



CARD
Confederazione
Associazioni
Regionali di Distretto

Società Scientifica delle attività
Sociosanitarie Territoriali

APPROPRIATEZZA DELLE RISORSE E CONTENIMENTO DEI COSTI: L'INTEGRAZIONE DEGLI OBIETTIVI TRA OSPEDALE E TERRITORIO

Responsabile scientifico:
Guido Corbisiero

con il patrocinio di:



**TORRE
DEL GRECO**
17 GIUGNO 2017
**PRESIDIO
BOTTAZI**
Via Guglielmo Marconi, 66

PROGRAMMA

- Ore 8.30 **Registrazione Partecipanti**
- Ore 9.00 **Saluti istituzionali:** Gennaro Volpe
- Ore 9.15 **Introduzione:** Primo Sergianni - Ugo Trama

SESSIONE UNICA

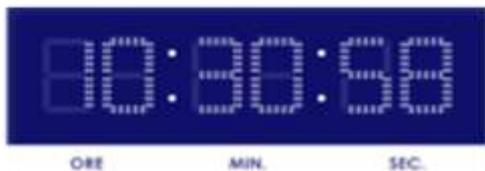
Moderatore: Guido Corbisiero

- Ore 9.30 **Razionale scientifico degli indicatori Decreto 66** - Luca Galletti
- Ore 10.00 **Il ruolo dei farmaci equivalenti - La guida AIFA** - Luca Galletti
- Ore 10.30 **Obiettivi e rationale degli strumenti di razionalizzazione della spesa farmaceutica**
Eduardo Nava - Adriano Vercellone
- Ore 11.00 **Coffee break**
- Ore 11.30 **Criticità nell'imprescindibile rapporto ospedale - territorio:**
proposte operative per la gestione del paziente acuto - Anna Italia Pisacreta
- Ore 12.00 **Criticità nell'imprescindibile rapporto ospedale territorio:**
proposte operative per la gestione del paziente cronico - Vincenzo Schiavo
- Ore 12.30 **Il contributo del Farmacista al pubblico** - Giovanni Pisano

Dalla farmaceutica un contributo importante per vivere di più e meglio

L'INDUSTRIA DEL FARMACO PER
L'OROLOGIO DELLA VITA

Dal 1951 ricerca, nuovi farmaci, corretti stili di vita e progressi della medicina hanno contribuito ad aumentare la tua aspettativa di vita di



3 mesi ogni anno

6 ore al giorno, anche oggi

82 anni di vita media,
10 in più rispetto agli anni '70

1,5 milioni di over 65 in più,
in buona salute rispetto a 10 anni fa

... ma c'è un altro orologio purtroppo con il quale fare i conti: quello del debito pubblico

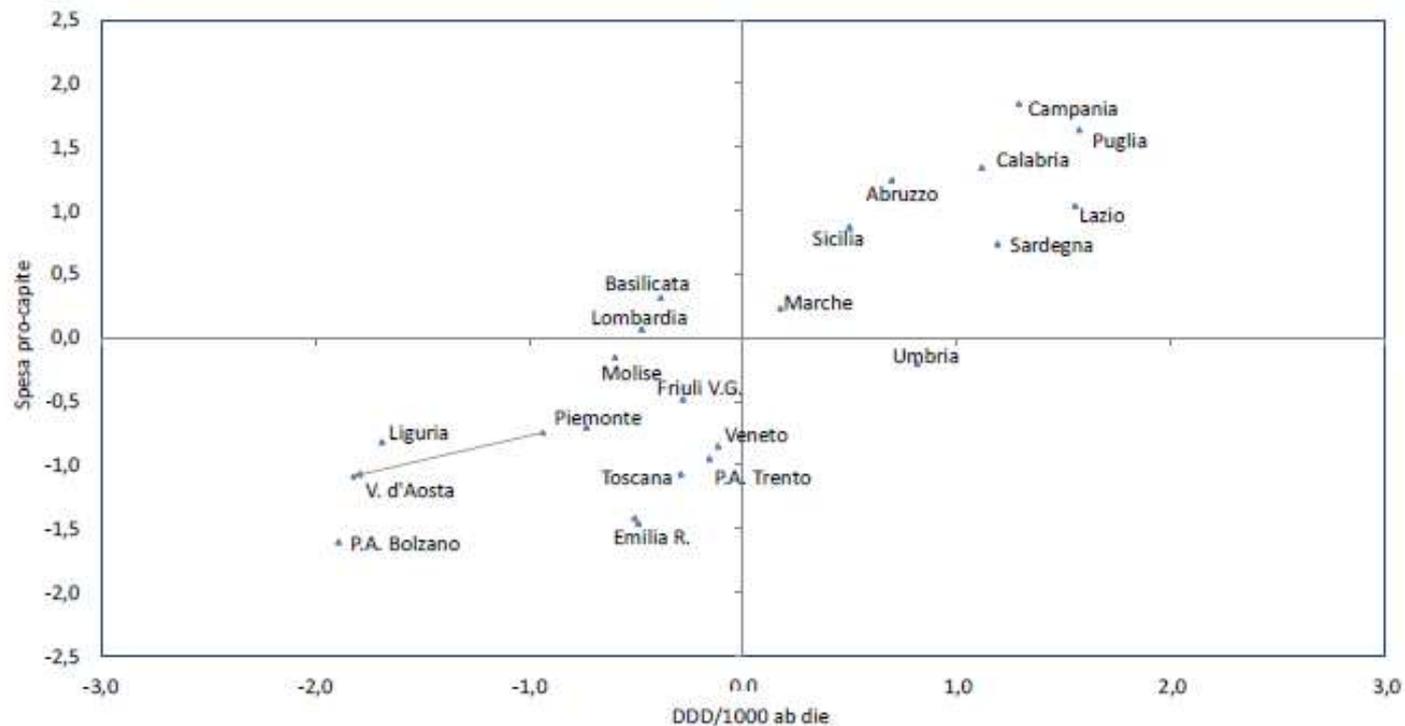
Ogni secondo il debito pubblico cresce di oltre
2.000 euro

Le azioni dello Stato per contenere la Spesa Farmaceutica

le continue misure governative hanno trasformato il Mkt Farmaceutico da una fonte di spesa ad una fonte di risparmio



Differenza % dalla media nazionale				Rango spesa
	DDD/1000 ab die pesate	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite pesata	
Campania	8,94	14,73	24,98	1
Puglia	11,29	9,51	21,87	2
Calabria	7,50	9,31	17,50	3
Abruzzo	3,99	11,61	16,06	4
Lazio	11,13	1,66	12,98	5
Sicilia	2,37	7,94	10,50	6
Sardegna	8,14	0,36	8,53	7
Basilicata	-4,99	7,45	2,10	8
Marche	-0,32	1,29	0,97	9
Lombardia	-5,72	4,48	-1,50	10



I livello ATC/ Sottogruppi	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 2016-2015				Δ% costo medio DDD
			spesa	DDD	prezzi	mix	
Italia	130,18	1.126,15	-2,82	1,05	-2,55	-1,32	-3,83
C-Sistema cardiovascolare	41,48	467,84	-1,08	0,35	-2,18	0,77	-1,42
Inibitori della HMG CoA reduttasi	7,80	69,52	-1,50	2,97	-1,19	-3,19	-4,34
Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici	4,40	37,90	-4,49	-1,88	-3,22	0,57	-2,66
Antagonisti dell'angiotensina II, non associati	4,40	55,80	-2,82	0,47	-3,43	0,16	-3,28
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	24,00	242,80	-3,68	5,36	-2,27	-6,46	-8,58
Inibitori della pompa acida	10,14	68,65	-11,20	-7,66	-4,27	0,46	-3,83
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	9,86	20,63	-8,00	-7,04	-0,59	-0,45	-1,04
Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	2,20	8,42	-5,39	-4,95	-0,44	-0,02	-0,46
Cefalosporine di terza generazione	2,16	1,70	-11,73	-8,01	-0,29	-3,76	-4,04
Fluorochinoloni	1,61	2,77	-10,57	-9,67	-1,15	0,15	-1,00
Macrolidi	1,16	3,52	-10,16	-11,17	-0,09	1,24	1,14

I livello ATC/ Sottogruppi	spesa convenzionata lorda pro capite			DDD/1000 abitanti die		
	C	A	J	C	A	J
	Piemonte	36,57	20,50	7,08	432,92	215,77
V. D'Aosta	32,40	18,27	6,27	385,45	185,90	15,03
Lombardia	39,09	23,15	7,85	452,40	231,90	17,40
P.A. Bolzano	30,21	14,32	4,69	360,62	252,32	11,65
P.A. Trento	33,97	19,82	6,87	409,37	222,81	17,06
Veneto	38,58	19,41	6,14	464,86	298,76	14,90
Friuli V.G.	39,71	20,21	5,58	464,29	222,62	14,75
Liguria	36,53	21,58	6,33	395,93	224,17	13,18
Emilia R.	35,27	16,91	6,34	455,83	223,19	16,43
Toscana	33,57	19,45	7,87	439,55	221,37	18,39
Umbria	39,87	23,74	9,29	543,28	212,04	22,59
Marche	43,98	23,94	10,58	474,57	229,04	21,99
Lazio	45,99	25,74	11,49	484,99	235,99	22,81
Abruzzo	43,12	29,06	11,69	447,14	256,01	24,21
Molise	42,66	21,21	10,85	433,08	221,24	22,62
Campania	49,60	32,69	16,78	520,80	260,21	31,17
Puglia	49,78	28,32	14,57	500,07	287,23	28,45
Basilicata	42,18	25,12	10,54	443,68	225,52	23,32
Calabria	48,54	27,46	15,08	496,13	233,35	27,07
Sicilia	44,90	28,99	13,23	502,86	233,17	25,11
Sardegna	46,39	28,61	9,46	457,89	303,29	18,91
Italia	41,48	24,00	9,86	467,84	242,80	20,63
Nord	37,56	20,58	6,90	446,18	238,39	16,06
Centro	41,20	23,30	10,02	473,30	228,46	21,24
Sud e isole	47,34	29,41	14,06	495,78	258,18	26,87

Decreto 66 del 14/07/2016

C10AA Statine

ATC4 A02 BC
IPP

74 DDD *
1000 abitanti

J01 Antibiotici
sistemici

23 DDD*1000
abitanti

Decreto 66 del 14/07/2016

C10AA Statine

ATC4 A02 BC
IPP 74 DDD *
1000 abitanti

J01 Antibiotici
sistemici
23 DDD*1000
abitanti



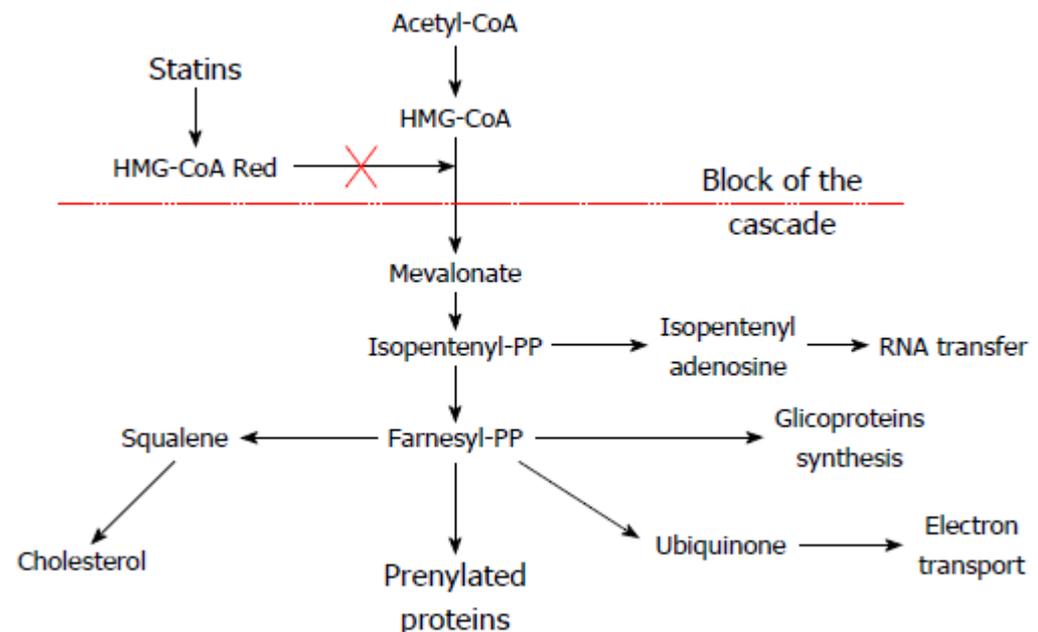
Review

Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance



Vishvanath Tiwari*, Manoj Khokhar

Department of Biochemistry, Central University of Rajasthan, Ajmer 305801, Rajasthan, India



Linee guida ESC 2016

Table 11 Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients at VERY HIGH CV risk^d , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk^d , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk^d an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

Statin use, intensity, and 3-year clinical outcomes among older patients with coronary artery disease



Emily C. O'Brien, PhD,^a Jingjing Wu, MS,^a Phillip J. Schulte, PhD,^a Alexander Christian, BS,^a Warren Laskey, MD,^b Deepak L. Bhatt, MD,^c Eric D. Peterson, MD, MPH,^a Adrian F. Hernandez, MD, MHS,^a and Gregg C. Fonarow, MD^d
Durham, NC; Albuquerque, NM; Boston, MA; and Los Angeles, CA

Background Clinical trial evidence suggests that statin therapy reduces adverse clinical events and provides even greater benefit at high-intensity doses in coronary artery disease (CAD) patients, yet few studies have examined this in clinical practice.

