PHT
uno Strumento Utile per l'Esercizio della Professione del Farmacista

Libro PHT Farmacisti.indd 1 10/10/13 17.44

Libro PHT Farmacisti.indd 2 10/10/13 17.44

INTRODUZIONE

L'individuazione del Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) nasce dall'esigenza di fornire uno strumento di razionalizzazione per l'organizzazione dei servizi assistenziali regionali che negli ultimi anni hanno subìto radicali modifiche portando, in particolare, a concepire l'Ospedale come area della terapia intensiva e della criticità, mentre alla medicina territoriale è stata sempre più affidata la gestione della cronicità. Il PH-T raccoglie forme alternative di distribuzione che garantiscono uno specifico monitoraggio dei consumi, la presa in carico e la continuità assistenziale H (Ospedale)- T (Territorio), che vengono concepiti come area della terapia intensiva e della criticità il primo, mentre al secondo viene affidata la gestione della cronicità, pertanto il PH-T non scaturisce esclusivamente per la necessità di un contenimento della spesa, ma, anche dall'esigenza di adeguamento delle strategie assistenziali ai processi di trasformazione in Sanità. Il PHT viene concepito come strumento per assicurare la continuità assistenziale tra l'Ospedale (Area intensiva) ed il Territorio (Area della cronicità), ponendo il paziente al centro della strategia assistenziale, caratterizzata da criticità diagnostica e terapeutica e dalla esigenza di un periodico follow-up presso la struttura specialistica e con accessi programmati e periodici da parte del paziente. Secondo questo nuovo inquadramento, quindi, vengono a delinearsi tre ambiti della terapia, diversi per quanto attiene al setting assistenziale e di conseguenza alle modalità distributive:

1. **Area H**, ovvero della terapia intensiva ospedaliera, il cui strumento è il Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) e i medicinali sono distribuiti esclusivamente dalla farmacia ospedaliera ai pazienti ospedalizzati o in ospedalizzazione domiciliare.
2. **Area H-T**, ovvero della presa in carico e della continuità terapeutica, il cui strumento è il Prontuario della Distribuzione Diretta (PHT).
3. **Area T**, ovvero della cronicità o anche di terapie a breve termine per le situazioni cliniche che non richiedono ospedalizzazione, il cui strumento è il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) con prescrizione da parte dei MMG e PLS e con la distribuzione da parte delle farmacie pubbliche e private.

Il PHT rappresenta, quindi, la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di setting assistenziale compatibili con la distribuzione diretta, ma la cui adozione, per modalità ed entità dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione. L'attuazione delle varie modalità di dispensazione dei medicinali inclusi nel PHT concilia l'esigenza di mantenere un controllo centralizzato a livello ospedaliero sulla patologia con la possibilità del paziente di accedere senza particolari disagi all'erogazione dei farmaci sia attraverso le farmacie ospedaliere e/o distrettuali ("distribuzione diretta"), sia presso la rete capillare delle farmacie territoriali ("*Distribuzione per Conto*" o "*DPC*""). Tanto premesso, l'obiettivo del presente manuale è quello di fornire ai farmacisti uno strumento di facile e pratica consultazione per svolgere meglio la loro funzione di operatori sanitari in grado di fornire indicazioni sia in ambito territoriale che ospedaliero su specialità medicinali innovative e talvolta caratterizzate da un ristretto intervallo di maneggevolezza. In particolare, il manuale costituisce uno strumento che riassume le caratteristiche principali dei farmaci del prontuario PHT, che per praticità di lettura sono riportati nel seguente elenco con riferimento alle patologie per le quali i farmaci stessi sono indicati alla data del 31 maggio 2013 (Tabella 1).

Libro PHT Farmacisti.indd 3 10/10/13 17.44

PATOLOGIA	*PRINCIPIO ATTIVO*
Iperparatiroidismo	*Cinacalcet, Paricalcitolo*
Ipogonadismo ed ipogonadotropo	*Testosterone*
Criptorchidismo	*Gonadorelina*
Infertilità maschile e femminile	*Urofollitropina, Follitropina alfa, Follitropina beta, Lutropina alfa, Coriogonadotropina alfa, Menotropina, Corifollitropina alfa*
Malattie neoplastiche:	
- riduzione della neutropenia nei pazienti trattati con chemioterapia o sottoposti a trapianto di midollo osseo	*Filgrastim, Peg Filgrastim, Lenograstim*
- prevenzione della tossicità a carico del tratto urinario in pazienti trattati con ifosfamide e ciclofosfamide	*Mesna*
- riduzione degli effetti tossici nei pazienti trattati con antifolici	*Calcio folinato*
- terapie ormonali	*Goserelin acetato, Leuprorelina, Octreotide, Triptorelina, Lanreotide*
- Trattamento del carcinoma prostatico	*Flutamide, Bicalutamide, Buserelina, Degarelix*
- Trattamento del carcinoma corticosurrenalico avanzato	*Mitotano*
- Trattamento dei tumori del colon-retto, gastrici e mammari	*Capecitabina, Sodio Ibandronato, Tegafur/ Uracile*
- Trattamento dei tumori ovarici e polmonari	*Topotecan cloridrato, Vinorelbina Bitartrato*
- Trattamento della leucemia linfatica cronica	*Fludarabina fosfato*
- Trattamento della leucemia mieloide cronica e della leucemia linfoblastica acuta	*Imatinib*
- Condilomi acuminati e carcinomi vaso cellulari	*Imiquimod*
- Trattamento del glioblastoma multiforme e del glioma maligno	*Temozolomide*
- Trattamento del linfoma cutaneo a cellule T	*Bexarotene*

Libro PHT Farmacisti.indd 4 10/10/13 17.44

Morbo di Alzheimer	*Rivastigmina, Galantamina, Memantina*
Morbo di Parkinson	*Levodopa, Carbidopa, Entacapone, Tolcapone, Rasagilina, Carbergolina*
Epilessia	*Retigabina*
Nanismo ipofisario, Sindrome di Turner, deficit di ormone della crescita	*Somatropina*
Narcolessia	*Modafinil*
Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, della Sindrome Coronarica Acuta, dell'Angina Instabile e dell'IMA **Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia dell'anca o del ginocchio**	*Dalteparina, Enoxaparina, Nadroparina, Parnaparina, Reviparina, Bemiparina, Fondaparinux, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Anagrelide* *Dabigatran etexilato, Apixaban, Rivaroxaban*
Psicosi	*Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidone, Paliperidone, Ziprasidone, Aripiprazolo, Ansenapina*
Sclerosi Multipla Recidivante	*Glatiramer acetato, Fingolimod*
Sclerosi Laterale Amiotrofica	*Riluzolo*
Trapianto d'organo	*Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Micofenolato mofetil, Micofenolato sodico*
- Fibrosi cistica **- Infezione da Pseudomonas in pazienti con Fibrosi Cistica**	*Dornase alfa* *Tobramicina*
Sindrome di Lennox-Gastaut	*Felbamato*
Angina Pectoris	*Ivabradina, Ranolazina*
Infezioni virali: **- Infezioni erpetiche** **- Epatite cronica** **- Profilassi epatite B** **- Trattamento dell'epatite B cronica** **- Trattamento dell'epatite C cronica** **- Terapia delle infezioni da CMV** **- Infezioni virali e fungine in pazienti immunocompromessi o affetti da HIV**	 *Valaciclovir* *Lamivudina, Interferone alfa naturale, Interferone alfa 2a, Interferone alfa 2b, Peg Interferone alfa 2a, Peg Interferone alfa 2b,* *Adefovir Dipivoxil, Entecavir, Telbivudina* *Boceprevir, Ribavirina* *Ganciclovir* *Valganciclovir, Pentamidina* *Isetionato*
Infezioni Fungine	*Voriconazolo, Posaconazolo*

Libro PHT Farmacisti.indd 5 10/10/13 17.44

Osteoporosi	*Teriparatide, Denosumab*
Fibrillazione atriale	*Dronedarone*
Agenti emopoietici	*Eritropoietine, Darbepoietina alfa*
Deficit di N-acetil glutammato Sintasi	*Acido Carglumico*
Ipertensione Polmonare Arteriosa	*Ambrisentan, Bosentan, Iloprost, Sildenafil Citrato, Tadalafil, Sitaxentan sodico*
Trattamento dell'omocistinuria	*Betaina*
Dipendenza da oppioidi	*Buprenorfina/Naloxone, Naltrexone*
Anemia mediterranea	*Deferoxammina, Deferasirox, Deferiprone*
Trattamento delle Polmoniti Nosocomiali	*Linezolid*
Trattamento della Cistinosi Nefropatica	*Mercaptamina Bitartrato*
Trattamento della Malattia di Gaucher e della Malattia di Nieman-Pick	*Miglustat*
Coagulopatie gravi	*Desmopressina, Complesso Protrombinico umano, Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato, Fattore VII di coagulazione, Fattore VIII di coagulazione, Fattore IX di coagulazione, Nonacog Alfa*
Diabete	*Insulina glargine, Insulina detemir, Pioglitazone, Pioglitazone - metformina, Pioglitazone - glimepiride, Rosiglitazone, Rosiglitazone - metformina, Rosiglitazone - glimepiride, Exenatide, Sitagliptin, Vidagliptin, Sitagliptin - metformina, Linagliptin-metformina, Vidagliptin - metformina, Saxagliptin, Liraglutide*
Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD)	*Atomoxetina , Metilfenidato*
Malattia Emolitica Neonatale	*Immunoglobulina Anti-D (RH)*
Iperfosfatemia in emodialisi o dialisi	*Sevelamer + carbonato* *Lantanio Carbonato*
Artrite	*Leflunomide*
Carenza di carnitina	*Levocarnitina*
Iperfenilalaninemia	*Sapropterina*
Disturbi del Ciclo dell'Urea	*Sodio Fenilbutirrato*
Morbo di Wilson	*Zinco Acetato*

Libro PHT Farmacisti.indd 6 10/10/13 17.44

BPCO	*Roflumilast*
Alcolismo	*Acamprosato*
Xerostomia	*Pilocarpina Cloridrato*

Tabella 1: Elenco dei principali farmaci del prontuario PHT e patologie correlate.

Dott. Michele Di Iorio
Presidente Federfarma
Napoli

Prof. Vincenzo Santagada
Presidente Ordine dei Farmacisti
della Provincia di Napoli

Libro PHT Farmacisti.indd 7 10/10/13 17.44

Libro PHT Farmacisti.indd 8 10/10/13 17.44

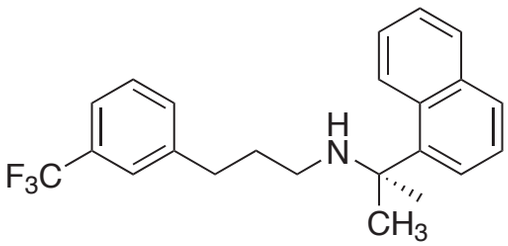
I Farmaci del Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PHT)

Libro PHT Farmacisti.indd 9 10/10/13 17.44

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

L'iperparatiroidismo secondario (IPS), si manifesta nelle fasi più precoci dell'insufficienza renale cronica e riconosce fondamentalmente tre principali meccanismi patogenetici: la riduzione della produzione di calcitriolo con conseguente ipocalcemia, la ritenzione di fosfati e la resistenza scheletrica dell'osso.
Tutti questi fattori concorrono a causare uno stimolo diretto e indiretto alla produzione di paratormone (PTH) e all'instaurarsi dell'IPS.
Per diversi anni, la terapia dell'iperparatiroidismo era basata sulla correzione della ipocalcemia e dell'iperfosfatemia con l'impiego di chelanti del fosforo a base di gel d'alluminio, bagni di dialisi ad alto contenuto di calcio, e uso di derivati vitaminici D a bassa efficacia. Dopo la scoperta della tossicità ossea e midollare dell'alluminio i chelanti a base di gel d'alluminio furono sostituiti con preparati a base di sali di calcio (carbonato e/o acetato) utilizzati ad alte dosi (dai 10 ai 12g/die) per garantire un adeguato controllo della fosfatemia.
La somministrazione della vit. D aveva lo scopo di aumentare la calcemia e curare l'IPS. Successivamente, dopo la dimostrazione del suo ruolo soppressivo sulla secrezione di PTH, il calcitriolo, metabolita attivo della vit.D, è stato largamente utilizzato, sia per via orale che per via endovenosa.
L'impiego dei metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo) per via orale o e.v. rappresenta ancora oggi la terapia di scelta per la prevenzione e il trattamento della maggior parte dei casi di IPS. Ma questa terapia può portare spesso a comparsa di ipercalcemia e iperfosfatemia e aumento del prodotto CaxP.
Il Paracalcitolo, derivato analogo sintetico della vit. D di terza generazione (19-nor1alfa25(OH)2D2), rappresenta al momento l'unico derivato della vit. D con minore effetto calcemizzante.

Cinacalcet: Mimpara®



ATC: H05BX01
Gruppo anatomico: Preparazioni ormonali sistemiche, esclusi ormoni sessuali e insulina
Gruppo terapeutico principale: Calcio omeostatici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni antiparatiroidei
Sottogruppo chimico: Altri preparati antiparatiroidei
Principio attivo: Cinacalcet

Mimpara®: *compresse rivestite. Ogni compressa contiene 30 / 60 / 90 mg di cinacalcet (come cloridrato).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il cinacalcet è indicato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (HPT) in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento. Il farmaco può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D. Il farmaco è altresì indicato per la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma paratiroideo o con iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio, ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

Libro PHT Farmacisti.indd 10 10/10/13 17.44

- **Meccanismo d'azione**
  Il recettore sensibile al calcio sulla superficie delle cellule principali della paratiroide è il principale regolatore della secrezione di paratormone (PTH). Cinacalcet è un calciomimetico che, aumentando la sensibilità del recettore sensibile al calcio nei confronti del calcio extracellulare, riduce direttamente i livelli di PTH. La riduzione del PTH è associata a un concomitante calo dei livelli sierici di calcio.

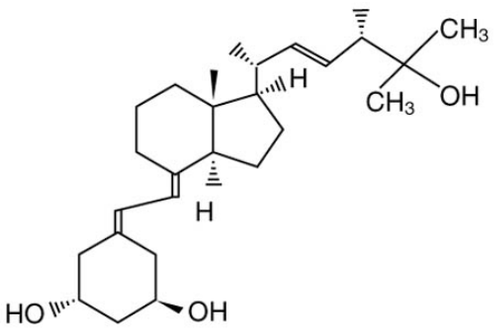
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale raccomandata per gli adulti è pari a 30 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere nei pazienti in dialisi una concentrazione di paratormone (PTH) compresa tra 150 e 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) nel saggio del paratormone intatto (iPTH), la dose di cinacalcet deve essere aumentata gradualmente ogni 2-4 settimane, fino a una dose massima giornaliera di 180 mg.
  La determinazione dei livelli di PTH deve essere fatta almeno 12 ore dopo la somministrazione di cinacalcet. Dopo l'inizio del trattamento con cinacalcet o dopo una modifica della dose occorre determinare il PTH entro 1-4 settimane. Durante la terapia di mantenimento il PTH deve essere monitorato all'incirca ogni 1-3 mesi.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza sono state la nausea e il vomito. L'interruzione della terapia per effetti indesiderati è stata causata soprattutto dalla nausea.
  Durante gli studi clinici sono stati registrati comunemente anche casi di anoressia, capogiri, parestesia, rash, mialgia e astenia.

- **Controindicazioni**
  Il Paracalcitolo non deve essere prescritto a pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento.**
  Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Il cinacalcet deve essere usato durante la gravidanza solo qualora i benefici potenziali giustifichino i potenziali rischi per il feto.
  Non è noto se cinacalcet venga escreto nel latte materno; viene escreto nel latte di ratte in allattamento con un elevato rapporto latte/plasma.
  Dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, si dovrà prendere la decisione di interrompere l'allattamento al seno oppure il trattamento con il farmaco.

Paracalcitolo: Zemplar®



ATC: H05BX02
Gruppo anatomico: Preparazioni ormonali sistemiche, esclusi ormoni sessuali e insulina
Gruppo terapeutico principale: Calcio omeostatici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni antiparatiroidei
Sottogruppo chimico: Altri preparati antiparatiroidei
Principio attivo: Paracalcitolo

Libro PHT Farmacisti.indd 11 10/10/13 17.44

Zemplar®: *Ogni capsula molle contiene:*

	Paracalcitolo	**Eccipienti (Etanolo)**
Zemplar 1 mcg	1 microgrammo	0,71 mg
Zemplar 2 mcg	2 mcg	1,42 mg
Zemplar 4 mcg	4 mcg	1,42 mg

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il paracalcitolo è indicato per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica (negli Stadi 3 e 4) e in pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale (Stadio 5) sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

- **Meccanismo d'azione**
  Il paracalcitolo è un analogo del calcitriolo con modificazioni della catena laterale (D2) e dell'anello A (19-nor) che consentono l'attivazione selettiva del recettore della vitamina D (VDR).
  Il paracalcitolo stimola selettivamente il recettore, preesente a livello delle ghiandole paratiroidee, senza provocare un aumento del recettore stesso a livello intestinale, determinando quindi effetti terapeutici senza interferire sul riassorbimento osseo.
  Il paracalcitolo, inoltre, stimola il recettore sensibile al calcio a livello delle ghiandole paratiroidee; di conseguenza, il farmaco riduce i livelli di paratormone (PTH) inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo la sintesi e la secrezione di paratormone, con un impatto minimo sui livelli di calcio e fosforo.
  Il ripristino dei livelli alterati di paratormone, unitamente alla normalizzazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo, può prevenire o curare la malattia ossea metabolica associata all'insufficienza renale cronica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il farmaco deve essere somministrato o una volta al giorno, oppure tre volte a settimana, a giorni alterni. La dose iniziale deve essere comunque calcolata tenendo conto dei livelli basali di paratormone intatto (iPTH):

Livello Basale di Paratormone intatto	**Dose Giornaliera**	**Dose da assumere tre volte a settimana**
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgrammo	2 microgrammi
>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 microgrammi	4 microgrammi

Dopo aver iniziato la terapia si deve procedere a monitorare attentamente i livelli di calcio sierico. Se si osserva un'ipercalcemia o un prodotto calcio-fosforo persistentemente elevato, superiore a 55 mg^2/dl^2(4,4 $mmol^2/l^2$), si deve ridurre la dose o sospendere la somministrazione.

Il paracalcitolo viene bene assorbito (biodisponibilità assoluta media circa 72%). Si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>99%).

- **Effetti collaterali**
  La reazione avversa più comunemente segnalata nei pazienti trattati con il paracalcitolo è rappresentata dall'eruzione cutanea, che si è verificata nel 2% dei pazienti. Altri effetti avversi che si sono

Libro PHT Farmacisti.indd 12 10/10/13 17.44

manifestati con frequenza significativa durante gli studi clinici sono: cefalea, ipoparatiroidismo, iperfosfatemia, ipercalcemia.

- **Controindicazioni**
  Il Paracalcitolo non deve essere prescritto a pazienti che presentano una comprovata tossicità alla vitamina D, ipercalcemia o ipersensibilità al paracalcitolo stesso.
  Massima cautela deve essere usata se il paracalcitolo viene somministrato in concomitanza di ketoconazolo (inibitore aspecifico del cit P450; aumentano gli effetti del paracalcitolo) o digitale (l'ipercalcemia potenzia gli effetti tossici della digitale).

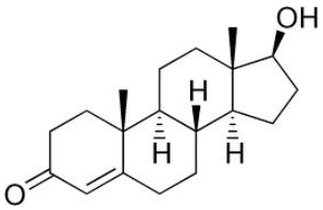
- **Gravidanza ed allattamento.**
  Studi eseguiti sugli animali hanno rivelato tossicità riproduttiva; di conseguenza il paracalcitolo non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che non risulti assolutamente necessario.
  Studi su animali hanno dimostrato che il paracalcitolo o i suoi metaboliti vengono escreti in piccole quantità anche nel latte materno.

Libro PHT Farmacisti.indd 13 10/10/13 17.44

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Per ipogonadismo in campo medico, si intende una situazione clinica che comporta una inadeguata secrezione di ormoni sessuali (es. testosterone ed estrogeni) dell'ovaio o del testicolo.
Si definisce ipogonadismo primitivo la condizione patologica che interessa direttamente gli organi sessuali (testicoli per l'uomo ed ovaio per la donna), mentre l'pogonadismo secondario è dovuto prevalentemente ad alterazioni nel Sistema Nervoso Centrale, più precisamente a livello ipotalamo-ipofisario.
Le cause congenite sono tra le più frequenti. Tra queste negli uomini vi sono la sindrome di Klinefelter, dovuta ad una anomalia cromosomica, il criptorchidismo, dovuto alla mancata discesa di uno o entrambe i testicoli dalla cavità addominale al sacco scrotale. La parotite può essere una causa di ipogonadismo da lesione infettiva.
Per **ipogonadismo ipogonadotropo**, si intende, invece una condizione ereditaria, di tipo secondario, che colpisce gli uomini. Le cause sono da ricercarsi nei deficit Ipotalamo/Ipofisari, per scarsa/assente produzione di GnRH e gonadotropine.
La patologia risulta evidente già nei primi mesi di vita, poiché il bambino mostra spesso criptorchidismo, disturbi uditivi e/o ritardo mentale.

Testosterone: Andriol® (testosterone undecanoato), Testovis® (testosterone propionato; Testoenant® (testosterone enantato).



ATC: G03BA03
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Androgeni
Sottogruppo chimico: Derivati del 3-ossoandrostene
Principio attivo: testosterone

Andriol®: *ciascuna capsula contiene 40 mg di testosterone undecanoato dissolto in una miscela di olio di ricino e propilene glicole laurato.*
Testovis®: *Una compressa contiene metiltestosterone mg 10,00. Testovis fiale 50 e 100 mg - Ogni fiala contiene testosterone propinato mg 50 o 100, rispettivamente.*
Testoenant®: *Una fiala contiene mg 100 o mg 250 di testosterone enantato*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il testosterone è indicato per il trattamento dell'ipogenitalismo prepuberale (criptorchidismo, sindrome adiposo-genitale, pubertà ritardata), dell' ipogenitalismo dell'adulto (infantilismo, enucoidismo, ginecomastia), dell'impotenza e dell' iposessualità. E' impiegato inoltre nei disturbi del climaterio virile, negli stati depressivi, nell'ipertrofia prostatica e nella terapia di dermatosi di origine endocrina. Nelle donne come coadiuvante può essere impegato nei casi di frigidità, menometrorragie, emorragie da fibromioma, mastodinie e mastopatie. Ingorgo mammario post-partum.

- **Meccanismo d'azione**
  Il testosterone è deputato allo sviluppo degli organi sessuali (differenziazione del testicolo e di tutto l'apparato genitale) e dei caratteri sessuali secondari, come la barba, la distribuzione dei peli, il timbro della voce e la muscolatura. Nell'età puberale interviene anche sullo sviluppo scheletrico, limitando l'allungamento delle ossa lunghe ed evitando, in questo modo, una crescita spropositata degli arti.

Libro PHT Farmacisti.indd 14 10/10/13 17.44

Nell'uomo adulto, i livelli di testosterone hanno un ruolo fondamentale per quanto riguarda la fertilità, la vitalità e la buona salute (intesa soprattutto come protezione da malattie metaboliche come ipertensione e diabete mellito); contribuisce a garantire la fertilità, in quanto agisce sulla maturazione degli spermatozoi nei testicoli. Inoltre influenza qualità e quantità dello sperma prodotto, poiché opera sulle vie seminali e sulla prostata, deputate alla produzione di sperma.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

In genere, nell'ipogonadismo maschile si somministra una fiala di testosterone enantato da 250 mg ogni 3 settimane; nell'oligospermia una fiala da 100 mg ogni 4 settimane.
Nel caso dell'impiego di testosterone propinato, nell'uomo si somministrano fiale da 50 o 100 mg o compresse da 10 mg.
In particolare:

- ipogenitalismo prepuberale (sindrome adiposo-genitale, criptorchidismo, pubertà ritardata): una compressa al giorno per via sublinguale fino a normalizzazione. La cura va generalmente iniziata a 9-11 anni. Se la cura dovesse dar luogo ad un troppo rapido sviluppo sessuale la posologia verrà proporzionalmente ridotta.
- Ipogenitalismo dell'adulto (infantilismo, eunucoidismo, ginecomastia): 50 mg 2 volte la settimana per almeno 2 mesi oppure per via sublinguale 1-3 compresse al dì.
- Disturbi neurodepressivi (esaurimenti psichici, cefalea, indebolimento della memoria): 25 mg due volte la settimana. Sono necessari periodi di cura di almeno 3-6 settimane. I cicli di cura dovranno essere intervallati da prolungati periodi di riposo. Per via sublinguale: 2-3 compresse al giorno.
- Ipertrofia prostatica (disturbi urinari della vecchiaia): 25-50 mg secondo la gravità, 3 volte la settimana, per 2-3 settimane, proseguendo con dosi minori o con una cura orale prolungata a conveniente dosaggio.
- Dermatosi di origine endocrina: una compressa da 10 mg 2 volte la settimana.

- **Effetti collaterali**

A dosi elevate e ripetute il testosterone può provocare gli effetti collaterali tipici degli ormoni androgeni: aumento del peso corporeo, ritenzione di acqua e di sodio con conseguenti edemi, ipercalcemia, comparsa di acne.
Nella donna, inoltre, si potranno osservare inibizione della funzionalità ovarica con soppressione del ciclo mestruale, virilismo, modificazione della voce, atrofia del tessuto mammario ed endometriale, ipertrofia del clitoride, anormalità della libido.
Nell'infanzia si potrà verificare una prematura saldatura delle epifisi con arresto della crescita, precoce sviluppo sessuale nel maschio e virilizzazione nella femmina; negli adulti eccessiva stimolazione sessuale, nervosa e psichica.

- **Controindicazioni**

Il testosterone non deve essere prescritto a pazienti che presentano accertato o sospetto carcinoma della prostata, carcinoma della mammella e carcinoma del polmone. Il farmaco è controindicato, inoltre, nei pazienti con insufficienza epatica.

- **Gravidanza ed allattamento**

Dato il possibile effetto virilizzante sul feto o sul neonato, il testosterone non dovrà essere somministrato alle donne gravide e durante l'allattamento al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 15 10/10/13 17.44

CRIPTORCHIDISMO

Si definisce criptorchidismo la mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale, conosciuta anche come "criptorchidia", il criptorchidismo è bilaterale in un terzo dei casi, monolaterale nei due terzi e, in questo caso, riguarda più frequentemente il testicolo destro.
Il testicolo anomalo si alloca in un punto qualsiasi del tragitto che normalmente compie durante la vita fetale dal polo inferiore del rene allo scroto attraversando il canale inguinale. L'interruzione di questo cammino fisiologico porta ad avere il testicolo allogato in una sede diversa dallo scroto. Il più delle volte il testicolo si alloga nel sottocutaneo della regione inguinale od in sede sottofasciale in pieno canale inguinale. In tali casi nello scroto esiste un solo testicolo (quello disceso normalmente) e quindi l'altro è "nascosto".
Il testicolo può dunque presentare 3 anomalie di posizione:

1) testicolo retrattile: il testicolo è presente nel sacco scrotale ma viene retratto nel canale inguinale dal muscolo cremastere (riflesso cremasterico);
2) testicolo ectopico: testicolo disceso oltre l'anello inguinale esterno ma Φ posizionato all'esterno al di fuori dello scroto;
3) testicolo ritenuto: il testicolo è posto a monte dell'anello inguinale esterno lungo la via di migrazione dello stesso (fino al rene).

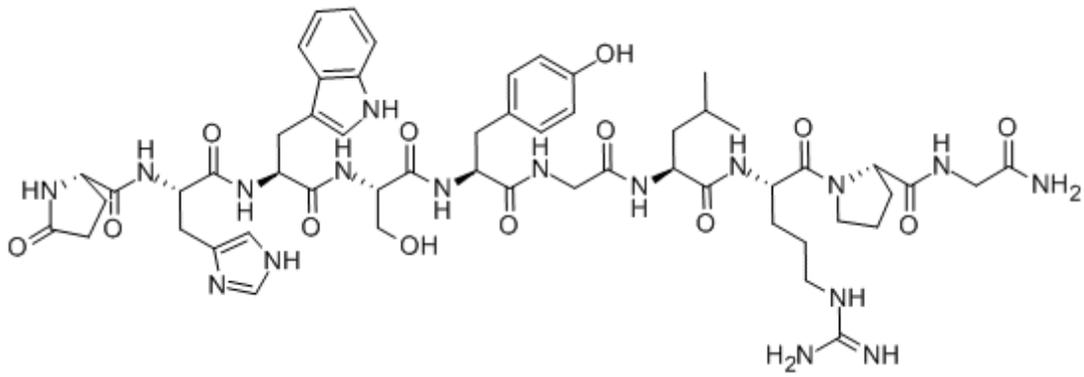
I testicoli criptorchidi si classificano in base alla loro posizione nel tragitto di discesa (addominale alta, addominale bassa, inguinale, soprascrotale, scrotale alta). Diverso è il caso del testicolo ectopico, un testicolo che si localizza fuori della fisiologica via di discesa.
Nel bambino il criptorchidismo va anche distinto dal testicolo retrattile (testicolo normalmente disceso nello scroto, ma in grado di risalire nel canale inguinale per mezzo del riflesso cremasterico e da dove può essere manualmente riportato in sede) e dal testicolo mobile (testicolo normalmente disceso nello scroto, che si muove facilmente dentro e fuori dal sacco scrotale per effetto della contrazione del muscolo cremastere).
Vi sono poi dei casi di criptorchidismo acquisito (testicolo normalmente disceso alla nascita, che successivamente risale nel canale inguinale ad es. a seguito di un'ernia e non è più riposizionabile in sede).
Ancora diverso è il caso di completa assenza di entrambi i testicoli (anorchidia) o di uno soltanto (monorchidia).
Il criptorchidismo si ritrova nel 3-5% dei bambini nati a termine, e nel 10-30% dei bambini nati pretermine. Circa la metà dei testicoli criptorchidi discende spontaneamente nello scroto entro il primo anno di vita, soprattutto nei nati pre-termine; pertanto la prevalenza del criptorchidismo a un anno di età è all'incirca dell'1%.
La mancata discesa al termine del primo anno di vita è da considerarsi patologica e richiede l'intervento chirurgico.
Il criptorchidismo si associa talvolta ad altre anomalie congenite, frequentemente nell'ambito di sindromi malformative, quali la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Noonan e la sindrome di Klinefelter.
La patologia porta ad una alterazione del funzionamento del testicolo non solo in termini di produzione degli spermatozoi (riduzione) ma anche in termini di riproduzione cellulare con tendenza allo sviluppo di tumori maligni del testicolo. Sembra che ad influire negativamente sia la temperatura (il testicolo ritenuto ha una temperatura di 1 grado maggiore di quello in sede normale), bisogna quindi riposizionare il testicolo nello scroto prima della pubertà per evitare problemi di sterilità. Se invece l'intervento si effettua tardivamente le possibilità di ripresa sono minori od addirittura nulle.
In tali casi si preferisce asportare il testicolo sia per evitare il rischio di neoplasie sia perchè è dimostrato che il testicolo superstite talora funziona meglio in assenza di testicolo criptorchide. Una biopsia testicolare può prima dell'intervento chiarire i danni che il testicolo ha già sofferto e le speranze di miglioramento funzionale.
L'iter terapeutico del criptorchidismo prevede che il testicolo venga riportato all'interno dello scroto precocemente (entro il biennio di vita) con un trattamento medico e/o chirurgico appropriato in modo

Libro PHT Farmacisti.indd 16 10/10/13 17.44

da salvaguardarne la sua funzionalitα e in modo da evitare che vada incontro ad una degenerazione neoplastica (circa il 12% dei tumori testicolari riscontrati in età adulta sono correlati a criptorchidia) Ogni decisione di trattamento è comunque rimandata al compimento del 12° mese di età, quando è terminato il periodo in cui è ancora possibile assistere ad una discesa spontanea. La terapia medica (di tipo ormonale) deve essere eseguita entro i primi 18 mesi di vita e porta ad una risoluzione del problema nel 15-30% dei casi. Il trattamento chirurgico del criptorchidismo infantile mira a riportare il testicolo nella sacca scrotale, e viene definito con il termine Orchidopessi o Orchidopessia.

Gonadorelina: Kryptocur®

ATC: H01CA01
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali
Gruppo Terapeutico principale: Ormoni ipofisari ,ipotalamici ed analoghi
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ormoni ipotalamici
Sottogruppo chimico: Ormoni liberatori delle gonadotropine
Principio attivo: Gonadorelina



Kryptocur®: *soluzione per spray nasale.*

- **Impiego terapeutico**
  Criptorchidismo monolaterale e bilaterale.

