IM/SC	29520184	N.V. ORGANON

=====

PRINCIPIO ATTIVO	MENOTROPINA*	G03GA02
------------------	--------------	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
---------	------------	-----	-------

MENOGON	"75 U.I. FSH + 75 U.I. LH POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FIALE POLVERE + 10 FIALE SOLVENTE 1 ML	32903027	FERRING S.P.A.
---------	---	----------	-------------------

```

=====
PRINCIPIO          UROFOLLITROPINA*                G03GA04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                        AIC          DITTA
-----
FOSTIMON           "75 UI POLVERE E SOLVENTE        32921049     IBSA FARMA-
PER SOLUZIONE INIETTABILE"        CEUTICI ITA-
10 FLACONI + 10 FIALE              LIA S.R.L.
SOLVENTE
-----
FOSTIMON           "75 UI POLVERE E SOLVENTE        32921013     IBSA FARMA-
PER SOLUZIONE INIETTABILE"        CEUTICI ITA-
1 FLACONE + 1 FIALA                 LIA S.R.L.
-----
METRODIN HP        "75" IM SC 1 FIALA LIOF          29143017     INDUSTRIA
75 UI + 1 FIALA SOLV.              FARMACEUTICA
                                      SERONO
                                      S.P.A.
-----

```

NOTA 75

La prescrizione a carico del SSN e' limitata ai pazienti con:

Farmaci per la disfunzione erettile:	- lesioni permanenti del midollo spinale e compromissione della funzione erettile.
- alprostadil	La rimborsabilita' e' limitata ad alprostadil in quanto efficace nella patologia indicata, per meccanismo di azione e modalita' 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 compromissione della funzione erettile.

La rimborsabilita' e' limitata ad alprostadil, in quanto efficace nella patologia indicata per meccanismo di azione e modalita' di somministrazione.

SPECIALITA' MEDICINALI

```

=====
PRINCIPIO          ALPROSTADIL*                    G04BE01
ATTIVO
=====

```

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CAVERJECT	"10 MCG/ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONE POLVERE + 1 SIRINGA PRERIEMPITA DA 1 ML	29561038	PHARMACIA ITALIA S.P.A.

NOTA 76

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

Sali di ferro:

- ferrico gluconato - bambini di eta' <3 aa;
- ferromaltoso - donne in gravidanza;
- fertoso gluconato - anziani (>65 anni).

La prescrizione dei sali di ferro non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FERRICO GLUCONATO	B03AB
FARMACO	CONFEZIONE	AIC DITTA
FERRITIN OTI	"781.2 MG/100 ML SCIROPP" 1 FLACONE DA 240 ML + MISURINO DOSATORE	12238085 ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FERROMALTOSO	B03AB05
FARMACO	CONFEZIONE	AIC DITTA
INTRAFER	GOCCE 30 ML	16747026 GEYMONAT SPA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FERROSO GLUCONATO*	B03AA03
FARMACO	CONFEZIONE	AIC DITTA
AUXOFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34612010 MAGIS FARMACEUTICI S.P.A.
BIOFERAL	"80 MG COMPRESSE EFFERVESCENTI" 30 COMPRESSE	34444012 BIOPROGRESS PHARMA S.P.A.

BIOGLUFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34551010	EURO-PHARMA S.R.L.
BLIZER	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34448011	I.BIR.N - ISTITUTO BIOTERAPICO NAZIONALE S.R.L.
BLUSTARK	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34491011	ISTITUTO BIOCHIMICO NAZIONALE SAVIO SRL
CROM	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34575011	SELVI LABORATORIO BIOTERAPICO S.P.A.
CROMATONFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE EFFER- VESCENTI	26689051	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
EFFEGYN	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34432017	EFFIK ITALIA S.P.A.
EMOXIRON	"75 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE DA 600 MG	28866039	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ERIGLOBIN	"80 MG COMPRESSE EFFERV- SCENTI" 30 COMPRESSE	34442018	MAX FARMA SRL
ERITROPIU'	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI"	34441016	FARMA UNO S.R.L.
FERIG	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34538013	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
FERRO COMPLEX	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	16443069	PHARMAFAR S.R.L.
FERRO COMPLEX	"80 MG GRANULATO EFFERVE- SCENTE" 30 COMPRESSE	16443071	PHARMAFAR S.R.L.
FERRO GLUCONATO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 CPR	35366018	EG S.P.A.
FERRO GLUCONATO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI"	35239019	EURODERM R.D.C.
EURODERM	30 COMPRESSE		S.P.A.
FERROGYN	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34532010	SO.SE. PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZI PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI

FLEXIFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34539015	PULITZER ITALIANA S.R.L.
GLOROS	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 BUSTINE	34924023	NEW RESEARCH S.R.L.
GLUCOFERRO	"650 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE EFFER- VESCENTI	26696031	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.
GLUCONATO FERROSO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34584019	ABC FARMACEUTICI S.P.A.
LOSFERRON	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	27731013	SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA
MEGAFER	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34492013	PULITZER ITALIANA S.R.L.
MONOFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34466019	ISTITUTO GANASSINI S.P.A. DI RICERCHE BIOCHIMICHE
PRONTOFERRO	"80 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE	34453011	A.M.S.A. S.R.L.
SIDERVIM	"80 MG GRANULATO EFFERVE- SCENTE" 30 COMPRESSE	34573028	MECFARMA S.R.L.
SUSTEMIAL	650 MG COMPRESSE EFFERVE- SCENTI" 30 COMPRESSE EFFERVESCENTI	26688034	ISTITUTO FARMACOBIO- LOGICO MALE- SCI S.P.A.

