

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 23 febbraio 2007 (22)

Modifiche alla determinazione 4 gennaio 2007, recante: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».

IL DIRETTORE GENERALE

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

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze n. 245 del 20 settembre 2004;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

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 qualita' di Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto del Ministero della sanita' 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle note CUF), e successive modifiche;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2006;

Ritenuto di dover provvedere alla modifica delle note 4, 13, 65, 74 e 78, di cui alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», in virtu' di integrazioni da apportare alle note 4 e 6; di revisione formale relativamente alla nota 13; nonche' dei recenti provvedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialita' medicinali, con indicazioni terapeutiche identiche a quelle di alcune specialita' medicinali sottoposte alle note AIFA, per le note 74 e 78;

Vista la determinazione 22 luglio 2005: «Riclassificazione del medicinale Luveris (lutropina alfa), ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 177 del 1° agosto 2005 - serie generale»;

Visto il comunicato di rettifica alla determinazione n. 110 del 9 novembre 2006, concernente il regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita della specialita' medicinale Ganfort (bimatropost timololo), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 298 del 23 dicembre 2006 - serie generale;

Visto l'estratto della determinazione n. 346 del 5 dicembre 2006,

pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 291 del 15 dicembre 2006 - serie generale, concernente l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialita' medicinale per uso umano Combigen (brimonidina timololo);

Vista la determinazione 15 novembre 2006: «Regime di rimborsabilita' e prezzo di vendita della specialita' medicinale per uso umano Duotrav (travoprost timololo), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea» (determinazione/C n. 1112/06), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 273 del 23 novembre 2006 - serie generale;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica, nella seduta del 13 febbraio 2007;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo delle note 4, 13, 65, 74 e 78, di cui all'allegato 2 della determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».

Art. 2.

Il presente provvedimento e' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - della Repubblica italiana ed entra in vigore il quindicesimo giorno dalla pubblicazione.

Roma, 23 febbraio 2007

Il direttore generale: Martini

ALLEGATO 1

Nota 4

<ul style="list-style-type: none"> - gabapentin - pregabalin - duloxetina 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da herpes zoster - neuropatia associata a malattia neoplastica documentata dal quadro clinico o strumentale <i>gabapentin, pregabalin</i> - neuropatia diabetica documentata dal quadro clinico e strumentale <i>duloxetina, gabapentin, pregabalin</i> <p>L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti restanti indicazioni autorizzate: trattamento della depressione per duloxetina e della epilessia per gabapentin e pregabalin.</p>
--	---

Background

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

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

Evidenze disponibili

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatico e non causale. La relazione tra eziologia, patogenesi e sintomi del dolore neuropatico è complessa: in pazienti diversi lo stesso sintomo può essere provocato da meccanismi diversi, e nello stesso paziente il dolore può essere causato da più meccanismi contemporaneamente, soggetti a variazioni nel tempo. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

Particolari avvertenze

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

Bibliografia

1. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg. Anesth Pain Med* 2002;27:481-486.

2. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gomi G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2909-17
3. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
4. Dworkin RH, Corbin AF, Young Jr JP, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003;60:1274-83.
5. Freynhagen R., Krzyzsiol Strojekb, Teresa Griesingc, Ed Whalenc, Michael Balkenohl. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-263
6. Gilron, I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
7. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18.
8. Hahn K, Arendt G, Braum JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E. A placebo controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004;251:1260-1266.
9. Harden R.N., Chronic Neuropathic Pain, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist* 2005;11:111-22.
10. Lesser, H. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63: 2104-2110.
11. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-751.
12. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999 159:1931-1937.
13. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*, 2005;5:346-56.
14. Rice AS, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001;94:215-24.
15. Richter, R. W. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* 2005;6:253-260.
16. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 80:1837-42.
18. Sabatowski, R. et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004;109: 26-35.
19. Serpell MG, for the Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 2002;99:557-566.
20. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscle disease* 2001;3:53-62.
21. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64