- **Meccanismo d'azione**
  Il principio attivo del Kryptocur è la gonadorelina, decapeptide di sintesi uguale al LHRH naturale, vale a dire al "releasing hormone" ipotalamico che determina il rilascio ipofisario delle gonadotropine: ormone follicolostimolante (FSH) ed ormone luteinizzante (LH). L'attività farmacologica della gonadorelina dipende dalla dose e dagli intervalli fra le somministrazioni; essa è equivalente, in termini di sintesi e rilascio di FSH e LH, a quella del LHRH naturale e ciò è dimostrato sia "in vivo" che "in vitro" mediante diversi modelli sperimentali.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il farmaco viene somministrato per via intranasale.
  La posologia giornaliera è di 1,2 mg di gonadorelina, equivalente cioè a 6 spruzzate (3 in ciascuna narice), indipendentemente dall'età e dal peso del bambino.
  Se la somministrazione del farmaco prima dei pasti comporta difficoltà, le spruzzate possono essere praticate dopo i pasti, purché vengano rispettati gli intervalli sopraindicati. La durata del ciclo tera-

Libro PHT Farmacisti.indd 17 10/10/13 17.44

peutico deve essere di 4 settimane, anche se la discesa testicolare nel sacco scrotale avvenisse prima del termine della terapia. Se necessario il ciclo terapeutico può essere ripetuto dopo un intervallo di almeno 3 mesi.

- **Effetti collaterali**

  Il successo della terapia con la gonadorelina è strettamente legato al rigoroso rispetto dello schema posologico indicato e della durata del trattamento.
  L'assorbimento del principio attivo attraverso la mucosa nasale è garantito qualora venga somministrato correttamente e non risulta compromesso nemmeno in caso di raffreddore.
  Il trattamento dovrebbe iniziare al più presto, preferibilmente tra il 12° ed il 24° mese di vita, per prevenire l'eventuale danno a carico dell'epitelio seminifero; il trattamento può essere comunque vantaggiosamente eseguito anche in età superiore. In rari casi, nei soggetti criptorchidi per cause anatomiche (che impediscono meccanicamente la discesa) si può verificare torsione testicolare, sia spontaneamente, che nel corso del trattamento ormonale. Se durante il ciclo terapeutico dovesse manifestarsi dolore acuto in sede testicolare, il trattamento con il farmaco deve essere subito interrotto ed il bambino deve essere immediatamente sottoposto a controllo medico. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale, l'effetto della gonadorelina può essere prolungato o intensificato.

- **Controindicazioni**

  Ipersensibilità al principio attivo.

- **Gravidanza e allattamento**

  Il farmaco è somministrato solo negli uomini. Non esistono dunque dati relativi alla gravidanza ed all'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 18 10/10/13 17.44

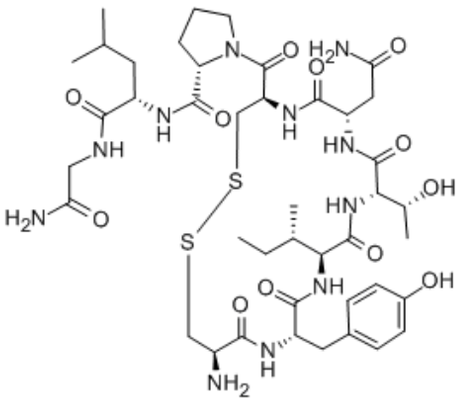
INFERTILITA' MASCHILE E FEMMINILE

Le donne italiane fanno figli tardi, più tardi di quasi tutte le altre donne europee. Si sposano in media a 28 anni, partoriscono il primo figlio a 30 (un anno in più rispetto alla media europea), e hanno meno figli delle altre europee (1.22 contro 1.44). Le ragioni che spingono le donne, o meglio le coppie, a rimandare la genitorialità, sono del tutto comprensibili. Prima occorre raggiungere una ragionevole sicurezza economica, una sufficiente organizzazione familiare per la gestione dei figli, la maturità emotiva che fa della procreazione una scelta autonoma e non un obbligo sociale.
La profonda modificazione culturale degli ultimi cinquanta anni ha dato un significato diverso alla filiazione, frutto di scelta e quindi di responsabilità individuale e di coppia, e ha consentito un ruolo più incisivo della donna nel mondo del lavoro. Tutto questo, però, richiede tempo. Così, purtroppo, quando si ritiene di poter finalmente avere un figlio è spesso troppo tardi. Il periodo più fertile per una donna è infatti tra i 20 e i 25 anni (100%), resta sufficientemente alto fino ai 35 (circa il 50%), subisce un considerevole calo dai 35 ai 40 (20%), è bassissimo oltre i 40 (5-7%).
Con l'età, infatti, invecchiano i gameti femminili (gli ovociti hanno la stessa età della donna: a differenza degli spermatozoi sono già tutti presenti nel feto femminile, e sono gli stessi che matureranno di volta in volta ad ogni ciclo mestruale) e aumenta il rischio di malattie connesse alla infertilità-sterilità. Si tratta spesso di malattie comuni che possono capitare negli anni, tra cui le malattie infiammatorie pelviche, le patologie tubariche, lo sviluppo di fibromi uterini, l'endometriosi. L'età dell'uomo è molto meno significativa.
Tuttavia, uomini in età avanzata hanno un eiaculato peggiore sia in termini qualitativi che quantitativi. Gli spermatozoi sono di meno, sono meno motili, sono più frequenti le anomalie cromosomiche. Un ovocita fecondato da uno spermatozoo non normale, va incontro spesso ad un aborto spontaneo o sarà portatore di malattie genetiche.
L'invecchiamento degli ovociti è un fattore di sterilità particolarmente rilevante. Gli ovociti di donne non più giovani hanno più spesso anomalie genetiche (cromosomiche) e, se fecondati, possono dare luogo ad embrioni malformati, spesso abortiti spontaneamente (la percentuale di bambini con Sindrome di Down, ad esempio, è di 1 su 2000 in donne di 20 anni, 1 su 900 in donne di 30 anni, 1 su 350 nelle donne di 35 anni, 1 su 110 nelle donne di 40 anni, 1 su 25 nelle donne di 46 anni). La selezione naturale, infatti, elimina gran parte degli embrioni con malformazioni e questo spiega l'alto tasso di abortività spontanea nelle donne non più giovanissime: l'abortività è del 18% per le donne tra i 30 e i 39 anni, del 34% per quelle intorno ai 40 anni, contro il 10% delle donne con meno di 30 anni. I fattori che riducono la fertilità sono, quindi, sia di ordine quantitativo che qualitativo, ci sono meno ovociti e sono di peggiore qualità. Con il tempo -soprattutto intorno ai 38 anni- nei follicoli restano pochi ovociti, che come visto, in una significativa percentuale di casi non sono in grado di dare luogo ad un embrione normale. Purtroppo, ricorrere alla fecondazione assistita in queste situazioni non serve a molto. Studi comprovati hanno dimostrato che anche in questo caso, l'età della donna influenza molto le possibilità di successo: le donne pur sottoposte a stimolazione ovarica producono meno ovociti e con alterazioni cromosomiche e/o genetiche.
La percentuale di successo per ciclo per una donna di più di 40 anni è di conseguenza non più del 5%. Una ulteriore prova è data dal fatto che la donazione di ovociti da parte di una donna più giovane spesso riporta la fertilità entro la norma di quell'età. L'età dell'utero, invece, è molto meno importante. Tuttavia, dati statistici mostrano una correlazione tra età dell'utero e incremento della percentuale di aborti spontanei di embrioni cromosomicamente normali e una maggiore incidenza di casi di placenta previa, di difficoltà nel travaglio, di patologie uterine, come polipi all'endometrio e fibromi uterini. Sembra esserci anche un aumento delle lesioni sclerotiche nelle arterie uterine, che pur non avendo un impatto diretto sulla fertilità sono correlate a complicanze ostetriche come il distacco di placenta, espletamento del parto con taglio cesareo, malpresentazione del feto, ecc. Anche la fertilità maschile ha subito una significativa riduzione.
Secondo molti studi, la percentuale di milioni di spermatozoi per millilitro si sarebbe quasi dimezzata

Libro PHT Farmacisti.indd 19 10/10/13 17.44

negli ultimi 50 anni. Per questo motivo circa il 35% dei casi di infertilità ha una causa maschile. L'infertilità maschile riconosce sicuramente una grossa componente sociale. Su di essa, infatti, oltre alle condizioni soggettive, chiaramente patologiche, sembrano influire anche le condizioni ambientali e lo stile di vita (incluso lo stress). Giungere a conclusioni certe è però più difficile di quanto sembri. I fattori da valutare sono molti ed eterogenei ed esiste una grande variabilità nella conta degli spermatozoi (non solo da individuo ad individuo ma anche da eiaculato ad eiaculato), nella loro morfologia e nella loro capacità di movimento (motilità). Tra l'altro, la stessa conta spermatica non è un indice dimostrato di fertilità, in quanto non esiste una correlazione certa tra numero di spermatozoi e fertilità, tranne nei casi di grave oligozoospermia (riduzione del numero di spermatozoi nel liquido seminale) o azoospermia (assenza di spermatozoi nel liquido seminale). Abbiamo, invece, maggiori evidenze riguardo specifici fattori di rischio.
Alcune condizioni lavorative che esponogono a radiazioni, a sostante tossiche o a microtraumi, aumentano il rischio di infertilità. Anche l'esposizione agli inquinanti prodotti dal traffico urbano agisce negativamente. Il fumo di sigaretta nuoce agli spermatozoi: i fumatori spesso hanno più spermatozoi con morfologia anormale. Lo stesso stile di vita, se eccessivamente stressante, riduce la fertilità.
Cause che hanno una rilevanza strettamente medica, sono invece tutte le patologie in grado di alterare la struttura e la funzione del testicolo o del pene (come, ad esempio, criptorchidismo, ipospadia, varicocele, patologie purtroppo in aumento). Il tumore al testicolo, in particolare, è sia un fattore di rischio in se stesso che in conseguenza del trattamento chemioterapico o radioterapico utilizzato (solo il 40% recupera la funzione riproduttiva).
Per ovviare alle difficoltà riproduttive cui vanno incontro gli uomini che devono sottoporsi ad una cura per il tumore al testicolo, è possibile raccogliere e crioconservare gli spermatozoi prima di interventi o terapie a rischio. Infine, un fattore noto, sebbene non sempre determinante, d'infertilità maschile è il varicocele (ingrossamento della vena del testicolo). Sono presenti anche fattori genetici. Ad esempio, si è ipotizzato che un'alterazione sul braccio lungo del cromosoma Y porti ad un aumentato rischio di oligozoospermia.

Urofollitropina: Fostimon®



ATC: G03GA04
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Urofollitropina

Fostimon®: *polvere e solvente per soluzione iniettabile*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento della sterilità femminile
  Induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico; amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare; altri stati di infertilità associata ad un aumentato rapporto LH/FSH.

Libro PHT Farmacisti.indd 20 10/10/13 17.44

L'urofollitropina è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET-GIFT-ZIFT).

Trattamento della sterilità maschile
Induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione alla gonadotropina corionica umana (hCG).

- **Meccanismo d'azione**

L'urofollitropina è un glicopeptide costituito da due catene aminoacidiche. La catena a contiene tra 89 e 92 aminoacidi e condivide la sua parte funzionale con altri glicopeptidi (LH, TSH e HCG). La catena b differisce per il contenuto in aminoacidi e carboidrati e definisce l'attività peculiare della glicoproteina. Le due catene sono legate fra loro mediante ponti disolfuro.
Il peso molecolare dell'urofollitropina è approssimativamente pari a 33.000 e la catena b ha un peso di 14.000. Il peso molecolare totale può variare ampiamente a causa del contenuto in carboidrati, anche se sono state isolate dalle urine circa 70 isoforme di FSH che differiscono solo leggermente nella struttura e nella sequenza aminoacidica. Ciascuna fiala di urofollitropina contiene una polvere liofilizzata bianca che deve essere ricostituita con soluzione fisiologica prima della somministrazione. L'urofollitropina è una gonadotropina che si ottiene dalle urine di donne in menopausa e che possiede attività di ormone follicolo-stimolante (FSH). Agisce direttamente sui recettori FSH, localizzati principalmente nell'ovaio e nel testicolo, influenzando così la gametogenesi e la steroidogenesi. L'urofollitropina ha una bassa attività luteinizzante (< 1%).

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

A seguito di singola somministrazione i.m. di 150 UI di urofollitropina in volontari sani, il picco di FSH si raggiunge in 10 ± 4 ore. Si ottiene un aumento di 4 ± 2 UI/L di FSH rispetto ai valori basali. 72 ore dopo la somministrazione di 150 UI di urofollitropina i livelli sierici di FSH sono ancora significativamente più alti di quelli basali. L'emivita di eliminazione è di circa 30-40 ore. L'urofollitropina può essere impiegato per iniezione intramuscolare o per via sottocutanea. La soluzione iniettabile viene preparata estemporaneamente sciogliendo il liofilizzato mediante il solvente annesso alla confezione. Il farmaco deve essere somministrato subito dopo la ricostituzione. Per evitare iniezioni di grossi volumi si possono solubilizzare fino a 5 fiale di prodotto in 1 ml di solvente.

- **Effetti collaterali**

A seguito della somministrazione di urofollitropina sono stati riportati casi di cefalea.Raramente possono aversi reazioni locali nel luogo dell'iniezione.
Nelle donne:

Febbre e dolori articolari sono stati riportati a seguito della somministrazione di urofollitropina. Il trattamento con l'urofollitropina comporta la possibilità di iperstimolazione ovarica. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica sono dolori al basso ventre a volte in combinazione con nausea, vomito ed aumento di peso. In casi gravi ma rari, una sindrome di iperstimolazione ovarica con chiaro ingrossamento delle ovaie può accompagnarsi ad accumulo di liquidi nell'addome o nel torace così come a più serie complicanze tromboemboliche che raramente possono anche verificarsi indipendentemente da una sindrome di iperstimolazione. Si consiglia in questi casi un attento esame medico. Inoltre il trattamento con urofollitropina dovrebbe essere interrotto e si dovrebbe rinunciare al trattamento con hCG. L'incidenza di gravidanze multiple è aumentata dalla urofollitropina come da altri farmaci usati per la stimolazione dell'ovulazione. La maggioranza di concepimenti multipli è risultata essere gemellare: nella fertilizzazione in vitro è in relazione al numero di embrioni trasferiti.
In rari casi alla terapia con menotropina/gonadotropina corionica si sono accompagnati fenome-

Libro PHT Farmacisti.indd 21 10/10/13 17.44

ni di tromboembolia arteriosa che potrebbero verificarsi anche nel corso del trattamento con i farmaco.La frequenza di aborto è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti affette da altri problemi di fertilità. In pazienti con precedenti disturbi alle tube esiste la possibilità che si verifichino gravidanze ectopiche.

Negli uomini:

Ginecomastia acne e aumento del peso corporeo possono verificarsi occasionalmente durante la terapia Fostimon/hCG.

- **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo. Nella donna è controindicato in caso di gravidanza e allattamento, ingrossamento ovarico o cisti non riferibili a sindrome dell'ovaio policistico; emorragie ginecologiche di origine sconosciuta, carcinoma dell'ovaio, dell'utero e della mammella, tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

Il farmaco è controindicato nelle donne anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di: insufficienza ovarica primitiva; malformazioni a carico dell'apparato riproduttivo incompatibili con una gravidanza; fibromi uterini incompatibili con una gravidanza. Nell'uomo l'urofollitropina è controindicato negli uomini quando non può essere ottenuta una risposta efficace, come nella insufficienza testicolare primaria.

- **Gravidanza ed allattamento**

La urofollitropina non deve essere somministrata in caso di gravidanza e durante l'allattamento.

Follitropina alfa: Gonal-f- follitropina alfa®

ATC: G03GA05
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Follitropina alfa

Gonal-f- follitropina alfa®: *come soluzione iniettabile in penne preriempite o come polvere e solvente per soluzione iniettabile.*

- **Impiego terapeutico**

Il trattamento con follitropina alfa è indicato nei seguenti casi:

- Donne con anovulazione (ossia in cui è assente il fenomeno dell'ovulazione) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato (un altro medicinale che stimola l'ovulazione).
- Donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (come la fecondazione in vitro). Follitropina alfa viene somministrato per stimolare l'ovaio a produrre più di un uovo alla volta.
- Donne con grave insufficienza dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH).

Follitropina alfa viene somministrato in associazione a una preparazione a base di LH per stimolare l'ovulazione nell'ovaio.

Follitropina alfa può anche essere utilizzato in associazione alla gonadotropina corionica umana (hCG) per indurre la produzione di sperma negli uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo (una rara malattia caratterizzata da deficit ormonale).

Libro PHT Farmacisti.indd 22 10/10/13 17.44

- **Meccanismo d'azione**

  La follitropina alfa è un analogo dell'ormone naturale FHS (ormone follicolo stimolante). Nell'organismo l'FSH regola la funzione riproduttiva: nelle donne stimola l'ovulazione e negli uomini la produzione di sperma da parte dei testicoli. In passato l'FSH usato come medicinale veniva estratto dall'urina. La follitropina alfa contenuta nel medicinale GONAL-f è prodotta con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante": viene cioè ottenuta da una cellula in cui è stato immesso un gene (DNA) che la rende capace di produrre FSH umano.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Le dosi raccomandate per la follitropina alfa sono quelle utilizzate per l'FSH urinario. La valutazione clinica di follitropina alfa indica che le sue dosi giornaliere, i regimi di somministrazione e i metodi di monitoraggio del trattamento non devono essere diversi da quelli normalmente usati per i medicinali contenenti FSH urinario. Il sito di iniezione va alternato ogni giorno.

- **Effetti collaterali**

  Gli effetti indesiderati più frequenti sono cisti ovariche, reazioni locali nel sito dell'iniezione (dolore, rossore, ematoma, gonfiore e/o irritazione) e cefalea.
  Può accadere che l'ovaio risponda al trattamento in maniera eccessiva (sindrome da iperstimolazione ovarica), soprattutto se è stato usato l'hCG; tanto il medico quanto i pazienti devono essere al corrente di questa possibilità.
  Follitropina alfa non deve essere somministrato a persone che possono essere ipersensibili (allergiche) alla follitropina alfa, all'FSH o a uno qualsiasi degli eccipienti, né a pazienti con tumori della ghiandola pituitaria, dell'ipotalamo, del seno, dell'utero o dell'ovaio. Non deve inoltre essere usato nei soggetti nei quali non sia possibile ottenere una risposta efficace (come nei pazienti con insufficienza ovarica o testicolare primaria).
  Nelle donne è controindicato in presenza di ingrossamento ovarico o cisti non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico o a emorragie ginecologiche.

- **Controindicazioni**

  La follitropina alfa è controindicata in caso di:
  - Ipersensibilità al principio attivo follitropina alfa, all'FSH o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  - Tumori dell'ipotalamo o della ghiandola ipofisaria.
  - Ingrossamento ovarico o cisti ovarica non dovuta a sindrome dell'ovaio policistico.
  - Emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta.
  - Carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

  Follitropina alfa non deve essere usato anche quando non possa essere ottenuta una risposta efficace a causa di:
  - Insufficienza ovarica primitiva.
  - Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza.
  - Fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza.
  - In caso di insufficienza testicolare primaria.

- **Gravidanza ed allattamento**

  Non vi è indicazione all'uso di follitropina alfa durante la gravidanza. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze indicano che follitropina alfa non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno.
  In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un effetto teratogeno del farmaco.
  La follitropina alfa non è indicato in fase di allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 23 10/10/13 17.44

Follitropina beta: Puergon®

ATC: G03GA06
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Follitropina beta

Puergon®: *polvere e solvente per soluzioni iniettabili*

- **Impiego terapeutico**
  Follitropina beta è utilizzata per il trattamento dell'infertilità nelle donne nelle seguenti condizioni:
  - donne con anovulazione (ossia in cui è assente il fenomeno dell'ovulazione) che non rispondono al trattamento con clomifene citrato (un altro medicinale che stimola l'ovulazione).
  - donne sottoposte a trattamenti di fertilità (tecniche di riproduzione assistita, come la fecondazione in vitro). La somministrazione del farmaco serve a stimolare le ovaie a produrre più di un ovulo alla volta.

  Follitropina beta può essere utilizzato anche nell'uomo, per stimolare la produzione di spermatozoi in presenza di ipogonadismo ipogonadotropo (una rara malattia da carenza ormonale).

- **Meccanismo d'azione**
  La follitropina beta, è una copia dell'ormone naturale follicolo-stimolante (FSH). Nell'organismo l'FSH regola la funzione riproduttiva: nella donna stimola la produzione di ovuli e nell'uomo stimola la produzione di spermatozoi da parte dei testicoli. In passato l'FSH usato come medicinale veniva estratto dall'urina. La follitropina beta presente in Puregon è prodotta con una metodica nota come "tecnologia del DNA ricombinante": viene cioè ottenuta da una cellula in cui è stato immesso un gene (DNA) che la rende capace di produrre FSH umano.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con Follitropina beta deve essere supervisionato da un medico che abbia esperienza nel trattamento dei problemi legati alla fertilità. Puregon è somministrato come iniezione 'sottocutaneà (sotto la pelle) o intramuscolare. La polvere deve essere miscelata immediatamente prima dell'uso con il solvente fornito. Le iniezioni possono essere eseguite dal paziente o dal proprio congiunto. Follitropina beta va somministrato unicamente da soggetti che abbiano ricevuto istruzioni dal medico o che abbiano accesso a consulenze di esperti. Il dosaggio e la frequenza di somministrazione del farmaco dipendono dal suo utilizzo (vedi sopra) e dalla risposta del paziente al trattamento.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comunemente riferiti sono reazione e dolore al sito di iniezione. Nel 4 % delle donne trattate con Follitropina beta negli studi clinici, sono stati riferiti segni e sintomi della sindrome da iperstimolazione ovarica (ad es. senso di nausea, aumento del peso corporeo e diarrea). La sindrome da iperstimolazione ovarica si verifica nei casi di iper-reazione delle ovaie al trattamento. I medici e i pazienti devono essere consapevoli di questa eventualità.

- **Controindicazioni**
  Follitropina beta non va utilizzata in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) a follitropina beta o a uno qualsiasi degli altri ingredienti. Il farmaco non deve essere utilizzato in pazienti con tumore alle ovaie, alla mammella, all'utero, ai testicoli, alla ghiandola pituitaria o all'ipotalamo. Non

Libro PHT Farmacisti.indd 24 10/10/13 17.44

deve essere utilizzato negli uomini con insufficienza testicolare. Nelle donne, non deve essere utilizzato in presenza di insufficienza ovarica, aumento di volume delle ovaie o presenza di cisti non dovuti a malattia policistica dell'ovaio, oppure sanguinamento vaginale.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Follitropina beta è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento.

Lutropina alfa: Luveris®

ATC: G03GA07
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Lutropina alfa

Luveris®: *polvere e solvente per soluzione iniettabile.*

- **Impiego terapeutico**
  Lutropina alfa viene usato nel trattamento dell'infertilità.

- **Meccanismo d'azione**
  Lutropina alfa, assunta insieme all'ormone follicolo-stimolante (FSH), stimola la maturazione degli ovuli nelle ovaie delle donne affette da grave insufficienza (livelli bassissimi) di ormone luteinizzante (LH) e di FSH.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con Lutropina alfa va condotto da medici esperti nella cura dell'infertilità. Il farmaco va somministrato insieme all'FSH una volta al giorno. La risposta al trattamento va monitorata per controllare l'evoluzione dello sviluppo degli ovuli nell'ovaio. La dose dell'FSH deve essere regolata in base alla risposta della paziente e il trattamento può durare fino a cinque settimane. Lutropina alfa viene somministrata per iniezione sottocutanea (sotto la pelle). L'iniezione può essere praticata dalla paziente stessa opportunamente istruita dal medico e a condizione che abbia la possibilità di consultarsi con un esperto. Qualora si usi la polvere e il solvente, occorre mescolarli immediatamente prima dell'uso. La soluzione così prodotta può essere mescolata con l'FSH nella stessa siringa.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati con lutropina alfa sono reazioni nel punto dell'iniezione, mal di testa, sonnolenza, nausea, dolori addominali, dolori nella regione pelvica (basso ventre), sindrome da iperstimolazione ovarica (quali nausea, aumento di peso e diarrea), cisti ovariche (sviluppo di una cavità ripiena di fluido nelle ovaie) e dolori al seno. La sindrome da iperstimolazione ovarica si verifica quando le ovaie rispondono al trattamento in modo eccessivo, soprattutto se sono stati usati medicinali per stimolare l'ovulazione.
  Lutropina alfa non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) all'LH, all'FSH o ad altri ingredienti del medicinale. Non deve essere utilizzato in donne con tumore alla ghiandola pituitaria, all'ipotalamo, alla mammella, all'utero o alle ovaie. Inoltre non deve essere utilizzato in presenza di aumento di volume delle ovaie o presenza di cisti non dovuti a malattia policistica dell'ovaio, oppure sanguinamento vaginale inspiegato.

Libro PHT Farmacisti.indd 25 10/10/13 17.44

▪ **Controindicazioni**
Lutropina alfa è controindicato in caso di:

- ipersensibilità alle gonadotropine o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella
- tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi
- ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta
- emorragie ginecologiche ad eziologia sconosciuta.

Lutropina alfa non deve essere impiegato laddove vi siano condizioni in cui sia impossibile condurre una gravidanza normale, ad esempio in caso di:
- insufficienza ovarica primitiva
- malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza
- fibromi dell'utero incompatibili con la gravidanza.

▪ **Gravidanza ed allattamento**
I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano alcuna reazione avversa delle gonadotropine sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale a seguito di stimolazione ovarica controllata. Negli studi sugli animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno. In caso di esposizione durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti ad escludere un effetto teratogeno di Lutropina alfa. Il Farmaco non è indicato in fase di allattamento.

Coriogonadotropina alfa: Ovitrelle®

ATC: G03GA08
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Coriogonadotropina alfa

Ovitrelle®: *soluzione iniettabile*

▪ **Impiego terapeutico**
Coriogonadotropina alfa è indicato nelle donne sottoposte al trattamento per la stimolazione ovarica, l'induzione dell'ovulazione (rilascio di ovociti) e lo sviluppo della speciale struttura ovarica (il *corpo luteo*) che favorisce la gravidanza. Può essere inoltre impiegato nelle donne che si sottopongono a trattamento della fertilità (tecniche di riproduzione assistita come la fertilizzazione *in vitro* - IVF) e in pazienti anovulatorie (cioè che non producono ovociti) o oligo-ovulatorie (che producono, cioè, troppo pochi ovociti).

▪ **Meccanismo d'azione**
La coriogonadotropina alfa riproduce l'ormone naturale hCG o gonadotropina corionica umana, altrimenti noto come ormone della gravidanza. L'hCG è presente nell'organismo durante la gravidanza, favorendo il mantenimento del *corpo luteo* e, di conseguenza, della gravidanza stessa. Nei trattamenti della fertilità si ricorre all'hCG poiché esso è simile all'ormone luteinizzante (LH), ovvero l'ormone che induce l'ovulazione durante il ciclo mestruale. La coriogonadotropina alfa è prodotta con un

Libro PHT Farmacisti.indd 26 10/10/13 17.44

metodo noto come “tecnologia del DNA ricombinante”; è cioè ottenuta da una cellula in cui è stato immesso un gene (DNA) che la rende capace di produrre gonadotropina corionica umana.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con Coriogonadotropina alfa deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di problemi di fertilità. Ovitrelle viene somministrato per via sottocutanea (sotto la pelle). La polvere deve essere miscelata immediatamente prima dell’uso con il solvente fornito. Somministrare un flaconcino di Ovitrelle (250 microgrammi) da 24 a 48 ore dopo la produzione ovarica di follicoli sufficientemente maturi (ovociti pronti per l’ovulazione). Nelle donne in trattamento della fertilità questo coincide in genere con le 24 - 48 ore successive al termine del precedente trattamento di stimolazione ovarica (per esempio, somministrazione di FSH, ormone follicolo stimolante, o di hMG, gonadotropina menopausale umana).

- **Effetti collaterali**
  Tra gli effetti collaterali più frequenti si trovano: reazione locale/dolore al sito di iniezione, mal di testa, stanchezza, vomito, nausea (senso di malessere), dolore addominale (mal di pancia) e sindrome da iperstimolazione ovarica (ad esempio, senso di nausea, aumento ponderale, diarrea). La sindrome da iperstimolazione ovarica è caratterizzata da un’abnorme risposta al trattamento ovarico, in particolare quando si utilizzano farmaci per la stimolazione ovarica.

- **Controindicazioni**
  Non somministrare Coriogonadotropina alfa in pazienti con ipersensibilità (allergia) alla coriogonadotropina alfa o ad altri eccipienti, o in soggetti con tumore all’ipotalamo e all’ipofisi, o carcinoma dell’ovaio, dell’utero o della mammella. Non utilizzare quando non può essere ottenuta una risposta (per esempio in caso di insufficienza ovarica). Non somministrare in pazienti che presentino ingrossamento ovarico o cisti non dovute a sindrome dell’ovaio policistico, in caso di sanguinamento vaginale inspiegato o di gravidanzaectopica nel corso dei 3 mesi precedenti. Il farmaco non deve essere impiegato in donne con disordini tromboembolici (coaguli di sangue) in atto.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Coriogonadotropina alfa è controindicata in gravidanza e allattamento.

Gonadotropina umana della menopausa - Menotropina: Cetrotide®

ATC: G03GA02
Gruppo anatomico: Sistema genito –urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessualie modulatori del sistema genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell’ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Gonadotropina umana della menopausa(Menotropina).

Cetrotide®: *polvere e solvente per soluzioni iniettabili (0,25mg)*

- **Impiego terapeutico**
  Prevenzione dell’ovulazione prematura in pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata seguita da prelievo degli ovociti e da tecniche di riproduzione assistita. Negli studi clinici il farmaco è stato usato con gonadotropina umana della menopausa (HMG), tuttavia una limitata esperienza con FSH ricombinante ha suggerito una efficacia simile.

Libro PHT Farmacisti.indd 27 10/10/13 17.44

- **Meccanismo d'azione**
  L'ormone luteinizzante (LHRH) si lega ai recettori di membrana delle cellule ipofisarie. La menotropina compete col legame dell'LHRH endogeno coi recettori LHRH. Grazie a questo meccanismo d'azione il farmaco controlla la secrezione delle gonadotropine (LH e FSH). La menotropina inibisce la secrezione ipofisaria di LH e FSH con meccanismo dose-dipendente. L'inizio della soppressione è praticamente immediato e questa si mantiene inalterata sotto trattamento continuo senza effetto iniziale di stimolazione. Nella donna il famaco ritarda l'inizio della secrezione di LH e, quindi, l'ovulazione.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il medicinale deve essere prescritto esclusivamente da uno specialistacon esperienza nel settore. Somministrare per iniezione sottocutanea a livello dei quadranti inferiori dell'addome. La prima somministrazione del medicinale deve essere effettuata sotto la supervisione del medico e in condizioni tali da permettere l'immediato trattamento di eventuali reazioni pseudo-allergiche. Le successive somministrazioni potranno essere eseguite dalla paziente stessa dopo averla informata dei segni e sintomi che possono indicare reazioni di ipersensibilità, delleconseguenze di tali reazioni e della necessità di un intervento medico immediato qualora esse si presentino.
  Il contenuto di un flaconcino (0,25 mg di menotropina) deve essere somministrato una volta al giorno, ad intervalli di 24 h, o al mattino o alla sera. Dopo la prima somministrazione, si raccomanda di tenere sotto osservazione medica la paziente per 30 minuti in modo da assicurare che non si manifestino reazioni allergiche/pseudo-allergiche in seguito all'iniezione. Gli strumenti per il trattamento di tali reazioni dovrebbero essere immediatamentedisponibili. Somministrazione mattutina: il trattamento con il medicinale deve essere iniziato nella 5ª o 6ª giornata della stimolazione ovarica con gonadotropine urinarie o ricombinanti (da circa 96 a 120 oredopo l'inizio della stimolazione ovarica) e deve proseguire per tutto il periodo di trattamento gonadotropinico compreso il giorno dell'ovulazione indotta. Somministrazione serale: il trattamento con il medicinale deve essere iniziato nella 5ª giornata della stimolazione ovarica con gonadotropine urinarie o ricombinanti (da circa 96 a 108 ore dopo l'inizio della stimolazione ovarica) e deve proseguire per tutto il periodo di trattamento fino alla sera precedente il giorno dell'ovulazione indotta.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati del farmaco comprendono:
  - Alterazioni del sistema immunitario: sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni pseudo-allergiche/anafilattoidi.
  - Alterazioni del sistema nervoso: cefalea.
  - Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: nausea.
  - Disordini del sistema riproduttivo e della mammella: può verificarsi una sindrome da iperstimolazione ovarica da lieve a moderata (grado I o II dell'OMS), che rappresenta un rischio intrinseco della procedura di stimolazione; sindrome da iperstimolazione ovarica di grado severo.
  - Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: sono state osservate reazioni locali nella sede d'iniezione, quali eritema, prurito ed edema, generalmente transitorie e di lieve intensità.

- **Controindicazioni**
  La menotropina è controindicata in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad analoghi strutturali del GnRH, agli ormoni peptidici estrinseci, in donne in post - menopausa e in pazienti con moderata e grave insufficienza epatica e renale.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non usare la menotropina durante la gravidanza e l'allattamento. Studi sperimentali su animali indicano che il farmaco esercita un'influenza dose-dipendente sulla fertilità, sull'attività riproduttiva e sulla

Libro PHT Farmacisti.indd 28 10/10/13 17.44

gravidanza.Quando il farmaco è stato somministrato nel periodo sensibile della gestazione non sono stati riscontrati effetti teratogeni.