NOTA 78

Colliri antiglaucoma:

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

La prescrizione a carico del SSN, su diano-
si e piano terapeutico di strutture specia-
listiche delle Aziende Sanitarie, e' limita-
ta alle seguenti condizioni:

in monoterapia:

- nel trattamento del glaucoma in pazienti
per i quali i β -bloccanti sono inefficaci
o controindicati;

in associazione:

- nei pazienti per cui la monoterapia ri-
sulti terapeuticamente insufficiente.

Il trattamento a base di β -bloccanti va con-
siderato di prima scelta, seguito, ove ne-


```

=====
PRINCIPIO          BRINZOLAMIDE                      S01EC04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
AZOPT              10 MG/ML COLLIRIO SOSPEN-        34770014     ALCON LABO-
                   SIONE 1 FLACONE (LDPE)
                   5 ML USO OCULARE                      RATORIES
                                           (UK) LTD
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          DORZOLAMIDE                      S01EC03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
TRUSOPT           SOLUZIONE OFTALMICA 2%           31848017     MERCK SHARP
                   5 ML IN CONTENITORE
                   OCUMETER PLUS                          E DOHME
                                           (ITALIA)
                                           S.P.A.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          DORZOLAMIDE/TIMOLOLO            S01EC03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
COSOPT            COLLIRIO SOLUZIONE 2% +           34242014     MERCK SHARP
                   0,5% 1 FLACONE 5 ML CON
                   DOSATORE OCTOMER PLUS                  E DOHME
                                           (ITALIA)
                                           S.P.A.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          LATANOPROST                      S01EX03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
XALATAN           1 FLACONE GOCCE OFTALMI-        33219015     PHARMACIA
                   CHE 0,005% 2,5 ML                      ITALIA
                                           S.P.A.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          LATANOPROST/TIMOLOLO*          S01EX
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
=====
XALACOM           1 FLACONE LPDL DI GOCCE          35402015     PHARMACIA
                   OFTALMICHE DA 2,5 ML                    ITALIA
                                           S.P.A.
=====

```

```

=====
PRINCIPIO          TRAVOPROST                      S01EX49
ATTIVO
=====

```

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
TRAVATAN	40 MCG/ML COLLIRIO SOLUZIONE 1 FLACONE 2,5 ML	35409010	ALCON LABORATORIES (UK) LTD.

NOTA 79

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

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

Bifosfonati:

- ac. alendronico
 - ac. risedronico
 - raloxifene
- 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 piu' (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 eta' > 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 e' raccomandata la somministrazione associata di calcio e vitamina D. Va, inoltre, sottolineata la necessita' di effettuare un adeguato esercizio fisico e di modificare le condizioni ambientali ed individuali favorevoli i 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 e' 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 e' documentata l'efficacia nel ridurre l'incidenza di fratture post-menopausali (1-8). L'entita' di questo effetto, espressa nel numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (Number Needed to Treat, NNT), e' compresa fra 10 e 20; l'effetto e' piu' modesto per le fratture non vertebrali e per quelle del femore. L'utilita' di questi farmaci per la prevenzione di fratture in donne con osteoporosi ma senza fratture pregresse e' 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 e' 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 e' quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per piu' di 3 mesi con piu' di 5 mg/die di prednisone.

Effetti favorevoli dei bifosfonati sulla densita' minerale ossea sono stati rilevati in piu' trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) e' stata dimostrata in un trial randomizzato per il risedronato (15) e, piu' 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 clinicamente significativa e di conseguenti fratture osteoporotiche, e' generalmente stimata in 7,5 mg/die o piu' di prednisone o equivalenti per 6 o piu' mesi. E' importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bifosfonati sulle fratture e sulla densita' minerale ossea sono piu' evidenti nelle donne in post-menopausa.

Mentre alendronato e risedronato appartengono entrambi alla classe dei bifosfonati, il raloxifene e' 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 e' 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 puo' causare o accentuare esofagite (18,19) particolarmente in donne con reflusso gastro-esofageo o alterata motilita' esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compresa 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. E' tuttavia necessario

tener presente che i danni esofagei da alendronato non emergono dai trial, ma dalla piu' estesa e meno controllata esperienza post-commercializzazione. Gli effetti indesiderati del raloxifene sono correlati al suo meccanismo d'azione: effetti minori sono le vampate di calore, crampi alle gambe, edema periferico. L'effetto indesiderato piu' serio, peraltro comune agli estrogeni, e' 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).

Bibliografia

1. 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.
2. Eastell R. Drug Therapy: treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736-46.
3. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
4. 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.
5. McClung M. Therapy for fracture prevention. *JAMA* 1999;282:687-9.
6. Khovidhunkit W, et al. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;130:431-9.
7. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *Med Engl J MED*. 2001;344:333-40.
8. Reginster J, et al. Randomized Trial of the effects of risedronate on vertebral fracture in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;11:83-91.
9. Willkin T. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;318:862-5.
10. De Laet CE, et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-5.
11. Marshall D, et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporosis fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
12. 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.
13. Keen RW. Effects of lifestyle interventions on bone health. *Lancet* 1999;354:1923-4.
14. Orwoll E, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
15. 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.
16. 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.
17. Adachi JD, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
18. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
19. 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.
20. Lanza FL, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-8.