Methods We linked detailed in-hospital data (2005-2009) on 15,729 Get With The Guidelines-CAD patients ≥ 65 years prescribed statins to Centers for Medicare and Medicaid Services claims. High-intensity statin therapy was defined as

35903 pazienti >65 anni dimessi da ospedale malattie coronariche

regression with inverse propensity weighting to evaluate adjusted rates of adverse events over 3 years postdischarge.

Results Of 35,903 patients meeting inclusion criteria, 24,367 (67.9%) were discharged on statin. Of 15,729 patients

Dei 35903 pazienti, 24364 dimessi su statine. 4488 hanno ricevuto statine ad alta potenza: atorvastatina ≥ 40 mg, rosuvastatina ≥ 20 mg. Il resto con statine a media potenza simvastatina 80 mg.

L'uso di statine si è associato ad una riduzione della mortalità o delle riospedalizzazioni

Conclusions In older hospitalized CAD patients, use of statin therapy at discharge was associated with improved long-term outcomes. Consistent with current American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline recommendations supporting moderate- rather than high-intensity statin therapy in CAD patients >75 years, high-intensity statin therapy was not associated with incremental benefit in this older population. (*Am Heart J* 2016;173:27-34.)



2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

	Magnitude of the effect	Level of evidence
Lifestyle interventions to reduce TC and LDL-C levels		
Reduce dietary trans fat	+++	A
Reduce dietary saturated fat	+++	A
Increase dietary fibre	++	A
Use functional foods enriched with phytosterols	++	A
Use red yeast rice supplements	relevant hypocholesterolaemic effect (up to a 20% reduction) is observed with RYR preparations providing a daily dose of ~2.5–10 mg monacolin K. ¹⁴⁶ Nutraceuticals containing purified RYR may be considered in people with elevated plasma cholesterol concentrations who do not qualify for treatment with statins in view of their global CV risk.	
Reduce excessive body weight		
Reduce dietary cholesterol		
Increase habitual physical activity		
Use soy protein products		

La Nuova Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013 rivista 08/07/2014

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi°, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

CATEGORIE DI RISCHIO	Target terapeutico (C-LDL in mg/dL)	Trattamento di 1° Livello	Trattamento di 2° Livello
Medio: - score 2-3%	C-LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	Atorvastatina, Simvastatina Pravastatina, Fluvastatina Lovastatina
Moderato: - score 4-5%	C-LDL < 115	Atorvastatina, Simvastatina Pravastatina, Fluvastatina Lovastatina	
Alto: -score >5% <10%	C-LDL < 100	Atorvastatina, Simvastatina Pravastatina, Fluvastatina Lovastatina Preferibilmente Atorvastatina se necessaria riduzione LDL>50%	rosuvastatina ezetimibe + statine (estemporanea o precostituita)

Nei pazienti intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

C-LDL di Partenza	Grado IRC	Target terapeutico	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
C-LDL < 130 mg/dl	IRC Moderato	<100 mg/dl	Atorvastatina Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Preferibilmente Atorvastatina se riduzione > 50%	Rosuvastatina Ezetimibe+ statine (precostituita o estemporanea)
	IRC Grave	<70 mg/dl	Atorvastatina Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	Ezetimibe+ statine (precostituita o estemporanea)
C-LDL ≥ 130 mg/dl	IRC Moderato	<100 mg/dl	Simvastatina +Ezetimibe	Altre statine a minima escrezione renale
	IRC Grave	<70 mg/dl	Simvastatina +Ezetimibe	Altre statine a minima escrezione renale

Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction

Meryem Ulku Aydin ^{a, b, *}, Nazif Aygul ^c, Bulent Behlul Altunkeser ^c, Ali Unlu ^d, Alpaslan Taner ^e

The effect of atorvastatin and rosuvastatin on laboratory parameters after 4-week treatment.

	Atorvastatin			Rosuvastatin		
	Baseline	4th week of the therapy	P Value	Baseline	4th week of the therapy	P Value
Total cholesterol, mg/dl	204 ± 31	128 ± 28	<0.001	201 ± 35	130 ± 30	<0.001
Triglyceride, mg/dl	116 ± 72	109 ± 42	0.32	109 ± 67	107 ± 52	0.75
LDL-C, mg/dl	144 ± 25	69 ± 22	<0.001	141 ± 28	68 ± 22	<0.001
HDL-C, mg/dl	38 ± 8	36 ± 7	0.22	38 ± 9	40 ± 10	0.10
TC/HDL-C	5.6 ± 1.3	3.6 ± 0.9	<0.001	5.5 ± 1.2	3.4 ± 0.9	<0.001
ApoA, mg/dl	118 ± 23	118 ± 25	0.84	118 ± 26	117 ± 21	0.45
ApoB, mg/dl	98 ± 19	71 ± 20	<0.001	99 ± 22	73 ± 20	<0.001
ApoB/ApoA	0.86 ± 0.24	0.64 ± 0.21	<0.001	0.86 ± 0.18	0.65 ± 0.19	<0.001
Oxidized-LDL, ng/ml	333 ± 203	214 ± 145	<0.001	322 ± 213	202 ± 128	<0.001
hs-CRP mg/L	8.2 ± 3.0	3.0 ± 2.4	<0.001	8.1 ± 3.1	3.2 ± 2.8	<0.001
TNF res-1, ng/ml	5.2 ± 2.6	3.6 ± 1.8	<0.001	5.8 ± 2.4	3.7 ± 1.7	<0.001
TNF res-2, ng/ml	16.6 ± 8.5	12.2 ± 6.2	<0.001	16.5 ± 7.6	11.8 ± 7.2	<0.001
Interleukin-6, pg/ml	40 ± 25	19 ± 14	<0.001	39 ± 27	16 ± 14	<0.001

Abbreviations: LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, TC: total cholesterol, ApoA: apolipoprotein A, ApoB: apolipoprotein B, hs-CRP: high sensitive C reactive protein, TNF res-1: tumor necrosis factor receptor-1, TNF res-2: tumor necrosis factor receptor-2.

Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy



Rory Collins, Christina Reith, Jonathan Emberson, Jane Armitage, Colin Baigent, Lisa Blackwell, Roger Blumenthal, John Danesh, George Davey Smith, David DeMets, Stephen Evans, Malcolm Law, Stephen MacMahon, Seth Martin, Bruce Neal, Neil Poulter, David Preiss, Paul Ridker, Ian Roberts, Anthony Rodgers, Peter Sandercock, Kenneth Schulz, Peter Sever, John Simes, Liam Smeeth, Nicholas Wald, Salim Yusuf, Richard Peto

Summary

This Review is intended to help clinicians, patients, and the public make informed decisions about statin therapy for the prevention of heart attacks and strokes. It explains how the evidence that is available from randomised controlled trials yields reliable information about both the efficacy and safety of statin therapy. In addition, it discusses how claims that statins commonly cause adverse effects reflect a failure to recognise the limitations of other sources of

Published Online
September 8, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)

300 trial a partire dal 1990
per un totale di oltre 250.000
pazienti

Il beneficio delle statine dipende dal **rischio assoluto** del paziente di sviluppare eventi e dal **valore LDL raggiunto**



Ridurre in 10.000 pz Il Col LDL di **2 mmoli (78 mg)** per 5 anni con atorva 40 mg a basso costo (**2 sterline al mese**)

- 10% beneficio assoluto nei pazienti in prevenzione secondaria (1000 eventi risparmiati)
- 5% beneficio assoluto nei pazienti in prevenzione primaria (500 eventi risparmiati)

Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy

thelancet.com Published online September 8, 2016

Rory Collins, Christina Reith, Jonathan Emberson, Jane Armitage, Colin Baigent, Lisa Blackwell, Roger Blumenthal, John Danesh, George Davey Smith, David DeMets, Stephen Evans, Malcolm Law, Stephen MacMahon, Seth Martin, Bruce Neal, Neil Poulter, David Preiss, Paul Ridker, Ian Roberts, Anthony Rodgers, Peter Sandercock, Kenneth Schulz, Peter Sever, John Simes, Liam Smeeth, Nicholas Wald, Salim Yusuf, Richard Peto

The only adverse events that have been reliably shown to be caused by statin therapy are myopathy (defined as muscle pain or weakness combined with large increases in creatine kinase blood concentrations) and new-onset diabetes mellitus, along with a probable increase in strokes due to bleeding (ie, haemorrhagic strokes). Typically, treatment of 10 000 patients for 5 years with a standard statin regimen (such as atorvastatin 40 mg daily) would be expected to cause about 5 cases of myopathy, 50–100 new cases of diabetes, and 5–10 haemorrhagic strokes.

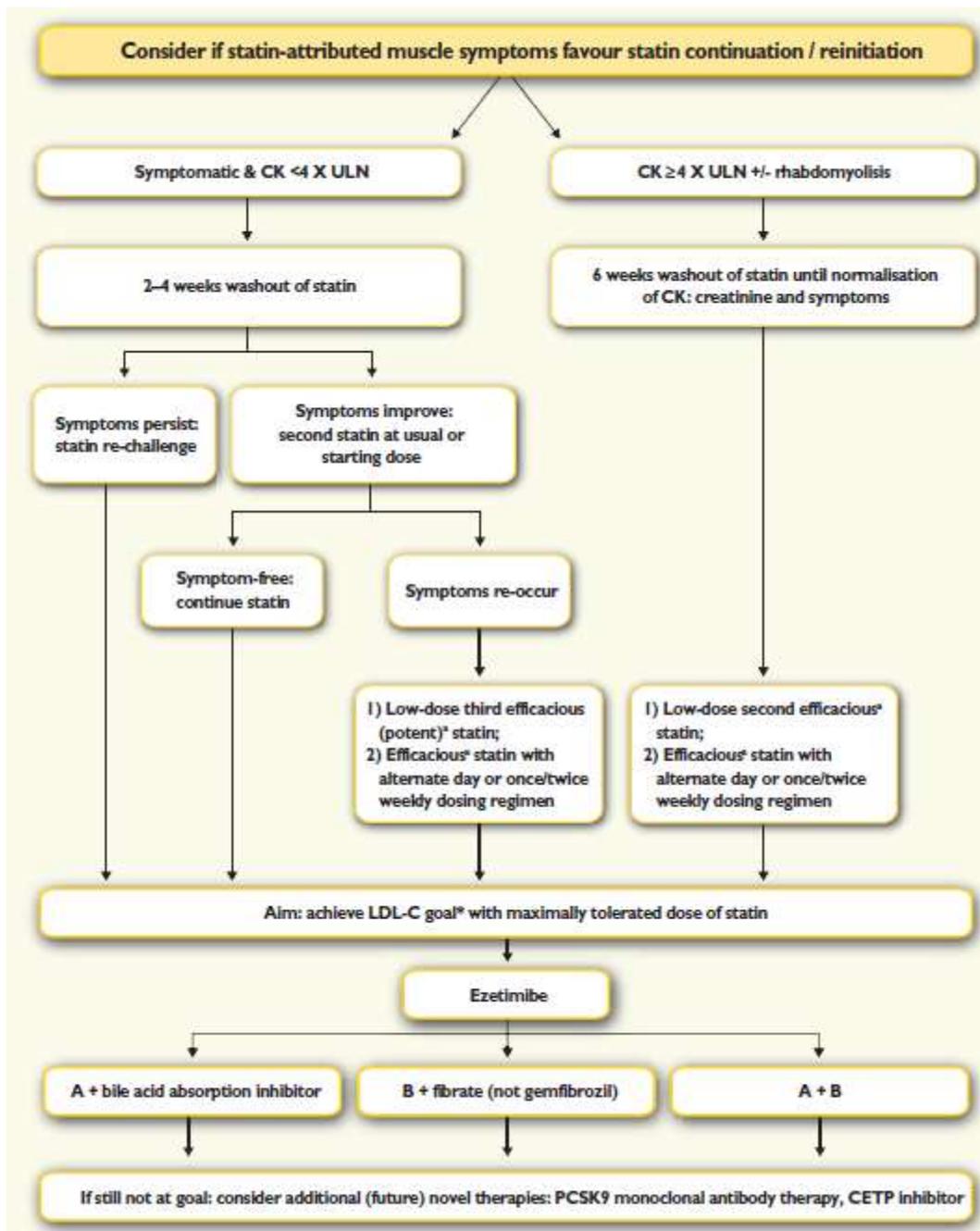
Despite reports based largely on non-randomised observational studies, there is good evidence that statin therapy does not cause adverse effects on other health outcomes (chiefly muscle pain and weakness) that have been claimed prevent a large proportion of patients from continuing it long term (so-called "statin intolerance").