Corifollitropina alfa: Elonva®

ATC: G03GA09
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni sessuali e modulatori dell'apparato genitale
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione
Sottogruppo chimico: Gonadotropine
Principio attivo: Corifollitropina alfa

Elonva®: *soluzione per iniezione da 100 e 150mg*

- **Impiego terapeutico**
  La Corifollitropina alfa è usata nelle donne che si sottopongono a trattamento per la fertilità per stimolare la maturazione contemporanea di più ovuli nelle ovaie. Viene usato in associazione ad un antagonista dell'ormone GnRH (ormone di rilascio della gonadotropina).

- **Meccanismo d'azione**
  La corifollitropina alfa è una versione modificata dell'ormone FSH (ormone follicolostimolante), presente naturalmente nell'organismo. L'FSH stimola la produzione degli ovuli nelle ovaie. Nella corifollitropina alfa, un peptide (una catena corta di amminoacidi) si lega all'FSH prolungandone l'attività nell'organismo. Di conseguenza è sufficiente somministrare una sola dose del medicinale per stimolare la produzione di ovuli, rinunciando quindi alla pratica di iniezioni giornaliere richiesta da altri farmaci a base di FSH.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  l trattamento con la corfollitropina alfa va iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dei problemi della fertilità. Il farmaco viene somministrato una sola volta tramite iniezione sottocutanea.
  Le pazienti di peso non superiore ai 60 kg devono assumere la dose da 100 microgrammi, mentre le pazienti di peso superiore devono assumere la dose da 150 microgrammi.
  L'iniezione può essere effettuata dalla paziente stessa o dal partner se opportunamente istruiti. Quattro-cinque giorni dopo l'iniezione, a seconda della risposta ovarica, va iniziato il trattamento con un GnRH-antagonista in modo da impedire un rilascio prematuro degli ovuli. Sette giorni dopo l'iniezione, qualora sia necessario stimolare ulteriormente le ovaie, è possibile procedere all'iniezione di un altro farmaco simile alla corifollitropina alfa ma idoneo per una somministrazione giornaliera. Quando vi sono tre ovuli prossimi alla maturazione, viene somministrata un'iniezione unica dell'ormo e hCG (gonadotropina corionica umana) per provocare il rilascio degli ovuli maturi. Gli ovuli vengono prelevati con procedura chirurgica, quindi fecondati in laboratorio.
  L'embrione così ottenuto viene trasferito nell'utero.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni della corifollitropina alfa sono mal di testa, nausea, stanchezza, dolore e disagio pelvico, disturbi al seno e sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Quest'ultima si manifesta se le ovaie rispondono in modo eccessivo al trattamento con conseguenti gonfiore e dolori addominali, nausea e diarrea.

Libro PHT Farmacisti.indd 29 10/10/13 17.44

- **Controindicazioni**
  La corifollitropina alfa non va usato nelle pazienti che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) alla corifollitropina alfa. Esso non va inoltre usato nelle pazienti con tumori a carico di ovaie, seno, utero, *ipofisi* (la ghiandola collocata alla base del cervello che produce l'FSH) o ipotalamo (un'area del cervello). Il farmaco non va inoltre usato nelle pazienti con insufficienza ovarica primaria, ingrossamento ovarico o cisti ovariche oppure con precedenti di OHSS.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Nell'uso clinico di gonadotropine, non è stato segnalato alcun rischio teratogeno, dopo la stimolazione ovarica controllata. Per i casi di esposizione involontaria al farmaco durante la gravidanza, i dati clinici non sono sufficienti per escludere un esito avverso della gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. L'uso della corifollitropina alfa non è indicato durante la gravidanza. Il farmaco non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 30 10/10/13 17.44

MALATTIE NEOPLASTICHE

In patologia, i termini tumore o neoplasia indicano una massa abnorme di tessuto che cresce in eccesso e in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali, e persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo.
La crescita incontrollata e scoordinata, a scapito dell'omeostasi tissutale, di un gruppo di cellule è determinata da alterazioni del loro proprio patrimonio genetico, ed è alla base di una vasta classe di malattie, classificate per diverse caratteristiche, ma principalmente in tre modi:

- secondo il tipo istologico originario delle cellule proliferanti, principalmente in tumori epiteliali, mesenchimali, delle cellule del sangue o del tessuto nervoso;
- secondo l'aggressività e il decorso clinico previsto, in tumori benigni (non cancerosi) e tumori maligni (cancerosi, o cancro);
- secondo la stadiazione tumorale, o Classificazione TNM, per quanto riguarda i tumori maligni.

I tumori si suddividono in:

- "benigni", sono costituiti da cellule che mantengono in parte le loro caratteristiche morfologiche e funzionali, pur esibendo autonomia moltiplicativa. Essi sono caratterizzati da un tipo di sviluppo detto espansivo, perché comprime i tessuti vicini senza distruggerli.

- "maligni" o "cancro", sono invece costituiti da cellule che appaiono morfologicamente e funzionalmente diverse dalle corrispondenti normali. L'atipia morfologica, che è tanto maggiore quanto più indifferenziato è il tumore, si manifesta con mancanza di uniformità nella forma e nelle dimensioni delle cellule (polimorfismo) e degli organi cellulari, in particolare del nucleo, che è frequentemente ipercromico ed in fase mitotica. I tessuti vicini al tumore maligno vengono infiltrati e distrutti dalle cellule tumorali che si sostituiscono a quelle normali, fenomeno questo caratteristico della malignità e noto col termine "invasività neoplastica".

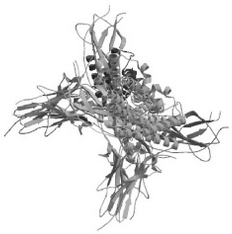
La parola chemioterapia letteralmente indica qualunque trattamento terapeutico a base di sostanze chimiche. Più specificamente si riferisce ai farmaci capaci di uccidere gli agenti responsabili delle malattie e comprende quindi anche gli antivirali e gli antibiotici che eliminano i batteri (chemioterapia antimicrobica). Nel linguaggio comune, però, il termine è utilizzato soprattutto in riferimento alle più comuni cure farmacologiche rivolte contro il cancro (chemioterapia antineoplastica).
Basandosi sul principio che le cellule tumorali si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, le sostanze utilizzate per questi trattamenti interferiscono con i meccanismi legati alla replicazione delle cellule, uccidendole durante questo processo (azione citotossica). L'effetto della chemioterapia, quindi, si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, ma anche su alcuni tipi di cellule sane soggette a rapida replicazione (come le cellule dei bulbi piliferi, del sangue e quelle che rivestono le mucose dell'apparato digerente). Si spiegano così i più comuni effetti collaterali di questi trattamenti (perdita di capelli, anemia e calo delle difese immunitarie, vomito, diarrea e infiammazione o infezione della bocca).

Libro PHT Farmacisti.indd 31 10/10/13 17.44

RIDUZIONE DELLA NEUTROPENIA NEI PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA O SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

I trattamenti chemioterapici sopprimono l'attività ematopoietica e pertanto riducono i sistemi di difesa dell'ospite. La neutropenia è la tossicità ematologica da chemioterapici più grave, e spesso determina una limitazione nel dosaggio di farmaco antineoplastico che può essere impiegato. Il grado e la durata della neutropenia determinano il rischio di infezioni. La neutropenia, quindi, elimina la capacità di risposta dell'organismo all'infezione nascente, e consente così la proliferazione e la diffusione dei batteri. Poiché poi la neutropenia può ridurre anche segni e sintomi di infezione, i pazienti neutropenici spesso presentano esclusivamente l'ipertermia come segno di infezione. La disponibilità di fattori di crescita ematopoietici ed i progressi della terapia antibiotica hanno modificato in modo sensibile l'approccio clinico alla neutropenia. Il trattamento farmacologico più frequente nei pazienti oncologici che manifestanoneutropenia è quello dell'impiego di fattori di crescita che stimolino la produzione midollare di leucociti (CSF) che generalmente prevede la somministrazione di questi farmaci dopo circa 15 giorni dalla chemioterapia.

Filgrastim: Granulokine®, Ratiograstim®, Zarzio®



ATC: L03AA02
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Fattori di stimolazione delle colonie
Principio attivo: Filgrastim

Granulokine®: *ogni flaconcino contiene 30 milioni di unità (300 mcg (mcg)) di filgrastim in 1 ml (0,3 mg/ml).*

Ratiograstim®: *ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 mcg) di filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 48 MUI (480 mcg) di filgrastim in 0,8 ml di soluzione iniettabile o per infusione.*

Zarzio® (farmaco biosimilare): *ogni ml di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) [equivalenti a 600 mcg (mcg)] di filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300 mcg) di filgrastim in 0,5 ml.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il filgrastim (fattore umano ricombinante metionilato stimolante le colonie granulocitarie), prodotto con tecnologia r-DNA in E. Coli, è indicato nel ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.

- **Meccanismo d'azione**
  Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal

Libro PHT Farmacisti.indd 32 10/10/13 17.44

midollo osseo. Il filgrastim (r-metHuG-CSF), provoca un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore ed un incremento minore dei monociti. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% in 1-2 giorni tornando ai livelli fisiologici in 1-7 giorni.
L'impiego di filgrastim, da solo o dopo chemioterapia, è in grado di mobilizzare le cellule progenitrici emopoietiche nel sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse, dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MU (5 mcg)/kg/die. La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dal termine della chemioterapia citotossica. Il filgrastim può essere somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea oppure diluito in soluzione glucosata al 5% come infusione endovenosa somministrata in 30 minuti. La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi.
La terapia deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con G-CSF e in ematologia e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilizzazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo e dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

- **Effetti collaterali**

Negli studi clinici il più frequente effetto indesiderato attribuibile al filgrastim, alla dose raccomandata, è stato il dolore muscoloscheletrico lieve o moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3%. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici. Gli effetti indesiderati meno frequenti includono disturbi urinari, per lo più lieve o moderata disuria.
Negli studi randomizzati, con controllo placebo, il filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati che si sono presentati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, emicrania, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, spossatezza, mal di gola, costipazione e dolore non specifico.

- **Controindicazioni**

Il filgrastim non deve essere somministrato a pazienti con neutropenia grave congenita (sindrome di Kostman) portatori di anomalie citogenetiche, nonché a pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Il filgrastim non deve essere inoltre essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non ci sono dati circa la sicurezza del filgrastim nelle donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare del farmaco nelle donne in gravidanza.
Non esistono evidenze, in base agli studi effettuati su ratti e conigli, che il filgrastim abbia effetti teratogeni. È stata tuttavia osservata nei conigli un'aumentata incidenza di aborti, ma non è stata riscontrata nessuna malformazione.
Di conseguenza, in gravidanza, il possibile rischio per il feto derivante dall'uso di filgrastim deve essere valutato nei confronti dei benefici terapeutici attesi.

Libro PHT Farmacisti.indd 33 10/10/13 17.44

PEG-Filgrastim: Neulasta®

ATC: L03AA13
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Fattori di stimolazione delle colonie
Principio attivo: PEG-filgrastim

Neulasta®: *6 mg di pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) di soluzione iniettabile.*

Pegfilgrastim è composto da una molecola di G-CSF umano ricombinante (r-metHuG-CSF) legata con legame covalente a una singola molecola di polietilenglicole (PEG) di 20 kd.
Pegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale.
Pegfilgrastim e filgrastim hanno identico meccanismo di azione, e provocano un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con incrementi trascurabili dei monociti e/o dei linfociti.

- **Posologia**
  Si consiglia una dose di 6 mg (una singola penna preriempita) di Neulasta (SureClick)® per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata come iniezione sottocutanea circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Lenograstim: Granocyte®, Myelostim®

ATC: L03AA10
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Fattori di stimolazione delle colonie
Principio attivo: Lenograstim

Granocyte® e Myelostim®: *polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione - rHuG-CSF 33,6 milioni UI (equivalenti a 263 microgrammi) per ml dopo ricostituzione.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Riduzione della durata della neutropenia in pazienti (con neoplasia non mieloide) sottoposti a terapia mieloablativa, seguita da trapianto di midollo osseo (BMT), considerati ad aumentato rischio di neutropenia grave prolungata. Riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica associati ad una incidenza significativa di neutropenia febbrile.

- **Meccanismo d'azione**
  Il lenograstim (rHuG-CSF), con classificazione terapeutica L03AA10, appartiene al gruppo delle citochine, proteine biologicamente attive nel regolare la differenziazione e la crescita cellulare. rHuG-CSFè un fattore che stimola i precursori cellulari dei neutrofili come è dimostrato dall'incremento del numero delle cellule CFU-S e CFU-GM nel sangue periferico.

Libro PHT Farmacisti.indd 34 10/10/13 17.44

Alla dose raccomandata, somministrazioni ripetute inducono un aumento della risposta neutrofila.
L'impiego di lenograstim sia da solo che dopo chemioterapia, mobilizza le cellule progenitrici emato-poietiche nel sangue periferico. Queste Cellule Progenitrici autologhe del Sangue Periferico (PBPCs) possono essere raccolte e reinfuse dopo la chemioterapia citotossica ad alte dosi, sia in sostituzione che in aggiunta al trapianto di midollo osseo. E' stato dimostrato che le PBPC reinfuse, ottenute dopo mobilizzazione con lenograstim, sono in grado di ricostituire l'ematopoiesi e di ridurre il periodo necessario all'attecchimento, con il risultato di una marcata diminuzione del numero dei giorni di dipendenza dalla trasfusione piastrinica in confronto al trapianto di midollo osseo autologo.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La dose raccomandata di lenograstim è 150 mcg (19,2 MIU) per m^2 al giorno, terapeuticamente equivalenti a 5 mcg (0,64 MIU) per kg al giorno in caso di trapianto di midollo osseo, chemioterapia citotossica convenzionale, mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia.
Per la mobilizzazione delle PBPC con lenograstim da solo, la dose raccomandata è di 10 mcg (1,28 MIU) per kg al giorno Adulti Nel trapianto di midollo osseo il lenograstim deve essere somministrato quotidianamente alla dose raccomandata di 150 mcg (19,2 MIU) per m2 al giorno in infusione endovenosa, della durata di 30 minuti, diluito in soluzione salina isotonica o sottoforma di iniezione sottocutanea, a decorrere dal giorno successivo al trapianto.

- **Effetti collaterali**

  - Nel trapianto di midollo osseo: la media della conta delle piastrine è risultata più bassa nei pazienti trattati con lenograstim rispetto ai pazienti trattati con placebo. I più frequenti eventi avversi segnalati in studi controllati con placebo comprendono stomatiti, febbre, diarrea, rash cutanei, dolore addominale, vomito, alopecia, sepsi ed infezione.
  - Nella terapia della neutropenia da chemioterapia: gli effetti collaterali più comunemente segnalati sono stati alopecia, nausea, vomito, febbre, cefalea simili a quelli osservati nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia. Un lieve aumento di incidenza di dolore osseo (circa 10%) e di reazioni nel punto di iniezione (circa 5%) sono stati riportati nei pazienti trattati con lenograstim.
  - Nella mobilizzazione di cellule progenitrici del sangue periferico: gli eventi avversi maggiormente riportati in clinica sono cefalea, dolore alle ossa, rachialgia, astenia e dolore addominale.

- **Controindicazioni**

Il lenograstim non deve essere somministrato a pazienti o soggetti con riconosciuta ipersensibilità al principio attivo o ad uno dei costituenti della formulazione (Granocyte®; Mielostim®). Il farmaco, inoltre, non deve essere usato per aumentare l'intensità della dose della chemioterapia citotossica al di là del dosaggio stabilito e degli schemi posologici consueti, in quanto può ridurre la mielotossicità, ma non la tossicità globale dei farmaci citotossici.

- **Gravidanza ed allattamento**

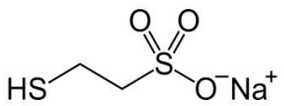
Non ci sono dati adeguati sull'uso di lenograstim in donne gravide.
Gli studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva. Il potenziale rischio nell'uomo è sconosciuto. Il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. L'uso è controindicato anche in donne che allattano, in quanto non è noto se il lenograstim venga escreto nel latte materno.

Libro PHT Farmacisti.indd 35 10/10/13 17.44

PREVENZIONE DELLA TOSSICITÀ A CARICO DEL TRATTO URINARIO IN PAZIENTI TRATTATI CON IFOSFAMIDE E CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide e l'ifosfamide sono agenti chemioterapici alchilanti in grado di interferire con il ciclo cellulare di cellule in attiva fase di crescita o a riposo.
La ciclofosfamide è l'agente alchilante più diffusamente utilizzato. Benché possieda attività antineoblastica, trova il suo maggiore impiego nelle malattie autoimmuni come potentissimo farmaco immunosoppressore.
L'acroleina, una sostanza che viene prodotta dalla decomposizione delle ossazafosforine, a cui appartengono sia la ciclofosfamide che l'ifosfamide, può provocare irritazione della vescica o forme di cistite emorragica. Per contrastare questi disturbi è importante che il paziente assuma elevate quantità di liquidi; inoltre, nei pazienti che ricevono le ossazafosforine per via endovenosa è possibile prevenire le forme di cistite emorragica con la somministrazione di un farmaco chiamato MESNA.

MESNA: Uromitexan®



(2-Mercaptoetan sulfonato Na)

ATC: V03AF01
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Agenti detossificanti per il trattamento citostatico
Principio attivo: MESNA

Uromitexan®: *1 fiala da 4 ml contiene Mesna mg 400.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Prevenzione delle lesioni tossiche delle vie urinarie provocate da ossazafosforine (ciclofosfamide, ifosfamide). Nel corso di terapia citostatica con Ifosfamide, dovrebbe essere sempre somministrato il Mesna.
  Quando viene somministrata ciclofosfamide, il farmaco dovrebbe essere impiegato sempre quando il citostatico è somministrato sotto forma di bolo (dosi superiori a 10 mg/kg), ed anche nei pazienti ad alto rischio, tra i quali si annoverano quelli che hanno effettuato una precedente radioterapia della piccola pelvi, che hanno manifestato fenomeni di cistite con precedente terapia con ifosfamide e ciclofosfamide o anamnesi di affezioni delle vie urinarie.

- **Meccanismo d'azione**
  Il Mesna è un composto tiolico che possiede uno spiccato organotropismo nei confronti delle vie urinarie e mediante due tipi di reazioni chimiche inattiva l'acroleina (prodotto di demolizione delle ossazafosforine, altamente urotossico) ed i 4 idrossimetaboliti.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il Mesna è normalmente somministrato per via endovenosa ad una dose pari al 20% di quella delle ossazafosforine, al tempo zero (tempo della somministrazione di ossazafosforine) e successivamente a distanza di 4 e 8 ore.

Libro PHT Farmacisti.indd 36 10/10/13 17.44

Ora	8.00	12.00	16.00
Dose ossazafosforine	40 mg/kg	-	-
Dose Mesna	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg

La vita media plasmatica, dopo somministrazione venosa, è di circa 1,5 ore. L'eliminazione della sostanza e dell'unico metabolita identificato (il 2,2 ditio-bisetansulfonato disodico) avviene rapidamente e completamente per via renale.

- **Effetti collaterali**
  Sono stati riportati alcuni casi di ipersensibilità parzialmente correlata ad organi (reazioni iperergiche) quali diminuzione della conta piastrinica (trombocitopenia), reazioni cutanee e alle mucose, di varia estensione e gravità (prurito, eritema, arrossamento, formazione di bolle, sindrome di Lyell, sindrome di Steven-Johnson), edema locale dei tessuti (edema orticarioide), congiuntivite, rari casi di caduta della pressione associati a disturbi della circolazione, aumento della frequenza cardiaca sopra 100 battiti/minuto (tachicardia) e aumento della frequenza respiratoria (tachipnea) dovuti a gravi reazioni di ipersensibilità (reazioni anafilattoidi).
  Durante il trattamento è difficile differenziare chiaramente questi effetti collaterali da quelli imputabili alle ossazafosforine come tali

- **Controindicazioni**
  Il Mesna non deve essere somministrato a pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo, ad altri composti tiolici o ad uno qualsiasi egli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Poichè il Mesna è impiegato come uroprotettore nel corso di trattamento citostatico con ossazafosforine, il suo impiego durante la gravidanza e l'allattamento segue gli stessi criteri che si impiegano durante una terapia con citostatici ed è chiaramente somministrabile solo se strettamente necessario.

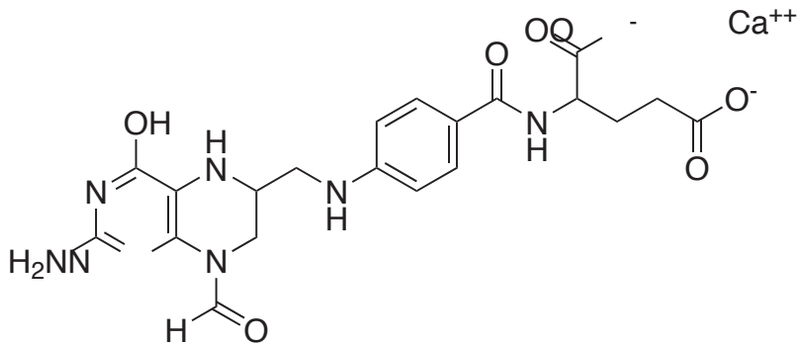
Libro PHT Farmacisti.indd 37 10/10/13 17.44

RIDUZIONE DEGLI EFFETTI TOSSICI NEI PAZIENTI TRATTATI CON ANTIFOLICI

Gli antifolici sono farmaci atineoplastici che inibiscono l'azione dell'acido folico per competizione nei confronti della diidrofolato reduttasi. L'acido folico, unica forma attiva dei folati alimentari assorbita dall'organismo, è una vitamina idrosolubile del gruppo B necessaria per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA e di altre importanti reazioni biochimiche, specialmente quando sono implicati intensi periodi di divisione cellulare in caso di crescita rapida. Tra gli antifolici ad esempio largo impiego trovano oggi in terapia il metotressato e l'aminopteroina. Il Metotressato inibisce in modo competitivo e reversibile la diidrofolato reduttasi (DHFR), un enzima che partecipa alla sintesi del tetraidrofolato. L'affinità di metotressato per DHFR è circa mille volte quella di folato per DHFR. La diidrofolato reduttasi catalizza la conversione di diidrofolato al tetraidrofolato attivo. L'acido folico è necessario per la sintesi del nucleoside timidina, richiesto per la sintesi del DNA. Inoltre, il folato è necessario per la sintesi delle basi puriniche, in modo che tutta la sintesi di basi puriniche sarà inibita. Il Metotressato, quindi, inibisce la sintesi di DNA, di RNA, di timidilati e di proteine. Fra gli effetti indesiderati del farmaco si riscontrano: anoressia, diarrea, megacolon tossico, orticaria, sonnolenza, rash cutaneo, sindrome di Stevens-Johnson, ecchimosi, fibrosi polmonare e cefalea. Alcuni di questi sono molti spinti, tanto da indurre generalmente la somministrazione del farmaco una sola volta alla settimana.

Calcio Folinato: Sanifolin®

ATC: V03AF03
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici
Sottogruppo chimico: Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici
Principio attivo: Calcio folinato



Sanifolin®: *compresse o polvere per soluzione iniettabile. Ogni compressa contiene calcio folinato pentaidrato 19,06 mg, equivalente ad acido folinico 15 mg pari ad acido levo-folinico 7,5 mg. Ogni flacone di polvere liofilizzata per soluzione iniettabile contiene calcio folinato 63,51 mg, equivalente ad acido folinico 50 mg, pari ad acido levo-folinico 25 mg.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato come antidoto a dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e nella riduzione degli effetti tossici indotti da Aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da Metotressato (acido 4-amino N 10-metil-pteroil-glutammico). Trova inoltre indicazione in tutte le forme anemiche

Libro PHT Farmacisti.indd 38 10/10/13 17.44

da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

- **Meccanismo d'azione**
  Il calcio folinato nell'organismo viene rapidamente convertito in acido folinico, forma attiva dell'acido folico, pronto quindi ad agire biochimicamente nella sintesi e nel metabolismo degli acidi nucleici e delle proteine. L'acido folinico, infatti, risulta efficace in tutte le anemie dovute a carenza di folati. Come tale, inoltre, risulta attivo anche in presenza di blocco dall'attivazione enzimatica conseguente all'uso di composti antifolici, quali il Metotressato.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Nel trattamento del carcinoma del colon-retto, in associazione con le fluoropirimidine, il dosaggio del calcio folinato viene determinato in funzione dei protocolli chemioterapici adottati. Le posologie più frequentemente utilizzate in associazione al 5-fluorouracile sono 200 mg/m^2/die (pari ad acido levo-folinico 100 mg/m^2/die) per 5 giorni consecutivi in infusione lenta (10 min.) ogni 4 settimane o 500 mg/m^2/settimana (pari ad acido levo-folinico 250 mg/m^2/settimana) per 6 settimane seguite da 2 di intervallo. Il calcio folinato si è dimostrato efficace nel migliorare l`indice terapeutico del Metotressato, contrastandone allo stesso tempo l`aumento degli effetti tossici dovuti alla somministrazione ad alte dosi. Nel *rescue* da alte dosi di Metotressato il calcio folinato è efficace nella prevenzione della mielosoppressione alle dosi di 200 mg/m^2 (pari ad acido levo-folinico 100 mg/m^2) per livelli sierici di Metotressato di 10^{-6} M. Le dosi possono essere proporzionalmente aumentate per livelli ematici di antiblastico più elevati. Nei casi di sovradosaggio di Metotressato, il farmaco agisce da antidoto specifico, neutralizzando gli effetti tossici dell'antimentabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. In funzione dell'effetto da ottenere il calcio folinato viene utilizzato a diverse posologie. Nel caso di sovradosaggio accidentale di Metotressato, deve essere somministrato possibilmente entro la prima ora in dosi uguali o superiori a quelle del Metotressato, in quanto la sua somministrazione risulta inefficace dopo 4 ore. In questi casi, per ottenere un effetto di competizione, si consigliano fino a 100 mg di calcio folinato (pari ad acido levo-folinico 50 mg) per endovena entro 12 ore e, per ottenere un effetto biochimico-metabolico, si consigliano dosi di calcio folinato pari a 15 mg (pari ad acido levo-folinico 7,5 mg) ogni 6 ore per 4 dosi per via intramuscolare, endovenosa o per via orale. Nella terapia delle anemie megaloblastiche da carenza di folati il trattamento con calcio folinato, per *os*, prevede l`assunzione di una compressa al giorno per 10/15 giorni, mentre, per via parenterale, la dose è di 10 mg (pari ad acido levofolinico 5 mg) al giorno per 10/15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà essere dimezzata continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

- **Effetti Collaterali**
  La somministrazione del prodotto può causare fenomeni di sensibilizzazione allergica quali febbre, orticaria, ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo, shock anafilattico.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con Ipersensibilità individuale (allergia) accertata al calcio folinato. Anemia perniciosa o da altre anemie megaloblastiche, quando la vitamina B12 è carente, se non in associazione alla medesima.

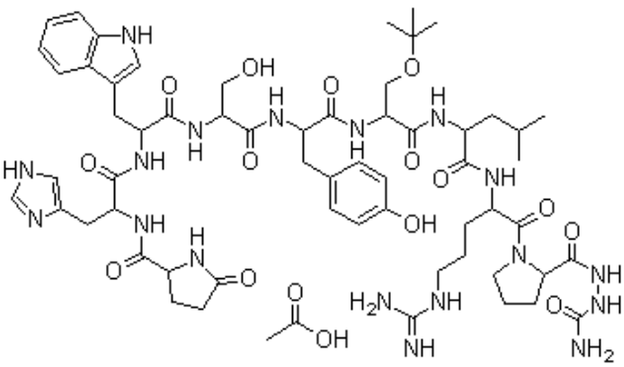
- **Gravidanza ed allattamento**
  La somministrazione di calcio folinato può migliorare o normalizzare le forme di anemia megaloblastica in gravidanza dovute all'aumentato fabbisogno di folati. Dal momento che non si hanno evidenze del passaggio del calcio folinato nel latte, il farmaco deve essere usato con precauzione durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 39 10/10/13 17.44

TERAPIA ANTINEOPLASTICA ORMONALE

Gli ormoni sono molecole prodotte nell'organismo da ghiandole appartenenti al sistema endocrino. Sono prodotti in risposta a un meccanismo di controllo, e regolano l'attività di organi specifici, anche distanti da quello in cui l'ormone è stato prodotto perché si diffondono attraverso il circolo sanguigno.
La crescita di alcuni tumori al seno o alla prostata è stimolata da ormoni come gli estrogeni o gli androgeni. Tra le cure anti-cancro, la terapia ormonale è volta a contrastare l'azione degli ormoni, impedendone la produzione o l' azione proliferativa che avrebbe sul tumore. La terapia ormonale può ridurre il rischio che il tumore si ripresenti dopo la fine delle altre cure (intervento chirurgico, radioterapia e/o chemioterapia) oppure può servire a ridurre per un certo periodo i sintomi di una malattia in fase più avanzata. Dopo un tempo variabile da caso a caso, però, le cellule tumorali possono cominciare a riprodursi anche in assenza dello stimolo ormonale. Si dice cioè che sviluppano una resistenza al trattamento.

Goserelin acetato: Zoladex®



ATC: L02AE03
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine
Principio attivo: Goserelin acetato

Zoladex®: *impianto a rilascio controllato per uso sottocutaneo*

- **Impiego terapeutico**
  Goserelin acetato viene utilizzato in caso di:
  - **Carcinoma della mammella**. La maggior parte dei tumori della mammella ha bisogno, per crescere, dell'estrogeno, l'ormone sessuale femminile. La produzione dell'estrogeno da parte delle ovaie è stimolata dall'ormone luteinizzante (LH) prodotto dall'ipofisi. Il goserelin blocca la produzione di LH, determinando una diminuzione degli estrogeni in circolo. La crescita delle cellule tumorali rallenta o si blocca del tutto e il volume della massa tumorale si riduce.
    Il goserelin può essere usato per rallentare e controllare la crescita delle cellule tumorali nei casi di malattia avanzata oppure per cercare di ridurre le possibilità che un tumore in stadio iniziale si ripresenti nelle pazienti che non hanno ancora raggiunto l'età menopausale.
  - **Carcinoma della prostata.** La maggior parte dei tumori della prostata ha bisogno, per crescere, del testosterone, l'ormone sessuale maschile. La produzione del testosterone da parte dei testicoli è stimolata dall'ormone luteinizzante (LH) prodotto dall'ipofisi. Il goserelin blocca la produzione di LH, determinando una diminuzione del testosterone in circolo. La crescita delle cellule tumorali rallenta o si blocca del tutto e il volume della massa tumorale si riduce.

- **Meccanismo d'azione**
  Il goserelin acetato è utilizzato nella terapia ormonale. Le terapie ormonali agiscono interferendo con

Libro PHT Farmacisti.indd 40 10/10/13 17.44

la produzione o con l'azione di particolari ormoni. Il goserelin è un farmaco di sintesi che appartiene alla classe degli analoghi dell'ormone luteinizzante (LH-RH). Queste sostanze inibiscono la secrezione degli ormoni LH e FSH dall'ipofisi (ghiandola localizzata al centro della base cranica), con conseguente riduzione della concentrazione sierica di testosterone negli uomini e di estradiolo nelle donne, con conseguente castrazione chimica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Il goserelin si presenta sotto forma d'impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo (impianto solido a forma cilindrica).
Il goserelin si somministra sotto forma d'iniezione sotto cute nella regione addominale. Di solito la somministrazione è mensile (ogni 4 settimane), ma per il carcinoma della prostata è possibile considerare anche il preparato a lento rilascio da somministrare ogni 12 settimane. L'iniezione deve essere eseguita da un medico o un infermiere, ma talvolta, se lo si ritiene opportuno, è possibile insegnare al paziente l'autosomministrazione. L'ago è molto sottile e di solito l'iniezione non dà fastidio; tuttavia, in taluni casi si manifesta un lieve rossore intorno al sito di puntura. Il goserelin può essere somministrato da solo o in combinazione con altri trattamenti. Sta all'oncologo prendere in considerazione diversi fattori prima di decidere se il goserelin rappresenti il trattamento più adeguato per il caso.
La biodisponibilità di goserelin acetato è quasi completa. La somministrazione di un impianto ogni 4 settimane assicura che le concentrazioni efficaci siano mantenute senza nessun accumulo. Il farmaco è scarsamente legato alle proteine plasmatiche ed ha una emivita di eliminazione sierica che va da due a quattro ore in soggetti con una normale funzionalità renale. L'emivita aumenta in pazienti con alterata funzionalità renale. Tuttavia, poichè il preparato è somministrato mensilmente in formulazione a cessione protratta (impianto), tale cambiamento ha effetti minimi. Non è quindi necessario alcun adeguamento della posologia in pazienti con alterata funzionalità renale.