Data aggiornamento novembre 2006 Prossimo aggiornamento previsto giugno 2007

Nota 13

<p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - atorvastatina - fluvastatina - lovastatina - pravastatina - rosuvastatina - simvastatina - simvastatina ezetimibe <p>Altri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - omega 3 etilesteri 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dislipidemie familiari <i>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe omega 3 etilesteri</i> - ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni \geq 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria) ▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria) <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe</i> - ipertrigliceridemia non corretta dalla sola dieta e da altre misure farmacologiche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria) <i>omega 3 etilesteri</i> - iperlipidemie non corrette dalla sola dieta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi) ▪ in pazienti con insufficienza renale cronica <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil omega 3 etilesteri</i>
--	---

Background

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

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

Dislipidemie familiari

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

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

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

Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

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

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

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

- Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl più
- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- Presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure
- un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi

Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)

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

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

- Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più
- Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e o ipertrigliceridemia (genotipi multipli)

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

E' indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare:

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

Disbetalipoproteinemia familiare

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

I criteri diagnostici includono:

- Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi più

- *Presenza di banda larga (broad β alla elettroforesi)*

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

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

Avvertenza

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

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

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

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

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

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

Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta

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

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

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

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

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia.

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

Evidenze disponibili

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algoritmo elettronico cuore.exe dell'Istituto Superiore di Sanità, scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva.

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

Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Bibliografia

1. Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA*. 2003;290:531-3.
2. Amer P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:89-94.
3. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;10:520-530.
4. Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992;92:67-77.
5. Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1176-1183.
6. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;24:147-155.
7. Cullen P, Farren B, Scott J, Farrall M. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1233-1249.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langerdorfer 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.
9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
10. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
11. Goldstein JL, Schrott IG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-1568.
12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pörälä 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.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.

14. 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
15. Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 94S-101S
16. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984;4:614-624.
17. L. Palmieri, C. Donfrancesco, S. Giampaoli et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 2006; 13:562-570
18. L. Palmieri, S. Panico, D. Vanuzzo et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40(4).
19. M. Ferrario, P. Chiodini, L.E. Chambless et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;19:1-9
20. Malmberg K, 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.
21. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
22. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
23. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellenren P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genome-wide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;64:1453-1463.
24. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Svanne M, Lehtimaki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133:245-253.
25. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004;1:19-23.
26. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schoetman G, 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.
27. S. Giampaoli, L. Palmieri, S. Panico et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epid* 2006; 163: 893-902
28. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simcs 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.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
30. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LILA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
31. 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
32. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;385:357-51.
33. Venkatesan S, Cullen P, Paey P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-1118.

Nota 65

<p>Farmaci per la Sclerosi Multipla</p> <ul style="list-style-type: none"> - glatiramer acetato - interferoni β-1a e β-1b ricombinanti 	<p><i>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN da parte di centri specializzati, Universitari o delle aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente e punteggio di invalidità da 1 a 5,5 all'EDSS di Kurtzke (Kurtzke Expanded Disability Status Scale): <ul style="list-style-type: none"> <i>glatiramer acetato; interferone β-1a ricombinante; interferone β-1b ricombinante</i> - per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva e punteggio di invalidità da 3 a 6,5 all'EDSS di Kurtzke e almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti: <ul style="list-style-type: none"> <i>interferone β-1b ricombinante</i>
--	---

Background

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

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

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

Evidenze disponibili

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN beta-1b e dell'IFN beta-1a nella sclerosi multipla recidivante-remittente. Inoltre, l'IFN beta-1b si è dimostrato efficace anche nella sclerosi multipla secondariamente progressiva, nella quale immagini di Risonanza Magnetica mostrano una riduzione nel numero di nuove lesioni.

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

Particolari avvertenze

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

Bibliografia

1. Coiti G, Filippi M, Wolinsky JS, et al: European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
2. Filippini G, Munari L, Incurvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361:545-552.
3. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54:813-817.
4. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; 113:788-794.
5. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46:850-859.
6. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56:1628-36.
7. Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004;305:212-216.

Data aggiornamento novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto novembre 2007

Nota 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- follitropina α da DNA ricombinante
- follitropina β da DNA ricombinante
- lutropina alfa
- menotropina
- urofollitropina

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

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

Background

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

L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata ad indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione.