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	ACIDO ALENDRONICO	M05BA04	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ADRONAT	"70" COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29053079	NEOPHARMED SPA
ADRONAT	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29053030	NEOPHARMED SPA
ALENDROS	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29051036	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
ALENDROS	"70" 4 COMPRESSE BLISTER AL/AL DA 70 MG	29051075	ABIOGEN PHARMA S.P.A.
DRONAL	"10 COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29054032	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
DRONAL	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29054071	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
FOSAMAX	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	29052077	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
FOSAMAX	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	29052038	MERCK SHARP E DOHME (ITALIA) S.P.A.
GENALEN	"70" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL DA 70 MG	3417054	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
GENALEN	"10 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE	3417015	ISTITUTO GENTILI S.P.A.

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	ACIDO RISEDRONICO	M05BA	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ACTONEL	4 COMPRESSE RIVESTITE	34568105	PROCTER &

	CON FILM DA 35 MG IN BLISTER PVC/AL		GAMBLE S.R.L.
ACTONEL	5 MG COMPRESSE FILM RIVESTITE 28 (2X14) COMPRESSE IN BLISTER	34568030	PROCTER & GAMBLE S.R.L.
OPTINATE	4 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 35 MG IN BLISTER PVC/AL	34570109	GRUPPO LEPETIT S.P.A.
OPTINATE	5 MG COMPRESSE FILM RIVE- STITE 28 (2X14) COMPRESSE IN BLISTER	34570034	GRUPPO LEPETIT S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          RALOXIFENE                      G03XC01
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                        AIC          DITTA
=====
EVISTA             60 MG COMPRESSE LACCATE          34153027     ELI LILLY
                  BLISTER 28 COMPRESSE
                  USO ORALE
EVISTA             60 MG COMPRESSE LACCATE          34153015     ELI LILLY
                  BLISTER 14 COMPRESSE
                  USO ORALE
OPTRUMA            60 MG COMPRESSE LACCATE          34154017     ELI LILLY
                  BLISTER 14 COMPRESSE
                  NEDERLAND BV
OPTRUMA            60 MG COMPRESSE LACCATE          34154029     ELI LILLY
                  BLISTER 28 COMPRESSE
                  NEDERLAND BV
=====

```

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 piu' 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 e' 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.

SPECIALITA' MEDICINALI