- **Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali comprendono:
- Interruzione del ciclo mestruale. Si tratta di un effetto comune dovuto all'abbassamento dei livelli di estrogeno nell'organismo. Al termine del trattamento, solitamente il ciclo si ripristina. Tuttavia, nelle donne prossime all'età menopausale, il ciclo potrebbe non ripristinarsi. Anche se il ciclo mestruale s'interrompe, è bene fare uso di un metodo contraccettivo affidabile, perché il goserelin non agisce da anticoncenzionale.
- 'Tumor flare'. È tipico del carcinoma della prostata. Questo nome indica la fase di esacerbazione della sintomatologia che alcuni pazienti riferiscono nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento con il goserelin, e che si caratterizza per alcuni con intensificazione del dolore osseo, per altri con difficoltà a urinare. Ciò è dovuto al temporaneo innalzamento della concentrazione di testosterone. In casi rari possono comparire altri problemi connessi con il temporaneo aumento della massa tumorale. Informate immediatamente l'oncologo se accusate qualche disturbo.
- Vampate di calore. Sono di solito lievi e tendono a scomparire col tempo. Può giovare ridurre il consumo di tè, caffè, tabacco e alcool. Anche la somministrazione di progesterone e alcuni farmaci antidepressivi può essere efficace, e anche le terapie complementari possono dare risultati positivi, ma è bene consultare sempre prima il medico curante. Se le vampate sono molto fastidiose, non esitate a informare l'oncologo che vi segue.
- Diminuzione del desiderio sessuale. Il goserelin può causare un calo del desiderio sessuale, che si protrae solitamente per tutto il periodo della terapia. In alcune pazienti può manifestarsi anche una certa secchezza vaginale, alla quale si può ovviare con dei preparati sotto forma di gel, disponibili anche come specialità da banco.
- Impotenza. Gli uomini notano di solito una certa riduzione della capacità di avere l'erezione, ma la situazione si normalizzerà alla conclusione del trattamento.
- Dolore o gonfiore delle mammelle. Alcuni pazienti notano un leggero gonfiore delle mammelle, che

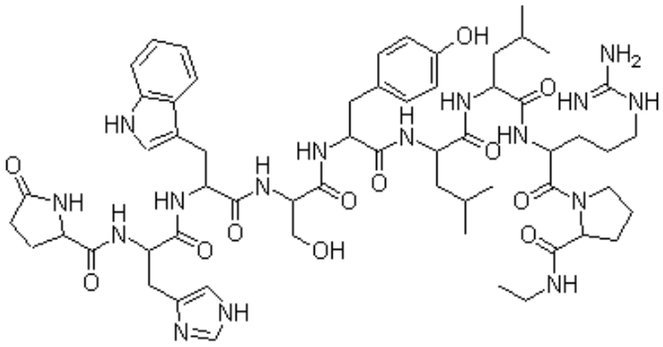
Libro PHT Farmacisti.indd 41 10/10/13 17.44

sono anche dolenti alla palpazione (ginecomastia). L'oncologo potrà prescrivervi dei farmaci per ridurre questo fastidio.
- Modificazioni della cute. La terapia può causare un'eruzione cutanea, simile all'acne, che può dare prurito. Sono consigliati saponi neutri, ed eventualmente creme antistaminiche.
- Dolori articolari. Sono solitamente di lieve entità e tendono a scomparire alla conclusione del trattamento; è sufficiente assumere analgesici.
- Aumento di peso e stanchezza. Questi effetti sono destinati a scomparire alla conclusione del trattamento.
- Senso di nausea. Se compare, informate l'oncologo, che vi prescriverà i farmaci più indicati per ridurre il fastidio.
- Cefalea e sbalzi d'umore. Talvolta i pazienti si sentono di cattivo umore o accusano cefalea durante il trattamento con goserelin. Per alleviare la cefalea può giovare bene molto, e in ogni caso è bene informare l'oncologo, il quale potrà prescrivere dei farmaci per lenire il dolore.
- Alterazione della pressione arteriosa. In corso di terapia potrebbero comparire variazioni della pressione arteriosa sotto forma di abbassamento o innalzamento al di là dei valori normali. Si tratta di un effetto generalmente transitorio, che si risolve nel corso della terapia o dopo la sua conclusione. Sono rari i casi in cui il fenomeno ha proporzioni tali da richiedere l'intervento medico, compreso la sospensione del trattamento.

▪ **Controindicazioni**
Il farmaco è controindicato in caso di conosciuta ipersensibilità al principio attivo.

▪ **Gravidanza e allattamento**
Goserelin acetato non deve essere usato in gravidanza in quanto vi è il rischio teorico di aborto o di anomalie fetali a seguito della somministrazione di agonisti dell'LHRH durante la gravidanza.Prima del trattamento, le donne potenzialmente fertili devono essere sottoposte ad attenti controlli per escludere una gravidanza in atto. Durante il trattamento devono essere adottati metodi contraccettivi non ormonali. Tali metodi devono essere mantenuti fino alla ripresa del ciclo mestruale. La gravidanza deve essere esclusa prima che il farmaco venga somministrato per il trattamento dell'infertilità della donna. Quando goserelin acetato viene utilizzato in questa indicazione non c'è evidenza clinica che suggerisca una associazione causale tra il farmaco e qualsiasi successiva anormalità dello sviluppo dell'oocito o della gravidanza o degli esiti di quest'ultima. L'impiego di del farmaco non è raccomandato durante l'allattamento.

Leuprorelina: Enantone®



pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt

ATC: L02AE02
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine
Principio attivo: Leuprorelina

Libro PHT Farmacisti.indd 42 10/10/13 17.44

Enantone®: *Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare o sottocutaneo*.

- **Impiego terapeutico**

  Leuprorelina viene utilizzata per il trattamento:
  Nell'uomo: Carcinoma della prostata e suoi secondarismi.
  Nella donna: Endometriosi a localizzazione genitale ed extragenitale (stadi I-IV); carcinoma della mammella in donne in pre e perimenopausa ove sia indicato il trattamento ormonale; fibromi uterini
  Nell'infanzia: Pubertà precoce (prima degli 8 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino).

- **Meccanismo d'azione**

  La leuprorelina acetato è un analogo dell'ormone naturale LH-RH. La leuprorelina è molto più attiva dell'LH-RH naturale e può essere definita come superagonista del decapeptide fisiologico ipotalamico. La leuprorelina non è chimicamente correlata agli steroidi.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  La somministrazione s.c. o i.m. del farmaco ai ratti (100 mg(kg) e ai cani (20 mg/kg) causano tipiche modificazioni nelle concentrazioni plasmatiche della leuprorelina acetato. In entrambe le specie si verifica un aumento iniziale con picchi dopo 3 ore. Un plateu è raggiunto dopo 2 giorni e si mantiene per circa 14 settimane. In seguito i livelli di leuprorelina gradualmente diminuiscono per un periodo che varia da 2 a 3 settimane finchè il limite di dosabilità è raggiunto. Queste modificazioni nei livelli di leuprorelina acetato sono identiche nelle due specie (cane e ratto). Un confronto dei livelli di leuprorelina acetato dopo iniezione s.c. o i.m. mostra che non ci sono significative differenze nelle due specie; quindi la biodisponibilità è identica per entrambe le vie di somministrazione.In prove di somministrazioni ripetute non sono stati osservati fenomeni di accumulo.Nell'uomo, dopo iniezione di farmaco si riscontra una fase iniziale di rilascio rapido di leuprorelina acetato. Entro 2-3 ore si raggiungono le massime concentrazioni.I livelli aumentano ulteriormente per poi declinare e raggiungere uno steady-state fra 3-7 giorni che durano per almeno 117 ± 9 giorni. Nell'uomo il rapido aumento dei livelli di leuprorelina acetato subito dopo la prima iniezione ha portato ad aumenti delle concentrazioni plasmatiche di testosterone che nelle settimane successive sono scese al di sotto del livello di castrazione di 50 ng/dl. Questo effetto è stato osservato entro 3 settimane (12-13 giorni) dopo la prima somministrazione di Leuprorelina .I livelli di castrazione si sono mantenuti nella media per 15 settimane. Nella donna, la somministrazione trimestrale di farmaco ha comportato una soppressione della funzione gonadica che induce un'amenorrea ipogonadotropa.

- **Effetti collaterali**

  L'effetto più comune durante la terapia con leuprorelina acetato (o leuprolide acetato) è rappresentato dalla vampate di calore secondarie alle modificazioni endocrine causate dal prodotto (soppressione della secrezione testosteronica nell'uomo e all'ipoestrogenismo similmenopausale nella donna). Altri effetti endocrini nell'uomo sono diminuzione della libido, perdita della massa ossea, impotenza, ginecomastia e diminuzione del volume testicolare, atrofia testicolare e nella donna diminuzione della libido, turbe mestruali, vaginiti con perdite ematiche, secchezza vaginale, diminuzione del volume mammario, artralgia, mialgia.
  Altri effetti del farmaco nell'uomo sono rappresentati dall'iniziale peggioramento della sintomatologia ostruttiva urinaria (disuria, ematuria, dolore lombare), della sintomatologia muscoloscheletrica (dolori ossei) o dei segni neurologici da compressione (senso di debolezza o parestesie agli arti inferiori). Queste manifestazioni sono abitualmente transitorie e scompaiono in genere entro una o due settimane dall'inizio della terapia.
  Durante il trattamento con il farmaco sono stati inoltre segnalati i seguenti effetti collaterali: cefalea, nausea, vomito, turbe dell'alvo (stipsi o diarrea), anoressia, febbre, aumento della sudorazione, rash

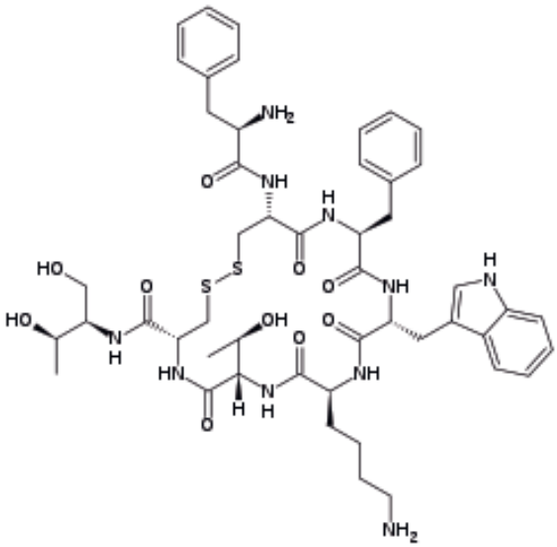
Libro PHT Farmacisti.indd 43 10/10/13 17.44

cutaneo, prurito, reazioni anafilattiche, reazioni al sito di iniezione, caduta dei capelli, vertigini, turbe del sonno (sonnolenza o insonnia), dolori generalizzati, parestesie, disturbi della vista, irritabilità, labilità emotiva, depressione, palpitazioni, edema, dispnea, alterazioni ponderali, alterazioni, generalmente transitorie, dei parametri di funzionalità epatica.
Nelle bambine affette da pubertà precoce è possibile la comparsa di piccole emorragie genitali dopo la prima iniezione.
È possibile l'irritazione nel punto di iniezione.
Come con altri farmaci di questa classe, sono stati riportati casi molto rari di apoplessia ipofisaria a seguito di iniziale somministrazione in pazienti con adenoma ipofisario.

- **Controindicazioni**
  Il trattamento con Leuprorelina è controindicato in caso di ipersensibilità al farmaco.

- **Gravidanza e allattamento**
  Il medicinale non va impiegato durante la gravidanza e l'allattamento.

Octreotide: Hospira®



ATC: H01CB02
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni ipofisari, ipotalamici ed analoghi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni ipotalamici
Sottogruppo chimico: Ormone anticrescita
Principio attivo: Octreotide

Hospira®: *soluzione iniettabile*

- **Impiego terapeutico**
  L'octreotide è utilizzata in caso di:
  - Tumori gastroenteropancreatici (GEPomi)
  - Acrornegalia: Nel controllo sintomatico e per ridurre i livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e del fattore 1 di crescita tipo insulina (IGF-1/Somatomedina-C) in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllati hirurgicamente o con radioterapia. Nei pazienti acromegalici che non sono adeguatamente controllati con il trattamento convenzionale (con chirurgia pituitaria, radioterapia, trattamento con agonisti della dopamina), oppure nel periodo intermedio fino a quando la radioterapia diventi efficace. Octreotide è indicato nei pazienti acromegalici che non sono candidati all'intervento chirurgico (ad es. per le debilitate condizioni fisiche).
  - Prevenzione delle complicanze dopo chirurgia sul pancreas: nella prevenzione delle complicanze secondarie all'intervento chirurgico sul pancreas.

Libro PHT Farmacisti.indd 44 10/10/13 17.44

- Sanguinamento da varici gastro-esofagee: Trattamento di pronto soccorso per fermare l'emorragia e per offrire una protezione dal sanguinamento ricorrente da varici gastro-esofagee e come protezione da emorragie ricorrenti in pazienti con cirrosi epatica. Octreotide Hospira deve essere impiegata in combinazione con un trattamento specifico come la scleroterapia endoscopica.

▪ **Meccanismo d'azione**

Octreotide è un'analogo octapeptidico sintetico della somatostatina naturale con effetti farmacologici similari, ma con una durata d'azione più lunga. Inibisce le secrezioni patologicamente aumentate dell'ormone della crescita (GH) e dei peptidi e serotonina prodotti dal sistema endocrino gastroentero-pancreatico (GEP), dallo stomaco, dall'intestino e dal pancreas (ad es. gastrina, insulina e glucagone). Octreotide offre un sollievo sintomatico dei sintomi secondari ai tumori funzionali del sistema endocrine gastroenteropancreatico (GEP) (stomaco, intestino e pancreas) nei pazienti i cui sintomi non sono controllati con le altre forme di trattamento come la chirurgia, l'embolizzazione dell'arteria epatica oppure la chemioterapia.

Non è stato ancora chiaramente documentato l'effetto dell'octreotide sulla dimensione del tumore, sulla velocità di crescita né sulla formazione delle metastasi.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

I flaconcini devono essere aperti solo immediatamente prima dell'impiego e ogni eventuale residuo di soluzione deve essere scartato. Per evitare fastidi al paziente, prima dell'iniezione lasciare che la soluzione iniettabile di Octreotide raggiunga la temperatura ambiente. Evitare iniezioni multiple con intervalli brevi di tempo nello stesso sito di somministrazione. La soluzione di Octreotide deve essere controllata visivamente prima della somministrazione e deve essere impiegata solo se trasparente e senza particelle visibili. A seguito del trattamento sottocutaneo, octreotide viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco della concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 30 minuti. Il volume di distribuzione è all'incirca 0,27 l/kg e la clearance totale corporea è di 160 ml/min. Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 65%. La quantità di octreotide legata alle cellule ematiche è insignificante. L'emivita di eliminazione dopo trattamento sottocutaneo è di 100 minuti. Dopo trattamento endovenoso l'eliminazione è bifasica con un'emivita di 10 e 90 minuti. La maggior parte della dose è eliminata nelle feci e il 32% circa è escreta immodificata nelle urine. La capacità di eliminazione potrebbe essere ridotta nei pazienti con cirrosi epatica.

▪ **Effetti collaterali**

Gli effetti indesiderati maggiori, riportati nel corso del trattamento con Octreotide, sono effetti locali nel sito di somministrazione e reazioni gastro-intestinali.

▪ **Controindicazioni**

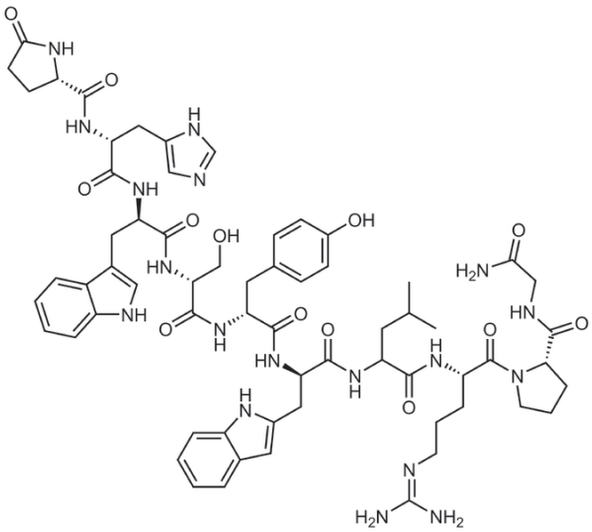
L'octreotide è controindicato in caso di ipersensibilità al farmaco.

▪ **Gravidanza e allattamento**

Non disponendo di esperienza sull'uso di octreotide durante la gravidanza o l'allattamento al seno, octreotide non deve essere impiegato durante la gravidanza e/o l'allattamento al seno. Il prodotto medicinale deve essere somministrato a queste pazienti solo se le circostanze lo rendono chiaramente necessario. I dati disponibili sull'utilizzo di octreotide durante la gravidanza non sono sufficienti. A causa del suo effetto inibente sull'ormone della crescita, è lecito assumere che l'octreotide possa comportare un rischio per il feto. Gli studi negli animali hanno dimostrato un ritardo transitorio della crescita nella prole prima dello svezzamento, probabilmente conseguente ai profili endocrino specifici della specie studiata, ma non vi è evidenza di effetti fetotossici, teratogeni o altri effetti sulla riproduzione. Non è noto se l'octreotide passi nel latte materno. Le donne in trattamento con octreotide dovrebbero allattare al seno i loro figli solo se chiaramente necessario.

Libro PHT Farmacisti.indd 45 10/10/13 17.44

Triptorelina: Decapeptyl®



ATC: L02AE04
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine
Principio attivo: Triptorelina

Decapeptyl®: *Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato*.

- **Impiego terapeutico**
  Triptorelina viene utilizzato nel:
  - Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone;
  - Carcinoma della mammella in donne in pre- e perimenopausa in cui risulta indicato il trattamento ormonale;
  - Endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV);
  - Fibromi uterini.

- **Meccanismo d'azione**
  La Triptorelina è un decapeptide sintetico (D-Trp-6-LHRH), analogo del GnRH naturale. La sostituzione della glicina in posizione 6 con D-Triptofano assicura un significativo potere agonista e una resistenza più marcata al degrado enzimatico (numerosi studi in-vivo e in-vitro hanno evidenziato una potenza fino a 100 volte superiore a quella dell'ormone naturale). Il trattamento continuato con triptorelina causa la soppressione della funzione gonadotropa pituitaria mediante un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori pituitari del GnRH.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La triptorelina viene somministrata per via intramuscolare.
  - Nel carcinoma della prostata e nel carcinoma della mammella effettuare un'iniezione tassativamente ogni 3 mesi.
  - Nell'endometriosi e nel fibroma uterino il trattamento deve iniziare nei primi 5 giorni del ciclo. La frequenza delle iniezioni è di una ogni 3 mesi. Dopo iniezione intramuscolare di triptorelina si osserva nei pazienti un picco iniziale di triptorelina entro le prime 3 ore; dopo una fase di decremento dei livelli plasmatici che perdura per il primo mese, il tasso di triptorelina si mantiene per almeno 3 mesi al livello di castrazione.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali della Triptorilina comprendono:
  ➢ Disordini endocrini: ginecomastia

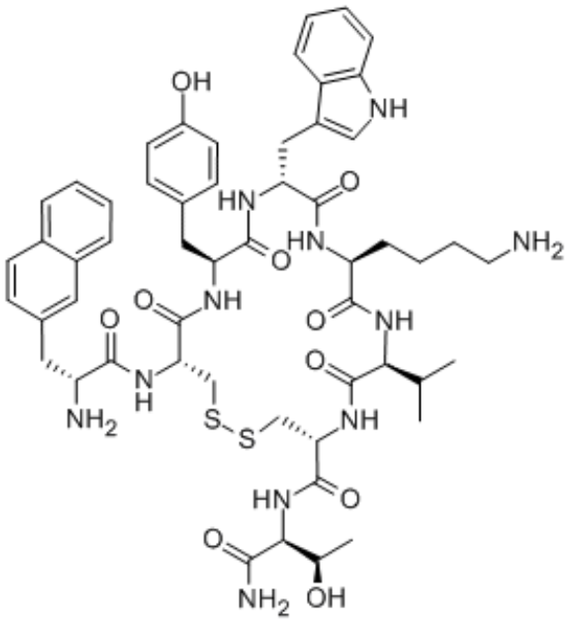
Libro PHT Farmacisti.indd 46 10/10/13 17.44

- Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: anoressia
- Disturbi psichiatrici: depressione, disturbi della personalità.
- Disturbi del sistema nervoso: vertigini, parestesia negli uomini.
- Disturbi della vista: visione sfocata o disturbi visivi.
- Disturbi di orecchio e labirinto: vertigini sporadicamente associate a sintomatologia gastrointestinale.
- Disturbi cardiaci: palpitazioni
- Disturbi di tipo respiratorio, toracico e mediastinico: dispnea.
- Disturbi gastrointestinali: diarrea, vomito, costipazione.
- Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni da ipersensibilità, inclusi prurito, orticaria, rash, edema angioneurotico, perdita di capelli.
- Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa: artralgia, mialgia e astenia muscolare in uomini e donne, episodi di dolore osseo negli uomini durante la terapia.
- Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella: nelle donne, disturbi mestruali prolungati quali amenorrea, menorragia e metrorragia post-trattamento.
- Disordini generali e condizioni del sito di somministrazione: febbre, malessere, edema periferico.
- Indagini: aumentata pressione arteriosa.

▪ **Controindicazioni**
La triptorilina è controindicata in caso di ipersensibilità al farmaco.

▪ **Gravidanza e allattamento**
Gli studi su animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Durante la sorveglianza post-immissione in commercio e in un numero limitato di donne incinte esposte a triptorelina, non sono stati segnalati casi di malformazione o fetotossicità attribuibili al prodotto. Tuttavia, poiché il numero di pazienti è troppo limitato per consentire una valutazione concludente del rischio di malformazione fetale o fetotossicità, in caso di insorgenza di gravidanza durante la somministrazione di triptorelina, la terapia deve essere interrotta. La Triptorelina è controindicata durante l'allattamento.

Lanreotide: Ipstyl®



ATC: H01CB03
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici, escl. Ormoni sessuali e insuline
Gruppo terapeutico principale: Ormoni pituitari e ipotalamici ed analoghi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni ipotalamici
Sottogruppo chimico: Somatostatina ed analoghi
Principio attivo: Lanreotide

Ipstyl®: *Polvere e solvente per sospensione iniettabile a cessione protratta da 60mg*

Libro PHT Farmacisti.indd 47 10/10/13 17.44

- **Impiego terapeutico**
  Lanreotide è indicato per:
  - Trattamento dell'acromegalia: qualora la secrezione dell'ormone della crescita non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o radioterapia.
  - Trattamento dei sintomi clinici dei tumori carcinoidi.

- **Meccanismo d'azione**
  Come la somatostatina naturale, lanreotide è un peptide inibitore di numerosi meccanismi endocrini, neuroendocrini, esocrini e paracrini; presenta una buona affinità per i recettori periferici della somatostatina - ipofisari e pancreatici - mentre la sua affinità per i recettori centrali è molto più debole. Questo profilo conferisce una buona specificità d'azione sia a livello della secrezione dell'ormone della crescita sia a livello della secrezione degli ormoni digestivi. Lanreotide è più attivo della somatostatina naturale e presenta una durata d'azione notevolmente più protratta.Inoltre la sua selettività più marcata nei confronti della secrezione dell'ormone della crescita, rispetto a quella dell'insulina, lo rende un prodotto adatto al trattamento dell'acromegalia.
  D'altra parte l'azione inibitrice di lanreotide sulla secrezione esocrina intestinale, sugli ormoni digestivi e sui meccanismi di proliferazione cellulare lo rende particolarmente interessante nel trattamento sintomatico dei tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenterico in particolare i carcinoidi.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Lanreotide viene somministrato con iniezione intramuscolare nel quadrante superiore esterno del gluteo. È necessario alternare il sito per l'iniezione intramuscolare tra la parte sinistra e la parte destra.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali di lanreotide comprendono:
  - A livello locale: dolore moderato e transitorio nel punto d'iniezione, talvolta associato ad un arrossamento locale.
  - Effetti gastrointestinali: diarrea o feci molli, dolori addominali, flatulenza, anoressia, nausea e vomito.
  - A livello biologico: sono stati segnalati alcuni rari casi di alterazione della glicoregolazione.
  - Litiasi colecistica: in pazienti sottoposti a trattamenti prolungati, sono stati riportati alcuni casi di litiasi colecistica asintomatica.

- **Controindicazioni**
  In seguito al trattamento con lanreotide, le più comuni reazioni avverse attese correlate al farmaco, sono: disordini gastrointestinali (quelli più comunemente riportati sono diarrea e dolore addominale, di solito di grado lieve o moderato e transitorio), colelitiasi (spesso asintomatica) e reazioni al sito di iniezione (dolore, noduli ed indurimento).

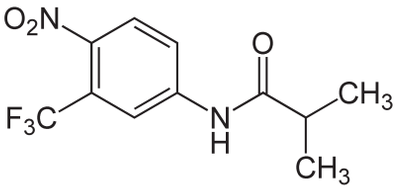
- **Gravidanza e allattamento**
  Il farmaco è controindicato in gravidanza e allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 48 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

La prostata è una ghiandola presente solo negli uomini, posizionata di fronte al retto e che produce una parte del liquido seminale rilasciato durante l'eiaculazione. In condizioni normali, ha le dimensioni di una noce, ma con il passare degli anni o a causa di alcune patologie può ingrossarsi fino a dare disturbi soprattutto di tipo urinario.
Questa ghiandola è molto sensibile all'azione degli ormoni, in particolare di quelli maschili, come il testosterone, che ne influenzano la crescita.
Il tumore della prostata ha origine proprio dalle cellule presenti all'interno della ghiandola che cominciano a crescere in maniera incontrollata.
Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e rappresenta circa il 15 per cento di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo, ma il rischio che la malattia abbia un esito nefasto non è particolarmente elevato, soprattutto se si interviene in tempo.
Nella prostata sono presenti diversi tipi di cellule, ciascuna delle quali può trasformarsi e diventare cancerosa, ma quasi tutti i tumori prostatici diagnosticati originano dalle cellule della ghiandola e sono di conseguenza chiamati adenocarcinomi (come tutti i tumori che hanno origine dalle cellule di una ghiandola).
Oltre all'adenocarcinoma, nella prostata si possono trovare in rari casi anche sarcomi, carcinomi a piccole cellule e carcinomi a cellule di transizione.
Il tumore della prostata viene classificato in base al grado, che indica l'aggressività della malattia, e allo stadio, che indica invece lo stato della malattia.

Flutamide: Fluprost®; Eulexin®, Drogenil®, Flutamide generico



ATC: L02BB01
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia Endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antagonisti ormonali e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Antiandrogeni
Principio attivo: Flutamide

Fluprost®; Eulexin®, Drogenil®: *Compresse rivestite. Ogni compressa contiene 250 mg di flutamide.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento in monoterapia (con o senza orchiectomia) o in associazione con un agonista LHRH, del carcinoma prostatico in stadio avanzato sia di pazienti non precedentemente sottoposti ad alcuna terapia specifica sia di quelli che non hanno risposto o che sono divenuti refrattari al trattamento ormonale.

- **Meccanismo d'azione**
  Flutamide, un acetanilide, è un antiandrogeno non steroideo, attivo per via orale, caratterizzato da potenti effetti antiandrogeni, grazie alla sua capacità di inibire la captazione e/o il legame nucleare degli androgeni a livello delle cellule dei tessuti bersaglio. Flutamide possiede effetti antiandrogeni altamente specifici, principalmente diretti verso la prostata, che rappresenta l'organo bersaglio. Flutamide è priva di attività estrogenica, antiestrogenica, progestativa ed antiprogestativa.

Libro PHT Farmacisti.indd 49 10/10/13 17.44

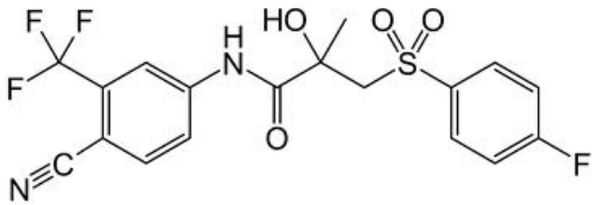
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata, salvo diversa prescrizione medica, in monoterapia o in associazione, è di 1 compressa da 250 mg tre volte al giorno. In combinazione con un LHRH-agonista, la somministrazione dei due farmaci può essere iniziata contemporaneamente oppure la somministrazione di flutamide può essere iniziata 24 ore prima dell'inizio della somministrazione di LHRH-agonista.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni secondarie da flutamide più spesso segnalate sono ginecomastia e/o dolorabilità mammaria, talora accompagnate da galattorrea. Tali reazioni scompaiono in seguito all'interruzione del trattamento o alla riduzione del dosaggio.
  La flutamide presenta scarsa attività sul sistema cardiovascolare e comunque una attività significativamente minore di quella osservata con trattamenti ormonali (DES).
  Reazioni secondarie meno frequentemente osservate sono: diarrea, nausea, vomito, aumento dell'appetito, insonnia, stanchezza, alterazioni transitorie della funzionalità epatica ed epatite.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata o presunta verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

- **Gravidanza ed allattamento**
  L'uso di flutamide è indicato solo nei pazienti di sesso maschile. Nessuno studio è stato condotto in donne nel corso di gravidanza ed allattamento.

Bicalutamide: Casodex®; Bicalutamide generico



ATC: L02BB03
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia Endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antagonisti ormonali e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Antiandrogeni
Principio attivo: Bicalutamide

Casodex®: *Compresse rivestite. Ogni compressa contiene 50 o 150 mg di bicalutamide.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Dosaggio da 50 mg: il farmaco è indicato per il trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con LHRH analoghi o castrazione chirurgica.
  Dosaggio da 150 mg: il farmaco è indicato in monoterapia o come adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti affetti da carcinoma della prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia. Trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, per i quali la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o non è accettabile.

- **Meccanismo d'azione**
  La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori

Libro PHT Farmacisti.indd 50 10/10/13 17.44

per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica, e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente l'interruzione del trattamento con il farmaco può determinare in alcuni pazienti la sindrome da sospensione di antiandrogeno.
La bicalutamide è un racemo, la cui attività antiandrogena è quasi esclusivamente dovuta all'enantiomero-(R).

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Dosaggio da 50 mg: Una compressa da 50 mg una volta al giorno. Il trattamento con il farmaco deve essere iniziato contemporaneamente al trattamento con gli LHRH analoghi o con la castrazione chirurgica.

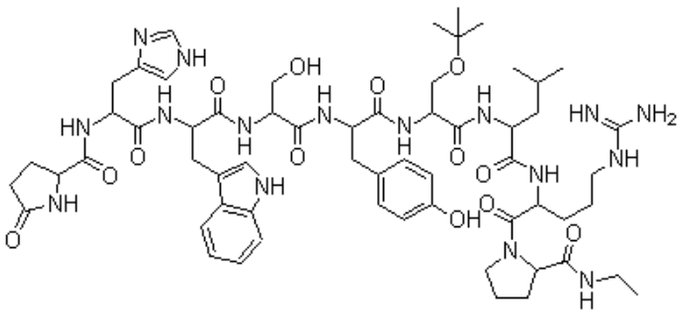
  Dosaggio da 150 mg: Una compressa da 150 mg una volta al giorno.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più frequentemente osservate sono: capogiri, vampate di calore, dolore addominale, costipazione, nausea, ematuria, ginecomastia, tensione mammaria, astenia, dolore toracico, edema.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nelle donne e nei bambini.
  Non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni d'ipersensibilità al suo utilizzo. La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride con bicalutamide è controindicata.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Il farmaco è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

Buserelina: Suprefact®



Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt

ATC: L02AE01
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia Endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni e sostanze correlate
Sottogruppo chimico: Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine
Principio attivo: Buserelina

Suprefact®: *Soluzione iniettabile o Spray nasale. Un ml di soluzione iniettabile contiene buserelin acetato 1,05 mg, corrispondente a buserelin 1 mg. Il flacone dello spray nasale contiene buserelin acetato 10,5 m,g corrispondente a buserelin 10 mg. La singola erogazione è dosata a 0,1 mg di buserelin.*

Libro PHT Farmacisti.indd 51 10/10/13 17.44

- **Indicazioni terapeutiche**
  Carcinoma della prostata in cui risulti indicata la soppressione della produzione di testosterone.