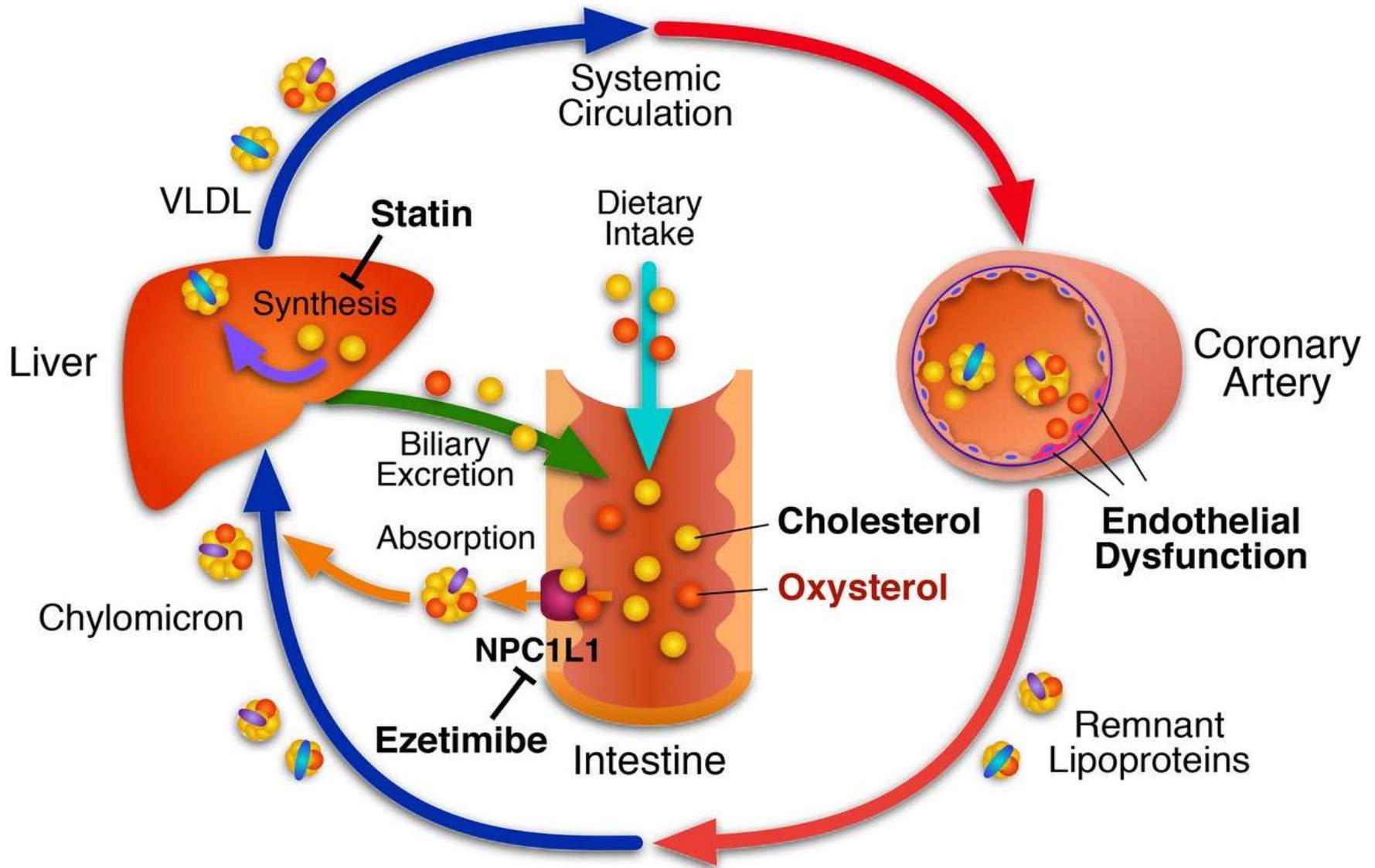
Large-scale evidence from randomised trials rules out excesses of muscle pain and weakness with statin therapy of more than about 10–20 cases annually per 10 000 treated patients, with only about one of those cases being associated with large creatine kinase elevations (ie, myopathy) and requiring statin discontinuation.

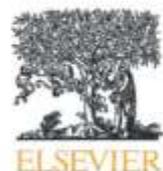
Absolute excesses of adverse events that are caused by statin therapy are not more than about 100–200 per 10 000 patients (ie, 1–2%) treated for 5 years, and it is unlikely that large adverse effects on serious adverse events await discovery.

The harmful effects of statin therapy can usually be reversed without any residual effects by stopping it, whereas the harmful effects of heart attacks or strokes that occur because statin therapy has not been used can be devastating.

Le complicazioni più temute della terapia con statine a lungo termine sono:
rabbdomiolisi, diabete e l'emorragia cerebrale:
Su **10.000 pazienti** trattati per **cinque anni** con una statina si verificano:
5 casi di rabbdomiolisi,
da 50 a 100 casi di diabete
da 5 a 10 casi di emorragia cerebrale.







Clinical outcome of statin plus ezetimibe versus high-intensity statin therapy in patients with acute myocardial infarction propensity-score matching analysis☆

Mi Seon Ji^a, Myung Ho Jeong^{a,*}, Young Keun Ahn^a, Sang Hyung Kim^a, Young Jo Kim^b, Shung Chull Chae^c, Taek Jong Hong^d, In Whan Seong^e, Jei Keon Chae^f, Chong Jin Kim^g, Myeong Chan Cho^h, Seung-Woon Rhaⁱ, Jang Ho Bae^j, Ki Bae Seung^k, Seung Jung Park^l, other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators:

Methods: A total of 3520 AMI patients in the KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) were classified into simvastatin–ezetimibe group (n = 1249) and high-intensity statin group (n = 2271). Multivariate analysis and propensity-score matching analysis were performed. The primary endpoint was major adverse cardiac events (MACE) at 12-months follow-up.

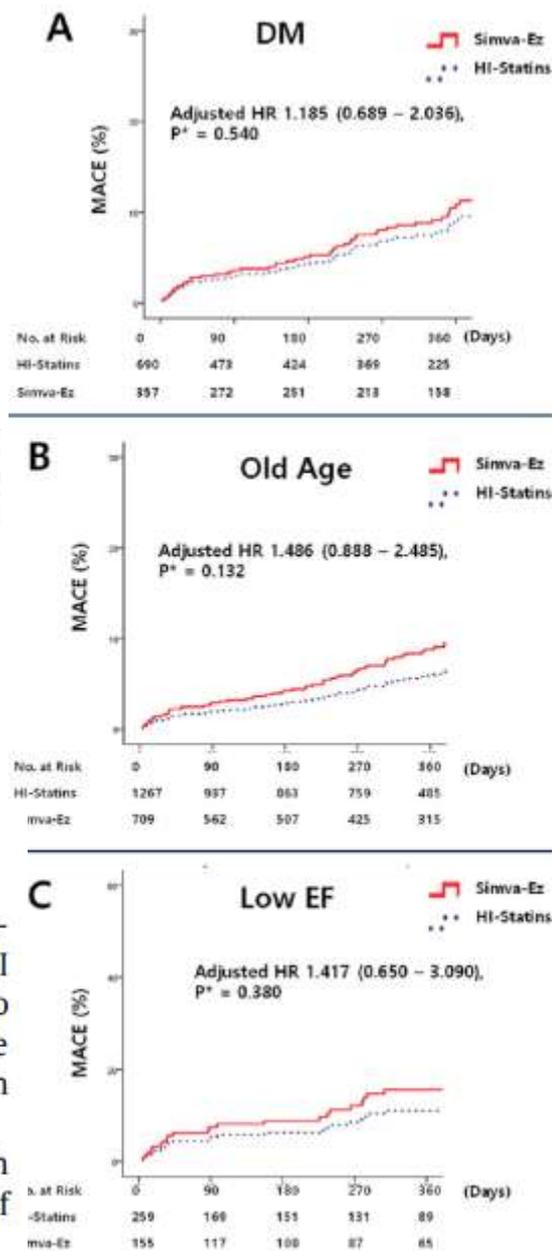
atorvastatin 40–80 mg daily or rosuvastatin 20–40 mg daily :

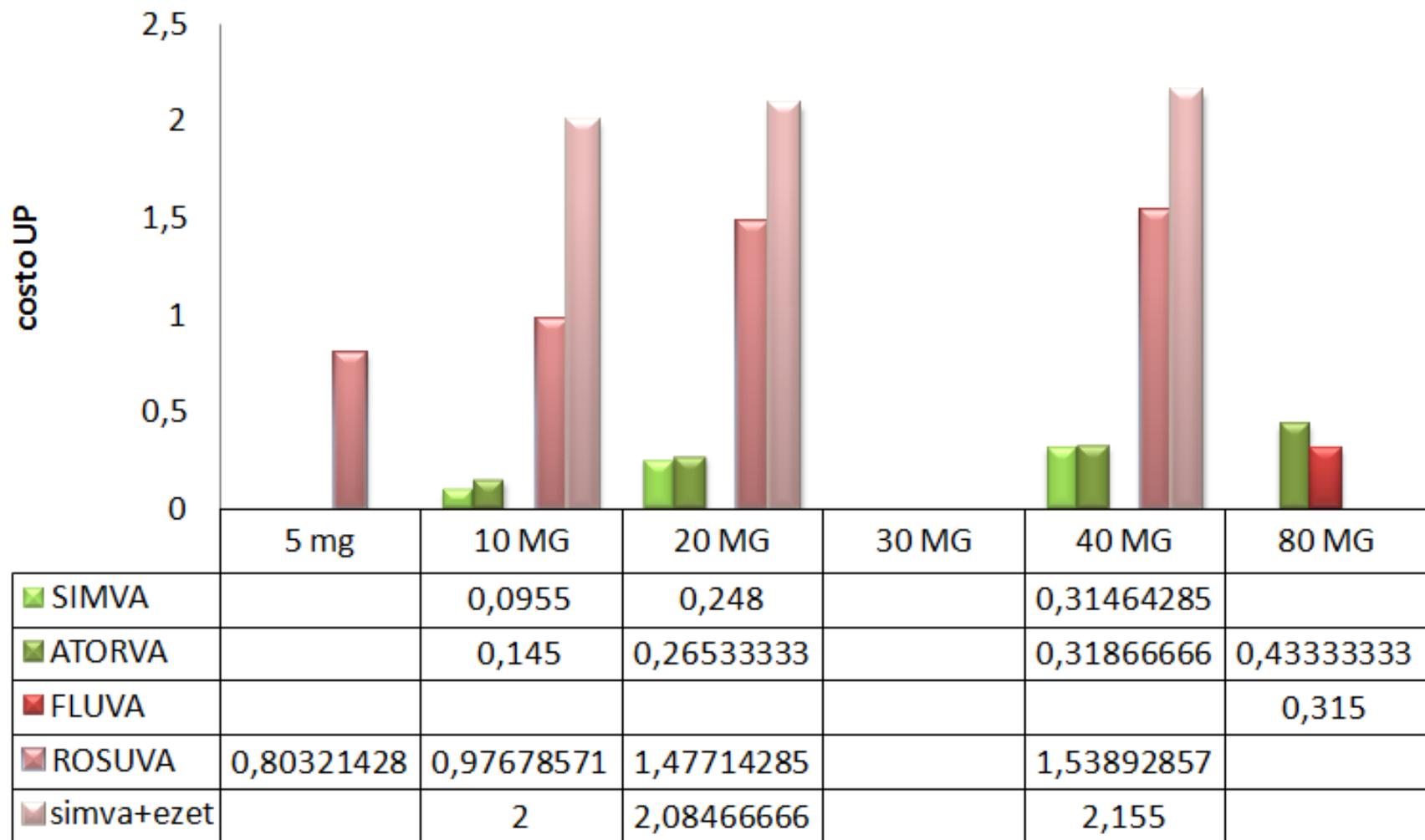
- (1) In overall AMI population, high-intensity statin therapy was superior to simvastatin–ezetimibe in 12-month MACE, despite similar LDL-lowering effect.