```

=====
PRINCIPIO          TERIPARATIDE                      H05AA
=====

```

ATTIVO

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FORSTEC	SOLUZ. INIETT. SC 20 MGC/80 MCL 1 PENNA PRERIEMPITA 3 ML	035926017	ELI LILLY NEDERLAND BV
FORSTEC	SOLUZ. INIETT. SC 20 MGC/80 MCL 3 PENNE PRERIEMPITE 3 ML	035926029	ELI LILLY NEDERLAND BV

NOTA 82

Antileucotrienici:

- montelukast
- zafirlukast

La prescrizione a carico del SSN e' 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 β_2 agonisti;

- nella profilassi dell'asma da sforzo.

Quando gli steroidi risultino insufficienti e' preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta e' rappresentata dai β_2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrienici.

Motivazioni e criteri applicativi

Nei pazienti affetti da asma lieve-moderata persistente non controllata da steroidi inalatori, e' 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 β_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 entita' (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).

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	MONTELUKAST*	R03DC03	
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
LUKASM	28 COMPRESSE MASTICABILI BLISTER DA 4 MG CON CALENDARIO SETTIMANALE	34004059	ADDENDA PHARMA S.R.L.
LUKASM	BLISTER 28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	34004010	ADDENDA PHARMA S.R.L.
LUKASM	PEDIATRICO BLISTER 28 COM- PRESSE MASTICABILI 5 MG	34004022	ADDENDA PHARMA S.R.L.
MONTEGEN	PEDIATRICO BLISTER 28 COM- PRESSE MASTICABILI 5 MG	34003020	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MONTEGEN	28 COMPRESSE MASTICABILI DA 4 MG IN BLISTER PVC/AL CON CALENDARIO SETTIMANALE	34003057	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
MONTEGEN	BLISTER 28 COMPRESSE FILM RIVESTITE 10 MG	34003018	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
SINGULAIR	PEDIATRICO BLISTER 28 COMPRESSE MASTICABILI 5 MG	34001026	MERCK SHARPE DOHME (ITA- LIA) S.P.A.
SINGULAIR	28 COMPRESSE MASTICABILI DA 4 MG IN BLISTER PVC/AL CON CALENDARIO SETTIMANALE	34001053	MERCK SHARPE DOHME (ITA- LIA) S.P.A.
SINGULAIR	"10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	34001014	MERCK SHARPE DOHME (ITA- LIA) S.P.A.
LUKASM	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034004212	ADDENDA PHARMA S.R.L.
MONTEGEN	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034003210	ISTITUTO GENTILI S.P.A.
SINGULAIR	28 BUSTINE DI GRANULATO DA 4 MG	034001216	MERCK SHARPE DOHME (ITA- LIA) S.P.A.

=====			
PRINCIPIO ATTIVO	ZAFIRLUKAST*	R03DC01	
=====			

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ACCOLEIT	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" BLISTER 28 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM	31964012	ASTRAZENECA S.P.A.
ZAFIRST	"20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE	32957019	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 83

Lacrime artificiali

La prescrizione a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca in corso in corso di patologia autoimmune), poiche' non sono disponibili terapie a carattere curativo.

La prescrizione delle lacrime artificiali non e' rimborsata dal SSN per altre indicazioni autorizzate.

Motivazioni e criteri applicativi

La terapia della malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca in corso di patologia autoimmune) e' attualmente solo sintomatica ed e' diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza esocrina. La correzione della secchezza oculare puo' essere effettuata con sostanze di natura diversa, per le quali esista una dimostrazione clinica di efficacia.

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	CARBOMER	S01XA20	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
SICCAFLUID	FLACONE GEL OFTALMICO 10 G 0,25%	33816012	FARMILA-THEA FARMACEUTICI S.P.A.

NOTA 84

Farmaci attivi sui virus erpetici:

- aciclovir
- brivudin
- famciclovir
- valaciclovir

La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti e 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 eta' 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 e' 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 cosi' la trasmissione.

L'aciclovir e' il farmaco di riferimento per la terapia dell'Herpes simplex a localizzazione genitale, il primo ad essere introdotto negli anni '80, con dimostrata superiorita' sul placebo (1).

Valaciclovir e famciclovir sono farmaci piu' recenti per i quali e' 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 casi 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 severita' delle recidive;
- migliorare la salute psico-sociale del soggetto affetto;
- ridurre lo shedding virale asintomatico riducendo cosi' la trasmissione (fino all'80% delle nuove infezioni erpetiche sono acquisite da fonte asintomatica).

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

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

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

Per quanto concerne la terapia della varicella, l'aciclovir e' il farmaco di riferimento, il primo ad essere introdotto negli anni '80 (5) Non vi sono studi clinici controllati dell'equivalenza 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 e' piu' generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata (5). Valaciclovir risulta infatti piu' efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della neurite post erpetica (6).

Famciclovir e 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 posterpetica in uno studio controllato (8).

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

Gli studi registrativi di Brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV (9). Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. E' inoltre suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della neurite post-erpetica (PHN) in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir (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 e la piu' comune manifestazione

clinica dell'infezione primaria da IISV-1 in eta' pediatrica. Sebbene si tratti di una malattia autolimitantesi essa ha un decorso di 10-14 giorni e determina difficolta' alla alimentazione e reidratazione che spesso conducono all'ospedalizzazione. In uno studio controllato in bambini di eta' compresa fra 1 e 6 anni il trattamento con aciclovir ha dimostrato piu' 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).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	ACICLOVIR*	J05AB01	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ACICLIN	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28614055	FIDIA FARMA- CEUTICI SPA