- **Meccanismo d'azione**
  Il buserelin è un analogo dell'ormone naturale gonadorelina (GnRH), dotato di potenza biologica molto aumentata. Dopo somministrazioni ripetute il buserelin inibisce la funzionalità ipofisaria, ossia la secrezione delle gonadotropine (FSH e LH) e quella gonadica.
  Il suo effetto farmacodinamico è attribuibile alla "down regulation" dei recettori LH-RH dell'ipofisi.
  Nell'uomo la soppressione del rilascio delle gonadotropine si traduce in una riduzione duratura della sintesi e della secrezione di testosterone.
  L'effetto soppressivo del buserelin sulla secrezione di testosterone e degli estrogeni dipende dalla dose giornaliera, dalla frequenza di assunzione e dalla durata del trattamento. Anche se le concentrazioni di buserelin risultano inferiori ai limiti analitici, il rilascio delle gonadotropine continua per circa altre 3 ore, tempo durante il quale il buserelin rimane ancora legato ai recettori della ipofisi anteriore. Nel trattamento del carcinoma prostatico il buserelin, relativamente all'inibizione della sintesi di testosterone testicolare, risulta efficace al pari di una orchiectomia. Rispetto a questa il buserelin offre il vantaggio della reversibilità e di minore stress psicologico per il paziente.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il buserelin soluzione iniettabile va somministrato per via sottocutanea alla dose di 0,5 ml (= 0,5 mg di buserelin) 3 volte al giorno, qualunque sia il peso corporeo, per il periodo di 7 giorni; le singole dosi devono essere intervallate di 8 ore; dall'8° giorno in poi si prosegue la terapia con la preparazione di Suprefact spray nasale.
  La terapia soppressiva, avviata nei primi 7 giorni con Suprefact® soluzione iniettabile, prosegue dall'8° giorno in poi con l'impiego dello spray nasale alla dose giornaliera di 1,2 mg di buserelin, qualunque sia il peso corporeo.
  La singola erogazione di 0,1 mg deve essere ripetuta nel corso della giornata 6 volte, in ciascuna narice, secondo il seguente schema:

	Narice sinistra	**Narice destra**
1ª applicazione prima di colazione	1 spruzzata	1 spruzzata
2ª applicazione dopo colazione	1 spruzzata	1 spruzzata
3ª applicazione prima di pranzo	1 spruzzata	1 spruzzata
4ª applicazione dopo pranzo	1 spruzzata	1 spruzzata
5ª applicazione prima di cena	1 spruzzata	1 spruzzata
6ª applicazione dopo cena	1 spruzzata	1 spruzzata

- **Effetti Collaterali**
  All'inizio il trattamento determina un transitorio aumento della testosteronemia e può indurre una temporanea attivazione del tumore con reazioni collaterali come: dolore osseo o sua esacerbazione nei pazienti con metastasi ossee, sintomi di disturbi neurologici da compressione determinata dal tumore (ad esempio debolezza muscolare degli arti inferiori), minzione difficoltosa, ritenzione urinaria o stasi linfatica, trombosi con embolia polmonare.
  Tali reazioni possono essere in gran parte evitate somministrando contemporaneamente un antiandrogeno all'inizio del trattamento con buserelin.
  A seguito della soppressione della sintesi degli ormoni sessuali nella maggior parte dei pazienti si manifestano, in aggiunta, vampate di calore, atrofia dei testicoli e perdita della potenza sessuale o della

Libro PHT Farmacisti.indd 52 10/10/13 17.44

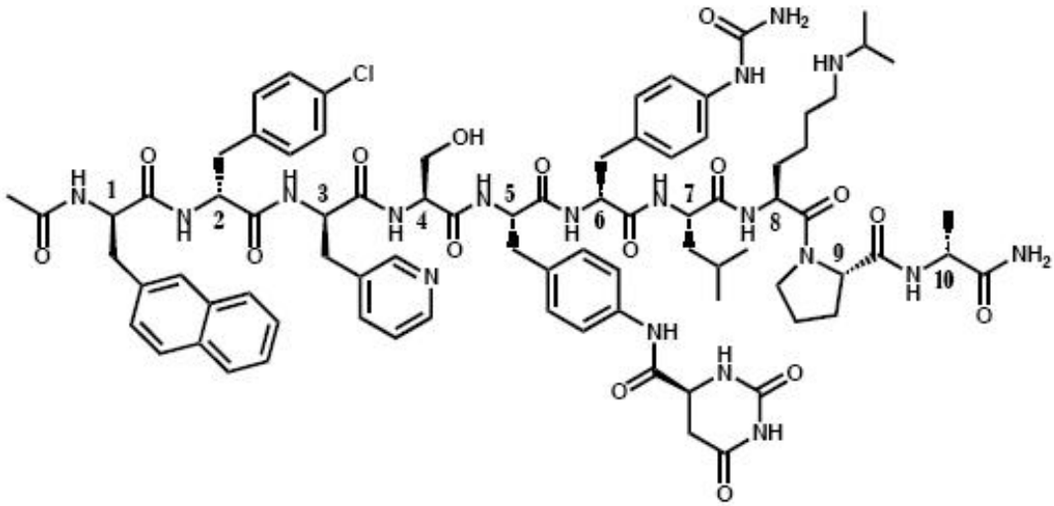
libido. Occasionalmente ginecomastia non dolorosa così come edema delle caviglie e dei polpacci. Sono stati riportati casi molto rari di adenomi ipofisari durante trattamento con LH-RH-agonisti, compreso buserelin.
Il trattamento con buserelin può provocare inoltre modificazione dei capelli e della pelosità del corpo, crisi pressorie in pazienti ipertesi, reazioni di ipersensibilità come, ad esempio, arrossamento, prurito, rash cutaneo (inclusa l'orticaria) e asma allergico con dispnea che in rari casi può progredire sino allo shock anafilattico o anafilattoide, riduzione della tolleranza al glucosio con difficile controllo della glicemia nel paziente diabetico, modificazione della lipidemia, aumento degli enzimi epatici sierici (ad esempio le transaminasi), aumento della bilirubinemia, trombopenia e leucopenia.
Il farmaco può determinare inoltre cefalea, palpitazioni, nervosismo, disturbi del sonno, spossatezza, sonnolenza, disturbi della memoria e della concentrazione, instabilità emotiva, ansietà. In rari casi può svilupparsi o peggiorare una sindrome depressiva, capogiri, tinnito, disturbi dell'udito, disturbi della visione (visione sfuocata), sensazione di pressione dietro agli occhi, nausea, vomito, sete, diarrea, stipsi, variazioni dell'appetito e variazioni ponderali.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (alcool benzilico ed il benzalconio cloruro). Tumori che si è accertato non essere sensibili alla terapia ormonale oppure dopo orchiectomia.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Il farmaco è controindicato nelle donne in generale e non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento.

Degarelix: Firmagon®

ATC: L02BX02
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Terapia endocrina
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antagonisti ormonali ed agenti correlati
Sottogruppo chimico: Altri antagonisti ormonali ed agenti correlati
Principio attivo: Degarelix



Libro PHT Farmacisti.indd 53 10/10/13 17.44

Firmagon®: *Polvere e solvente per soluzione iniettabile da 120mg*

- **Impiego terapeutico**
  Degarelix è un antagonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) indicato per il trattamento di pazienti maschi adulti con tumore della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato.

- **Meccanismo d'azione**
  Degarelix è un antagonista selettivo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che si lega in modo competitivo e reversibile ai recettori ipofisari per il GnRH, riducendo così rapidamente il rilascio delle gonadotropine, ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente riduzione della secrezione di testosterone (T) da parte dei testicoli. È noto che il carcinoma prostatico è sensibile e risponde a trattamenti che rimuovono la fonte di androgeni. A differenza degli agonisti del GnRH, gli antagonisti del GnRH non inducono un incremento di LH con conseguente picco di testosterone/stimolazione del tumore e potenziale riacutizzazione sintomatica dopo l'inizio del trattamento.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Degarelix viene iniettato sotto la pelle dell'addome. Il trattamento inizia con due iniezioni da 120 mg seguite da un'iniezione singola da 80 mg una volta al mese. Il farmaco non va iniettato in vena o in un muscolo. Il medico deve controllare l'efficacia della terapia con degarelix tramite l'analisi dei livelli ematici di testosterone e dell'antigene prostatico specifico (PSA).

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni associati all'utilizzo di degarelix sono vampate di calore e problemi nel sito di iniezione, come dolore e arrossamento.

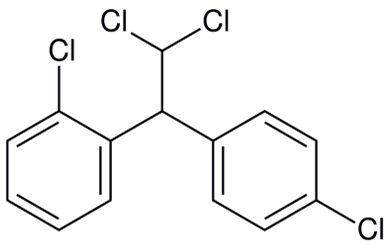
- **Controindicazioni**
  Firmagon non va usato nei pazienti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) al degarelix.

- **Gravidanza e allattamento**
  Non ci sono indicazioni per l'uso di degarelix nelle donne.

Libro PHT Farmacisti.indd 54 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA CORTICOSURRENALICO AVANZATO

Mitotano: Lysodren®



ATC: L01XX23
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo Terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Altri antineoplastici
Sottogruppo chimico: Altri antineoplastici
Principio attivo: Mitotano

Lysodren®: *Compresse. Ogni compressa contiene 500 mg di mitotano.*

- **Impiego terapeutico**
  Il farmaco è indicato per il trattamento sintomatico del carcinoma corticosurrenalico avanzato (non resecabile, metastatico o recidivo).

- **Meccanismo d'azione**
  Il mitotano è una sostanza citotossica surrenale attiva, anche se apparentemente può causare anche inibizione surrenale senza distruzione cellulare. Il suo meccanismo di azione biochimico è sconosciuto. I dati disponibili suggeriscono che il mitotano modifica il metabolismo periferico degli steroidi e inoltre sopprime direttamente la corteccia surrenale.
  La somministrazione di mitotano altera il metabolismo extra–surrenalico del cortisolo nell'uomo, causando una riduzione dei 17–idrossi corticosteroidi misurabili, anche se i livelli plasmatici di corticosteroidi non diminuiscono. Apparentemente il mitotano causa un aumento della formazione del colesterolo 6–beta–idrossile.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento degli adulti deve essere iniziato con 2-3 g di mitotano al giorno aumentando progressivamente il dosaggio (ad intervalli di due settimane, ad esempio), fino a quando il livello plasmatico del mitotano ha raggiunto la finestra terapeutica 14 - 20 mg/l.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse (ADR) correlate al trattamento più frequentemente riportate e/o clinicamente rilevanti sono state: enzimi epatici elevati, colesterolemia aumentata, trigliceridemia aumentata, leucopenia, tempo di sanguinamento prolungato, anemia, trombocitopenia, atassia, parestesia, vertigine, sonnolenza, alterazione dello stato mentale, polineuropatia, disturbi del movimento, capogiri, cefalea, mucosite, nausea, vomito e diarrea, rash cutanei, miastenia, insufficienza surrenalica, anoressia, ginecomastia, confusione.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o che sono concomitantemente in terapia con spironolattone.
  Il farmaco è inoltre controindicato durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 55 10/10/13 17.44

- **Gravidanza ed allattamento**

  I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano anomalie della ghiandola surrenale del feto in seguito all'esposizione al mitotano. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con il mitotano. Gli studi eseguiti su animali con sostanze simili hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Il farmaco, quindi, deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se effettivamente necessario e se il beneficio clinico supera chiaramente qualsiasi rischio potenziale per il feto.

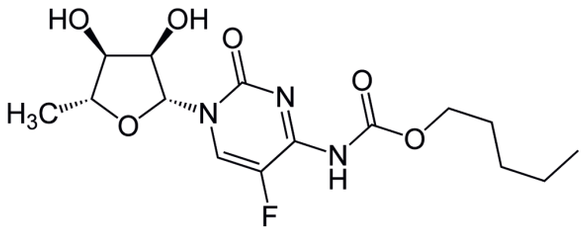
  Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento, finché si riscontrano livelli plasmatici di mitotano. Deve essere tenuta in considerazione l'eliminazione prolungata di mitotano dall'organismo dopo la sospensione del farmaco.

  A causa della natura lipofilica del mitotano, è probabile che esso venga secreto nel latte. L'allattamento è controindicato mentre si assume il mitotano e dopo la sospensione del trattamento, finché si riscontrano livelli plasmatici di mitotano.

Libro PHT Farmacisti.indd 56 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL COLON-RETTO, GASTRICI E MAMMARI

Capecitabina: Xeloda®



ATC: L01BC06
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo Terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Antimetaboliti
Sottogruppo chimico: Analoghi della pirimidina
Principio attivo: Capecitabina

Xeloda®: *Compresse rivestite con film. Ogni compressa contiene 150 o 500 mg di capecitabina..*

- **Impiego terapeutico**
  Il farmaco è indicato per la terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III, per il trattamento del tumore del colon-retto metastatico e per il trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato in associazone con un regime a base di platino.
  Inoltre, in associazione a docetaxel è indicato nel trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina.
  Il farmaco è altresì indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

- **Meccanismo d'azione**
  La capecitabina è una fluoropirimidina carbamato non citotossica, che agisce come precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU). La capecitabina è attivata tramite diversi passaggi enzimatici.
  L'enzima coinvolto nella conversione finale in 5-FU si ritrova nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti normali, ma generalmente ad una concentrazione inferiore. La capecitabina ha dimostrato di avere un effetto sinergico in associazione a docetaxel, che può essere correlato alla iperegolazione della timidina fosforilasi da parte di docetaxel.
  È stato osservato che il 5-FU blocca la reazione di metilazione dell'acido deossiuridilico in acido timidilico, interferendo così nella sintesi del DNA. L'incorporazione di 5-FU porta inoltre all'inibizione della sintesi del RNA e delle proteine. Poiché DNA e RNA sono essenziali per la divisione e la crescita cellulare, il 5-FU può dar luogo a una deficienza di timidina che provoca la crescita non bilanciata e la morte cellulare.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Nella somministrazione in monoterapia, il dosaggio iniziale consigliato di Capecitabina nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico o del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico è 1250 mg/m², somministrato due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo. La terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon di stadio III è consigliata per la durata di 6 mesi.

Libro PHT Farmacisti.indd 57 10/10/13 17.44

	Dosaggio pieno 1250 mg/m²	N. di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna somministrazione (da assumere al mattino e alla sera)	
Superficie corporea (m²)	Dose per singola somministrazione (mg)	150 mg	500 mg
≤ 1,26	1500	-	3
1,27 – 1,38	1650	1	3
1,39 – 1,52	1800	2	3
1,53 – 1,66	2000	-	4
1,67 – 1,78	2150	1	4
1,79 – 1,92	2300	2	4
1,93 – 2,06	2500	-	5
2,07 – 2,18	2650	1	5
≥ 2,19	2800	2	5

Nel trattamento di associazione del carcinoma del colon, del colon-retto e gastrico la dose iniziale consigliata deve essere ridotta a 800 - 1000 mg/m², se somministrato due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo o a 625 mg/m² due volte al giorno se somministrato continuativamente
In associazione con docetaxel, il dosaggio iniziale consigliato di Capecitabina nel trattamento del carcinoma mammario metastatico è 1250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo, in associazione a docetaxel 75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse (ADR) correlate al trattamento più frequentemente riportate e/o clinicamente rilevanti sono state disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite), sindrome mano-piede (eritrodisestesia palmo-plantare), affaticamento, astenia, anoressia, cardiotossicità, peggioramento della disfunzione renale ove la funzione fosse già precedentemente compromessa e trombosi/embolia.

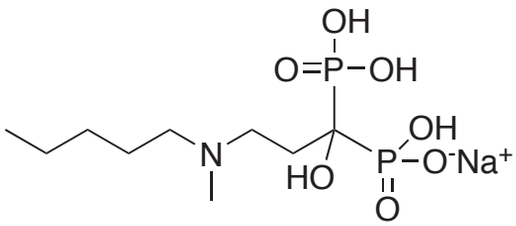
- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano storia di reazioni gravi o inattese alla terapia con una fluoropirimidina, ipersensibilità alla capecitabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti o al fluorouracile, nei pazienti con nota deficienza di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).
  Il farmaco inoltre non deve essere somministrato durante la gravidanza e l'allattamento, nei pazienti affetti da forme gravi di leucopenia, neutropenia o trombocitopenia, nei pazienti affetti da insufficienza epatica grave, nei pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), durante il trattamento con sorivudina o suoi analoghi chimicamente correlati, come la brivudina.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono stati effettuati studi con la capecitabina su donne in gravidanza; si può tuttavia ritenere che

Libro PHT Farmacisti.indd 58 10/10/13 17.44

il farmaco se somministrato a donne in stato di gravidanza possa provocare danni al feto. In studi sulla tossicità durante la riproduzione svolti sugli animali, la somministrazione di capecitabina ha provocato letalità embrionale e teratogenicità. Questi risultati sono gli effetti attesi dei derivati della fluoropirimidina. Il farmaco è dunque controindicato in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere informate al fine di evitare il rischio di gravidanza durante il trattamento con capecitabina. In caso di gravidanza durante il trattamento farmacologico, la paziente dovrà essere informata relativamente al rischio potenziale per il feto.
Non è noto se la capecitabina sia escreta nel latte materno. Notevoli quantità di capecitabina e dei suoi metaboliti sono state ritrovate nel latte del topo durante il periodo dell'allattamento. E' necessario dunque sospendere l'allattamento al seno durante il periodo di trattamento con il farmaco.

Sodio ibandronato: Bondronat®



ATC: M05BA06
Gruppo anatomico: Sistema muscolo-scheletrico
Gruppo terapeutico principale: Farmaci per il trattamento della malattie ossee
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione
Sottogruppo chimico: Bifosfonati
Principio attivo: Sodio ibandronato

Bondronat®: *compresse rivestite con film da 50mg*

- **Impiego terapeutico**
  Sodio ibandronato è indicato per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.

- **Meccanismo d'azione**
  L'acido ibandronico è un bisfosfonato. Esso blocca l'azione degliosteoclasti, le cellule dell'organismo responsabili della scomposizione del tessuto osseo. Il risultato è una riduzione della perdita di tessuto osseo. La riduzione della perdita ossea contribuisce inoltre a rendere le ossa meno inclini alla rottura, con un vantaggio in termini di prevenzione delle fratture neipazienti con cancro alla mammella e metastasi ossee. I pazienti affetti da tumori possono presentare elevati livelli di calcio nel sangue, che viene rilasciato dalle ossa. Inibendo la decomposizione delle ossa, il medicinale contribuisce a ridurre i livelli di calcio rilasciato nel sangue.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La terapia con sodio ibandronato deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori. Il farmaco viene somministrato per via orale. Il dosaggio raccomandato è di una compressa da 50 mg al giorno; le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino. Si devono anche evitare prodotti medicinali e supplementi (compreso il calcio) prima di assumere il farmaco. Il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la compressa. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni tra farmaci dovute a fenomeni di spiazzamento.Non vi sono evidenze che l'acido ibandronico venga metabolizzato, sia negli animali che nell'uomo. La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa

Libro PHT Farmacisti.indd 59 10/10/13 17.44

dalla circolazione sanguigna tramite la captazione ossea (stimata essere il 40-50%) e la quota restante è eliminata immodificata per via renale. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata con le feci.

- **Effetti collaterali**

Gli effetti indesiderati più comuni del sodio ibandronato comprendono ipocalcemia (bassi livelli di calcio nel sangue), dispepsia (bruciore distomaco), nausea, dolori addominali (mal di stomaco), esofagite (infiammazione dell'esofago, il trattoche conduce dalla bocca allo stomaco) e astenia (debolezza).

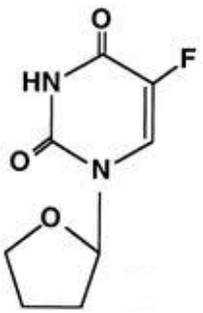
- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato in caso di:
- Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia;
- Incapacità di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno 60 minuti;
- Ipocalcemia;
- Ipersensibilità all'acido ibandronico
- Nei bambini.

- **Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di acido ibandronico nelle donne in gravidanza. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva .Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenzail medicinale non deve essere somministrato durante la gravidanza. Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. Il farmaco non deve essere usato durante l'allattamento.

Tegafur/Uracile: UFT®



ATC: L01BC53
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antimetaboliti
Sottogruppo chimico: Analoghi della pirimidina
Principio attivo: Tegafur/Uracile

UFT®: *capsule da 100mg*

- **Impiego terapeutico**

UFT è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con calcio folinato.

- **Meccanismo d'azione**

UFT, una fluoropirimidina somministrata per via orale che inibisce la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), è una combinazione di tegafur e uracile in un rapporto molare fisso (1:4). L'uracile è un inibitore competitivo della degradazione del 5-FU.Le singole attività combinate di uracile e calcio folinato danno luogo a una doppia biomodulazione: (1) il tegafur è un profarmaco orale del 5-FU e l'uracile inibisce reversibilmente la DPD, l'enzima catabolico primario del 5-FU e (2) il calcio folinato aumenta la citotossicità del 5-FU attraverso uno dei suoi metaboliti intracellulari, il 5,10-metilenetetraidrofolato.Il 5-FU viene

Libro PHT Farmacisti.indd 60 10/10/13 17.44

attivato a livello intracellulare nei suoi metaboliti attivi, il 5-fluoro-deossiuridin-monofosfato (FdUMP) e il 5-fluorouridin-trifosfato (FUTP). L'FdUMP inibisce la sintesi del DNA formando complessi terziari inibenti con la timidilato sintetasi (TS) e i folati ridotti intracellulari. Il FUTP è integrato nell'RNA cellulare, causando una interruzione delle funzioni dell'RNA. A seguito dell'inibizione competitiva del DPD da parte dell'uracile, le concentrazioni plasmatiche di 5-FU derivato dal tegafur sono elevate.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  L'assunzione di UFT deve avvenire a digiuno, un'ora prima o un'ora dopo i pasti (i pasti, soprattutto se ricchi di grassi, riducono la biodisponibilità del farmaco).

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più frequentemente riscontrati riguardano soprattutto l'apparato gastrointestinale: diarrea, anche grave, nausea e vomito, dolori addominali e astenia. Gli eventi avversi che hanno avuto una incidenza inferiore sono stati la mucosite e la neutropenia grave.

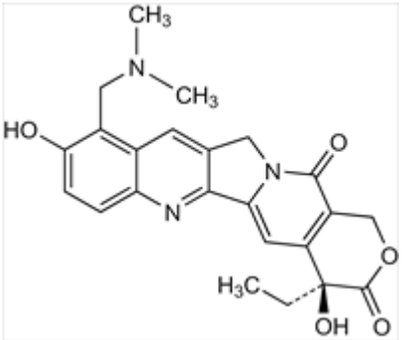
- **Controindicazioni**
  Come con tutti gli agenti citotossici, nella maggior parte dei pazienti sono attese reazioni avverse. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati, compresa la diarrea, la nausea e il vomito, sono stati reversibili e hanno raramente richiesto una definitiva interruzione della terapia, sebbene le dosi siano state sospese o ridotte in alcuni pazienti.

- **Gravidanza e allattamento**
  Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza per UFT. Si sospetta che la combinazione tegafur/uracile causi gravi difetti neonatali se somministrata in gravidanza. UFT è perciò controindicato in gravidanza. Sia i pazienti che le pazienti debbono adottare misure contraccettive durante il trattamento e fino a tre mesi dopo. In caso di gravidanza insorta durante il trattamento con UFT, deve essere presa in considerazione una consulenza genetica.
  Non è noto se il tegafur, l'uracile, e il 5-FU siano escreti nel latte umano dopo somministrazione di UFT. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, l'uso di UFT è controindicato nelle pazienti che allattano.

Libro PHT Farmacisti.indd 61 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DEI TUMORI OVARICI E POLMONARI

Topotecan cloridrato: Hycamtin®



ATC: L01XX17
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Citostatici
Sottogruppo chimico: Altri agenti antineoplastici
Principio attivo: Topotecan cloridrato

Hycamtin®: *capsule da 0,25e 1mg*

- **Impiego terapeutico**

  Il topotecan è indicato come terapia unica per il trattamento dei pazienti affetti da:
  1. carcinoma ovarico metastatizzato (ossia che si è diffuso ad altre parti del corpo). Viene impiegato dopo l'esito negativo di almeno un altro trattamento;
  2. carcinoma polmonare a piccole cellule, quando il carcinoma è recidivante (in caso di ricomparsa). Viene impiegato quando non è consigliato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico originale.

  Viene inoltre utilizzato in combinazione con cisplatino (un altro farmaco antitumorale) nel trattamento di pazienti affette da carcinoma della cervice uterina, in caso di recidive dopo la radioterapia o nel caso in cui la malattia sia a uno stadio avanzato.

- **Meccanismo d'azione**

  Il topotecan è un medicinale antitumorale appartenente al gruppo degli "inibitori topoisomerasici". Esso blocca un enzima denominato topoisomerasi I, che è coinvolto nella duplicazione del DNA. Quando l'enzima viene bloccato, i filamenti di DNA si interrompono; non essendo più in grado di proliferare, le cellule tumorali muoiono.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Topotecan deve essere prescritto e la terapia supervisionata solo da un medico esperto nell'uso degli agenti chemioterapici. Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

- **Effetti collaterali**

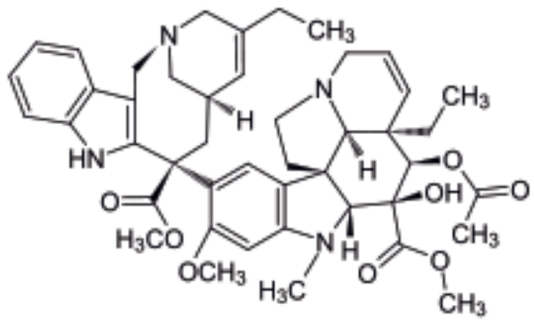
  Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati con l'assunzione di topotecan sono neutropenia (diminuzione del numero di globuli bianchi deputati alla difesa dell'organismo nelle infezioni), neutropenia febbrile (neutropenia associata a febbre),trombocitopenia (riduzione delle piastrine nel sangue), anemia (riduzione del numero di globuli rossi nel sangue), leucopenia (diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue), nausea (sensazione di malessere), vomito e diarrea (che possono essere gravi), stitichezza, dolore addominale, mucosite (infiammazione della bocca), alopecia (perdita di capelli), anoressia (perdita di appetito, che può essere grave), piressia (febbre), astenia (debolezza) e affaticamento. La neutropenia indotta dal farmaco può causare coliti neutropeniche (infiammazione dell'intestino) che causano gravi dolori addominali, febbre e forse diarrea, e può rendere necessario il ricorso a cure ospedaliere.

Libro PHT Farmacisti.indd 62 10/10/13 17.44

- **Controindicazioni**
  Topotecan è controindicato nei pazienti che mostrino ipersensibilità al principio attivo e che presentino già una grave depressione midollare prima dell'inizio del primo ciclo.

- **Gravidanza e allattamento**
  Se topotecan è utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia con topotecan, la paziente deve essere avvertita riguardo ai potenziali rischi per il feto.Topotecan è controindicato durante l'allattamento. Sebbene non sia noto se topotecan venga escreto nel latte umano, l'allattamento al seno deve essere sospeso all'inizio della terapia.

Vinorelbina bitartrato: Navelbine®



ATC: L01CA04
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Citostatici
Sottogruppo chimico: Alcaloidi della vinca ed analoghi
Principio attivo: Vinorelbina

Navelbine®: *capsule da 20 e 30mg*

- **Impiego terapeutico**
  Vinorelbina bitartrato è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule e del carcinoma mammario metastatico.

- **Meccanismo d'azione**
  La vinorelbina bitartrato è un farmaco antineoplastico citostatico della famiglia degli alcaloidi della vinca, ma diversamente da tutti gli altri alcaloidi della vinca, il nucleo catarantinico di vinorelbine è stato strutturalmente modificato. A livello molecolare essa agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato microtubulare della cellula. Inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega di preferenza ai microtubuli mitotici e solo ad alte concentrazioni altera i microtubuli assonali. Il suo potere spiralizzante sulla tubulina è inferiore a quello della vincristina. Il farmaco blocca la mitosi in fase G2 + M e provoca la morte cellulare in interfase o durante la successiva mitosi.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Dopo somministrazione orale la vinorelibina è rapidamente assorbita.La biodisponibilità assoluta è di circa il 40% senza alcuna modifica in seguito ad assunzione concomitante di cibo.La variabilità interindividuale dell'esposizione è simile dopo somministrazione per via orale e endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche è debole,mentre vinorelbine ha un alto legame con le cellule del sangue, specialmente con le piastrine. Vinorelbina si distribuisce ampiamente nel corpo con una estesa captazione tissutale.Si è osservato una significativa captazione di vinorelibina nel parenchima polmonare. L'emivita di eliminazione di vinorelbina è di 35-40 ore. In seguito a somministrazione orale, la vinorelbine è escreta principalmente per via biliare, mentre l'eliminazione urinaria è ridotta. La vinorelibina immodificata è il composto principale recuperato sia nelle urine, che nelle feci. La 4-O-deacetil-vinorelibina

Libro PHT Farmacisti.indd 63 10/10/13 17.44

è un metabolita attivo ritrovato nel sangue ed eliminato con la bile. La glucuroconiugazione o la sulfoconiugazione non sono coinvolti nel metabolismo di vinorelbina.

- **Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali della vinorelbina sono a carico del:
- Sistema emopoietico: neutropenia, anemia e trombocitopenia.
- Apparato gastrointestinale: nausea, vomito, diarrea e anoressia. Sono stati riportati episodi di stomatite e esofagite
- Sistema Nervoso Centrale e Periferico: riduzione dei riflessi osteotendinei , disturbi neuromotori, stipsi neurovegetativa.
- Cute: alopecia può manifestarsi progressivamente in caso di trattamenti prolungati.
- Altri effetti collaterali: senso di affaticamento, febbre, artralgia, inclusi dolori mascellari, mialgia, dolori al petto e in sede tumorale.
- Sistema cardiovascolare: cardiopatia ischemica (angina pectoris e di infarto del miocardio).
- Fegato: aumenti transitori dei parametri di funzionalità epatica senza sintomatologia clinica.
- Apparato respiratorio: dispnea, broncospasmo e rari casi di pneumopatia interstiziale, in particolare in pazienti trattati in polichemioterapia con mitomicina.

- **Controindicazioni**

La vinorelbina è controindicata in caso di ipersensibilità accertata verso il farmaco o verso altri alcaloidi della vinca; gravi malattie che influenzino l'assorbimento; pregressa resezione chirurgica a livello dello stomaco e/o dell'intestino tenue; neutropenia o presenza di gravi infezioni conseguenti alla neutropenia, o anamnesi positiva per infezione concomitante o recente; insufficienza epatica grave non correlata al processo tumorale; pazienti che richiedono ossigenoterapia per lungo tempo.

- **Gravidanza e allattamento**

La vinorelbina è embrio-feto-letale e teratogena, pertanto non deve essere somministrata in gravidanza. Se una gravidanza insorge durante la terapia, si dovrà informare la donna dei potenziali rischi per il feto. Non è noto se il farmaco viene escreto nel latte materno e pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con il medicinale.

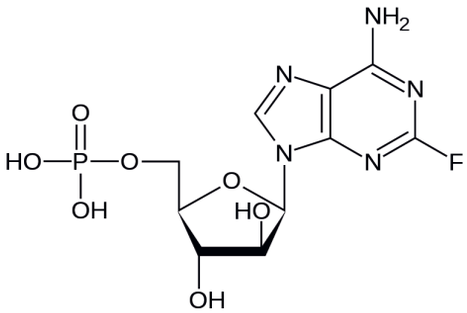
Libro PHT Farmacisti.indd 64 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La leucemia linfatica cronica (LLC) è una neoplasia del sistema linfatico dovuta a un accumulo di linfociti nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici (linfonodi e milza).
I linfociti sono cellule del sistema immunitario che sorvegliano l'organismo e attivano le difese nei confronti di microorganismi o cellule tumorali. Si distinguono in B o T in base al tipo di risposta che sono in grado di attivare: nel caso dei linfociti B vengono prodotti anticorpi contro gli agenti patogeni, mentre i linfociti T attivano a loro volta altre cellule capaci di distruggere gli agenti patogeni.
Nella LLC uno di questi linfociti (per lo più un linfocita B) subisce una trasformazione maligna.
Nel corso degli ultimi decenni si sono sviluppate diverse classificazioni, la prima (Rai e collaboratori del 1975) prevedeva 5 fasi di stadiazione, successivamente altri studiosi (Binet a collaboratori del 1981) hanno voluto raggruppare in maniera differente la classificazione precedente formando soltanto 3 fasi:

- *fase A:* basso rischio con linfocitosi periferica e midollare con meno di 3 aree linfoidi interessate.
- *fase B:* rischio intermedio con linfocitosi periferica e midollare con almeno o più di 3 aree linfoidi interessate.
- *fase C:* alto rischio con linfocitosi periferica e midollare con Hb < 10g/dl e/o piastrinopenia (< 100.000/mm^3).

Fludarabina fosfato: Fludara®



ATC: L01BB05
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo Terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Antimetaboliti
Sottogruppo chimico: Analoghi della purina
Principio attivo: Fludarabina

Fludara®: *Compresse rivestite con film. Ogni compressa contiene 10 mg fludarabina..*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare.
  Il trattamento deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o RAI I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostra i sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia.

- **Meccanismo d'azione**
  La capecitabina è un nucleotide fluorurato idrosolubile analogo dell'agente antivirale vidarabina, 9–β–D–arabinofuranosiladenina (ara–A), che è relativamente resistente alla deaminazione operata dall'adenosindeaminasi.
  La fludarabina fosfato viene rapidamente defosforilata a 2F–ara–A che, una volta penetrata all'interno della cellula, viene successivamente fosforilata ad opera della deossicitidin–chinasi nella forma attiva trifosfato, 2–F–ara–ATP.