5. Conclusion

In overall AMI patients, high-intensity statin had better clinical outcomes than simvastatin–ezetimibe. However, in specific high-risk AMI patients, simvastatin–ezetimibe had comparable clinical outcomes to high-intensity statin. Therefore, we suggest simvastatin–ezetimibe could be an effective alternative therapy to high-intensity statin in specific subgroups of patients.

The authors of this manuscript have certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology [23].





9.4.1 Primary prevention

The most important way to prevent CVD in older adults is to promote a healthy lifestyle and reduction of risk factors early in life. Several studies have shown that a healthy lifestyle early in life prevents CVD in older age and reduces lifetime risk for CVD.^{53,323–325} Lifetime prevention includes no smoking, control of blood pressure, healthy eating habits, regular exercise and controlling body weight. No primary prevention study has specifically targeted the older population.³²⁶ Available data are based on subgroup analyses from controlled studies. In a recent meta-analysis, subjects >65 years of age ($n = 24\,674$) from eight studies were included.³²⁷ Statin treatment reduced MI (RR 0.61) and stroke (RR 0.76). The reduction in all-cause mortality was not significant (RR 0.94). In the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (AFCAPS-TEXCAP) study, risk reduction was similar above and below the median age (57 years for men and 62 years for women).³²⁸ In the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial a post hoc analysis of subjects older and younger than 70 years showed that the relative risk reduction for a composite CVD endpoint was similar in the two groups. The number needed to treat for 4 years to prevent one major event was 24 in the older group and 36 in the younger age group.³²⁹

9.4.2 Secondary prevention

Also in secondary prevention, very few studies have targeted the older population. The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) study included patients 70–82 years of age with CVD or at high risk for CVD.³³⁰ Patients were treated with pravastatin 40 mg daily or placebo. The relative risk reduction for a combined CAD endpoint was reduced by 15%, whereas no reduction was shown for stroke. In the Studies Assessing Goals in the Elderly (SAGE) trial, 893 patients 65–83 years of age with stable CAD were recruited to treatment with atorvastatin 80 mg or pravastatin 40 mg.³³¹ The atorvastatin group had a lower all-cause mortality (HR 0.33) and a non-significant trend towards reduction in major CAD events.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment with statins is recommended for older adults with established CVD in the same way as for younger patients.	I	A
Since older people often have co-morbidities and have altered pharmacokinetics, lipid-lowering medication should be started at a lower dose and then titrated with caution to achieve target lipid levels that are the same as in younger subjects.	Ila	C
Statin therapy should be considered in older adults free from CVD, particularly in the presence of hypertension, smoking, diabetes and dyslipidaemia.	Ila	B

Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial.

Han BH¹, Sutin D¹, Williamson JD², Davis BR³, Piller LB³, Pervin H³, Pressel SL³, Blaum CS¹; ALLHAT Collaborative Research Group.

⊕ Author information

Abstract

IMPORTANCE: While statin therapy for primary cardiovascular prevention has been associated with reductions in cardiovascular morbidity, the effect on all-cause mortality has been variable. There is little evidence to guide the use of statins for primary prevention in adults 75 years and older.

OBJECTIVES: To examine statin treatment among adults aged 65 to 74 years and 75 years and older when used for primary prevention in the Lipid-Lowering Trial (LLT) component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Post hoc secondary data analyses were conducted of participants 65 years and older without evidence of atherosclerotic cardiovascular disease; 2867 ambulatory adults with hypertension and without baseline atherosclerotic cardiovascular disease were included. The ALLHAT-LLT was conducted from February 1994 to March 2002 at 513 clinical sites.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: No benefit was found when pravastatin was given for primary prevention to older adults with moderate hyperlipidemia and hypertension, and a nonsignificant direction toward increased all-cause mortality with pravastatin was observed among adults 75 years and older.

TRIAL REGISTRATION: clinicaltrials.gov Identifier: [NCT00000542](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00000542).

La Nuova Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013 rivista 08/07/2014

Pazienti di età >65 anni.

In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio **PROSPER**, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età' >65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. **La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni.** Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età' >65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità' dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

La Nuova Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013 rivista 08/07/2014

Dislipidemia aterogena **TG>200 mg/dl, HDL<34 mg/dl**

I scelta	II scelta
Statine	+Fibrati

NB: pz devono essere in trattamento con statine ma non a target.

Valori normali TG: 40-170 mg/dL misurati dopo 8 ore di digiuno
TRA 170 e 250 Considerare: HDL, LDL, diabete, trattare con dieta
riducendo i fattori di rischio

>250 mg/dL considerare dieta o pz non a digiuno. Se persistono alti
trattare.

Terapia di associazione statina-fibrati:

Interazioni Farmacocinetiche

	Gemfibrozil	Fenofibrato
Atorvastatina	↑ in C_{max} di 2 volte	Assenza di interazioni cliniche rilevanti
Simvastatina	↑ in C_{max} di 2 volte	
Pravastatina	↑ in C_{max} di 2 volte	
Rosuvastatina	↑ in C_{max} di 2 volte	
Fluvastatina	No effetti	
Cerivastatina	↑ in C_{max} di 2-3 volte	Non disponibile
Lovastatina	↑ in C_{max} di 2.8 volte	

Pan et al. J Clin Pharmacol 2000;40:316-23.

Backman et al. Clin Pharmacol Ther 2000;68:122-9.

Kyrklund et al. Clin Pharmacol Ther 2001;69:340-5.

Backman et al. Clin Pharmacol Ther 2002;72:685-91.

Davidson et al. Am J Cardiol 2002;90 (suppl):50K-60K.

Prueksaritanont et al. Drug Metab Dispos 2002;30:1280-7.

Martin et al. Clin Ther 2003; 25: 459-71.

La Nuova Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013 rivista 08/07/2014

Dislipidemia aterogena **TG>200 mg/dl**, **HDL<34 mg/dl**

I scelta	II scelta
Statine	+Fibrati

Il farmaco di prima scelta è il **fenofibrato** per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine;

la combinazione di **statine e gemfibrozil** è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

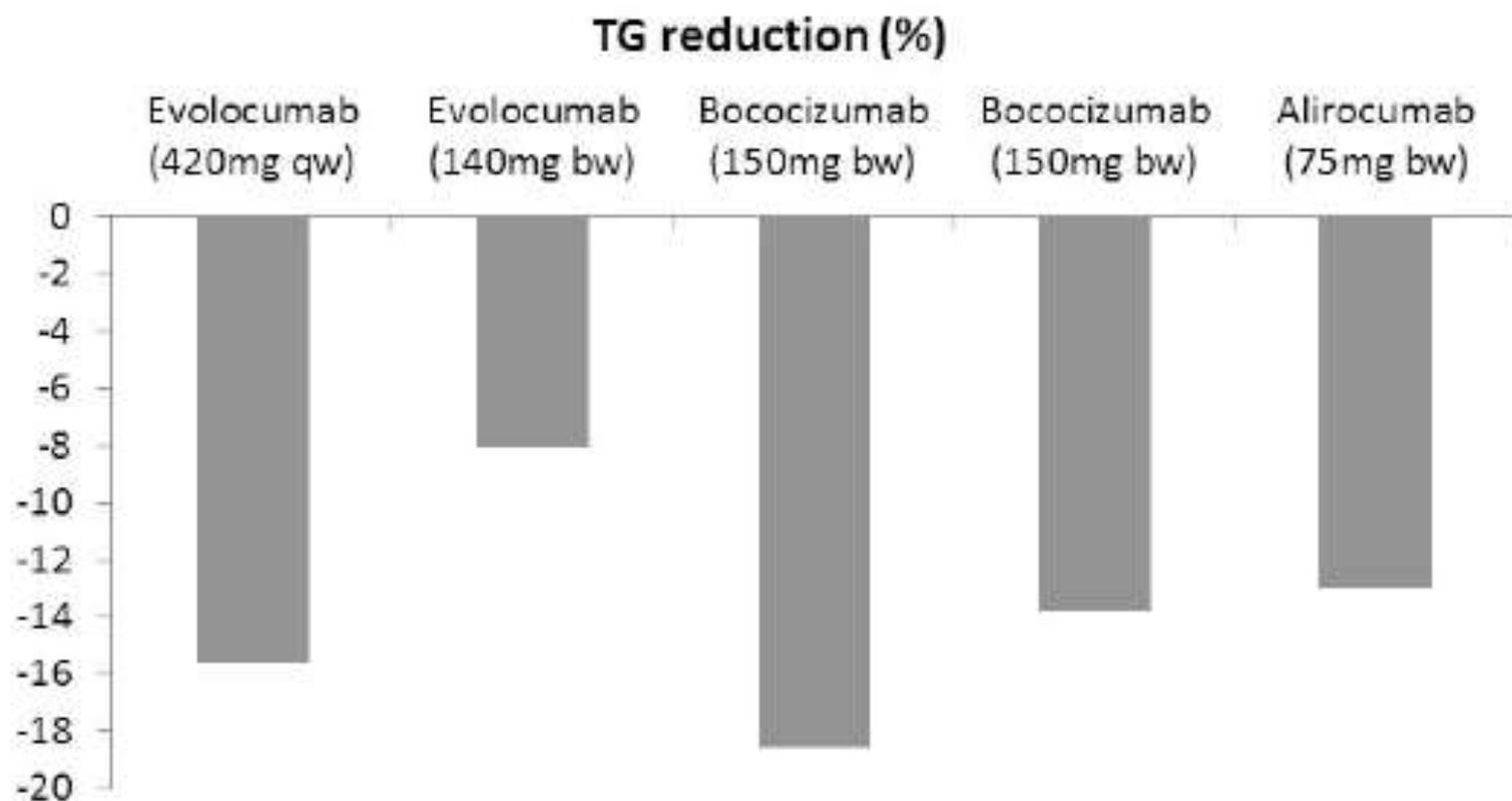


Fig. 5. Effects of PCSK9 inhibitors on TG levels in selected randomized clinical trials.