ACICLIN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28614081	FIDIA FARMA- CEUTICI SPA
ACICLIN	"800 MG GRANULATO PER SOS- PENSIONE ORALE" 35 BUSTINE	28614131	FIDIA FARMA- CEUTICI SPA
ACICLIN	"8% SOSPENSIONE ORALE"	28614129	FIDIA FARMA- CEUTICI SPA
ACICLOVIR	25 CPR 400 MG	32927030	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG" BLISTER 35 COM- PRESSE 800 MG USO ORALE	28467064	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33482047	ABC FARMA- CEUTICI S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	33731035	GNR SPA
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML SOSPENSIONE ORALE	33429022	PLIVA PHARMA S.P.A.
ACICLOVIR	35 CPR. 800 MG	32927055	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33410046	ALTERNA FAR- MACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	1 FLAC SOSP. ORALE 100 ML	32927067	ALLEN S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE 100 ML	32307035	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE	34739056	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33551072	DOC GENERICI SRL

ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33731050	GNR SPA
ACICLOVIR	"8 G/ML SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE 100 ML	28920027	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34904033	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	32307086	EG S.P.A.
ACICLOVIR	1 FLAC SCIROPPO 100ML 8%	28467049	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	29467037	DOROM S.R.L.
ACICLOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	33551021	DOC GENERICI SRL
ACICLOVIR	FLACONE 100 ML SOSPEN- SIONE ORALE 8%	33551060	DOC GENERICI SRL
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34738043	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33731011	GNR SPA
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33429046	PLIVA PHARMA S.P.A.
ACICLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33066073	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33065010	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR	"200 MG COMPRESSE" BLISTER 25 COMPRESSE	32307011	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"200" ASTUCCIO 25 COMPRESSE USO ORALE 200 MG	33410010	ALTERNA FAR- MACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	"250 MG POLVERE PER SOLU- ZIONE INIETTABILE PER USO ENDOVENOSO" 3 FLA- CONCINI	28920015	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"250 MG POLVERE PER SOLU- ZIONE INIETTABILE" 1 FIALA INTERAMENTE VERSATO	32307062	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	33066046	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	32809028	RATIOPHARM GMBH
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE"	34738031	MERCK GENE-

	25 COMPRESSE		RICS ITALIA S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	34904021	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" BLISTER 25 COMPRESSE	32307023	EG S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28920039	BENEDETTI S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	34904045	HEXAL S.P.A.
ACICLOVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	33482023	ABC FARMA- CEUTICI S.P.A.
ACICLOVIR	"400" ASTUCCIO 25 COMPRESSE USO ORALE 400 MG	33410022	ALTERNA FAR- MACEUTICI S.R.L.
ACICLOVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	33066022	TEVA PHARMA ITALIA S.R.L.
ACICLOVIR IDI	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE DIVISIBILI	31117068	IDI FARMACE- UTICI S.R.L.
ACICLOVIR IDI	"800 MG/10 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	31117056	IDI FARMACE- UTICI S.R.L.
ACICLOVIR RECORDATI	"250 MG POLVERE PER SOLU- ZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IV	33672027	RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.P.A.
ACICLOVIR TS	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	35005014	FARMACEUTICI T.S. S.R.L.
ACY	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28231013	FARMACEUTICI ECOBI SAS
ACYVIR	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	26121044	GLAXO ALLEN S.P.A.
ACYVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	26121069	GLAXO ALLEN S.P.A.
ACYVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	26121083	GLAXO ALLEN S.P.A.
ACYVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	26121107	GLAXO ALLEN S.P.A.
ALOVIR	25 COMPRESSE 400 MG	28402016	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
ALOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28402055	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
AMODIVYR	"8% SOSPENSIONE ORALE"	33471020	COPERNICO

	FLACONE DA 100 ML		S.R.L.
AMODIVYR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33471018	COPERNICO S.R.L.
AVIRASE	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	27194063	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
AVIRASE	25 COMPRESSE 400 MG	27194048	LAMPUGNANI FARMACEUTICI SPA
AVIX	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28619031	I.BIR.N. IS- TITUTO BIO- TERAPICO NA- ZIONALE S.R.L.
AVYCLOR	FLACONE 100 ML SOS- PENSIONE ORALE 8%	28516108	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28516110	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	"800" ASTUCCIO 25 COM- PRESSE DIVISIBILI 800 MG	28516096	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	25 COMPRESSE 200 MG	28516060	FARMA UNO S.R.L.
AVYCLOR	25 COMPRESSE 400 MG	28516072	FARMA UNO S.R.L.
AVYPLUS	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	31846049	EPIFARMA S.R.L.
AVYPLUS	1 FLAC. SOSPENSIONE OS 8% 100 ML	31846025	EPIFARMA S.R.L.
CITIVIR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28528026	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CITIVIR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE 100 ML	28528038	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CITIVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28528077	LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.
CYCLOVIRAN	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	25299052	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
CYCLOVIRAN	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	25299076	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA

CYCLOVIRAN	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	25299088	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
CYCLOVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	25299126	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