Libro PHT Farmacisti.indd 65 10/10/13 17.44

Questo metabolita è un inibitore della ribonucleotide reduttasi, della DNA polimerasi α/δ ed ε, della DNA primasi e ligasi, inibendo quindi la sintesi del DNA. Inoltre inibisce parzialmente la RNA polimerasi II e la conseguente riduzione nella sintesi proteica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La dose raccomandata è 40 mg di fludarabina fosfato/m² di superficie corporea da somministrare quotidianamente per via orale per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni.
La seguente tabella fornisce una guida per la determinazione del numero di compresse di Fludarabina da somministrare:

Superficie corporea (SC) [m²]	Dose giornaliera [mg/die] calcolata in base alla SC (arrotondata per eccesso o per difetto al numero intero)	Numero di cpr/die (dose totale/die)
0,75–0,88	30–35	3 (30 mg)
0,89–1,13	36–45	4 (40 mg)
1,14–1,38	46–55	5 (50 mg)
1,39–1,63	56–65	6 (60 mg)
1,64–1,88	66–75	7 (70 mg)
1,89–2,13	76–85	8 (80 mg)
2,14–2,38	86–95	9 (90 mg)
2,39–2,50	96–100	10 (100 mg)

La 2F–ara–AMP è un profarmaco idrosolubile della fludarabina (2F–ara–A) che nell'organismo umano viene rapidamente e completamente defosforilato al nucleoside fludarabina (2F–ara–A).
Dopo la somministrazione di fludarabina fosfato per via orale, i livelli massimi plasmatici di 2F–ara–A hanno raggiunto circa il 20 – 30% dei corrispondenti livelli osservati dopo somministrazione endovenosa alla fine dell'infusione e si sono verificati dopo 1–2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità sistemica di 2F–ara–A è risultata del 50 – 65% dopo la somministrazione di dosi singole e ripetute ed è risultata simile dopo l'ingestione di una soluzione o di compresse a rilascio immediato. L'eliminazione di 2F–ara–A avviene in massima parte mediante l'escrezione renale. Il 40–60% della dose somministrata per via endovenosa viene eliminata attraverso le urine.

- **Effetti collaterali**

I più comuni effetti indesiderati dela farmaco comprendono mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia e anemia), infezioni (compresa la polmonite), tosse, febbre, fatica, debolezza, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti comunemente riportati sono: brividi di freddo, edema, malessere generale, neuropatia periferica, disturbi visivi, anoressia, mucositi, stomatiti e rash cutanei. Gravi infezioni opportunistiche sono comparse in pazienti trattati con la fludarabina. Sono stati riferiti anche esiti letali di gravi eventi avversi.

- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano ipersensibilità alla fludarabina fosfato o ad uno qualsiasi degli eccipienti, compromisisone della funzionalità renale con clearance della creatinina < 30 ml/min, anemia emolitica scompensata e nelle donne in allattamento.

- **Gravidanza ed allattamento**

Dati preclinici nei ratti hanno dimostrato un trasferimento della Fludarabina e/o dei suoi metaboliti

Libro PHT Farmacisti.indd 66 10/10/13 17.44

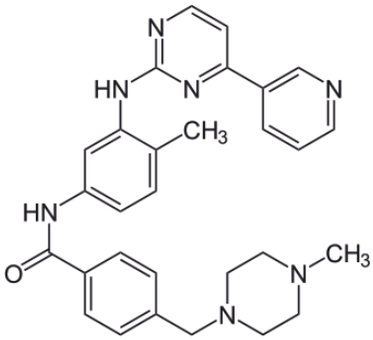
attraverso la placenta. I risultati di studi di embriotossicità con somministrazione intravenosa effettuati su ratti e conigli hanno indicato un potenziale teratogeno e letale per l'embrione a dosi terapeutiche. I dati relativi all'uso di Fludara in donne nei primi tre mesi di gravidanza sono molto limitati: il farfmaco non deve essere somministrato durante una gravidanza se non in caso di effettiva necessità (es. se il paziente è in pericolo di vita, mancanza di un trattamento alternativo più sicuro senza compromettere il beneficio terapeutico o casi in cui il trattamento non può essere evitato). Il farmaco può causare danni al feto. Il medico può considerare l'uso del farmaco solo se i benefici potenziali giustificano i rischi potenziali per il feto.
Non è noto, inoltre, se questo farmaco o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Vi è comunque evidenza dai dati preclinici che la fludarabina fosfato e/o i metaboliti passano dal sangue materno al latte. A causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi nei lattanti, la Fludarabina è controindicata per le madri che allattano

Libro PHT Farmacisti.indd 67 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA E DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

La LMC origina nelle cellule mieloidi del midollo osseo, sede nella quale le cellule ematiche normalmente si formano a partire da elementi progenitori denominati blasti o cellule staminali. A causare la LMC è la moltiplicazione anomala di cellule staminali emopoietiche pluripotenti, cioè ancora in grado di proliferare e di differenziarsi. Nella grande maggioranza dei casi la LMC sembra sia dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di DNA tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph), corrispondente ad un cromosoma 22 in cui si è creato il gene di fusione BCR-ABL. Questo gene codifica per una proteina che rende "immortali" i blasti, ed è quindi importante sia nella patogenesi della LMC sia nella sua espressione clinica.
La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è una rara forma di tumore che colpisce le cellule produttrici di linfociti nel midollo osseo. I linfociti sono globuli bianchi che ci proteggono dalle infezioni (alcuni producono gli anticorpi) e rappresentano una parte fondamentale del nostro sistema immunitario.
La LLA è l'unica forma di leucemia che è più comune nei bambini rispetto agli adulti. È la forma più comune di tumore pediatrico in quanto rappresenta circa un terzo di tutti i casi di tumore dei bambini.

Imatinib: Glivec®



ATC: L01XE01
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo Terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Altri antineoplastici
Sottogruppo chimico: Inibitori della protein chinasi
Principio attivo: Imatinib

Glivec®: *Capsule rigide. Ogni capsula contiene 100 mg di imatinib (come mesilato).*

- **Impiego terapeutico**
  Imatinib è indicato per il trattamento di:
  - pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) di nuova diagnosi, per i quali il trapianto di midollo osseo non è considerato come trattamento di prima linea.
  - pazienti adulti e pediatrici con LMC Ph+ in fase cronica dopo il fallimento della terapia con interferone-alfa, o in fase accelerata o in crisi blastica.
  - pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) di nuova diagnosi integrato con chemioterapia.
  - pazienti adulti con LLA Ph+ recidivante o refrattaria come monoterapia.
  - pazienti adulti con malattie mielodisplastiche/mieloproliferative (MDS/MPD) associate a riarrangiamenti del gene del recettore per il fattore di crescita di origine piastrinica (PDGFR).
  - pazienti adulti con sindrome ipereosinofila avanzata (HES) e/o con leucemia eosinofila cronica (LEC) con riarrangiamento FIP1L1-PDGFRα.

Libro PHT Farmacisti.indd 68 10/10/13 17.44

Il farmaco inoltre è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici, positivi al Kit (CD 117).
- il trattamento adiuvante di pazienti adulti con un significativo rischio di recidiva dopo resezione di GIST positivi al Kit (CD 117). I pazienti con un rischio di recidiva basso o molto basso non dovrebbero ricevere il trattamento adiuvante.
- il trattamento di pazienti adulti con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) non resecabile e pazienti adulti con DFSP recidivante e/o metastatico non elegibili per la chirurgia.

▪ **Meccanismo d'azione**

Imatinib è una piccola molecola inibitrice della protein-tirosin chinasi che inibisce potentemente l'attività della tirosin-chinasi Bcr-Abl, così come diversi recettori delle tirosin-chinasi: Kit, il recettore per il fattore della cellula staminale (SCF) codificato dal proto-oncogene c-Kit, i recettori per il dominio discoidina (DDR1 e DDR2), il recettore per il fattore stimolante le colonie (CSF-1R) e i recettori alfa e beta per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). Imatinib può anche inibire gli eventi cellulari mediati dall'attivazione di questi recettori chinasici.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Posologia per la LMC in pazienti adulti

Per i pazienti adulti con LMC in fase cronica il dosaggio raccomandato è di 400 mg/die. La LMC si definisce in fase cronica quando sono soddisfatti tutti i seguenti criteri: blasti nel sangue e nel midollo osseo <15%, basofili nel sangue periferico <20%, piastrine >100 x 10^9/L. Per i pazienti adulti in fase accelerata il dosaggio raccomandato è di 600 mg/die. La fase accelerata è definita dalla presenza di uno qualsiasi dei seguenti fattori: blasti nel sangue o nel midollo osseo ≥15% ma <30%, blasti più promielociti nel sangue o nel midollo osseo ≥30% (purché i blasti siano <30%), basofili nel sangue periferico ≥20%, piastrine non correlate alla terapia <100 x 10^9/L.

Posologia per la LMC in pazienti pediatrici

Il dosaggio per i pazienti pediatrici deve essere calcolato sulla base della superficie corporea (mg/m²). A bambini con LMC in fase cronica e in fase avanzata si raccomanda la dose giornaliera di 340 mg/m²(non superare la dose totale di 800 mg). La dose totale giornaliera può essere assunta in un'unica somministrazione o suddivisa in due somministrazioni, una al mattino e una alla sera.

Posologia per LLA Ph+

Per i pazienti adulti con LLA Ph+ il dosaggio raccomandato è di 600 mg/die.

Posologia per MDS/MPD

Per i pazienti adulti con MDS/MPD il dosaggio raccomandato è di 400 mg/die.

Posologia per HES/LEC

Per i pazienti adulti con HES/LEC il dosaggio raccomandato di Glivec è 100 mg/die.

Posologia per i GIST

Per i pazienti adulti con GIST maligni non operabili e/o metastatici il dosaggio raccomandato di Glivec è di 400 mg/die.

Posologia per DFSP

Per i pazienti adulti con DFSP il dosaggio raccomandato di Glivec è di 800 mg/die.

La biodisponibilità media assoluta per la formulazione in capsule è del 98%. Il legame alle proteine

Libro PHT Farmacisti.indd 69 10/10/13 17.44

plasmatiche, sulla base degli esperimenti in vitro, è approssimativamente del 95%, principalmente all'albumina e alle glicoproteine alfa-acide. Il principale metabolita circolante nell'uomo è il derivato N-demetilato della piperazina che mostra in vitro un'attività simile alla molecola da cui deriva. L'81% della dose viene recuperata entro 7 giorni nelle feci (68% della dose) e nelle urine (13% della dose). Il 25% della dose è costituito da imatinib invariato (5% urina, 20% feci), il resto è rappresentato da metaboliti.

- **Effetti collaterali**

  I più comuni effetti indesiderati dela farmaco comprendono neutropenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia febbrile, anoressia, insonnia, cedalea, capogiri, parestesia, alterazioni del gusto, ipoestesia, edema delle palpebre, aumento della lacrimazione, emorragia congiuntivale, congiuntivite, secchezza oculare, offuscamento della visione, vampate, emorragia, dispnea, epistassi, tosse, nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolori addominali, flatulenza, distensione addominale, reflusso gastroesofageo, stipsi, secchezza delle fauci, gastrite, aumento degli enzimi epatici, edema periorbitale, dermatite/eczema/eruzione cutanea, prurito, edema facciale, secchezza della cute, eritema, alopecia, sudorazione notturna, reazioni di fotosensibilità, spasmi e crampi musco-lari, dolore muscoloscheletrico incluso mialgia, artralgia, dolore osseo, gonfiore articolare, ritenzione idrica ed edema, affaticamento, aumento o diminuzione di peso.

- **Controindicazioni**

  Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano ipersensibilità alla principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**

  Vi sono dati limitati riguardanti l'uso di imatinib in donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva e il rischio potenziale per il feto non è noto. Il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. In caso di somministrazione in gravidanza, è necessario informare la paziente circa il potenziale rischio per il feto.
  Ci sono informazioni limitate riguardanti la distribuzione di imatinib nel latte materno. Valutazioni in due donne che allattavano hanno mostrato che sia imatinib sia il suo metabolita attivo possono essere distribuiti nel latte materno. Il rapporto latte/plasma, valutato in una singola paziente, è stato determinato essere 0,5 per imatinib e 0,9 per il metabolita, suggerendo una maggiore distribuzione del metabolita nel latte. Tenendo in considerazione la concentrazione combinata di imatinib e del metabolita e la massima assunzione giornaliera di latte dei neonati, l'esposizione totale sembrerebbe essere bassa (circa il 10% di una dose terapeutica). Tuttavia, poiché gli effetti di un'esposizione a basse dosi nei neonati non sono noti, le donne che stanno assumendo imatinib non devono allattare.

Libro PHT Farmacisti.indd 70 10/10/13 17.44

CONDILOMI ACUMINATI E CARCINOMI VASOCELLULARI

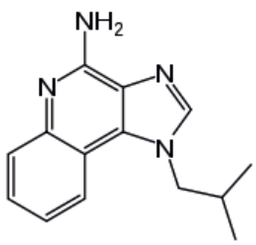
La neoformazione cutanea è la crescita di qualsiasi alterazione sulla superficie della pelle. Può essere di natura benigna (verruca, fibroma, condiloma, ecc.), localmente invasiva (carcinoma basocellulare) o maligna (carcinoma spinocellulare, melanoma). I tumori della pelle rappresentano la più comune forma di tumore riscontrabile.
Possono comparire in ogni parte del corpo, ma nell' 80% circa dei casi interessano il volto, il cuoio capelluto ed il collo, dove, oltre ad essere pericolosi, possono anche compromettere l'aspetto estetico e fisiognomico.
La causa primaria dei tumori della cute è la radiazione ultravioletta derivante sia dalle lampade artificiali, sia, soprattutto, dall'irraggiamento solare. Negli ultimi anni è stato rilevato un lieve ma costante aumento dell'incidenza dei tumori della cute, molto probabilmente dovuto alla concomitanza di tre fattori:

* aumentata intensità dell'attività solare
* riduzione dello strato protettivo dell'ozono
* aumentata tendenza all'esposizione al sole in tutte le stagioni

Indipendentemente da alcune variabili (tipo di pelle, età, sesso, stile di vita), il rischio di tumori cutanei aumenta nei seguenti casi:

* pelle sottile facilmente ustionabile ai raggi solari
* capelli e occhi chiari
* presenza diffusa di nevi, soprattutto se del diametro di 4-5 mm
* familiarità per i tumori cutanei
* frequente esposizione al sole.

Imiquimod: Aldara®



ATC: D06BB10
Gruppo anatomico: Dermatologici
Gruppo Terapeutico principale: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Chemioterapici per uso topico
Sottogruppo chimico: Antivirali
Principio attivo: Imiquimod

Aldara®: *crema disponibile in bustine da 250 mg contenente 12,5 mg di imiquimod.*

- **Impiego terapeutico**

  L' imiquimod è un farmaco indicato per il trattamento di pazienti adulti con le seguenti malattie della pelle:
  1. condilomi (verruche) acuminati esterni genitali e perianali;
  2. carcinomi basocellulari di piccole dimensioni (un tipo di tumore della pelle a progressione lenta);
  3. cheratosi attiniche su viso e cranio (ispessimento anomalo, precanceroso, dello strato corneo dell'epidermide, a seguito di un'eccessiva esposizione ai raggi solari) in pazienti immunocompetenti (con difese immunitarie pienamente funzionanti), quando non sono indicate altre opzioni terapeutiche come la crioterapia (utilizzazione terapeutica delle bassissime temperature).

  Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

Libro PHT Farmacisti.indd 71 10/10/13 17.44

- **Meccanismo d'azione**
  Imiquimod è un modificatore della risposta immunitaria. Ciò significa che, per produrre i suoi effetti, la sostanza sfrutta il sistema immunitario, ossia il naturale sistema di difesa dell'organismo. Quando imiquimod viene applicato sulla pelle, agisce localmente sul sistema immunitario per indurre il rilascio di citochine, compreso l'interferone. Queste sostanze favoriscono l'eliminazione dei virus che causano la formazione di condilomi o cellule anomale a livello cutaneo, con conseguente sviluppo di tumori della pelle o cheratosi.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La frequenza di applicazione e la durata del trattamento con imiquimod dipendono dal tipo di condizione che deve essere trattata.
  Nel trattamento dei condilomi genitali, il farmaco deve essere applicato tre volte alla settimana per un massimo di 16 settimane.Per il trattamento dei carcinomi basocellulari di piccole dimensioni, è necessario applicare la crema cinque volte alla settimana per sei settimane.Per il trattamento della cheratosi attinica, la crema deve essere applicata tre volte alla settimana, per uno o due cicli di quattro settimane, lasciando trascorrere un intervallo di quattro settimane tra i diversi cicli.La crema deve essere applicata sulla zona affetta in strato sottile prima di coricarsi, in modo tale che rimanga sulla pelle per un adeguato periodo di tempo (circa otto ore) prima di essere eliminata con un lavaggio.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni che possono presentarsi sono reazioni nella zona di applicazione della crema (dolore o prurito).

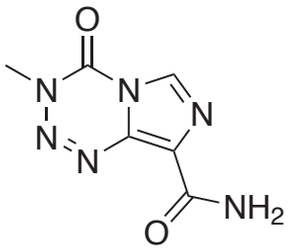
- **Controindicazioni**
  Il farmaco non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche).

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati disponibili sull`uso di imiquimod durante la gravidanza o sui suoi effetti durante l`allattamento. Si raccomanda quindi l`uso esclusivamente nei casi in cui i benefici sono decisamente superiori al rischio potenziale per il feto o il lattante.

Libro PHT Farmacisti.indd 72 10/10/13 17.44

TAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME E DEL GLIOMA MALIGNO

Temozolomide: Temodal®



ATC: L01AX03
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Agenti alchilanti
Sottogruppo chimico: Altri agenti alchilanti
Principio attivo: Temozolomide

Temodal®: *capsule da 5,20,100 e 250mg*

- **Impiego terapeutico**
  La temozolomide è indicata nel trattamento di:
  - pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
  - pazienti pediatrici di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

- **Meccanismo d'azione**
  La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O^6 della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N^7. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La temozolomide viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O^6e N^7della guanina. Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, temozolomide viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose. Dopo somministrazione orale di temozolomide marcata con ^{14}C, l'escrezione fecale media di ^{14}C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.Temozolomide è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.Temozolomide attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale. L'emivita nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ^{14}C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Libro PHT Farmacisti.indd 73 10/10/13 17.44

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni del farmaco comprendono nausea,vomito, costipazione, anoressia (perdita dell'appetito), alopecia (perdita di capelli), mal di testa, stanchezza, convulsioni, eruzione cutanea, neutropenia o linfopenia (basse concentrazioni di globuli bianchi), e trombocitopenia (basso numero di piastrine).

- **Controindicazioni**
  La temozolamide non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) al farmaco o a dacarbazina (un altro farmaco antitumorale). Il medicinale non deve essere somministrato a pazienti con grave mielosoppressione.

- **Gravidanza e allattamento**
  Non sono disponibili dati su donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Non è noto se la temozolomide sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con il farmaco.

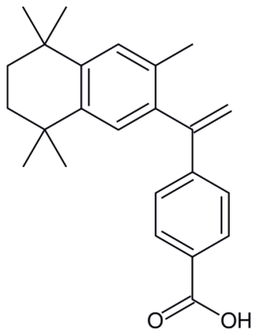
Libro PHT Farmacisti.indd 74 10/10/13 17.44

TRATTAMENTO DEL LINFOMA CUTANEO A CELLULE T

I linfomi cutanei rappresentano un notevole gruppo nell'ambito delle patologie linfoproliferative e, tra i linfomi extranodali, sono al secondo posto, per ordine di frequenza, dopo quelli del tratto gastroenterico costituendo circa il 7% di tutti i linfomi.
Circa il 65% dei linfomi primitivi cutanei mostrano un fenotipo caratteristico delle cellule T, mentre meno del 25 % sono linfomi a cellule B.
L'attuale classificazione dell'OMS differenzia i linfomi cutanei in:
- Linfomi a cellule T mature e cellule Natural Killer
- Linfomi a cellule B mature
- Tumori maligni a cellule emopoietiche immature con loro varianti e sottogruppi.

L'assegnazione dei vari tipi di linfomi cutanei, in categorie prognostiche, (malattie pre-linfomatose "primitive", linfomi maligni a basso grado di malignità e linfomi maligni ad alto grado) procura un'informazione essenziale inerente all'andamento biologico e permette un'appropriata programmazione della strategia terapeutica, che potrebbe essere topica o sistemica, aggressiva o non aggressiva.
La presentazione clinica dei linfomi cutanei può essere varia; essi infatti possono estrinsecarsi sotto forma di alterazioni ipo o iper pigmentate, placche, papule (con colorazioni differenti dal rosso al violaceo), lesioni eczematose, noduli, erosioni, ulcerazioni. Possono presentarsi come lesioni singole o multiple, confinate in una sola area corporea o interessare contemporaneamente zone diverse anche in sedi non contigue tra loro. Nella maggior parte dei casi, almeno al momento della diagnosi, non si ha la presenza di sintomi sistemici; a volte, però le manifestazioni cutanee possono accompagnarsi alla comparsa di prurito, che può essere localizzato solo in corrispondenza delle lesioni o essere generalizzato e diffuso. A causa di questa estrema variabilità clinica, l'approccio ad un paziente con un sospetto linfoma cutaneo, deve essere il più possibile rigoroso e scrupoloso.

Bexarotene: Targretin®



ATC: L01XX25
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo Terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Altri antineoplastici
Sottogruppo chimico: Altri antineoplastici
Principio attivo: Bexarotene

Targretin®: *Capsule molli. Ogni capsula contiene 75 mg di bexarotene.*

- **Impiego terapeutico**
  Il bexarotene è indicato nel trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico precedente.

- **Meccanismo d'azione**
  Il bexarotene è un composto sintetico che esplica la propria azione biologica attraverso l'attivazione dei tre recettori dei retinoidi X (RXR: α, β, e γ). Questi recettori, una volta attivati, fungono da fattori di trascrizione che regolano processi quali la differenziazione e la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la sensibilizzazione all'insulina.

Libro PHT Farmacisti.indd 75 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose giornaliera iniziale consigliata è di 300 mg/m²/die. Le capsule di devono essere assunte in un'unica dose giornaliera durante un pasto.
  La dose iniziale può essere calcolata in base alla superficie corporea come riportato nella seguente Tabella:

Dose iniziale (300 mg/m²/dì)		**Numero di capsule da 75 mg**
Superficie Corporea (m^2)	Dose giornaliera totale (mg/dì)	
0,88 - 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6
1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

  Per quanto riguarda l'assorbimento del farmaco somministrato per la via orale, la farmacocinetica si è rivelata lineare per dosi fino a 650 mg/m²/die.
  Il bexarotene, inoltre, ha un'alta capacità di formare legami con le proteine del plasma (> 99%). Studi *in vitro* hanno indicato che la via metabolica è probabilmente la glucoronidazione, e che il citocromo P450 3A4 è il principale isozima del citocromo 450 al quale si deve la formazione dei metaboliti ossidativi.

- **Effetti collaterali**
  Gli eventi avversi più comuni sono leucopenia, reazione analoga al linfoma, linfadenopatia, ipotiroidismo e turbe della tiroide, iperlipidemia, aumento di peso, SGOT aumentata, SGPT aumentata, lattato deidrogenasi aumentata, creatinina aumentata, capogiro, insonnia, secchezza oculare, sordità, edemi periferici, vomito, diarrea, anoressia, secchezza dele fauci, costipazione, flatulenza,, dermatiti esfoliative, ulcere cutanee, alopecia acne, sudorazione, secchezza della pelle, cefalea, astenia reazioni allergiche.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei soggetti com ipersensibilità nota al bexarotene o a uno qualsiasi degli eccipienti. Il farmaco, inoltre, non deve essere somministrato nei seguenti casi: gravidanza, allattamento, donne potenzialmente fertili in assenza di efficaci misure contraccettive, precedenti di pancreatite, ipercolesterolemia non controllata, ipertrigliceridemia non controllata, iIpervitaminosi A, patologia tiroidea non controllata, insufficienza epatica, infezione sistemica in atto.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del bexarotene in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno riscontrato evidenze di tossicità sulla funzione riproduttiva. Paragonando l'esposizione al bexarotene degli animali e dell'uomo, non si è potuto dimostrare che esista un margine di sicurezza per quanto concerne la teratogenicità umana. Pertanto, il bexarotene è controindicato in gravidanza.
  La paziente che assuma inavvertitamente il farmaco durante la gravidanza, o che intraprenda una gravidanza mentre è in corso la terapia con il farmaco, dovrà essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Libro PHT Farmacisti.indd 76 10/10/13 17.45

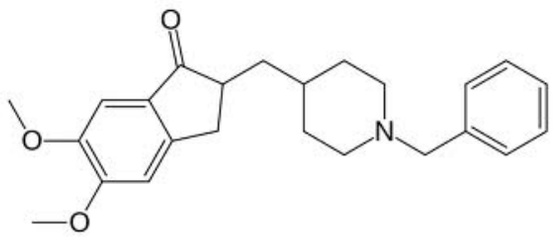
Le donne in età fertile devono mettere in atto un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con bexarotene. Nel corso della settimana precedente l'inizio della terapia con bexarotene, si dovrà ottenere un test di gravidanza sensibile negativo. Dal momento del test fino all'inizio della terapia, durante la terapia e per almeno un mese dopo la cessazione della terapia dovranno essere adottate misure contraccettive efficaci. In tutti i casi in cui si deve ricorrere alla contraccezione sarà consigliabile utilizzare simultaneamente due metodi contraccettivi affidabili.
Il bexarotene è potenzialmente in grado di indurre gli enzimi metabolici, e quindi in teoria di ridurre l'efficacia dei contraccettivi estroprogestinici. Pertanto, se il trattamento con bexarotene è destinato a una donna in età fertile, è opportuno che la paziente adotti anche un efficace metodo di contraccezione non ormonale. I pazienti di sesso maschile le cui partner sessuali siano in stato di gravidanza accertata o presunta, o potenzialmente in grado di intraprendere una gravidanza, devono adottare l'uso del preservativo durante i rapporti sessuali per tutta la durata della terapia con bexarotene e per almeno un mese dopo l'ultima assunzione del farmaco.
Non è noto, inoltre, se il bexarotene venga escreto nel latte materno. Le madri che allattano al seno non devono assumere il bexarotene.

Libro PHT Farmacisti.indd 77 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER

Il morbo di Alzheimer, detta anche demenza senile di tipo Alzheimer, demenza degenerativa primaria di tipo Alzheimer o semplicemente di Alzheimer, è la forma più comune di demenza degenerativa invalidante ad esordio prevalentemente senile
La malattia di Alzheimer produce una perdita delle funzioni cognitive che ha come caratteristiche principali un'insorgenza graduale ed una continua progressione.
L'alterazione della memoria a breve termine è la prima manifestazione clinica, mentre la capacità di ricordare eventi lontani nella memoria è relativamente ben conservata durante il corso della malattia.
La malattia di Alzheimer è caratterizzata da una grave atrofia della corteccia cerebrale e dalla perdita di neuroni corticali e sottocorticali.
Le caratteristiche neuropatologiche principali della malattia sono le placche senili, agglomerati sferici di proteina β-amiloide, associati a processi neuronali degenerati.
Negli stadi più avanzati della malattia le placche senili ed i gomitoli neuro fibrillari sono numerosi. Essi sono più abbondanti nell'ippocampo e nelle regioni associative della corteccia.
Questo corrisponde a caratteristiche cliniche di grave compromissione della memoria e del ragionamento astratto in presenza di normali funzioni visive e motorie.
I disturbi che si osservano nella malattia di Alzheimer sono stati ampiamente studiati. L'analisi diretta del contenuto di neurotrasmettitori nella corteccia cerebrale dimostra una riduzione dei livelli di molti trasmettitori, in parallelo alla perdita neuronale; vi è un notevole e sproporzionato deficit di acetilcolina.
Le basi anatomiche del deficit colinergico sono l'atrofia e la degenerazione di neuroni colinergici.
Il deficit di acetilcolina indotto con farmaci antagonisti colinergici centrali, come l'atropina, genera sintomi clinici simili alla demenza che si osserva nella malattia di Alzheimer; tale osservazione ha dato luogo alla cosiddetta "ipotesi colinergica", che sostiene che il deficit colinergico sia critico nella genesi della sintomatologia della malattia di Alzheimer. Una caratteristica costante della malattia è la presenza dei depositi aggregati di β-amiloide. La proteina β-amiloide è stata isolata dal cervello di pazienti affetti e si è dimostrato che essa è costituita da un peptide di 42-43 aminoacidi. Da quest'informazione è seguita la clonazione della proteina precursore dell'amiloide (APP), una proteina più grande, di oltre 700 aminoacidi. Le funzioni dell'APP non sono ancora note.
Il tentativo di aumentare la funzione colinergica del cervello di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer ha costituito uno dei più importanti approcci farmacologici al trattamento di questa malattia. Uno dei primi approcci fu l'uso di sostanze precursori della sintesi dell'acetilcolina.
Una strategia in un certo senso più fortunata è stata invece l'uso di inibitori dell'acetilcolinesterasi (anti-AChE). Attualmente, quattro inibitori dell'AChE sono approvati per il trattamento della malattia di Alzheimer: donezepil, rivastigmina, galantamina e memantina.

Donezepil: Memac®, Aricept®



ATC: N06DA02
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci anti-demenza
Sottogruppo chimico: Anticolinesterasici
Principio attivo: donezepil

Libro PHT Farmacisti.indd 78 10/10/13 17.45

Memac® ed Aricept®: *Ciascuna compressa da 5 mg di donepezil cloridrato contiene 4,56 mg di donepezil base. Ciascuna compressa da 10 mg di donepezil cloridrato contiene 9,21 mg di donepezil base.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento sintomatico della Demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

- **Meccanismo d'azione**
  Il Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello. In vitro il farmaco si è dimostrato 1000 volte più potente sulla colinesterasi cerebrale rispetto alla butirilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.
  Nei pazienti con malattia di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi giornaliere di 5 o 10 mg di donezepil cloridrato produce un'inibizione dell'attività acetilcolinesterasica del 63,6 % e del 77,3 % rispettivamente.
  Il farmaco agisce sui sintomi della malattia di Alzheimer ma la sua capacità di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stato studiato. Pertanto, non è possibile affermare che il donezepil possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento inizia con la dose di 5 mg in unica somministrazione giornaliera. Il donezepil deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. Tale dose deve essere mantenuta per almeno un mese per consentire la rilevazione delle prime risposte cliniche al trattamento e per permettere al principio attivo di raggiungere la concentrazione ematica di steady-state. A seguito di una valutazione clinica condotta dopo un mese di terapia con la dose di 5 mg al giorno, la dose può essere aumentata a 10 mg sempre in unica somministrazione.
  La dose giornaliera massima raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori ai 10 mg al giorno non sono state studiate nel corso di studi clinici.
  L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e, quindi, la somministrazione di dosi ripetute porta ad un graduale raggiungimento dello steady-state (entro tre settimane dall'inizio della terapia). Una volta raggiunto lo steady-state, la concentrazione plasmatica e l'attività farmacodinamica di donepezil cloridrato mostrano una variabilità minima nel corso della giornata.

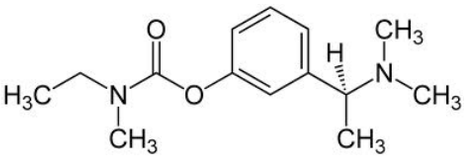
- **Effetti collaterali**
  Gli eventi avversi più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticabilità, nausea, vomito e insonnia.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità accertata verso donepezil cloridrato o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico al principio attivo (derivati piperidinici) oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti. Il farmaco, inoltre, è controindicato durante la gravidanza.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili dati sull'uso di donepezil durante la gravidanza. Tuttavia in uno studio in cui a ratte gravide sono state somministrate dosi corrispondenti a circa 50 volte la dose raccomandata nell'uomo, dal 17° giorno di gestazione fino al 20° del post-partum, è stato evidenziato un lieve aumento dei nati morti ed una lieve diminuzione della sopravvivenza dei piccoli nei primi 4 giorni di vita. Di conseguenza, il farmaco non deve essere utilizzato durante la gravidanza.
  Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno e non ci sono studi clinici condotti sulle donne durante l'allattamento. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil devono evitare l'allattamento al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 79 10/10/13 17.45

Rivastigmina: Exelon®, Prometax®



ATC: N06DA03
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci anti-demenza
Sottogruppo chimico: Anticolinesterasici
Principio attivo: Rivastigmina

Exelon®: *ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6,0 mg di rivastigmina.*
Prometax®: *ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato. Dosaggi in commercio pari a 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6mg di rivastigmina.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.
  Trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

- **Meccanismo d'azione**
  La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica nella demenza associata alla malattia di Alzheimer e alla malattia di Parkinson. La rivastigmina interagisce con i suoi enzimi bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente gli enzimi.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento deve essere prescritto da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer o della demenza associata alla malattia di Parkinson. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente.
  La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere. La dose iniziale è pari a 1,5 mg due volte al giorno; la dose di mantenimento è corrispondente a 3 o 6 mg due volte al giorno.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono di natura gastrointestinale e comprendono nausea e vomito, soprattutto in seguito alla somministrazione della dose iniziale. Negli studi clinici le donne sono risultate più sensibili degli uomini alle reazioni gastrointestinali e alla perdita di peso. Sono stati altresì segnalati casi di agitazione, confusione, sonnolenza, cefalea, tremori, malessere, astenia, aumento della sudorazione.

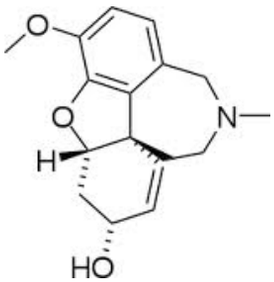
- **Controindicazioni**
  L'assunzione del farmaco è controindicata nei pazienti con:
  - Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati del carbammato o ad uno qualsiasi degli eccipienti utilizzati nella formulazione.