Decreto 66 del 14/07/2016

C10AA Statine

ATC4 A02 BC
IPP

74 DDD *1000
abitanti

J01 Antibiotici
sistemici

23 DDD*1000
abitanti

Tabella 13. Primi venti principi attivi a brevetto scaduto a maggiore spesa farmaceutica SSN e corrispondenti consumi: confronto fra i primi 9 mesi del 2016 e 2015*

ATC	Principio attivo	Spesa ex-factory (milioni)	Spesa equivalenti** (%)	DDD/1000 abitanti die	Δ% 2016-2015	
					DDD	costo medi DDD
A	Pantoprazolo	206,12	47,99	19,92	-3,98	-4,80
C	Atorvastatina	161,95	32,13	37,33	8,96	-1,30
A	Lansoprazolo	147,09	63,12	16,65	-11,86	-4,50
A	Colecalciferolo	132,16	6,12	72,22	-9,93	48,91
A	Omeprazolo	128,73	30,00	17,60	-7,57	-5,55
J	Amoxicillina e inib. enzimatici	127,23	19,27	8,38	-5,34	-0,21
A	Esomeprazolo	111,29	32,02	12,09	-8,27	-1,20
N	Pregabalin	96,95	2,10	1,64	2,63	-3,52
C	Ramipril	91,62	34,48	61,19	1,37	-4,64
C	Bisoprololo	90,60	27,07	9,17	7,32	-0,75
C	Simvastatina	80,44	48,19	14,77	-2,25	-0,23
C	Omega-3-trigliceridi	78,88	39,15	3,64	0,88	-1,47
C	Amlodipina	71,39	29,44	26,69	-0,35	-0,30
J	Ceftriaxone	62,27	22,98	0,32	-6,36	-0,38
A	Metformina	62,15	40,84	20,43	1,11	-0,55
C	Nebivololo	61,00	21,35	14,18	2,91	-0,66
N	Levetiracetam	56,56	40,23	1,65	5,42	-3,01
C	Doxazosina	56,09	29,69	7,51	0,46	-0,17
A	Mesalazina(5-ASA)	53,04	11,30	3,11	-21,23	-7,20
B	Acido acetilsalicilico	52,14	11,21	43,03	-18,20	-2,85

Secondo dati di Aigo, elaborati con la Società Italiana di Farmacologia e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale sulla base di statistiche dell'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa), oltre **1.289.000 persone**, pari al 46,5% dei pazienti, utilizzano i Ppi in maniera **non appropriata**, cioè senza che per loro siano la terapia più efficace.

Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
 - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
 - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
 - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
 - età avanzata.

Farmaco in nota

- Pantoprazolo
- Omeprazolo
- Misoprostolo
- Lansoprazolo
- Esomeprazolo

DOSI RACCOMANDATE DA SCHEDA TECNICA NOTA 1

	Ome	Lanso	Panto	Rabe	Esome
immissione	1989	1995	1997	1999	2002
età	>12 anni	> 12 anni	>12 anni	> 12 anni	>12 anni
Prevenzione ulcere da FANS non selettivi	20 mg	15-30 mg	20 mg	-----	20 mg

Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
 - in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
 - in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
- **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
 - storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
 - concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
 - età avanzata.

Farmaco in nota

- Pantoprazolo
- Omeprazolo
- Misoprostolo
- Lansoprazolo
- Esomeprazolo

RABEPRAZOLO NON E' IN NOTA 1 perché non è indicato in scheda tecnica

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Inizio Pagina](#)

PARIET compresse è indicato per il trattamento di: ulcera duodenale attiva, ulcera gastrica benigna attiva, malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa, terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE), trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto severa (MRGE sintomatica), sindrome di Zollinger-Ellison, eradicazione dell'infezione da [Helicobacter pylori](#) in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica (ved. paragrafo 4.2)

INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA NOTA 48

	Ome	Lanso	Panto	Rabe	Esome
immissione	1989	1995	1997	1999	2002
età	>12 anni	> 12 anni	>12 anni	> 12 anni	>12 anni
Trattamento ulcere Gastrica e duodenale	20 - 40 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 - 40 mg
MRGE sintomatica	10 – 20 mg	15-30 mg	20 mg	10 - 20 mg	20 -40 mg
Esofagiti reflusso	20 – 40 mg	30 mg	20 – 40 mg	20 mg	40 mg
Sindrome di Zollinger-Ellison	20 – 120 mg	60-120	80 – 160 mg	60 -10 mg	40 -160 mg
Eradicazione di Helicobacter pylori (nell'ulcera peptica)	40 mg	60 mg	40 -80 mg	40 mg	20 mg

Nota 48

Anti H2: Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Ranitidina, Roxatidina,

IPP: Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo, Esomeprazolo

durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)	durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno
ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio)	ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa recidivante
malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)	malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante)
ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori)	sindrome di Zollinger-Ellison

Position paper Aigo, SIF, FIMMG

- Nei pazienti che hanno **difficoltà di digestione** si suggerisce di usare gli IPP solo dopo aver verificato che i pazienti non siano affetti da **Helicobacter pylori**. In questo caso i **sintomi possono essere risolti curando questa infezione**.
- Nei casi in cui si sospetta un **reflusso gastroesofageo** un **trattamento con IPP** può essere un utile trattamento di prima linea.
- Una terapia standard con IPP per **prevenire il sanguinamento gastrico** in pazienti in trattamento con anti-aggreganti piastrinici o farmaci anti-infiammatori **è indicata solo nei soggetti a rischio** (età maggiore di 65 anni, uso concomitante di steroidi o anticoagulanti, pregressa ulcera).
- **Non è necessario** utilizzare gli IPP per la prevenzione delle emorragie gastriche nei pazienti che assumono **cortisone** perché è dimostrato che questo farmaco non espone a tale rischio.
- La somministrazione in via cautelativa di **IPP** in pazienti che assumono farmaci diversi dagli anti-infiammatori (per es: **anti-ipertensivi, statine, diuretici, ecc**) **non è consigliabile** poiché questa terapia non solo è necessaria, ma può ridurre o alterare l'assorbimento di alcune terapie.
- **Non è dimostrato** che gli IPP **prevengono il sanguinamento da varici esofagee** nei pazienti con cirrosi.

EFFETTI COLLATERALI

Effetti indesiderati	Omeprazolo	Rabeprazolo	Lansoprazolo	Pantoprazolo	Esomeprazolo
Cefalea	•	•	•	•	
Vertigini		•	•		
Nausea	•	•	•		•
Vomito		•	•		•
Diarrea	•	•	•	•	•
Flatulenza		•		•	•
Dolore addominale		•	•	•	•
Costipazione	•		•	•	
Rash cutaneo	•	•	•	•	•
Prurito	•	•	•	•	•
Agranulocitosi			•		
Astenia		•			

Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors

Britta Haenisch · Klaus von Holt · Birgitt Wiese · Jana Prokein · Carolin Lange · Annette Ernst · Christian Bretschneider · Hans-Helmut König · Jochen Werle · Siegfried Weyerer · Melanie Lupp · Steffi G. Riedel-Heller · Angela Fuchs · Michael Pentzek · Dagmar Weeg · Horst Bickel · Karl Broich · Frank Jessen · Wolfgang Maier · Martin Scherer

Of the 3,327 subjects of the AgeCoDe study participated at baseline, 251 subjects were excluded after quality control

The use of PPIs was associated with a significant increased risk of dementia [hazard ratio (HR) 1.38, 95 % confidence interval (CI) 1.04–1.83; $p = 0.02$; Table 2]. Of

Studio osservazionale su dati provenienti dal *German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients*, l'uso di PPI si associa ad un'aumentata incidenza di tutte le forme di **demenza** (+ 38%) e soprattutto di Alzheimer (+ 44%). Il lansoprazolo aumenterebbe la produzione di proteina beta amiloide, implicata nella patogenesi dell'Alzheimer. Il *gastrin releasing peptide*, che risulta elevato negli utilizzatori di PPI, è implicato nella modulazione delle funzioni cerebrali correlate allo stress e all'ansia.

1.58–1.73) in a population-based setting. Poor vitamin B₁₂ status has been linked to cognitive decline and neurological damage, probably due to impaired DNA synthesis, methylation, and homocysteine neurotoxicity [38, 39]. Lam

Another aspect how PPI use may influence cognition is by directly interacting with brain enzymes. Interestingly, in a recent study by Badiola et al. [15], PPIs like lansoprazole were shown to augment amyloid beta peptide (A β) levels in an amyloid cell model and in mouse brain. The authors suggest that PPIs might act as inverse γ -secretase modulators and by increasing the activity of the β -secretase BACE1 and, thus, cause an accumulation of A β [15]. A β peptides are one of the major pathological signs of dementia in the course of Alzheimer's disease and are

Delirium in the geriatric unit: proton-pump inhibitors and other risk factors

Iwona Otremba
Krzysztof Wilczyński
Jan Szewieczek

-Alterazione del microbioma intestinale con rischio di infezioni da C difficile, salmonellosi e CAP

Inouye et al. *Lancet*. 2014;383:911–922

Freedberg et al., *Gastroenterol*. 2015;149:883–885

- Deficit di vitamina B12

O'Leary et al., *Br J Nutr*. 2012;108:1948–1961.

- Ipomagnesemia

Sgarlata et al., *Eur Geriatr Med*. 2013;4(Suppl 1):S137.

--PPI superano la BEE e possono ridurre la degradazione della beta amiloide

Majumdar et al.. *Mol Biol Cell*. 2011;22:1664–1676

-O aumentarne la produzione

Badiola et al., *PLoS One*. 2013;8:e58837

Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease.

Lazarus B¹, Chen Y², Wilson FP³, Sang Y², Chang AR⁴, Coresh J⁵, Grams ME⁵.

⊕ Author information

Abstract

IMPORTANCE: Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly used drugs worldwide and have been linked to acute interstitial nephritis. Less is known about the association between PPI use and chronic kidney disease (CKD).

OBJECTIVE: To quantify the association between PPI use and incident CKD in a population-based cohort.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: In total, 10 482 participants in the Atherosclerosis Risk in Communities study with an estimated glomerular filtration rate of at least 60 mL/min/1.73 m² were followed from a baseline visit between February 1, 1996, and January 30, 1999, to December 31, 2011. The data was analyzed from May 2015 to October 2015. The findings were replicated in an administrative cohort of 248 751 patients with an estimated glomerular filtration rate of at least 60 mL/min/1.73 m² from the Geisinger Health System.

EXPOSURES: Self-reported PPI use in the Atherosclerosis Risk in Communities study or an outpatient PPI prescription in the Geisinger Health System replication cohort. Histamine₂ (H₂) receptor antagonist use was considered a negative control and active comparator.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Incident CKD was defined using diagnostic codes at hospital discharge or death in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, and by a sustained outpatient estimated glomerular filtration rate of less than 60 mL/min/1.73 m² in the Geisinger Health System replication cohort.

RESULTS: Among 10 482 participants in the Atherosclerosis Risk in Communities study, the mean (SD) age was 63.0 (5.6) years, and 43.9% were male. Compared with nonusers, PPI users were more often of white race, obese, and taking antihypertensive medication. Proton pump inhibitor use was associated with incident CKD in unadjusted analysis (hazard ratio [HR], 1.45; 95% CI, 1.11-1.90); in analysis adjusted for demographic, socioeconomic, and clinical variables (HR, 1.50; 95% CI, 1.14-1.96); and in analysis with PPI ever use modeled

Studio prospettico tra 1996 e 2011 su 10482 pz di 63 anni, 43,9% maschi, di razza bianca, l'uso di PPI si associa a danno renale cronico vs pazienti che utilizzano H2 inibitori.
Tale rischio aumenta in maniera dose dipendente.

Substrati della P-gp

Antitumorali	Irinotecan, antracicline, taxolo, alcaloidi della vinca, epipodofillotossina, erlotinib, doxorubicina, paclitaxel
Cardiovascolari	Digossina, chinidina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, antiaritmici (chinidina, amiodarone, verapamil), calcio antagonisti (diidropiridine, diltiazem), ranolazina, NAO
Immunosoppressori	Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, metotrexate
Antibiotici	Eritromicina, actinomicina D, chinoloni,
Steroidi	Cortisolo, aldosterone, desametasone
Farmaci ad azione GI	Omeprazolo ed esomeprazolo, cimetidina, ranitidina, loperamide, domperidone, ondansetron
Antistaminici	Fexofenadina, terfenadina, cetirizina, desloratadina
Inibitori proteasi HIV	Saquinavir, indinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir, Maraviroc
Anestetici locali	Lidocaina
Antidepressivi e antipsicotici	Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina, venlafaxina, Risperidone,
Altri	Saxagliptin

Zhou e coll., *Drug Met Rev* 2004;36(1):57-104; Morris e Zhang, *Life Sci* 2006;78:2116-30;

Pal e Mitra, *Life Sci* 2006;78:2131-45; Linnet e Thomas, *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; *Br J Pharmacol* 2012; 165:289-312

ALLORA:

in pazienti senza fattori di rischio gastrici e senza storia di
intolleranza gastrica

E' appropriato prescrivere IPP per protezione gastrica es. in
caso di

Uso di FANS per:

Dolore denti

Traumi o contusioni

Tonsillite

Uso di **ASA** sotto i 65 anni??