DRAVYR	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	28242079	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28242093	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	25 COMPRESSE 200 MG	28242016	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
DRAVYR	25 COMPRESSE 400 MG	28242028	D.R. DRUG RESEARCH S.R.L.
EFRIVIRAL	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	27534054	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	27534128	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE DA 100 ML	27534116	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
EFRIVIRAL	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	27534015	AESCLAPIUS FARMACEUTICI SRL
ESAVIR	25 COMPRESSE 400 MG	28338022	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
ESAVIR	SOSPENSIONE 100 ML 8%	28338059	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.
ESAVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28338046	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO E GAZZONE S.R.L.

FUVIRON	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34455016	PROGE FARM S.R.L.
ILIACLOR	"8% SOSPENSIONE ORALE" FLACONE S.R.L.	34739058	DEPO-FARMA
ILIACLOR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE S.R.L.	34739045	DEPO-FARMA
IMMUNOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	34891034	P.R.C. SRL
IPAVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	31836036	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.
IPSOVIR	"800 MG COMPRESSE" TUBO 35 COMPRESSE USO ORALE	33868011	IPSO PHARMA S.R.L.
IPSOVIR	"8% SOSPENSIONE ORALE" 1 FLACONE DA 100 ML	33868023	IPSO PHARMA S.R.L.
NECLOVIR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE S.R.L.	34604013	NEW RESEARCH
NEVIRAN	"8 G/100 ML SOSPENSIONE" FLACONE 100 ML	28425039	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
NEVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28425066	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
NEVIRAN	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	28425078	SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI
REXAN	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	28468080	ISTITUTO CHIMICO IN- TERNAZIONALE DR. GIUSEPPE RENDE S.R.L.
REXAN	"800 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28468092	ISTITUTO CHIMICO IN- TERNAZIONALE DR. GIUSEPPE RENDE S.R.L.
REXAN	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	28468054	ISTITUTO CHIMICO IN-

			TERNAZIONALE DR. GIUSEPPE RENDE S.R.L.
RIDUVIR	25 COMPRESSE 400 MG	29072030	FRANCIA FAR- MACEUTICI INDUSTRIA FARMACO BIOLOGICA S.R.L.
SANAVIR	"250 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 3 FLACONI	33209014	BIOLOGICI ITALIA LABORATORIES S.R.L.
VORACLOR	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	33943010	LA.FA.RE. S.R.L.
ZOVIRAX	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	25998124	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
ZOVIRAX	"200 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE KLINE S.P.A.	25298050	GLAXOSMITH-
ZOVIRAX	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE KLINE S.P.A.	25298074	GLAXOSMITH-
ZOVIRAX	"400 MG/5 ML SOSPENSIONE ORALE" FLACONE 100 ML	25298086	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
ACICLOVIR ALLEN	25 CPR 400 MG	032927030	ALLEN SpA
ACICLOVIR ALLEN	35 CPR 800 MG	032927055	ALLEN SpA
ACICLOVIR ALLEN	1 FLAC SOSP ORALE 100 ML	032927067	ALLEN SpA
ACICLOVIR RATIO	"800 MG COMPRESSE" 35 COMPRESSE	033063025	RATIOPHARM- ITALIA Srl
AVYSAL	"800 MG" ASTUCCIO 25 COMPRESSE DIVISIBILI 800 MG USO ORALE	031117043	SELVI LABO- RAT. BIOTE- RAPICO SpA
CITIVIR	25 COMPRESSE 800 MG	028528065	C.T. LAB. FARMACEUTICO Srl
CYCLOVIRAN	IV 3 FLACONCINI LIOF 250 MG	025299013	SIGMATAU SpA
ILIACLOR	"400 MG COMPRESSE" 25 COMPRESSE	034739033	DEPO FARMA Srl
IPAVIRAN 800	"800" 25 COMPRESSE PER USO ORALE 800 MG	031836024	NCSN FARMA- CEUTICI Srl
ZOVIRAX	3 FIALE IV 250 MG	025298011	GLAXOSMITH- KLINE SpA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	BRIVUDIN*	J05AB	
---------------------	-----------	-------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BRIVIRAC	7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 125 MG	35720010	A. MENARINI INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE S.R.L.
ZECOVIR	7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL DA 125 MG	35722014	LABORATORI GUIDOTTI S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FAMCICLOVIR*	J05AB09	
---------------------	--------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FAMVIR	"250 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29172018	NOVARTIS FARMA S.P.A.
FAMVIR	"500 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29172057	NOVARTIS FARMA S.P.A.
ZIRAVIR	"250 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 21 COMPRESSE	029173010	LPB IST. FARMACEUTICO SpA
ZIRAVIR	"500 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 21 COMPRESSE	029173059	LPB IST. FARMACEUTICO SpA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	VALACICLOVIR*	J05AB11	
---------------------	---------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
TALAVIR	"1 G COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 21 COMPRESSE	29498021	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
TALAVIR	"500 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 42 COMPRESSE	29498019	SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTI- CHE RIUNITE SPA
ZELITREX	"500 MG COMPRESSE RIVE- STITE CON FILM" 42 COMPRESSE	29503012	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.

NOTA 85

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie 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.

Farmaci per Alzheimer
(inibitori dell'acetilcolinesterasi):

- donepezil
- galantamina
- rivastigmina

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) mantengono poi la risposta a 9 mesi, mentre solo il 6% dei pazienti non rispondenti a 3 mesi presenta successivamente una risposta a 9 mesi;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità'.

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

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire:

- la capacita' di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacita' di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuita' dell'assistenza sanitaria al paziente.

Criteri NINCDS-ADRD 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 piu' 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), capacita' motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
- riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attivita' quotidiane;
- storia familiare di disturbi simili;
- eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

SPECIALITA' MEDICINALI

=====			
PRINCIPIO	DONEPEZIL	N07AA05	
ATTIVO			
=====			
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ARICEPT	28 COMPRESSE FILM RIVE- STITE 10 MG	33254020	PFIZER ITALIA S.R.L.
ARICEPT	28 COMPRESSE FILM RIVE- STITE 5 MG	33254018	PFIZER ITALIA S.R.L.
MEMAC	28 COMPRESSE FILM RIVE- STITE 10 MG	33255023	BRACCO S.P.A.
MEMAC	28 COMPRESSE FILM RIVE- STITE 5 MG	33255011	BRACCO S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	GALANTAMINA	N06DA04	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 8 MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752030	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	14 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752016	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 12 MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752042	JANSSEN CILAG S.P.A.
REMINYL	56 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG IN BLISTER (PVC-PE-PVDC/ALU)	34752081	JANSSEN CILAG S.P.A.

PRINCIPIO ATTIVO	RIVASTIGMINA	N07AA06	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 6 MG	34078117	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 4,5 MG	34078081	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 1,5 MG	34078028	NOVARTIS EUROPHARM LTD
EXELON	56 CAPSULE RIGIDE 3 MG	34078055	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	1,5 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318028	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	3 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318055	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	4,5 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318081	NOVARTIS EUROPHARM LTD
PROMETAX	6 MG 56 CAPSULE RIGIDE IN BLISTER USO ORALE	34318117	NOVARTIS EUROPHARM LTD

NOTA 87

 La prescrizione a carico del SSN e' limitata alla seguente condizione:

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

La prescrizione dell'ossibutinina non e' 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 instabilita' del detrusore, contrazioni involontarie della vescica causano pollachiuria, bisogno impellente di urinare e incontinenza.

L'ossibutinina e' un farmaco anticolinergico utilizzato nel trattamento della vescica iperattiva. L'ossibutinina determina un rilasciamento della muscolatura liscia vescicale, sia per la sua attivita' antimuscarinica sia per un effetto diretto sulla muscolatura liscia.

Molti studi clinici hanno dimostrato la reale efficacia dell'ossibutinina nel controllo della iperattivita' detrusoriale, inclusa l'iperreflessia. Il farmaco, riducendo efficacemente la frequenza della minzione, diminuisce il numero degli episodi di incontinenza e incrementa la capacita' 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 e' stata circa il 52% e la riduzione media relativa alla frequenza della minzione nelle 24 ore e' stata circa il 33%. In tale studio la compliance dei pazienti e' stata del 97% e la comparsa di effetti collaterali (prevalentemente secchezza delle fauci) e' stata osservata solo dell'8% (2). L'efficacia dell'ossibutinina e' stata dimostrata anche per somministrazione intravescicale (3).

SPECIALITA' MEDICINALI

PRINCIPIO ATTIVO	OXIBUTININA	G04BD04	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
OSSIBUTININA CLORIDRATO MERCK GENERICS	BLISTER 30 COMPRESSE 5 MG	34261115	MERCK GENE- RICS ITALIA S.P.A.

NOTA 88

 La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi dei centri specializzati, Universitari o del-

=====

PRINCIPIO ATTIVO	BETAMETASONE	D07AC01	
------------------	--------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BETTAMOUSSE	CONTENIT. SOTTO PRESS. 100 G SCHIUMA CUTANEA 0,12%	34226011	MIPHARM S.P.A.
ECOVAL 70	POMATA 30 G 0,1%	20423137	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
ECOVAL 70	UNGUENTO 30 G 0,1%	20423048	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
ECOVAL 70	LOZIONE 30 G 0,1%	20423087	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	BUDESONITE	D07AC09	
------------------	------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
BIDIEN	"0,025% CREMA" TUBO 30 G	26297010	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
BIDIEN	"0,025% SOLUZIONE CUTA- NEA" FLACONE 30 ML	26297034	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
BIDIEN	"0,025% UNGUENTO" TUBO 30 G	26297022	IDI FARMACEUTICI S.R.L.
PREFERID	"0,025% CREMA" TUBO 30 G	27779026	YAMANOUCI EUROPE B.V.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	CLOBETASOLO	D07AD01	
------------------	-------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CLOBESOL	"0,5 MG/G UNGUENTO" TUBO 30 G	23639040	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
CLOBESOL	"0,5 MG/G CREMA" TUBO 30 G	23639026	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.
EUMOVATE	"0,5 MG/G CREMA" TUBO 30 G	24603019	GLAXOSMITH- KLINE S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	DESAMETASONE	D07AB19	
------------------	--------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DERMADEX	CREMA DERMATOLOGICA 30 G	22500019	TEOFARMA S.R.L.
SOLDESAM	"0,2% UNGUENTO" TUBO 30 G	19499060	LABORATORIO FARMACOLOGICI- CO MILANESE S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	DESONIDE	D07AB08	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
RETICUS	"0,05% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	22668040	EURODERM R.D.C. S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	DESOSSIMETASONE	D07AC03	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
FLUBASON	15 BUSTINE MONODOSE EMULSIONE 2 G	22864021	AVENTIS PHARMA S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	DIFLORASONE	D07AC10	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
DERMAFLOR	CREMA 30 G	25944012	NCSN FARMACEUTICI S.R.L.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	DIFLUCORTOLONE*	D07AC06	
FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
CORTICAL	CREMA 0,2% 30 G	28318018	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
CORTICAL	POMATA 0,3% 20 G	28318020	FARMACEUTICI CABER S.P.A.
DERVIN	"0,3% CREMA" TUBO 30 G	28270066	LABORATORI PRODOTTI FARMACEUTICI BONISCONTRO

			E GAZZONE S.R.L.
NERISONA	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 ML	23722123	SCHERING SPA
NERISONA	"0,3% CREMA IDROFOBA" TUBO 20 G	23722135	SCHERING SPA
NERISONA	"0,3% UNGUENTO" TUBO 20 G	23722147	SCHERING SPA
TEMETEX	"0,3% POMATA" TUBO 20 G	23682115	ROCHE S.P.A.