Libro PHT Farmacisti.indd 80 10/10/13 17.45

- Grave compromissione della funzionalità epatica, poiché il medicinale non è stato studiato in questa popolazione.

▪ **Gravidanza ed allattamento**
La rivastigmina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

Galantamina: Reminyl®



ATC: N06DA04
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci anti-demenza
Sottogruppo chimico: Anticolinesterasici
Principio attivo: Galantamina

Reminyl®: *ciascuna capsula contiene rispettivamente 8, 16 o 24 mg di galantamina (sotto forma di sale bromidrato).*

▪ **Indicazioni terapeutiche**
La galantamina è indicata per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

▪ **Meccanismo d'azione**
La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. In aggiunta, la galantamina aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi ad un sito allosterico del recettore. Di conseguenza, si può ottenere un'aumentata attività nel sistema colinergico associata ad un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con demenza di tipo Alzheimer.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
La galantamina viene somministrata mediante capsule a rilascio prolungato; deve essere somministrata una sola volta al giorno, al mattino, preferibilmente con del cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. Non devono essere masticate né frantumate.
Nei pazienti adulti la dose iniziale raccomandata è di 8 mg/die per 4 settimane.
La galantamina possiede 3 centri chirali; l'enantiomero che si forma naturalmente è la S, R, S. La galantamina viene parzialmente metabolizzata da vari citocromi, soprattutto CYP2D6 e CYP3A4. Alcuni dei metaboliti formati durante la degradazione della galantamina hanno mostrato attività *in vitro* ma non hanno alcuna importanza *in vivo*.
La biodisponibilità assoluta della galantamina è elevata; il legame alle proteine plasmatiche è basso.

▪ **Effetti collaterali**
Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono state nausea e vomito, che si sono verificati principalmente durante la prima fase di somministrazione e nella maggior parte dei casi sono durate meno di una settimana. In questi casi può essere utile la prescrizione di medicinali anti-

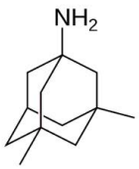
Libro PHT Farmacisti.indd 81 10/10/13 17.45

emetici e un'adeguata assunzione di liquidi. Sono stati riportati anche significativi casi di diminuzione dell'appetito, anoressia, sincope, capogiri, tremore, cefalea, sonnolenza, letargia, affaticamento, astenia, malessere.

- **Controindicazioni**
  L'assunzione del farmaco è controindicata nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, nonché nei soggetti con disfunzioni renali ed epatiche significative.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla galantamina in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e di conseguenza il farmaco deve essere prescritto con cautela in caso di gravidanza. Non è noto, inoltre, se la galantamina sia escreta nel latte materno e non sono stati condotti studi clinici in donne che allattano. Pertanto, le donne in terapia con galantamina non devono allattare.

Memantina: Ebixa®



ATC: N06DX01
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci anti-demenza
Sottogruppo chimico: Altri farmaci anti-demenza
Principio attivo: Memantina

Ebixa®:
- *Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina idrocloruro equivalente a 8,31 mg di memantina.*
- *Gocce Orali: 1 g di soluzione contiene 10 mg di memantina idrocloruro (equivalente a 8,31 mg di memantina). Una goccia di soluzione è equivalente a 0,5 mg di memantina idrocloruro.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

- **Meccanismo d'azione**
  Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa.
  La Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il farmaco deve essere somministrato una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora.
  La dose massima giornaliera è di 20 mg. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati la dose di mantenimento si ottiene aumentando 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue:
  - Prima settimana (giorno 1-7): il paziente deve assumere 5 mg (mezza compressa o 10 gocce) al giorno per 7 giorni.

Libro PHT Farmacisti.indd 82 10/10/13 17.45

- Seconda settimana (giorno 8-14): il paziente deve assumere 10 mg (una compressa o 20 gocce) al giorno per 7 giorni.
- Terza settimana (giorno 15-21): il paziente deve assumere 15 mg (una compressa e mezza o 30 gocce) al giorno per 7 giorni.
- Dalla quarta settimana in poi: il paziente deve assumere 20 mg (due compresse o 40 gocce) al giorno per 7 giorni.

Dose di mantenimento: la dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

La memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg.

- **Effetti collaterali**

L'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con memantina non differisce da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse sono dunque generalmente di gravità da lieve a moderata.
Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza sono state capogiri, cefalea, stipsi, sonnolenza e ipertensione.

- **Controindicazioni**

L'assunzione del farmaco è controindicata nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Si raccomanda cautela nei pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia.
E' necessario inoltre evitare l'uso concomitante di altri antagonisti- N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale della memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale-SNC) possono essere più frequenti o più evidenti.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non esistono dati disponibili in relazione all'assunzione di memantina in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina. Di conseguenza non bisogna assumere la memantina in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario. Non è noto, inoltre, se la memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono quindi allattare.

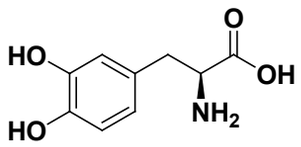
Libro PHT Farmacisti.indd 83 10/10/13 17.45

TERAPIA DEL MORBO DI PARKINSON

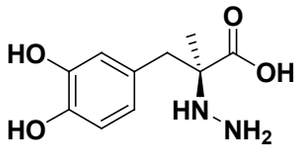
Il morbo di Parkinson è una sindrome clinica che comprende quattro caratteristiche principali: bradicinesia (rallentamento e limitazione dei movimenti), rigidità muscolare, tremore a riposo (che di solito non è presente durante i movimenti volontari) ed una compromissione dell'equilibrio posturale che porta a disturbi della deambulazione. La causa più comune di parkinsonismo è il Morbo di Parkinson, descritto per la prima volta da James Parkinson nel 1817 come *paralisi agitante.*
La caratteristica neuropatologica del morbo di Parkinson è la perdita dei neuroni dopaminergici pigmentati dalla parte compatta della sub stantia nigra, con comparsa di inclusioni intracellulari note come *corpi di Lewy*.
Il morbo di Parkinson progredisce in 5-10 anni fino ad uno stato di acinesia rigida in cui il paziente è incapace di avere cura di sé. La morte, frequentemente, interviene in seguito a complicanze dell'immobilità, tra cui la polmonite per aspirazione o l'embolia polmonare. Nel morbo di Parkinson l'attenzione si è focalizzata sulla possibilità che lo stress ossidativo indotto dal metabolismo della dopamina possa essere alla base della vulnerabilità selettiva dei neuroni dopaminergici. La via catabolica primaria di conversione della dopamina ad acido-3,4-diidrossi-fenilacetico (DOPAC) è catalizzata dalle monoamino-ossidasi (MAO) che genera perossido di idrogeno. Quest'ultimo, in presenza di ioni Fe^{2+}, che sono relativamente abbondanti nei gangli della base, può generare radicali ossidrilici liberi (reazione di Fenton). Se i meccanismi protettivi sono inadeguati a causa di deficit ereditari o acquisiti, i radicali possono causare degenerazione dei neuroni dopaminergici. Quest'ipotesi ha condotto alla proposta di agenti terapeutici per il morbo di Parkinson potenzialmente in grado di ritardare la perdita neuronale. Ad oggi, tuttavia, il ripristino dell'attività dopaminergica rappresenta il principale approccio terapeutico alla patologia. I farmaci comunemente utilizzati sono, infatti, la levodopa, o L-DOPA, il precursore metabolico della dopamina, che rappresenta il farmaco più efficace, oppure gli agonisti dei recettori dopaminergici, gli inibitori delle catecol-O-metil-transferasi (COMT), gli inibitori selettivi delle MAO-B, gli antagonisti recettoriali muscarinici ed alcuni agenti neuro protettivi che mirano a ridurre lo stress ossidativo e la degenerazione.

Levodopa, Carbidopa, Entacapone: Stalevo®

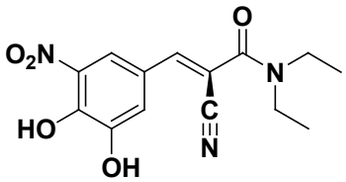
ATC: N04BA03
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiparkinsoniani
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze dopaminergiche
Sottogruppo chimico: Dopa e suoi derivati
Principio attivo: Levodopa, inibitori delle decarbossilasi e inibitori delle COMT



L-DOPA



Carbidopa



Entacapone

Stalevo®: *Ciascuna compressa contiene levodopa, carbidopa ed entacapone. Sono disponibili i seguenti dosaggi:*

Libro PHT Farmacisti.indd 84 10/10/13 17.45

Levodopa	Carbidopa	Entacapone
50 mg	12,5 mg	200 mg
75 mg	18,75 mg	200 mg
100 mg	25 mg	200 mg
125 mg	31,25 mg	200 mg
150 mg	37,5 mg	200 mg
200 mg	50 mg	200 mg

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi (DDC).

- **Meccanismo d'azione**
  Alla luce delle conoscenze attuali, i sintomi del morbo di Parkinson sono legati alla deplezione della dopamina nel corpo striato. La dopamina non attraversa la barriera emato-encefalica. La levodopa, precursore della dopamina, attraversa la barriera emato-encefalica e allevia i sintomi della malattia.

  Poiché la levodopa viene ampiamente metabolizzata perifericamente, soltanto una piccola quantità di una data dose raggiunge il sistema nervoso centrale quando si somministra la levodopa senza inibitori degli enzimi metabolici.

  La carbidopa e la benserazide sono inibitori della DDC periferica che riducono il metabolismo periferico della levodopa a dopamina e quindi, la quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Quando la decarbossilazione della levodopa viene diminuita con la contemporanea somministrazione di un inibitore della DDC, si può utilizzare un dosaggio minore di levodopa, e di conseguenza viene ridotta anche l'incidenza degli effetti indesiderati quali la nausea.

  Con l'inibizione della decarbossilasi mediante un inibitore della DDC, la catecol-O-metiltransferasi (COMT) diviene la via metabolica principale che catalizza la conversione della levodopa a 3-Ometildopa (3-OMD), un metabolita della levodopa potenzialmente nocivo. L'entacapone è un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. L'entacapone rallenta la clearance di levodopa dal circolo sanguigno determinando un aumento della AUC nel profilo farmacocinetico della levodopa. Ne consegue che la risposta clinica a ciascuna dose risulta aumentata e prolungata.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose giornaliera ottimale deve essere determinata dopo un attento aggiustamento della levodopa per ciascun paziente. La dose giornaliera deve essere ottimizzata preferibilmente utilizzando uno dei sei dosaggi disponibili per il prodotto (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg di levodopa/carbidopa/entacapone).
  La dose massima raccomandata per entacapone è di 2 grammi, quindi la dose massima è di 10 compresse al giorno per i dosaggi di Stalevo®.
  I pazienti in corso di trattamento con entacapone e con preparazioni standard a base di levodopa/carbidopa in dosi pari ai dosaggi corrispondenti di Stalevo possono essere fatti passare direttamente alle compresse di Stalevo con dosaggio corrispondente. Per esempio, un paziente che prende una compres-

Libro PHT Farmacisti.indd 85 10/10/13 17.45

sa da 100 mg/25 mg di levodopa/carbidopa ed una compressa di entacapone da 200 mg quattro volte al giorno può prendere una compressa di Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg per quattro volte al giorno al posto della dose consueta di levodopa/carbidopa ed entacapone.

- **Effetti collaterali**

Levodopa/carbidopa: Le reazioni avverse che si verificano più frequentemente con levodopa/carbidopa sono quelle derivanti dall'attività neurofarmacologica a livello centrale della dopamina. Tali reazioni generalmente vengono ridotte con la diminuzione della dose della levodopa. Le reazioni avverse più comuni sono discinesie che comprendono movimenti coreiformi, distonici ed altri movimenti involontari. Le contrazioni muscolari ed il blefarospasmo possono essere presi come segnali precoci tali da considerare una diminuzione della dose della levodopa. La nausea, legata anche ad un aumento dell'attività dopaminergica centrale, rappresenta una reazione avversa comune. Altre reazioni avverse legate alla terapia con levodopa/carbidopa consistono in alterazioni dello stato mentale, fra cui ideazioni paranoidi ed episodi psicotici; depressione, con o senza propositi suicidi; disfunzione dell'attività cognitiva. L'aggiunta dell'entacapone può aggravare alcune di queste alterazioni dello stato mentale.

Entacapone: Le reazioni avverse che si verificano più frequentemente con entacapone sono legate all'aumento dell'attività dopaminergica. L'altra classe principale di reazioni avverse consiste in sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale, fra cui nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza e diarrea. L'urina può assumere una colorazione rosso-bruna a causa dell'entacapone, ma questo è un fenomeno innocuo.

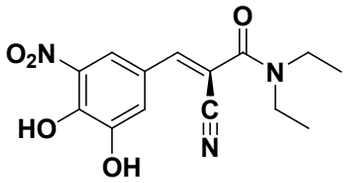
- **Controindicazioni**

L'assunzione del farmaco è controindicata nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o che manifestano insufficienza epatica grave, glaucoma ad angolo chiuso, feocromocitoma, che fanno uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi o che abbiano manifestato Sindrome Neurolettica Maligna (NMS) e/o rabdomiolisi di origine non traumatica.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'associazione levodopa/carbidopa/entacapone in donne in gravidanza. Di conseguenza non bisogna assumere il farmaco in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario. La levodopa viene escreta nel latte. Esistono prove che la lattazione viene inibita durante il trattamento con levodopa. In studi in animali, carbidopa ed entacapone sono stati escreti nel latte, ma non è noto se tali prodotti siano escreti anche nel latte umano. Non è nota la sicurezza di levodopa, carbidopa ed entacapone nei neonati. Le donne non devono allattare durante il trattamento con il farmaco.

Entacapone: Comtan®



Entacapone

ATC: N04BX02
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiparkinsoniani
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze dopaminergiche
Sottogruppo chimico: Altre sostanza dopaminergiche
Principio attivo: Entacapone

Comtan®: *Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di entacapone.*

Libro PHT Farmacisti.indd 86 10/10/13 17.45

- **Indicazioni terapeutiche**
  L'entacapone, in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

- **Meccanismo d'azione**
  L'entacapone appartiene alla classe terapeutica degli inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT). È un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. Il farmaco riduce la metabolizzazione di levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina un aumento della AUC della levodopa. La quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata e la risposta clinica alla levodopa viene prolungata.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Una compressa da 200 mg viene assunta con ciascuna dose di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi. La dose massima raccomandata è 200 mg dieci volte al giorno, cioè 2.000 mg di entacapone.
  L'assorbimento di entacapone è caratterizzato da un'elevata variabilità intra e interindividuale. La biodisponibilità è circa del 35% dopo la somministrazione di una dose orale ed il cibo non modifica in maniera significativa l'assorbimento di entacapone. L'eliminazione segue principalmente vie metaboliche non renali. Si ritiene che l'80-90% della dose sia escreta nelle feci e solo circa il 10-20% è escreto nelle urine.

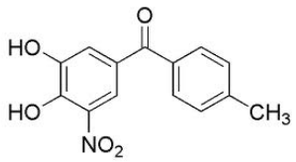
- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse che si verificano più frequentemente con entacapone sono legate all'aumento dell'attività dopaminergica. L'altra classe principale di reazioni avverse consiste in sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale, fra cui nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza e diarrea. L'urina può assumere una colorazione rosso-bruna a causa dell'entacapone, ma questo è un fenomeno innocuo.

- **Controindicazioni**
  L'assunzione del farmaco è controindicata nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o che manifestano insufficienza epatica grave, glaucoma ad angolo chiuso, feocromocitoma, che fanno uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi o che abbiano manifestato Sindrome Neurolettica Maligna (NMS) e/o rabdomiolisi di origine non traumatica.
  In pazienti con malattia di Parkinson si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o a sindrome neurolettica maligna (NMS).
  La NMS, compresa la rabdomiolisi e l'ipertermia, è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclonia, tremore), cambiamenti dello stato mentale (es. agitazione, confusione, coma), ipertermia, disfunzioni del sistema nervoso autonomo (tachicardia, instabilità della pressione sanguigna) ed elevati livelli serici di creatinfosfochinasi. In casi particolari, solo alcuni di questi segni e/o sintomi possono risultare manifesti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Poiché non vi è alcuna esperienza nelle donne gravide, entacapone non deve essere usato durante la gravidanza.
  Dagli studi negli animali è risultato che l'entacapone viene escreto nel latte. Non è nota la sicurezza di entacapone nei neonati. Le donne non devono allattare durante il trattamento con entacapone.

Libro PHT Farmacisti.indd 87 10/10/13 17.45

Tolcapone: Tasmar®



ATC: N04BX01
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiparkinsoniani
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze dopaminergiche
Sottogruppo chimico: Altre sostanza dopaminergiche
Principio attivo: Tolcapone

Tasmar®: *ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tolcapone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  L'uso di Tolcapone è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT.
  A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, il tolcapone non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa. Il trattamento farmacologico deve essere sospeso se non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

- **Meccanismo d'azione**
  Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile delle catecol-O-metil transferasi (COMT), attivo per via orale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose consigliata di tolcapone è 100 mg tre volte al giorno, sempre in aggiunta alla terapia con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa. Solo in circostanze eccezionali, quando l`incremento del beneficio clinico previsto giustifica il maggior rischio di reazioni epatiche, è possibile aumentare la posologia a 200 mg tre volte al giorno.
  E' necessario controllare la funzione epatica prima dell'inizio del trattamento con tolcapone e poi eseguire un monitoraggio ogni 2 settimane per il primo anno di terapia, ogni 4 settimane nei 6 mesi successivi e in seguito ogni 8 settimane.
  Si deve interrompere il trattamento con il farmaco qualora l'ALT (alanina aminotransferasi) e/o l'AST (aspartato aminotransferasi) dovessero superare il limite superiore del valore normale o si sviluppassero sintomi o segni suggestivi dell'insorgenza di blocco epatico.
  Benché il tolcapone sia fortemente legato alle proteine, negli studi in vitro si è visto che a concentrazioni terapeutiche il tolcapone non sposta dai loro siti di legame il warfarin, la tolbutamide, la digitossina o la fenitoina. Il farmaco, inoltre, può influenzare la farmacocinetica dei farmaci metabolizzati dalle COMT.

- **Effetti collaterali**
  Durante l'uso del farmaco in commercio sono stati segnalati rari casi di gravi lesioni epatocellulari rivelatisi mortali. A causa del rischio di tali lesioni epatiche acute, rare ma potenzialmente fatali, l'uso del tolcapone è indicato solo nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT.
  Il controllo periodico degli enzimi epatici non è in grado di far prevedere in modo affidabile l'insorgenza di un'epatite fulminante. Tuttavia in genere si ritiene che l'individuazione precoce della lesione epatica indotta dal farmaco, accompagnata dalla sospensione immediata del farmaco sospetto, aumenti le probabilità di guarigione. Il periodo di massima insorgenza delle lesioni epatiche è risultato

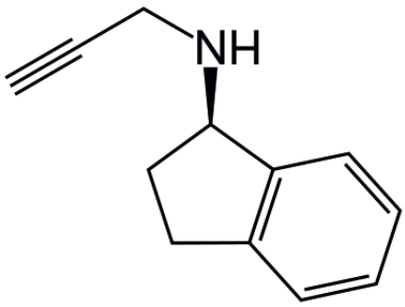
Libro PHT Farmacisti.indd 88 10/10/13 17.45

essere compreso tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento con il tolcapone. In seguito alla riduzione o alla sospensione del farmaco sono stati segnalati casi isolati di pazienti con sintomi suggestivi del complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna. Inoltre, è stata osservata rabdomiolisi, secondaria alla SNM o alla discinesia grave.

- **Controindicazioni**
  Il tolcapone è controindicato nei pazienti che presentino segni di epatopatia o innalzamento degli enzimi epatici, discinesia grave, anamnesi positiva per il complesso sintomatico della sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o per la rabdomiolisi non traumatica o l'ipertermia, ipersensibilità al tolcapone o a uno qualsiasi degli eccipienti, feocromocitoma.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del tolcapone in donne in gravidanza, per cui in gravidanza il farmaco deve essere utilizzato solo se il potenziale vantaggio giustifica il rischio potenziale per il feto.
  Inoltre, negli studi sugli animali il tolcapone è stato escreto nel latte materno. La sicurezza del tolcapone nei neonati non è nota, per cui le donne non devono allattare durante il trattamento con Tasmar.

Rasagilina: Azilect®



ATC: N04BD02
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiparkinsoniani
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze dopaminergiche
Sottogruppo chimico: Inibitori delle monoamminossidasi di tipo B
Principio attivo: Rasagilina

Azilect®: *compresse da 1mg*

- **Impiego terapeutico**
  Rasagilina è indicato nel trattamento del morbo di Parkinson. Il morbo di Parkinson è un disturbo mentale progressivo che provoca tremore, lentezza nei movimenti e rigidità muscolare. Il farmaco può essere usato in monoterapia (da solo) o come terapia in associazione a levodopa (un altro farmaco utilizzato nel trattamento del morbo di Parkinson) nei pazienti con "fluttuazioni" di fine dose nell'intervallo di tempo che intercorre tra le diverse somministrazioni delle dosi di levodopa. Le fluttuazioni sono legate a una riduzione degli effetti di levodopa, durante le quali il paziente è sottoposto a improvvisi cambiamenti tra stato "on", in cui è in grado di muoversi, e stato "off", ossia di immobilità.

- **Meccanismo d'azione**
  Rasagilina è un inibitore della "monoaminoossidasi-B". Esso blocca l'enzima monoaminoossidasi di tipo B, responsabile della degradazione del neurotrasmettitore dopamina nel cervello. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che consentono alle cellule nervose di comunicare tra di loro. Nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson, le cellule che producono la dopamina cominciano a morire, con una conseguente diminuzione della quantità di questo neurotrasmettitore nel cervello. I pazienti perdono quindi la capacità di controllare i propri movimenti in maniera affidabile. Aumentando le

Libro PHT Farmacisti.indd 89 10/10/13 17.45

concentrazioni di dopamina nelle zone cerebrali responsabili del movimento e della coordinazione, rasagilina migliora i segni e i sintomi del morbo di Parkinson quali rigidità e lentezza dei movimenti.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose standard di rasagilina è di una compressa una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo.

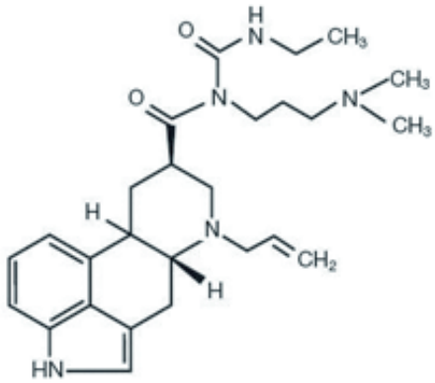
- **Effetti collaterali**
  L'effetto indesiderato più comune di rasagilina è il mal di testa.

- **Controindicazioni**
  Rasagilina non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) alla rasagilina o a uno qualsiasi degli altri ingredienti. Il farmaco non deve essere utilizzato con altri inibitori della monoaminoossidasi quali medicinali o preparazioni vegetali senza prescrizione medica come l'erba di San Giovanni. rasagilina non deve essere utilizzato con petidina (un antidolorifico). Devono trascorrere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con il medicinale e l'inizio del trattamento con un altro inibitore della monoaminoossidasi o con petidina. rasagilina non deve inoltre essere somministrato a pazienti con gravi problemi a carico del fegato. È sconsigliato in pazienti con moderati problemi a carico del fegato. I pazienti con lievi problemi a carico del fegato devono assumere il farmaco con cautela e devono interrompere il trattamento se i problemi a carico del fegato.

- **Gravidanza e allattamento**
  Non sono disponibili dati clinici sull'uso di rasagilina in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale. E' necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. I dati sperimentali indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione. Non è noto se rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 90 10/10/13 17.45

Cabergolina: Cabaser®



ATC: N04BC06
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiparkinsoniani
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Sostanze dopaminergiche
Sottogruppo chimico: Agonisti della dopamina
Principio attivo: Cabergolina

Cabaser®: compresse da 1, 2 e 4 mg.

- **Indicazioni terapeutiche**
  La cabergolina è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti ai farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto al trattamento dei segni e sintomi della malattia di Parkinson con un farmaco agonista dopaminergico, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore periferico della decarbossilasi.

- **Meccanismo d'azione**
  Cabergolina è un derivato dell'ergot ad azione dopaminergica con un potente e prolungato effetto agonista dei recettori D2 dopaminergici.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La cabergolina deve essere somministrata per via orale, ai pasti in quanto la tollerabilità degli agenti dopaminergici migliora se vengono somministrati tal modo. Il farmaco è indicato per trattamenti cronici o di lunga durata.

- **Effetti collaterali**
  Sono stati segnalati casi di fibrosi e di patologie infiammatorie a carico delle sierose come pleurite, versamento pleurico, fibrosi pleurica, fibrosi polmonare, pericardite, versamento pericardico, valvulopatia cardiaca e fibrosi retroperitoneale.

- **Controindicazioni**
  La cabergolina è controindicata in caso di:
  - Ipersensibilità alla cabergolina, agli alcaloidi dell'ergot o a uno qualsiasi degli eccipienti.
  - Storia di fibrosi polmonare, pericardica o retroperitoneale.
  - Evidenza anatomica di valvulopatia cardiaca a qualunque livello valvolare.

- **Gravidanza e allattamento**
  Poichè l'esperienza clinica è ancora limitata, si raccomanda come misura precauzionale che le donne che desiderano concepire, interrompano l'assunzione di cabergolina almeno un mese prima per prevenire una possibile esposizione fetale al farmaco. Se il concepimento dovesse avvenire durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto non appena si venga a conoscenza della gravidanza in atto. Si suppone che nell'uomo la lattazione sia inibita/soppressa dal farmaco, in funzione della sua azione dopamino-agonista. Poiché non si hanno informazioni sull'escrezione del farmaco nel latte materno, alle donne in trattamento con cabergolina dovrebbe essere consigliato di non allattare. Ciò è valido anche per i casi in cui il trattamento con il farmaco non abbia inibito o soppresso la lattazione.

Libro PHT Farmacisti.indd 91 10/10/13 17.45

EPILESSIA

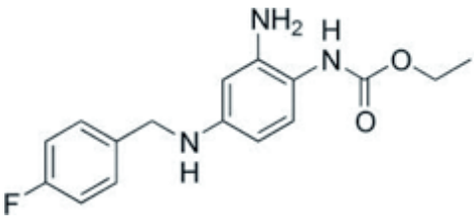
L'epilessia è una sindrome neurologica con crisi improvvise.

Il termine epilessia deriva dal greco "epilepsis", che significa attacco e sta ad indicare una modalità di reazione del Sistema Nervoso Centrale a diversi stimoli. Generalmente l'epilessia è caratterizzata da convulsioni e perdita di coscienza. Le crisi epilettiche sono provocate da un'iperattività delle cellule nervose cerebrali (i neuroni), evidenziabile con l'elettroencefalogramma, seguita da un periodo di completa inattività.
Paradossalmente si verifica infatti un'eccessiva attività funzionale del sistema nervoso per cui, alcuni o tutti i neuroni della corteccia cerebrale, incominciano ad attivarsi ad un ritmo molto superiore al normale, producendo una scarica. L'epilessia colpisce fra lo 0.6 e l' 1% della popolazione (si stima che in Italia siano fra 350.00 e 500.00 le persone affette da epilessia) e può manifestarsi ad ogni età ed in forme assai diverse; data la sua varietà, si parla genericamente di epilessie ed è quindi importante, nel classificarle, tenere conto della loro causa e distinguere quelle sintomatiche, che si manifestano cioè nel corso di altri stati morbosi, dall'epilessia idiopatica, di cui non si conosce l'origine. In un buon numero di casi non si riesce a trovare la causa dell'epilessia che viene pertanto definita criptogenica. Le epilessie si classificano in crisi a inizio focale e crisi generalizzate fin dall'inizio.
Le crisi a inizio focale possono avere origine dalla corteccia sensoriale, come l'epilessia psicomotoria provocata da lesioni del lobo temporale.
Essa è generalmente preceduta da una specie di premonizione dell'attacco imminente, la cosiddetta "aura" epilettica, che provoca sensazioni peculiari quali una pressione allo stomaco che sale verso la gola, lampi di luce, rumori, formicolii ad una parte del corpo, gusti e/o odori strani, improvvisi stati d'animo di angoscia o euforia, l'impressione di vivere in un sogno con fenomeni di "Déjà vu", lasciando al paziente una coscienza che gli permette di compiere attività anche complesse, sebbene automatiche, come masticare, inghiottire, parlare, toccare e spostare oggetti. Altre forme focali, cioè localizzate in un punto preciso, hanno invece origine dalla corteccia motoria e danno luogo a convulsioni localizzate, che possono rimanere tali anche per parecchio tempo, addirittura settimane e mesi (epilepsia partialis continua), oppure possono generalizzarsi a tutto il corpo, accompagnandosi allora a perdite di coscienza di breve durata (convulsione generalizzata a inizio focale).
Tra le forme focali si può avere anche una crisi epilettica parziale, senza perdita di coscienza. Nella forma caratterizzata da sintomatologia motoria si hanno contrazioni che iniziano in un'area qualsiasi del corpo e si estendono progressivamente ai muscoli vicini seguendo la distribuzione caratteristica dell'area motoria inducendo la cosiddetta "marcia jacksoniana" in cui si hanno contrazioni di tipo mioclonico che, partendo dalla spalla, si estendono al braccio, poi all'avambraccio ed infine alla mano, interessando quindi tutta la metà del corpo, ma non generalizzandosi. Se invece la sintomatologia è somato-sensoriale, si manifestano parestesie nell'emicorpo controlaterale alla scarica che, originate in un punto del corpo, tendono poi a diffondersi.
Non ha inizio focale il grande male, caratterizzato da convulsioni generalizzate immediatamente precedute da un grido ed accompagnate da improvvisa perdita di coscienza, che provoca la caduta a terra del paziente. Alla convulsione segue il coma detto "postcritico", che dura da parecchi minuti fino anche alla mezz'ora ed è seguito da confusione, sopore e cefalea.
Le crisi generalizzate fin dall'inizio non presentano invece convulsioni, ma solo perdita di coscienza che dura pochi secondi. Viene definita, per distinguerla dalla precedente, piccolo male o assenza ed è maggiormente frequente tra i quattro anni e l'adolescenza. Non ha segni premonitori e spesso non viene avvertita né dal paziente né da chi gli è vicino.
L'epilessia è anche accompagnata da attacchi di convulsioni, ovvero contrazioni che si alternano a rilassamenti a livello dei muscoli, con grande rapidità ed in modo involontario. Le convulsioni non sarebbero di per sè pericolose per la persona sofferente d'epilessia, pur tuttavia durante un attacco

Libro PHT Farmacisti.indd 92 10/10/13 17.45

si potrebbero verificare effetti deleteri per l'incolumità dell'individuo in questione. La persona in preda alle convulsioni perde, infatti, il controllo di sè e di conseguenza il rischio che resti ferita non va mai sottovalutato. Coloro che stanno vicino ad un soggetto che soffre di epilessia dovrebbero pertanto sapere come comportarsi quando si presenta un attacco convulsivo, in modo da muoversi prontamente ed in maniera adeguata.
La prima cosa da fare è agire per mettere in sicurezza la persona in preda alle convulsioni, impedendole di farsi del male urtando contro oggetti o ferendosi, ricordando però di non bloccarle le gambe. Bisognerebbe quindi aiutare la persona a stendersi in posizione supina, con la testa da un lato e renderla libera dalle costrizioni rappresentate da vestiti ed accessori stretti che vanno allentati. Durante un attacco di convulsioni è opportuno chiamare prontamente i soccorsi per farsi aiutare nel gestire la crisi.

Retigabina: Trobalt®



ATC: N03AX21
Gruppo anatomico: Sistema Nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiepilettico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antiepilettico
Sottogruppo chimico: Altri antiepilettici
Principio attivo: Retigabina

Trobalt®: compresse. Ogni compressa contiene 50, 100, 200, 300, 400 mg di retigabina.

- **Indicazioni terapeutiche**
  La retigabina è indicata come trattamento aggiuntivo delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia.

- **Meccanismo d'azione**
  La retigabina esercita un effetto sui canali del potassio situati sulle cellule del sistema nervoso caratterizzati da un'eccessiva attività elettrica. Questi canali sono pori che consentono al potassio di entrare nelle cellule e uscire da esse e svolgono un ruolo nel terminare gli impulsi elettrici. Il farmaco agisce mantenendo aperti i canali del potassio; in tal modo interrompe l'ulteriore trasmissione degli impulsi elettrici e impedisce così il verificarsi di crisi epilettiche.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale totale massima giornaliera di retigabina è di 300 mg (100 mg tre volte al giorno). In seguito, la dose giornaliera totale viene aumentata di un massimo di 150 mg ogni settimana, in base alla risposta individuale del paziente ed alla tollerabilità. Una dose di mantenimento efficace è attesa tra 600 mg al giorno e 1.200 mg al giorno.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Vi è stata un'evidente correlazione con la dose per capogiri, sonnolenza,stato confusionale, afasia, anomalie del coordinamento, tremore, disturbi dell'equilibrio, compromissione della memoria, disturbi dell'andatura, visione offuscata e stipsi.