Uso **Antibiotici**

Uso **Eparine** a basso peso molecolare

Uso di **anticoagulanti** orali

Decreto 66 del 14/07/2016

C10AA Statine

ATC4 A02 BC
IPP

74 DDD *1000
abitanti

J01 Antibiotici
sistemici

23 DDD*1000
abitanti

Tabella 4.2.23. Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive

	Antibiotici (qualsiasi categoria)	FLU, CEF e MAC	CEF-I e FLU	FLU
Prevalenza d'uso inappropriato (%)				
	<i>Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta</i>	<i>Faringite e Tonsillite acuta</i>	<i>Bronchite acuta °</i>	<i>Cistite non complicata *</i>
ANALISI GEOGRAFICA				
Nord	31,6	29,1	23,3	40,2
Centro	39,2	31,4	35,3	42,2
Sud e isole	44,9	34,1	49,0	41,3
ANALISI PER GENERE				
Maschi	35,3	30,3	34,9	
Femmine	38,6	32,2	33,8	41,0
ANALISI PER ETA'				
<45	33,0	30,7	23,9	38,7
46-65	35,8	31,3	32,4	43,5
66-75	51,4	33,7	39,0	
>75	49,1	34,1	45,3	
<i>Totale</i>	37,1	31,4	34,3	41,0

; CEF: cefalosporine; CEF-I: cefalosporine iniettive; MAC: macrolidi; FLU: fluorochinoloni

° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta

* solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

Ogni anno in Europa
i batteri **antibiotico-resistenti** causano:
circa 4 milioni infezioni
25.000 decessi,
costo di **1,5 miliardi di Euro/anno**

Vytenis Andriukaitis, commissario europeo
per la salute e la sicurezza alimentare
18 febbraio 2016

In Italia, la resistenza agli antibiotici si mantiene quasi sempre al di sopra della media europea. Nel nostro Paese ogni anno, dal 7% al 10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi. Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) colpiscono ogni anno circa 284.100 pazienti causando circa 4.500-7.000 decessi. Le più comuni infezioni sono polmonite (24%) e infezioni del tratto urinario (21%). I costi associati all'incremento dei giorni di ospedalizzazione nel nostro Paese variano da **4.000 Euro (ricovero in Medicina) a 28.000 Euro (Terapia Intensiva)**.

Antibiotic choices for common infections

Infezione	Causa	Quando antibiotici
Otite media	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis</i>	SOLO PER malattia severa o perforazione e/o otorrea.
Faringite	VIRUS RESPIRATORI. Unico beneficio per trattare lo <i>Streptococcus pyogenes</i> è la prevenzione della febbre reumatica	Soggetti cardiopatici o a rischio di febbre reumatica
Sinusite Acuta	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,</i>	In presenza di sintomi (e.s. purulenza nasale, congestione nasale, pressione o dolore facciale) per un periodo maggiore di 5-7 giorni + uno dei seguenti sintomi: febbre, cefalea severa.
Sinusite cronica	<i>Come acuta + Moraxella catarrhalis,</i> batteri anaerobi	Solo nelle forme gravi recidivanti ed in presenza di polipi
Bronchite acuta	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Clamidia pneumoniae</i>	-
BPCO riacutizzata	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Clamidia pneumoniae</i>	SOLO NELLE FORME SOSTENUTE DA BATTERI
CAP	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, S. aureus, Klebsiella</i>	SOLO IN PRESENZA DI DIAGNOSI

Infezione	Causa	Quando antibiotici
Otite media	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicillina clavulanata
Faringite	VIRUS RESPIRATORI. Unico beneficio per trattare lo <i>Streptococcus pyogenes</i> è la prevenzione della febbre reumatica	Amoxicillina clavulanata
Sinusite Acuta	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,</i>	Amoxicillina clavulanata macrolide
Sinusite cronica	<i>Come acuta + Moraxella catarrhalis, batteri anaerobi</i>	Amoxicillina clavulanata Macrolidi
Bronchite acuta	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Clamidy pneumoniae</i>	Amoxicillina clavulanata Macrolide
BPCO riacutizzata	VIRUS RESPIRATORI <i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Clamidy pneumoniae</i>	Amoxicillina clavulanata Cefalosporine I e II generazione Macrolide Fluorochinoloni
CAP	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, S. aureus, Klebsiella</i>	Amoxicillina clavulanata Cefalosporine I e II generazione Macrolide Fluorochinoloni

IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults

Anthony W. Chow,¹ Michael S. Benninger,² Itzhak Brook,³ Jan L. Brozek,^{4,5} Ellie J. C. Goldstein,^{6,7} Lauri A. Hicks,⁸ George A. Pankey,⁹ Mitchel Seleznick,¹⁰ Gregory Vulturo,¹¹ Ellen R. Wald,¹² and Thomas M. File Jr^{13,14}

Table 9. Antimicrobial Regimens for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children

Indication	First-line (Daily Dose)	Second-line (Daily Dose)
Initial empirical therapy	<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (45 mg/kg/day PO bid) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (90 mg/kg/day PO bid)
β-lactam allergy		
Type I hypersensitivity		<ul style="list-style-type: none"> ● Levofloxacin (10–20 mg/kg/day PO every 12–24 h)
Non-type I hypersensitivity		<ul style="list-style-type: none"> ● Clindamycin^a (30–40 mg/kg/day PO tid) plus cefixime (8 mg/kg/day PO bid) or cefpodoxime (10 mg/kg/day PO bid)
Risk for antibiotic resistance or failed initial therapy		<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (90 mg/kg/day PO bid)
		<ul style="list-style-type: none"> ● Clindamycin^a (30–40 mg/kg/day PO tid) plus cefixime (8 mg/kg/day PO bid) or cefpodoxime (10 mg/kg/day PO bid)
		<ul style="list-style-type: none"> ● Levofloxacin (10–20 mg/kg/day PO every 12–24 h)
Severe infection requiring hospitalization		<ul style="list-style-type: none"> ● Ampicillin/sulbactam (200–400 mg/kg/day IV every 6 h) ● Ceftriaxone (50 mg/kg/day IV every 12 h) ● Cefotaxime (100–200 mg/kg/day IV every 6 h) ● Levofloxacin (10–20 mg/kg/day IV every 12–24 h)

Abbreviations: bid, twice daily; IV, intravenously; PO, orally; qd, daily; tid, 3 times a day.

^a Resistance to clindamycin (~31%) is found frequently among *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates in different regions of the United States [94].

IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults

Anthony W. Chow,¹ Michael S. Benninger,² Itzhak Brook,³ Jan L. Brozek,^{4,5} Ellie J. C. Goldstein,^{6,7} Lauri A. Hicks,⁸ George A. Pankey,⁹ Mitchel Seleznick,¹⁰ Gregory Volturo,¹¹ Ellen R. Wald,¹² and Thomas M. File Jr^{13,14}

Table 10. Antimicrobial Regimens for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Adults

Indication	First-line (Daily Dose)	Second-line (Daily Dose)
Initial empirical therapy	<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (500 mg/125 mg PO tid, or 875 mg/125 mg PO bid) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (2000 mg/125 mg PO bid)
β-lactam allergy		<ul style="list-style-type: none"> ● Doxycycline (100 mg PO bid or 200 mg PO qd) ● Doxycycline (100 mg PO bid or 200 mg PO qd) ● Levofloxacin (500 mg PO qd) ● Moxifloxacin (400 mg PO qd)
Risk for antibiotic resistance or failed initial therapy		<ul style="list-style-type: none"> ● Amoxicillin-clavulanate (2000 mg/125 mg PO bid) ● Levofloxacin (500 mg PO qd) ● Moxifloxacin (400 mg PO qd)
Severe infection requiring hospitalization		<ul style="list-style-type: none"> ● Ampicillin-sulbactam (1.5–3 g IV every 6 h) ● Levofloxacin (500 mg PO or IV qd) ● Moxifloxacin (400 mg PO or IV qd) ● Ceftriaxone (1–2 g IV every 12–24 h) ● Cefotaxime (2 g IV every 4–6 h)

Abbreviations: bid, twice daily; IV, intravenously; PO, orally; qd, daily; tid, 3 times a day.

Category	Likely Pathogens	Antimicrobial Treatment
Uncomplicated AECOPD Age < 65 yr FEV ₁ > 50% predicted < 4 Exacerbations/yr No comorbid conditions	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> Viral <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Macrolide* Ketolides† Doxycycline Second or third generation cephalosporin Respiratory quinolone‡
Complicated AECOPD Age > 65 yr FEV ₁ < 50% predicted ≥ 4 Exacerbations/yr Comorbid conditions	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. parainfluenzae</i> Viral <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Gram-negative enteric bacilli	Respiratory quinolone‡ Amoxicillin/clavulanate
Complicated AECOPD at risk for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection FEV ₁ < 35% predicted Recurrent courses of antibiotics or steroids Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>H. parainfluenzae</i> Viral <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Gram-negative enteric bacilli <i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone with anti-pseudomonal activity‡



Raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie



*A cura del
comitato Linee Guida della
Società Italiana di Urologia*

Versione 1
Anno 2015

RACCOMANDAZIONI SIU - UTI 2015

6.4 Cistite acuta non complicata in donne in età fertile non gravide¹

In relazione ai tassi di resistenza dei patogeni isolati, si suggerisce di iniziare la terapia empirica con uno dei seguenti schemi di trattamento, ove non controindicato¹⁶⁻¹⁷:

- Fosfomicina trometamolo 3 g in singola dosi
- Nitrofurantoina 50-100 mg 4 volte al dì per 5 gg (da considerare 100 mg se peso >80 kg)

Inoltre, basandosi sull'epidemiologia locale delle resistenze batteriche, si possono seguire anche i seguenti schemi di trattamento:

- Co-trimoxazolo (160/800 mg due volte al giorno per 3 giorni)
- Levofloxacina 500 mg 1 volta al dì per 3 giorni
- Ciprofloxacina 500 mg 2 volte al dì oppure 1000 mg RM 1 volta al dì per 3 giorni

Inoltre, in Italia è disponibile prulifloxacina alla seguente posologia:

- Prulifloxacina 600 mg volta al dì per 3 giorni¹⁸

L'utilizzo in generale dei fluorochinoloni dovrebbe essere limitato e considerato con molta attenzione visti i recenti incrementi di tassi di resistenza dei E. coli a tale antibiotici. Le aminopenicilline anche in combinazione con inibitori delle

Infezioni urinarie ricorrenti non complicate

Raccomandazioni					
Antibiotici	Dose giornaliera	Durata della terapia	Commenti	LE	GR
<i>Prima scelta</i>					
Fosfomicina trometamolo	3 g/die	1 giorno	Raccomandati nelle donne	1	A
Nitrofurantoina macrocristalli	100 mg b.i.d	5 giorni			
Pivmecillina	400 mg t.i.d	3-5 giorni			
<i>Alternative</i>					
Cefalosporine (es. cefadoxil)	500 mg b.i.d	3 giorni	O simili	1b	B
<i>Se la resistenza locale a E. coli è < 20%</i>					
Trimetoprim	200 mg b.i.d	5 giorni	Non nel primo trimestre di gravidanza	1b	B
Trimetoprim-sulfametossazolo	160/800 mg b.i.d	3 giorni	Non nel terzo trimestre di gravidanza		
<i>Trattamento negli uomini</i>					
Trimetoprim-sulfametossazolo	160/800 mg b.i.d	7 giorni	I Fluorochinoloni possono essere prescritti in accordo con la suscettibilità locale.	4	C

**ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIBIOTICS OBSERVED IN TWO
PULMONOLOGY DIVISIONS OF CATANZARO, ITALY: A SIX-YEAR
RETROSPECTIVE STUDY**

L. GALLELLI^a, G. FERRERI^a, M. COLOSIMO^a, D. PIRRITANO^a, L. GUADAGNINO^a,
G. PELAIA^b, R. MASELLI^b and G. B. DE SARRO^{a,*}

Clin Drug Invest 2004; 24 (8): 487-489
1173-2563/04/0008-0487/\$31.00/0

Levofloxacin-Induced Taste Perversion, Blurred Vision and Dyspnoea in a Young Woman

*Luca Gallelli,¹ Serena Del Negro,¹ Saverio Naty,² Manuela Colosimo,¹ Rosario Maselli²
and Giovambattista De Sarro¹*

Clin Drug Invest 2006; 26 (1): 1
1173-2563/06/0001-0001/\$34.95/0

Acute Renal Failure Probably Induced by Prulifloxacin in an Elderly Woman **A First Case Report**

*L. Gallelli,¹ A. Gallelli,² G. Vero,² F. Rocchia,² G. Pelaia,² G. De Sarro¹ and
R. Maselli²*

Le preoccupazioni dell'FDA

TABELLA II. Consultazione di un panel di esperti della FDA relativamente all'uso dei fluorochinoloni.