```
=====
PRINCIPIO          FLUMETASONE                      D07AB03
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
LOCORTEN           LOZIONE 30 ML 0,02%                20613030     NOVARTIS
                                                           FARMA S.P.A.
```

```
=====
PRINCIPIO          FLUOCINOLONE*                      D07AC04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
ESACINONE          POMATA 30 G                          21797030     LABORATORIO
                                                           ITALIANO
                                                           BIOCHIMICO
                                                           FARMACEUTICO
                                                           LISAPHARMA
                                                           S.P.A.
FLUOVITEF          "0,025% CREMA" TUBO 30 G            21822010     TEOFARMA
                                                           S.R.L.
ULTRADERM          POMATA 60 G 0,025%                  22605036     FARMACEUTICI
                                                           ECOBI SAS
```

```
=====
PRINCIPIO          FLUOCINOIDE                          D07AC08
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
TOPSY              "15 MG/30 G LIQUIDO DER-            22556068     TEOFARMA
                                                           MATOLOGICO" FLACONE 30 ML          S.R.L.
```

```
=====
PRINCIPIO          FLUCORTIN                            D07AB04
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                          AIC          DITTA
```

VASPIT "0,75% CREMA" 1 TUBO DA 24490043 SCHERING SPA
30 G

VASPIT "0,75% CREMA IDROFOBA" 1 24490056 SCHERING SPA
TUBO DA 30 G

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FLUOCORTOLONE		D07AC05
---------------------	---------------	--	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
---------	------------	-----	-------

ULTRALAN "0,25% EMULSIONE CUTANEA" 20910131 SCHERING SPA
FLACONE 30 ML

ULTRALAN "0,25% + 0,25% UNGUENTO" 20910105 SCHERING SPA
TUBO 30 G

ULTRALAN "0,25% + 0,25% CREMA" 20910067 SCHERING SPA
TUBO 30 G

ULTRALAN "0,25% + 0,25% CREMA 20910028 SCHERING SPA
IDROFORBA" TUBO 30 G

=====

PRINCIPIO ATTIVO	FLUTICASONE		D07AC17
---------------------	-------------	--	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
---------	------------	-----	-------

FLIXODERM "0,05% CREMA" TUBO 30 G 29014014 GLAXOSMITH-
KLINE S.P.A.

FLIXODERM "0,005% UNGUENTO" TUBO 29014038 GLAXOSMITH-
DA 30 G KLINE S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	IDROCORTISONE		D07AB02
---------------------	---------------	--	---------

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
---------	------------	-----	-------

LOCOIDON "0,1% CREMA" TUBO 30 G 23325020 YAMANOUCI
PHARMA
S.P.A.

LOCOIDON "0,1% CREMA" TUBO 30 G 23325057 YAMANOUCI
PHARMA
S.P.A.

LOCOIDON "0,1% SOLUZIONE CUTANEA" 23325044 YAMANOUCI
FLACONE 30 ML PHARMA
S.P.A.

LOCOIDON "0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G 23325018 YAMANOUCI
PHARMA
S.P.A.

=====

PRINCIPIO ATTIVO	METILPREDNISOLONE*	D07AC14	
---------------------	--------------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ADVANTAN	1 TUBO 20 G EMULSIONE	28159059	SCHERING SPA
ADVANTAN	UNGUENTO 20 G 0,1%	28159034	SCHERING SPA
ADVANTAN	"0,1% CREMA" 1 TUBO DA 20 G	28159010	SCHERING SPA
ADVANTAN	SOLUZ DERMATOLOGICA 0,1% FLAC 20 ML	28159046	SCHERING SPA
ADVANTAN	POMATA 20 G 0,1%	28159022	SCHERING SPA
AVANCORT	"0,1% CREMA" 1 TUBO DA 20 G	28649046	POLIFARMA SPA
AVANCORT	POMATA 20 G	28649059	POLIFARMA SPA
AVANCORT	UNGUENTO 20 G	28649061	POLIFARMA SPA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	MOMETASONE	D07AC13	
---------------------	------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
ALTOSONE	"0,1% CREMA" TUBO 30 G	27783012	ESSEX ITALIA S.P.A.
ALTOSONE	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	27783036	ESSEX ITALIA S.P.A.
ALTOSONE	"0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G	27783024	ESSEX ITALIA S.P.A.
ELOCON	"0,1% SOLUZIONE CUTANEA" FLACONE 30 G	27341039	SCHERING PLOUGH SPA
ELOCON	"0,1% UNGUENTO" TUBO 30 G	27341027	SCHERING PLOUGH SPA
ELOCON	"0,1% CREMA" TUBO 30 G	27341015	SCHERING PLOUGH SPA

=====

PRINCIPIO ATTIVO	PREDNICARBATO*	D07AC18	
---------------------	----------------	---------	--

=====

FARMACO	CONFEZIONE	AIC	DITTA
---------	------------	-----	-------

DERMATOP	CREMA TUBO 30 G	29157017	AVENTIS PHARMA S.P.A.
DERMATOP	POMATA 30 G	29157029	AVENTIS PHARMA S.P.A.
DERMATOP	UNGUENTO 30 G	29157031	AVENTIS PHARMA S.P.A.

```

=====
PRINCIPIO          TRIAMCINOLONE                      D07AB09
ATTIVO
=====
FARMACO            CONFEZIONE                      AIC          DITTA
LEDERCORT          "A/10" POMATA G 20              13973060     WYETH LEDE-
                                                           LE S.P.A.
LEDERCORT          "A/10" CREMA G 20              13973058     WYETH LEDE-
                                                           LE S.P.A.
=====

```

NOTA 89

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, e' limitata alla seguente condizione:

Antistaminici

- 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).

Motivazioni e criteri applicativi:

Le malattie allergiche costituiscono un serio problema sanitario sia per il costante e continuo incremento epidemiologico in Italia (i dati ISTAT si attestano attualmente sul 20% dell'intera popolazione) (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 qualita' di vita, addirittura tanto quanto l'asma lieve o moderata (4).

La rinite e la rinocongiuntivite allergica rappresentano il piu' 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 cronicita' 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 e' talmente cruciale che l'OMS ha stilato un documento che valuta appunto l'impatto della rinite allergica sull'asma (ARIA Document "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma") (8). Da tale documento emerge il concetto che la rinite allergica e' 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 rinocongiuntivite 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 (12, 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 (21-26). 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 (36). Nei casi di orticaria vasculitica la risposta agli 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).

SPECIALITÀ MEDICINALI

L'elenco è inserito nell'Allegato 4 al presente Decreto.