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

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

Evidenze disponibili

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

1. gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
2. gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

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

Particolari avvertenze

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

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

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
- c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

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

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

Bibliografia

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

Data aggiornamento: novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto: novembre 2007

Nota 78

<p>Colliri anti-glaucoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - apraclonidina - brimonidina - brinzolamide - dorzolamide - latanoprost - travoprost - bimatoprost <ul style="list-style-type: none"> - bimatoprost + timololo - brimonidina + timololo - dorzolamide + timololo - latanoprost + timololo - travoprost + timololo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <p>in monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nel trattamento del glaucoma in pazienti per i quali i β-bloccanti sono inefficaci o controindicati <p>in associazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nei pazienti per cui la monoterapia risulti terapeuticamente insufficiente <p>Il trattamento a base di β-bloccanti va considerato di prima scelta, seguito, ove necessario, dalla terapia con uno dei principi attivi singoli o associati in elenco.</p>
---	---

Background

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

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

Evidenze disponibili

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

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

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

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

Inoltre, nel proseguimento con la terapia, in caso di progressione dei danni al nervo ottico ed al campo visivo la *target pressure* dovrebbe essere rivalutata; ulteriori aggiustamenti della *target pressure* potrebbero essere presi in considerazione se il paziente è rimasto stabile per almeno cinque anni o in presenza di effetti collaterali.

Una revisione sistematica e 2 studi randomizzati successivi hanno trovato prove limitate che in soggetti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione oculare il trattamento medico con farmaci per uso topico riduce la pressione intraoculare rispetto a placebo ed osservazione clinica. La revisione e uno degli studi non hanno rilevato differenze significative fra trattamento medico e placebo in termini di alterazioni del campo visivo a 1-3 anni di follow-up, mentre

l'altro studio ha riportato che in soggetti con ipertensione oculare ma senza segni di glaucoma il trattamento medico riduce il rischio a 5 anni di sviluppare un glaucoma primario ad angolo aperto rispetto alla sola osservazione clinica.

Particolari avvertenze

L'assorbimento sistemico degli inibitori dell'anidasi carbonica (dorzolamide e brinzolamide) può in rari casi dare effetti indesiderati tipo sulfamidico: se gravi tali effetti possono richiedere la sospensione del trattamento. I pazienti in terapia con latanoprost e travoprost devono essere controllati per verificare la comparsa di alterazioni della colorazione dell'occhio, dato che il latanoprost può incrementare la pigmentazione (bruna) dell'iride; è richiesta particolare attenzione negli occhi con iridi di colore disomogeneo e in caso di trattamento in un occhio solo.

Bibliografia

1. Glaucoma Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Primary open-angle glaucoma. American Academy of Ophthalmology (AAO); 2005.
2. Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:196-203.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
4. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomised clinical trials on medical treatment of glaucoma: are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol* 1993;111:96-103.

Data aggiornamento novembre 2006

Prossimo aggiornamento previsto novembre 2007

07A02256

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo procedura di mutuo riconoscimento, della specialità medicinale «Actiq».

Estratto provvedimento UPC/R/ 55/2007 del 13 febbraio 2007

Specialità medicinale: ACTIQ.

Confezioni:

A.I.C. n. 035399017/M - 3 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 200 mcg;

A.I.C. n. 035399029/M - 6 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 200 mcg;

A.I.C. n. 0353990311M - 15 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 200 mcg;

A.I.C. n. 035399043/M - 30 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 200 mcg;

A.I.C. n. 035399056/M - 3 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 400 mcg;

A.I.C. n. 035399068/M - 6 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 400 mcg;

A.I.C. n. 035399070/M - 15 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 400 mcg;

A.I.C. n. 035399082/M - 30 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 400 mcg;

A.I.C. n. 035399094/M - 3 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 600 mcg;

A.I.C. n. 035399106/M - 6 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 600 mcg;

A.I.C. n. 035399118/M - 15 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 600 mcg;

A.I.C. n. 035399120/M - 30 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 600 mcg;

A.I.C. n. 035399132/M - 3 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 800 mcg;

A.I.C. n. 035399144/M - 6 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 800 mcg;

A.I.C. n. 035399157/M - 15 pastiglie orosolubili per mucosa orale con applicatore incorporato da 800 mcg;