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

www.medscape.com

FDA Panel Says Fluoroquinolones Need Stronger Warnings

Troy Brown, RN

November 06, 2015

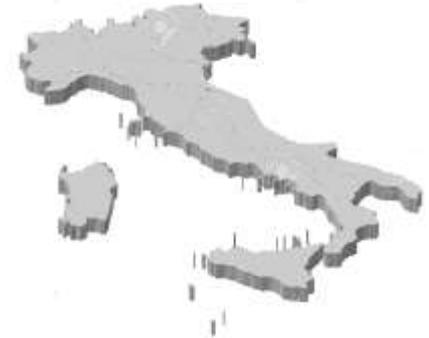
Secondo una commissione congiunta della Food and Drug Administration (FDA) americana, i foglietti illustrativi contenuti nelle confezioni dei fluorochinoloni hanno bisogno di avvertimenti più incisivi riguardo ai rischi di eventi avversi gravi, tra cui tendinite e rottura del tendine, prolungamento dell'intervallo QT e neuropatia periferica.

L'ADMAC (Antimicrobial Drugs Advisory Committee) della FDA e il Drug Safety and Risk Management Advisory Committee si sono riuniti per discutere sull'uso dei farmaci antibatterici a base di fluorochinoloni per il trattamento della sinusite acuta batterica (ABS), dell'esacerbazione batterica acuta della bronchite cronica nei pazienti con patologie ostruttive polmonari croniche (ABECB-BPCO), e delle infezioni delle vie urinarie non complicate.

Il foglietto illustrativo dei fluorochinoloni attualmente avverte sui rischi di tendinite, rottura del tendine, effetti sul sistema nervoso centrale, neuropatia periferica, esacerbazione della miastenia grave, prolungamento del tratto QT, torsione di punta, foto-tossicità e ipersensibilità. Tuttavia i membri della commissione hanno richiesto di segnalare questi rischi in modo ancor più evidente, scrivendoli all'interno di un riquadro nero (black box warning) posto sulla confezione del farmaco.

La Commissione ha inoltre votato all'unanimità che il beneficio e i rischi dei fluorochinoloni sono sfavorevoli al loro attuale utilizzo nella sinusite acuta (unanimità), nelle riacutizzazioni di bronchite cronica (2 sì, 18 no, 1 astenuto) o nelle infezioni urinarie non complicate (1 sì, 20 no).

In Italia ...



La FDA aggiorna le avvertenze degli antibiotici fluorochinoloni

Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management

J Res Med Sci 2013;18:600-609.

Palleria Caterina, Di Paolo Antonello¹, Giofrè Chiara, Caglioti Chiara, Leuzzi Giacomo², Siniscalchi Antonio³, De Sarro Giovambattista, Gallelli Luca

Table 1: Drugs binding to site I (warfarin) or II (benzodiazepines) of albumin

Site I (warfarin)	Site II (benzodiazepines)
Chlorothiazide	Ketoprofen
Phenytoin	Ibuprofen
Glibenclamide	Indomethacin
Naproxen	Dicloxacilline
Salicylates	Nimesulide
Nimesulide	
Diclofenac	
Sulphamidics	
Fluoroquinolones	
Valproate	

Inibitori del cyp 3A4

Norfloxacina

Cirpofloxacina

Telitromicina

Claritromicina

Eritromicina

SUBSTRATI CYP3A4

Antifungini (ketoconazolo,
astemizolo)

Inibitori delle proteasi
(ritanovir, indinavir, nelfinavir,
saquinavir)

Antidepressivi (Imipramina,
amitriptilina, sertralina,
venlafaxina, nefazodone)
Benzodiazepine (alprazolam,
triazolam, midazolam)

Inibitori del cyp 1A2

Ciprofloxacina	Ofloxacina
Enoxacina	Contraccettivi orali
Norfloxacina	Grepafloracina

Substrati del citocromo P-450 1A2

Paracetamolo	Gregafloxacina	Ropinirolo
Amitriptilina	Aloperidolo	Ropivacaina
Caffeina	Imipramina	R-warfarin
Clordiazepossido	Melatonina	Tacrina
Clorpromazina	Mesoridazina	tamoxifene
Clomipramina	Mexiletina	Teofillina
Clozapina	Mibefradil	Tioridazina
Ciclobenzaprina	Mirtazapina	Tiotixene
Dacarbazina	Naprossene	Toremifrene
Diazepam	Olanzapina	Trifluoperazina
Duloxetina	Ondansetron	Verapamil
Estrogeni	Perfenazina	Ziprasidone
Flufenazina	Fenacetina	Zolmitriptan
Flutamide	Propafenone	Zolpidem
Fluvoxamina	Propranololo	
Frovatriptan	Riluzolo	

SPENDERE MEGLIO

AUMENTARE EFFICIENZA DEL SISTEMA

Migliorare la **salute** dei pazienti senza consumare **risorse**

Valutazione economica dei farmaci

Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva

Attivazione PDTA

Uso di farmaci a brevetto scaduto



Agencia Italiana del Farmaco

AIFA

Equivalenti Farmaceutici

Qualità, sicurezza ed efficacia

Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare un medicinale equivalente (generico)

DL 219/06





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

COME VIENE AUTORIZZATO UN MEDICINALE EQUIVALENTE?

Una azienda che desidera ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio di un equivalente (generico) può decidere: 1) di generare e far affidamento su propri dati regolatori per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un medicinale, oppure 2) di "accedere" ai dati di sicurezza ed efficacia presentati all'Autorità Regulatoria in occasione della registrazione del medicinale di marca. Nel caso in cui l'azienda decida di avvalersi dei dati ottenuti per il medicinale di marca, come nel secondo caso, dovrà dimostrare che il suo prodotto generico è medicalmente equivalente al prodotto innovatore, presentando uno studio di "bioequivalenza" in cui siano dimostrati i risultati di equivalente "biodisponibilità" tra i due medicinali.

Different Omega-3 Formulations Yield to Diverse Clinical Response: A Case-Report

Luca Gallelli¹, Andzelika Michniewicz¹, Roberta Stefanelli¹, Roberto Cannataro², Paola Longo,¹ Mariarita Perri², Erika Cione² and Maria Cristina Caroleo²

¹Department of Health Science, University of Catanzaro and Operative Unit of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance, Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro, Italy

²Department of Pharmacy, Nutrition and Health Sciences, University of Calabria, Italy



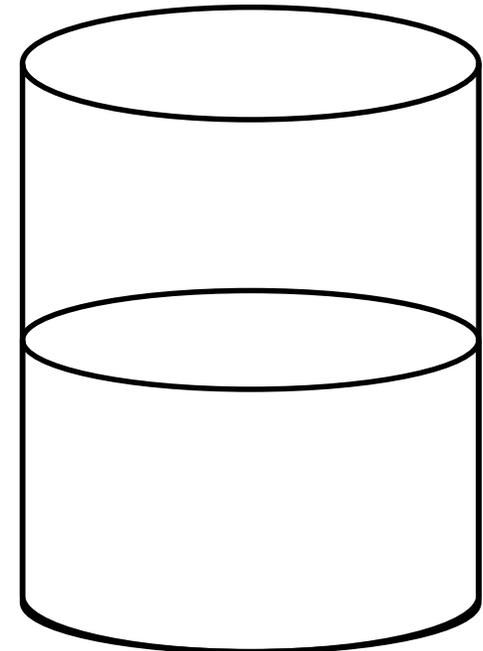
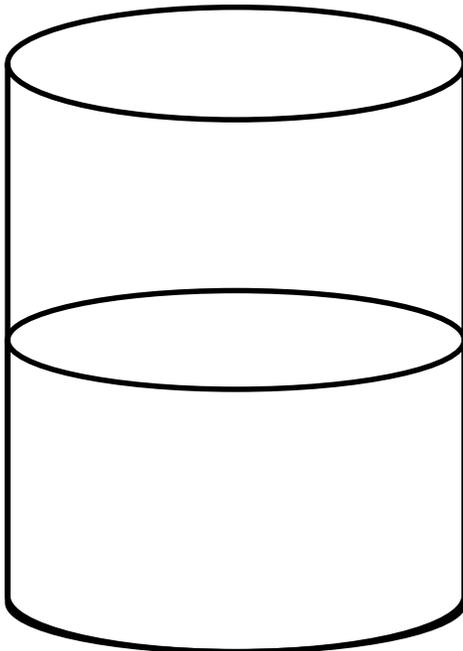
Luca Gallelli

B

E

Abstract: Treatment guidelines recommend omega-3 with Docosahexaenoic Acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) content not above 85% in patients with high plasma levels of triglycerides. Since the different up to date formulation of omega-3 available in commerce must be similar to clinical efficacy and safety, herein, we report the case a 52-year-old woman who presented clinical inefficacy using Olevia[®] omega-3 treatment. Clinical evaluation excluded the presence of intestinal or systemic diseases able to reduce the drug absorption. Switching the therapy from (Olevia[®]) to an equivalent omega-3 formulation (Esapent[®]), we documented a decrease in her plasma triglycerides levels. In order to evaluate a possible difference between these formulations we performed a single blind *in vitro* dissolution test using three pills for each formulation of omega-3 (Olevia[®], Esapent[®] and another one chosen between the several formulations available in commerce: DOC Generic[®]) that revealed a significant difference (>20%) in the dissolution time of three different omega-3 commercially available drug formulation.

Tempo B/E
Delta 20%



B) *Generazione di propri studi clinici di bioequivalenza*

REGISTRAZIONE



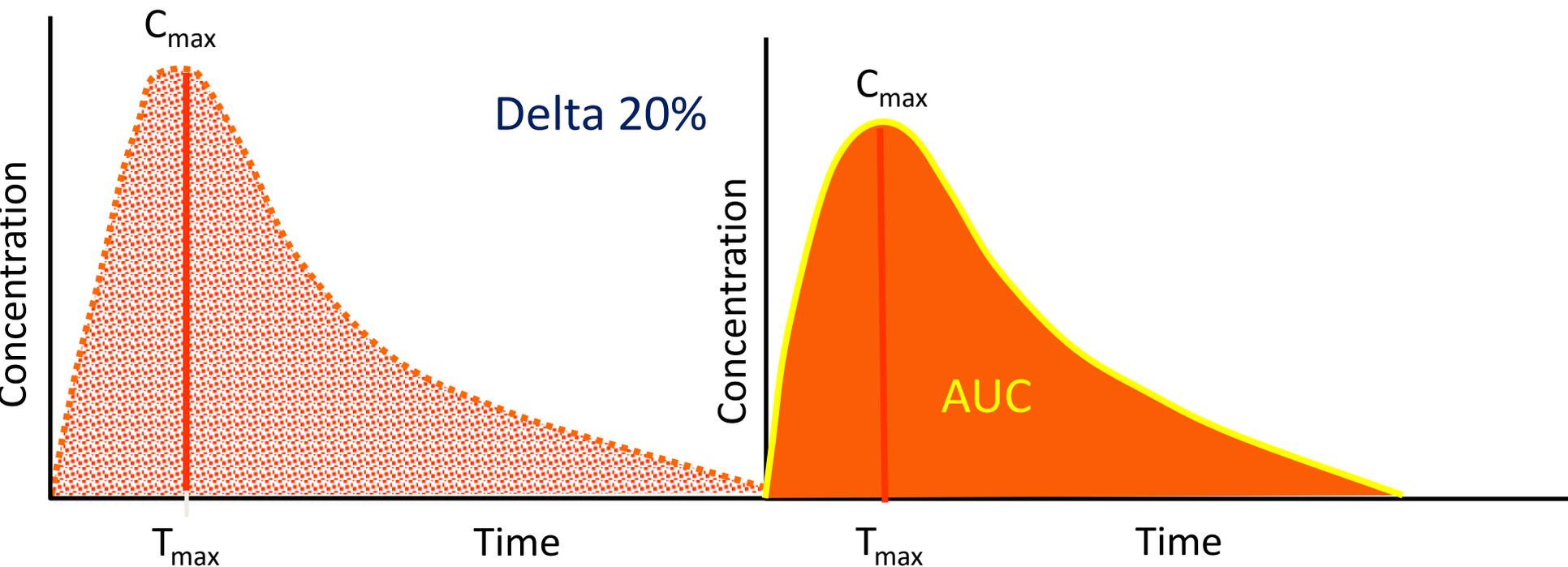
FASE 1

Volontari sani :
sicurezza, effetti
biologici,
metabolismo,
farmacocinetica
minimo 12
Tra 18 e 55 anni

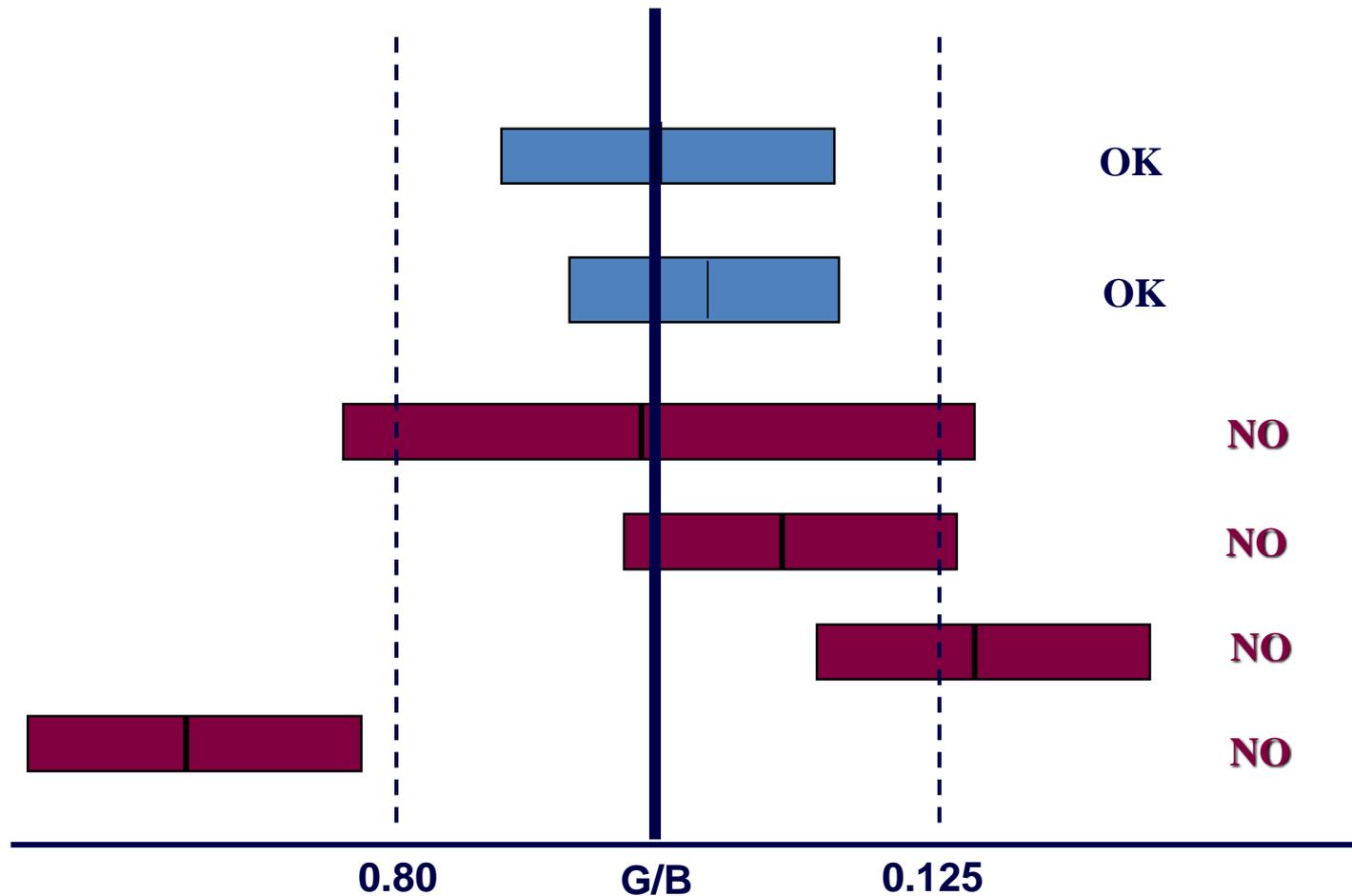
bioequivalenza sono studi clinici controllati (RCT), generalmente a dose singola. Con tale disegno vengono reclutati un numero adeguato di soggetti, che rappresentano un campione rappresentativo della popolazione di interesse, per valutare l'equivalenza di diverse formulazioni in periodi successivi.

Il farmaco è somministrato ad un minimo di 12 soggetti, di età compresa tra i 18 e i 55 anni; i rischi per i volontari sani siano minimi e i rischi per i pazienti vengono condotti sui pazienti.

B) Studi di farmacocinetica



Possibili risultati test bioequivalenza (con 90%CI)



Il Farmaco Generico sarà considerato equivalente al Brand se l'Intervallo di confidenza al 90% del rapporto delle AUC Medie e delle C Max medie è compreso tra 0,8 e 1,25 cioè tra 80 e 125%

The FDA's Generic-Drug Approval Process: Similarities to and Differences From Brand-Name Drugs

Costas H. Kefalas, MD, FACC, FASGE, AGAF^{1,2}, Arthur A. Ciociola, PhD³ and the FDA-Related Matters Committee of the American College of Gastroenterology⁴

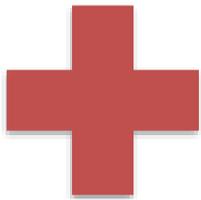
Am J Gastroenterol 2011;106:1018–1021; doi:10.1038/ajg.2011.29

Bioequivalence studies must show that the generic drug has a pharmacokinetic profile similar to that of the brand-name drug. For FDA approval, a generic-drug manufacturer must show that the 90% confidence intervals for the ratio of the mean response of the AUC and Cmax of its product are within 80–125% of those of the brand-name drug, with a significance level of $P < 0.05$. It is important to note that the confidence intervals for generic drugs can be as low as 80% and as high as 125% of those for the brand-name drugs, with regard to the rate and overall exposure of the drug in humans. For most

Per i prodotti **a rilascio modificato**, oltre allo studio in dose singola, che potrà essere allargato per valutare l'eventuale influenza del cibo, può essere necessario effettuare uno studio in dose ripetuta fino al raggiungimento dello stato stazionario; anche in tal caso si dovranno misurare i livelli ematici o plasmatici o urinari del prodotto immodificato e degli eventuali metaboliti attivi.

**Equivalenza
farmaceutica:**

stessa quantità dello
stesso principio
attivo nel medesimo
dosaggio.



**Simile
Bioequivalenza**



**Equivalenza
terapeutica:**

uguale principio attivo,
uguale efficacia e sicurezza



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

La qualità dei medicinali equivalenti

La qualità dei medicinali equivalenti viene verificata adottando gli stessi criteri di valutazione utilizzati per il medicinale di riferimento. Tale verifica viene condotta su due piani distinti: da una parte attraverso l'ispezione alle officine di produzione dei principi attivi e del medicinale finito per valutarne la conformità alle Good Manufacturing Practices¹, dall'altra mediante l'attento controllo della documentazione presentata nel dossier di registrazione.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

Le GMP prevedono controlli:

- sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale. Per esempio, è stabilito che il contenuto di principio attivo in un medicinale, rispetto al dichiarato, può oscillare da un minimo del **95% ad un massimo del 105%**: ciò vuol dire che il lotto viene respinto e non può essere commercializzato se durante i controlli analitici obbligatori, che precedono la distribuzione del medicinale sul mercato, si riscontra un contenuto di principio attivo inferiore al 95% o superiore al 105% rispetto a quello stabilito. Quanto sopra è applicabile a tutti i medicinali, indipendentemente che si tratti di medicinali equivalenti o medicinali di marca;

- durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

- Il titolare deve assicurare che le materie prime ed il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea Europea.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale equivalente abbia un profilo di impurezze confrontabile a quello del medicinale di riferimento e che quindi non siano necessari nuovi studi di sicurezza.
- Il titolare deve dimostrare che il medicinale mantenga le caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta. Deve inoltre dimostrare che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il medicinale. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali Equivalenti

Qualità, sicurezza ed efficacia

**DOSSIER
TECNICO
SEMPLIFICATO**

Bioequivalenza
Qualità
Costo

*Un viaggio allo scoperta delle regole per autorizzare
un medicinale equivalente (generico)*

La procedura prevede che la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell' AIFA esprima un parere sulla **domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)** e che l'AIFA, in caso di parere favorevole della CTS, emani successivamente uno specifico provvedimento di AIC. Nel caso di offerta, da parte del produttore, di un medicinale generico con un **prezzo di vendita inferiore di almeno il 20%** di un corrispondente medicinale di riferimento con uguale dosaggio e via di somministrazione, classificato nelle classi A e H, il medicinale generico verrà posto nelle medesima classe di rimborsabilità del medicinale di riferimento..

Tabella 1.7.2. Principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede la commercializzazione di medicinali equivalenti nel corso del 2016

Principio attivo	Data possibile inizio della commercializzazione	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima dell' 1/12/2015</i>			
Rasagilina tartrato	22/04/2016	A	48%
Aripiprazolo	19/01/2016	A	70%
Brinzolamide	29/10/2015	A	45%
Levodopa/carbidopa/entacapone	15/04/2016	A	47,5%
Perindopril+indapamide 30 cpr 8 mg/2.5 mg	15/03/2016	A	30%
Zofenopril e idroclorotiazide	15/09/2015	A	33%
Principio attivo	Data di scadenza brevettuale	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi che perderanno la copertura brevettuale tra il 1/12/2015 e il 1/12/2016</i>			
Linezolid	15/03/2016	A	47,5%
Eletriptan	15/03/2016	A	47,5%
Frovatriptan	15/12/2015	A	45%

Principio attivo	Confezione di riferimento	Farmaco	Ditta	Prezzo riferimento SSN	Prezzo Pubblico 19 aprile 2017	Differenza
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	ANTRA	ASTRAZENECA S.P.A.	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	LOSEC	ASTRAZENECA AB	3,09	4,54	1,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	MEPRAL	BRACCO S.P.A.	3,09	4,61	1,52
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZEN	ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO MALESCI S.P.A.	3,09	3,54	0,45
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ALTER	LABORATORI ALTER S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ANGENERICO	ANGELINI S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO DOC GENERICI	DOC GENERICI S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO EUROGENERICI	EG S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO GP	GERMED PHARMA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO HEXAL A/S	HEXAL A/S	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO MYLAN	MYLAN S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO PENSA	PENSA PHARMA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO RANBAXY ITALIA	RANBAXY ITALIA S.P.A.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO SANDOZ GMBH	SANDOZ GMBH	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO TEVA	TEVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00
Omeprazolo	14 UNITA' 10 MG - USO ORALE	OMEPRAZOLO ZENTIVA ITALIA	ZENTIVA ITALIA S.R.L.	3,09	3,09	0,00

Il FARMACO meno costoso fissa il prezzo rimborsato dal SSN