Libro PHT Farmacisti.indd 93 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Il farmaco non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) alla retigabina.

- **Gravidanza e allattamento**
  La retigabina è un farmaco controindicato in gravidanza e allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 94 10/10/13 17.45

TERAPIA DEL NANISMO IPOFISARIO, DELLA SINDROME DI TURNER E DELLE ALTRE FORME DI DEFICIT DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

Il ***nanismo ipofisario*** o nanismo ipopituitarico è una forma di nanismo armonico dovuto a carenza dell'ormone somatotropo (GH). Nella maggioranza dei pazienti, la causa resta sconosciuta; in alcuni casi è possibile invece identificare una patologia organica a carico dell'ipotalamo o dell'ipofisi. Sono stati inoltre descritti casi di deficit isolato di GH familiare, a prevalente trasmissione autosomica recessiva.

Nel nanismo ipofisario sono mantenute le normali proporzioni corporee: lo sviluppo scheletrico infatti avviene in modo proporzionato, ma non adeguato all'età del soggetto, poiché manca il fisiologico stimolo alla crescita dei tessuti, e soprattutto dell'osso, costituito appunto dall'ormone somatotropo. È una patologia rara, da differenziare con diagnosi accurata rispetto ad altre cause di scarso accrescimento, la più frequente delle quali è semplicemente una fisiologica condizione di bassa statura familiare, ereditaria.

Il nanismo ipofisario può venire curato con la somministrazione di ormone somatotropo sintetico, ma soltanto prima della pubertà, dopo la quale gli ormoni sessuali determinano la saldatura delle cartilagini di accrescimento e impediscono la crescita in lunghezza dell'osso.

La ***sindrome di Turner*** è un'anomalia genetica, conseguente ad un errore nel corretto appaiamento dei cromosomi durante la meiosi.

Corrisponde a diverse alterazioni cromosomiali, delle quali la monosomia del cromosoma sessuale X la più comune. La caratteristica normale del cariotipo femminile è la presenza di due cromosomi sessuali X. Gli individui con la sindrome, invece, presentano una monosomia completa o parziale del cromosoma X. Nella maggioranza dei casi viene perso un intero cromosoma X e si presenta di conseguenza un cariotipo di tipo 45,X (il cariotipo umano normale avrebbe 46 cromosomi).

I principali sintomi della sindrome di Turner sono ipogonadismo con fenotipo femminile, bassa statura, linfedema nelle mani e piedi, torace a scudo (piatto) e capezzoli iperdistanziati, attaccatura dei capelli bassa, il viso può avere un aspetto da persona anziana, sterilità dovuta a malformazioni dell'ovaia, assenza della mestruazione.

Il ***Deficit di Ormone della Crescita*** si ha quando l'ipofisi nel cervello non produce adeguate quantità di Ormone della Crescita. Questo è generalmente dovuto a problemi o nell'ipotalamo o nell'ipofisi stessa, che sono le parti del cervello responsabili della produzione dell'ormone.

Quando l'ormone della crescita in un bambino è a livelli molto bassi o assente, si dice che il bambino sia affetto da Deficit dell'Ormone della Crescita.

Quando il livello di produzione dell'Ormone della Crescita è inadeguato, si dice che il bambino sia affetto da Insufficienza dell'Ormone della Crescita.

Ci sono numerose cause di deficit di Ormone della Crescita (GH) ma per la maggior parte tali cause rimangono sconosciute. Comunemente, il deficit di GH deriva da un danno dell'ipofisi ricevuto alla nascita. Questo danno potrebbe anche essere il risultato di un trauma cranico severo. Il deficit di GH può essere ereditario in alcuni casi.

l trattamento primario per il Deficit di GH è la terapia sostitutiva con una forma sintetica di ormone della crescita. Questa forma sintetica è simile all'ormone della crescita umano naturale. Il dosaggio del GH varia a seconda del peso e dell'altezza del bambino. Questo significa che la dose prescritta aumenterà con il passare del tempo e con il proseguire dell'accrescimento.

L'ormone della crescita va assunto giornalmente, per iniezioni sottocutanee.

Il dosaggio dell'ormone della crescita può non essere semplice da capire; questo a causa delle diverse unità di misura utilizzate dai produttori. Poichè la quantità di sostanza diluente necessaria per una data quantità di GH può variare di prodotto in prodotto, non è possibile fornire fattori di conversione standard. Le vecchie "unità" di GH oggi sono state rimpiazzate da una misura in mg (3 unità internazionali = 1 mg).

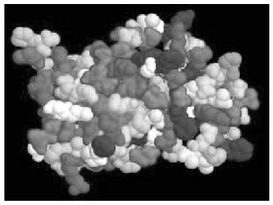
Libro PHT Farmacisti.indd 95 10/10/13 17.45

I seguenti strumenti vengono usati per iniettare l'ormone della crescita:

- Sistemi a Penna: le loro sembianze sono quelle di una grande penna che contiene una cartuccia con l'ormone della crescita. Offrono la convenienza di una dose premisurata.
- Sistemi ad auto-iniezione: racchiudono completamente l'ago e la siringa che infatti rimangono nascosti alla vista. Schiacciando un bottone l'ago si inserisce nella pelle e l'ormone della crescita viene automaticamente iniettato. Questa procedura è rapida e solitamente indolore.
- Iniettore con siringhe da insulina: utilizza siringhe da insulina e nasconde l'ago.
- Iniettori senza ago: l'ormone della crescita viene iniettato attraverso la pelle usando un iniettore con aria ad alta pressione. Non vengono utilizzati aghi. Talvolta può essere un po' doloroso o lasciare un livido.

Nell'età adulta, il trattamento con l'ormone della crescita può ancora essere somministrato. Questo perchè l'ormone della crescita può aiutare a prevenire l'osteoporosi ed aumentare il benessere generale.

Somatropina: Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, NutropinaQ®, Saizen®, Zomacton®



ATC: H01AC01
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni ipofisari, ipotalamici ed analoghi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi
Sottogruppo chimico: Somatropina ed agonisti della somatropina
Principio attivo: Somatropina

Genotropin®: *Ogni cartuccia contiene somatropina (dosaggi disponibili: 0,7; 1; 1,3; 5,3; 12 mg) ed 1 mL di solvente per soluzione iniettabile.*
Humatrope®: *la cartuccia contiene 6 mg di somatotropina. Quando ricostituita, contiene 1,9 mg/ml. Humatrope 12 mg: la cartuccia contiene 12 mg di somatotropina. Quando ricostituita, contiene 3,8 mg/ml. Humatrope 24 mg: la cartuccia contiene 24 mg di somatotropina. Quando ricostituita, contiene 7,6 mg/ml.*
Norditropin®: *Ogni flacone contiene somatropina (1,3 o 4 mg).*
Nutropinaq®: *Una cartuccia contiene 10 mg (30 UI) di somatropina.*
Saizen®: *Ogni flaconcino contiene 8 mg di somatropina. La ricostituzione con il solvente contenuto nella cartuccia porta ad una concentrazione di 5,83 mg/ml.*
Zomacton®: *Somatropina 4 mg (1,3 mg/ml o 3,3 mg/ml dopo ricostituzione).*

- **Indicazioni terapeutiche**

  Pazienti pediatrici

  La somatropina è indicata per il trattamento a lungo termine dei bambini con deficit di statura dovuto ad inadeguata secrezione dell'ormone della crescita endogeno. Il farmaco è indicato anche per il trattamento della bassa statura nelle bambine con Sindrome di Turner, confermata dall'analisi cromosomica. E' indicato inoltre per il trattamento del ritardo di crescita nei bambini prepuberi con insufficienza renale cronica.

  La somatropina è indicata inoltre per il trattamento del disturbo di crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) e per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA.

Libro PHT Farmacisti.indd 96 10/10/13 17.45

Pazienti adulti
La somatropina è indicata per la terapia sostitutiva negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita.

- **Meccanismo d'azione**

La somatotropina è un ormone polipeptidico prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. E' costituita da 191 residui aminoacidici ed ha un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'ormone somatotropo umano di origine pituitaria ed è sintetizzata da un ceppo di Escherichia coli modificato dall'aggiunta del gene per l'ormone della crescita umano.
Gli effetti biologici del farmaco ricombinante sono equivalenti a quelli dell'ormone della crescita umano di origine ipofisaria.
L'effetto principale della somatropina è di stimolare la crescita delle cartilagini epifisarie delle ossa lunghe. In aggiunta, il farmaco favorisce la sintesi proteica cellulare e la ritenzione di azoto.
La som atropina stimola il metabolismo dei lipidi, in quanto provoca un aumento della concentrazione plasmatica degli acidi grassi e del colesterolo HDL ed una riduzione della concentrazione plasmatica del colesterolo totale.
La terapia con Humatrope ha un effetto favorevole sulla composizione corporea nei pazienti con deficit di ormone della crescita, in quanto determina una riduzione dei depositi adiposi ed un incremento della massa magra. Nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita la terapia a lungo termine determina un incremento della densità minerale ossea.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Pazienti pediatrici con deficit di ormone della crescita
Il dosaggio raccomandato è di 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea; ciò equivale a circa 0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Pazienti adulti con deficit di ormone della crescita
Il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,15-0,30 mg al giorno. Nei pazienti più anziani e negli obesi può essere necessario un dosaggio iniziale più basso.

Pazienti con Sindrome di Turner
Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea, da effettuare preferibilmente alla sera. Tale dosaggio equivale a circa 1,4 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Pazienti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)
Il dosaggio raccomandato è di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalente a 1 mg/m² di superficie corporea al giorno), per iniezione sottocutanea, fino al raggiungimento dell'altezza finale.

- **Effetti collaterali**

Pazienti pediatrici
Durante studi clinici condotti su pazienti affetti da deficit di ormone della crescita, circa il 2% di essi ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. Durante studi clinici effettuati su bambine con Sindrome di Turner cui sono state somministrate dosi di Humatrope più alte, fino all'8% delle pazienti ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non è stato osservato un effetto negativo sul ritmo di crescita. Tests per gli anticorpi contro l'ormone della crescita devono essere effettuati in tutti i soggetti che non rispondono alla terapia.
Edema transitorio e di lieve entità è stato osservato in una fase precoce del trattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 97 10/10/13 17.45

Leucemia è stata osservata in un numero limitato di bambini che sono stati trattati con ormone della crescita. Comunque non c'è evidenza che l'incidenza della leucemia sia aumentata in coloro che ricevono l'ormone della crescita in assenza di fattori predisponenti.

Pazienti adulti

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita ad insorgenza nell'età adulta, nella fase precoce della terapia ed in maniera transitoria sono stati riscontrati edema, mialgia, disturbi articolari ed artralgia.

Pazienti adulti trattati con ormone della crescita, successivamente ad una diagnosi di deficit dell'ormone della crescita effettuata nell'infanzia, hanno riferito la comparsa di effetti indesiderati con meno frequenza di quanto riportato da pazienti con deficit di ormone della crescita ad esordio in età adulta.

- **Controindicazioni**

La somatropina non deve essere usata se ci sono segni di neoplasia in fase attiva.

Il farmaco non deve essere ricostituito con l'accluso solvente nei soggetti con accertata sensibilità agli agenti batteriostatici contenuti.

Non deve essere usato per favorire la crescita nei bambini con saldatura completa delle epifisi.

Il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere iniziato in pazienti in condizioni critiche acute per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma oppure in pazienti con insufficienza respiratoria acuta.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con la somatropina. Non è noto se la somatropina possa causare un danno fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza, oppure se possa alterare la capacità di riproduzione. Il farmaco deve essere somministrato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

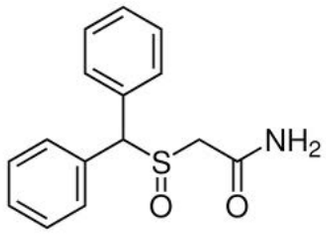
Non esistono studi effettuati con la somatropina in donne durante l'allattamento. Non è noto se il farmaco venga escreto nel latte umano; dato che molti farmaci passano nel latte umano, si consiglia molta cautela nel somministrare il farmaco a donne durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 98 10/10/13 17.45

TERAPIA DELLA NARCOLESSIA

La narcolessia è un disturbo caratterizzato in termini generali da eccessiva sonnolenza diurna. Si tratta di una patologia non rara che colpisce circa una persona su 1.000 e prevalentemente i maschi, a qualsiasi età.
L'eccessiva sonnolenza diurna è spesso il primo sintomo che viene notato; qualche volta esso viene riferito anche come stanchezza, diminuzione di energia, attacchi di sonno irresistibili, insolita predisposizione all'addormentamento. La sonnolenza è comunque presente ogni giorno, anche se con intensità variabile, cosicché l'individuo affetto può essere consapevole soltanto degli episodi più gravi.
Poiché gli individui affetti da narcolessia fanno molta fatica a resistere al sonno spesso capita che essi si addormentino nei momenti meno appropriati, ad esempio nel corso di una conversazione, mentre stanno seduti in classe, mentre stanno aspettando l'autobus o mangiando. Altro sintomo importante della narcolessia è quello della cataplessia, ovvero di una rapida perdita del tono muscolare causata da manifestazioni emotive come riso, collera, eccitazione, sorpresa.
Un attacco cataplettico può comportare solo una breve e parziale debolezza ma può anche causare una quasi completa perdita del controllo muscolare per alcuni minuti. Ciò può provocare una caduta, l'impossibilità di muoversi e di parlare, anche se il soggetto è cosciente o almeno parzialmente conscio di ciò che gli sta accadendo.
Le allucinazioni ipnagogiche, invece, sono esperienze intense e vivide che si verificano all'inizio o alla fine di un periodo di sonno. Alcuni o tutti i sensi possono risultare coinvolti e frequentemente è molto difficoltoso per il soggetto distinguere l'allucinazione dalla realtà. Alcune volte le allucinazioni ipnagogiche possono costituire un'esperienza piuttosto spaventosa. Va infine ricordata la cosiddetta paralisi del sonno, cioè la consapevolezza di non riuscire a muoversi malgrado il desiderio di farlo, che si verifica durante l'addormentamento a al risveglio. Quando essa ha luogo in concomitanza con un'allucinazione ipnagogica di grado forte, l'esperienza può diventare davvero terrorizzante.
La patofisiologia della narcolessia è basata su alterazione del sistema nervoso centrale ed in particolare dei centri per la regolazione del ritmo sonno-veglia. I sintomi fondamentali della narcolessia sembrano essere fondamentalmente una disregolazione del sonno R.E.M. L'ipotesi eziologica più accreditata sembra l'assenza di produzione del neurotrasmettitore orexina, un ormone neuropeptidico che stimola l'appetito e lo stato di veglia, mentre più recentemente un gruppo di ricercatori è riuscito a ricollegare la narcolessia a due geni contenenti le informazioni per il sistema immunitario, suggerendo dunque che la malattia sia di tipo autoimmune.

Modafinil: Provigil®



ATC: N06BA07
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Psicostimolanti, farmaci per ADHD e nootropi
Sottogruppo chimico: Simpaticomimetici ad azione centrale
Principio attivo: Modafinil

Provigil®: *Ogni compressa contiene Modafinil 100 mg.*

Libro PHT Farmacisti.indd 99 10/10/13 17.45

- **Indicazioni terapeutiche**
  Narcolessia. Apnea ostruttiva nel sonno/sindrome da ipopnea. Nei pazienti con sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva notturna il trattamento sintomatico con modafinil si è dimostrato utile solo in concomitanza di una terapia C-PAP (ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree) praticata in maniera corretta ed efficace.
  Il modafinil è efficace nel ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna associata a queste condizioni.

- **Meccanismo d'azione**
  Il modafinil promuove la veglia nell'uomo, ma l'esatto meccanismo attraverso cui agisce è ad oggi sconosciuto.
  Nell'uomo, il modafinil ripristina e/o migliora i livelli e la durata della veglia e della vigilanza diurna in relazione alla dose somministrata.
  Nei pazienti con narcolessia, somministrazioni al mattino di 400 mg di modafinil o somministrazioni di 200 mg di modafinil al mattino e a mezzogiorno non influenzano negativamente il sonno notturno.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose giornaliera raccomandata è di 200-400 mg. Il farmaco può essere assunto in due dosi separate al mattino ed a mezzogiorno, oppure come dose singola alla mattina secondo la valutazione del medico e la risposta del paziente.
  Modafinil è un composto racemico, i cui enantiomeri hanno differente farmacocinetica. Il tempo di emivita e l'AUC di *l*-modafinil sono approssimativamente tre volte quelli dell'enantiomero *d*.
  Il farmaco è rapidamente assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime dopo 2-4 ore.

- **Effetti collaterali**
  L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il mal di testa, che interessava circa il 21% dei pazienti. Questo è solitamente lieve o moderato, dose-dipendente e scompare in pochi giorni.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al principio attivo (modafinil) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di modafinil in donne in gravidanza. Il farmaco ha mostrato di non essere teratogeno in ratti e conigli a dosi maggiori della dose clinica massima. Tuttavia, i livelli plasmatici negli studi preclinici, a causa dell'autoinduzione metabolica, sono stati minori o uguali a quanto atteso nei pazienti.
  Modafinil ed i suoi metaboliti acidi e solfonici passano nel latte dei ratti in allattamento. Non è noto se modafinil sia escreto nel latte materno umano.
  L'uso di Modafinil in gravidanza e allattamento è controindicato.

Libro PHT Farmacisti.indd 100 10/10/13 17.45

PREVENZIONE DI EPISODI TROMBOEMBOLICI VENOSI (TEV) IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE TRATTAMENTO DELLA SINDROME CORONARICA ACUTA (Infarto Miocardico Acuto Stemi - Infarto Nstemi - Angina Instabile)

La trombosi è un processo patologico che si realizza per eccessiva emostasi che dà luogo alla formazione di un trombo il quale riduce oppure occlude del tutto il lume di un vaso. I punti più comuni di formazione dei trombi sono le vene profonde delle gambe e quelle della pelvi, ma la trombosi può presentarsi in qualsiasi vena, incluse la vena epatica (sindrome di Budd-Chiari), le vene renali, le vene della retina ed anche la vena cava superiore ed inferiore.
La *trombosi venosa profonda* (TVP) si verifica di solito in una vena profonda della gamba, una vena più grande che attraversa i muscoli del polpaccio e della coscia. Può causare dolore e gonfiore alle gambe e può portare a complicanze come l'embolia polmonare.
Il trombo occludente è favorito da alcuni fattori di rischio, i più comuni sono: l'allettamento prolungato, l'immobilizzazione (apparecchi gessati), alcuni interventi chirurgici, soprattutto ortopedici, a carico delle anche (artroprotesi d'anca) e ginocchio. Altre cause di TVP sono gli estroprogestinici, le malattie che comportano un aumento delle piastrine ed i deficit di antitrombina III, proteina C, proteina S.
La TVP comporta un trattamento immediato con anticoagulanti. Nei pazienti con trombosi ricorrenti, al trattamento iniziale con eparina va associato al più presto quello con anticoagulante orale (warfarina sodica oppure acenocumarolo.
Per *angina instabile* si intende una moltitudine di *sintomi* appartenenti alla cardiopatia ischemica, di un'insorgenza o peggioramento di una angina riscontrata nei due mesi precedenti. Essa viene distinta dall'infarto del miocardio senza sovraslivellamento del tratto ST per via di assenza di aumento dei marcatori sierologici e di necrosi miocardica.
Per *infarto del miocardio* (IMA) si intende la sindrome coronarica acuta dovuta all'ostruzione di una arteria coronaria con formazione di un trombo occludente e conseguente necrosi del tessuto miocardico.
L'infarto del miocardio ricade nella sindrome coronarica acuta, che si differenzia a seconda della presentazione all'elettrocardiogramma in infarto del miocardio con sopralivellamento del tratto ST e infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST.
Nell'infarto miocardico acuto con ST sopralivellato, avremo la possibilità che si manifesti l'onda Q se la necrosi è a tutto spessore (detta anche necrosi transmurale), oppure che l'onda Q non sia presente, poiché la necrosi interessa meno muscolo (detta anche necrosi subendocardica).

Dalteparina: Fragmin®

ATC: B01AB04
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Dalteparina

Fragmin®: *Ogni flacone da 4 ml contiene: dalteparina sodica 100.000 UI (anti-Xa), concentrazione pari a 25.000 UI/ml. Ogni siringa pre-riempita contiene in funzione dei diversi dosaggi disponibili:*
- *fragmin 2.500 ui anti-xa / 0,2ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: ogni siringa pre-riempita da 0,2 ml contiene dalteparina sodica 2.500 ui (anti Xa), concentrazione pari a 12.500 ui/ml.*

Libro PHT Farmacisti.indd 101 10/10/13 17.45

- *fragmin 5.000 ui anti-xa / 0,2ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: ogni siringa pre-riempita da 0,2 ml contiene dalteparina sodica 5.000 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*
- *fragmin 7.500 ui anti-xa / 0,3ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: ogni siringa da 0,3 ml contiene: dalteparina sodica 7.500 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*
- *fragmin 10.000 ui anti-xa / 0,4 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene dalteparina sodica 10.000 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*
- *fragmin 12.500 ui anti-xa / 0,5ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo: ogni siringa preriempita da 0,5 ml contiene dalteparina sodica 12.500 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*
- *fragmin 15.000 ui anti-xa / 0,6ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene dalteparina sodica 15.000 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*
- *fragmin 18.000 ui anti-xa / 0,72ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo ogni siringa da 0,72 ml contiene dalteparina sodica 18.000 ui (anti Xa), concentrazione pari a 25.000 ui/ml.*

▪ **Indicazioni terapeutiche**

Profilassi delle trombosi venose profonde in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica. Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata. Trattamento della trombosi venosa profonda acuta.
Malattia coronarica instabile quale l'angina instabile e l'infarto miocardico non Q in associazione ad acido acetilsalicilico.

▪ **Meccanismo d'azione**

La Dalteparina sale sodico è una miscela di polisaccaridi (frammenti di eparina) a basso peso molecolare (5000 Daltons) dotata di una potente attività antitrombotica. L'effetto antitrombotico del farmaco è dovuto alla capacità di potenziare l'inibizione di alcuni fattori della coagulazione da parte dell'antitrombina III (ATIII). La Dalteparina, similmente all'eparina non frazionata, si lega all'ATIII con un'alta affinità di legame. Tale legame determina un cambiamento nella conformazione dell'ATIII e, pertanto, la nuova struttura favorisce l'interazione con i fattori della coagulazione attivati ed un conseguente incremento della reazione di inibizione. È noto che tale potenziamento dipende dal peso molecolare del polisaccaride.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Profilassi della trombosi venosa profonda

a) Chirurgia generale
2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e, successivamente, 2500 UI s.c. al mattino per 5 giorni.

b) Chirurgia dell'anca
è possibile utilizzare i seguenti schemi posologici:

1) 2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per iniezione s.c. dopo 12 ore. Nei giorni successivi, 5000 UI per iniezione s.c. al mattino fino alla mobilizzazione del paziente (generalmente dopo 5-7 giorni).

2) 5000 UI per iniezione s.c. la sera prima dell'intervento e 5000 UI per iniezione s.c. le sere successive. Il trattamento va continuato fino alla mobilizzazione del paziente, generalmente per 5-7 giorni o più.

3) 2500 UI per iniezione s.c. da 4 a 8 ore dopo l'intervento, seguite da 5000 UI i giorni successivi, lasciando un intervallo minimo di 6 ore tra la prima dose e la successiva, nel caso in cui sia stata utilizzata l'anestesia epidurale/spinale.

Libro PHT Farmacisti.indd 102 10/10/13 17.45

Profilassi prolungata della trombosi venosa profonda in chirurgia ortopedica (es. nella chirurgia per la sostituzione dell'anca):

5000 UI per iniezione sottocutanea la sera prima dell'intervento e 5000 UI per via sottocutanea le sere successive. Il trattamento deve continuare per 5 settimane dopo l'intervento chirurgico.
In alternativa è possibile utilizzare il seguente schema posologico: 2500 UI per iniezione sottocutanea 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per via s.c. 8-12 ore dopo l'intervento. Nei giorni successivi 5000 UI per via s.c. ogni mattino per 5 settimane.

Trattamento della trombosi venosa profonda acuta

FRAGMIN può essere somministrato per via sottocutanea sia in singola iniezione giornaliera sia in due iniezioni giornaliere.

a) Somministrazione giornaliera singola: vanno somministrati 200 UI/kg di peso corporeo al giorno per via sottocutanea. Non è necessario monitorare l'effetto anticoagulante. Non devono essere somministrate quantità superiori a 18.000 UI al giorno in dose singola.

b) Somministrazione due volte al dì: Il dosaggio iniziale raccomandato è di 100 UI/Kg di peso corporeo/12 ore in quei pazienti ad alto rischio emorragico. Di regola occorre iniziare immediatamente un trattamento concomitante per via orale con antagonisti della vitamina K.

Il trattamento con FRAGMIN deve continuare fino a che i livelli plasmatici del complesso protrombina (Fattore II, VII, IX e X) siano diminuiti a valori terapeutici. Il trattamento combinato va di norma proseguito per almeno 5 giorni.

Trattamento della malattia coronarica instabile quale l'angina instabile e l'infarto miocardico non Q in associazione ad acido acetilsalicilico.

120 UI/kg per via sottocutanea 2 volte al giorno fino ad un massimo di 10.000 UI/12 ore. La durata del trattamento è di almeno 6 giorni e può essere continuata secondo il parere del medico.

Dagli studi di farmacocinetica è risultato che, dopo somministrazione s.c. i livelli di picco vengono raggiunti in 3-4 ore.
L'emivita biologica è di circa 4 ore e livelli di attività anti-fattore Xa risultano ancora misurabili dopo 24 ore. La biodisponibilità è del 90% e non è sostanzialmente legata alla dose.

Di conseguenza, rispetto all'eparina, la Dalteparina presenta i seguenti vantaggi: durata d'azione più prolungata; maggiore biodisponibilità dopo somministrazione per via sottocutanea; minor numero di somministrazioni giornaliere; minori effetti proaggreganti sulle piastrine.

- **Effetti collaterali**

Manifestazioni emorragiche di entità limitata e prevalentemente legate a preesistenti fattori di rischio, quali lesioni organiche con tendenza emorragica, oppure ad effetti iatrogeni. Lieve trombocitopenia (tipo I) che di solito è reversibile durante il trattamento.

- **Controindicazioni**

Ipersensibilità ad uno dei componenti, all'eparina o a sostanze di origine suina. Pazienti con sospetta o confermata anamnesi di trombocitopenia immunologicamente indotta. Ulcera gastroduodenale acuta ed emorragia cerebrale.
Aneurisma cerebrale. Disordini severi di coagulazione (diatesi emorragica). Endocardite settica. Lesioni ed interventi chirurgici a carico del SNC, dell'apparato visivo e auricolare. Trombocitopenia in pazienti con risultato positivo al test in vitro di aggregazione piastrinica in presenza di dalteparina.

Libro PHT Farmacisti.indd 103 10/10/13 17.45

Anestesia regionale nel caso del trattamento della trombosi venosa profonda. Ipertensione arteriosa grave non controllata (rischio di emorragia cerebrale). L'uso del prodotto è sconsigliato durante l'allattamento. La confezione da 100.000 U.I./4 ml, per la presenza di alcool benzilico non deve essere utilizzata in donne in gravidanza.

- **Gravidanza ed allattamento**
  L'uso del prodotto non ha manifestato effetti che potessero influire sul normale decorso della gravidanza o danneggiare il nascituro o il neonato. Anche se è da ritenersi improbabile l'eventuale assorbimento gastrointestinale da parte dei neonati, il trattamento con eparina a basso peso molecolare è sconsigliato durante l'allattamento, in assenza di studi clinici. Il flacone da 100.000 UI/4 ml contiene alcol benzilico. Poiché l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare, è bene non utilizzare tale presentazione in donne in gravidanza.

Enoxaparina: Clexane®

ATC: B01AB05
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Enoxaparina

Clexane®:
- *CLEXANE 2.000 U.I. aXa soluzione iniettabile: ogni siringa preriempita da 0,2 ml contiene enoxaparina sodica 2.000 U.I. aXa.*
- *CLEXANE 4.000 U.I. aXa soluzione iniettabile: ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene enoxaparina sodica 4.000 U.I. aXa.*

Clexane T®:
- *CLEXANE T 6.000 U.I. aXa soluzione iniettabile: ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene enoxaparina sodica 6.000 U.I. aXa.*
- *CLEXANE T 8.000 U.I. aXa soluzione iniettabile: ogni siringa preriempita da 0,8 ml contiene enoxaparina sodica 8.000 U.I. aXa.*
- *CLEXANE T 10.000 U.I. aXa soluzione iniettabile: ogni siringa preriempita da 1,0 ml contiene enoxaparina sodica 10.000 U.I. aXa.*
- *CLEXANE T 30.000 U.I. aXa soluzione iniettabile per uso endovenoso: ogni flaconcino multidose da 3,0 ml contiene enoxaparina sodica 30.000 U.I. aXa.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento delle trombosi venose profonde con o senza embolia polmonare.
  Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, in associazione con acido acetilsalicilico.
  Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo.

- **Meccanismo d'azione**
  L'enoxaparina sodica è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4500 daltons.

Libro PHT Farmacisti.indd 104 10/10/13 17.45

La distribuzione del peso molecolare è la seguente:
< 2000 daltons ≤ 20%
2000 a 8000 daltons ≥ 68%
> 8000 daltons ≤ 18%

L'enoxaparina sodica è ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivato dalla mucosa intestinale del maiale. La sua struttura è caratterizzata da un gruppo di acido 2-O-sulfo-4-enepiranosuronico sulla parte terminale non-riducente, e da una 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina suilla parte terminale riducente della catena. Circa il 20% della struttura dell'enoxaparina (dal 15% al 25%) contiene un derivato 1,6 anidro sul terminale riducente della catena polisaccaridica. Possiede una elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg).

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q

La dose di enoxaparina sodica raccomandata è di 100 U.I. anti-Xa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per via orale (da 100 a 325 mg al giorno) per almeno 2 giorni.
Generalmente la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.

Profilassi e trattamento delle trombosi venose profonde (TVP)

Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, una prevenzione efficace della malattia tromboembolica si ottiene mediante iniezione di 2.000 U.I. aXa (0,2 ml)/die.
Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed in particolare in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica si consiglia la somministrazione di una dose di enoxaparina pari a 4.000 U.I. aXa (0,4 ml)/die in un'unica somministrazione giornaliera.

Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi

Nei pazienti da sottoporre a ripetute sedute di emodialisi, la prevenzione della coagulazione entro il circuito emodialitico può essere ottenuta con la somministrazione di una dose pari a 100 U.I./kg nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta. Questa dose è solitamente sufficiente per la conduzione di una seduta della durata di 4 ore.

- **Effetti collaterali**

Come con altri anticoagulanti, durante il trattamento con enoxaparina sodica si possono verificare manifestazioni emorragiche in presenza di fattori di rischio. Sono stati riportati episodi di trombocitopenia lieve, transitoria e asintomatica, durante i primi giorni di terapia.
L'iniezione sottocutanea di enoxaparina sodica può provocare dolore, ematomi e irritazione locale lieve.

- **Controindicazioni**

Anamnesi positiva per trombocitopenia con enoxaparina. Manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi. Lesioni organiche a rischio di sanguinamento. Endocardite infettiva acuta. Ipersensibilità all'enoxaparina sodica, all'eparina o ai suoi derivati comprese altre eparine a basso peso molecolare. Inoltre è sconsigliata l'associazione con ticlopidina, con salicilati o FANS, con antiaggreganti piastrinici (dipiridamolo, sulfinpirazone ecc.).

- **Gravidanza ed allattamento**

Gli studi condotti nell'animale non hanno dimostrato proprietà embriotossiche o teratogene. In studi condotti su animali da laboratorio il trasferimento al feto di enoxaparina sodica marcata con 35S attra-

Libro PHT Farmacisti.indd 105 10/10/13 17.45

verso la placenta è minimo. Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo trimestre di gravidanza. Tuttavia, non vi sono informazioni disponibili sul primo e terzo trimestre. Per tali ragioni e poiché gli studi su animali non sono sempre predittivi della risposta umana, questo farmaco dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il medico ne ha verificato l'effettiva necessità.
Non è noto se l'enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. L'assorbimento orale del farmaco sarebbe comunque improbabile. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e ricevono enoxaparina sodica deve essere consigliato di non allattare.

Nadroparina: Fraxiparina®; Fraxodi®; Seledie®; Seleparina®

ATC: B01AB06
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Nadroparina

Fraxiparina®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e per emodialisi.*

1 siringa preriempita contiene ml:	0,3	0,4	0,6	0,8	1
Principio attivo					
nadroparina calcica U.I. antiXa	2.850	3.800	5.700	7.600	9.500
pari a					
nadroparina calcica U.I.Axa	3.075	4.100	6.150	8.200	10.250

(secondo il precedente metodo di espressione del contenuto del principio attivo, inoltre 1 U.AXa IC equivale a 0,38 U.I.antiXa).

Seleparina®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e per emodialisi.*

1 siringa preriempita contiene ml:	0,3	0,4	0,6	0,8	1
Principio attivo					
nadroparina calcica U.I. antiXa	2.850	3.800	5.700	7.600	9.500

Fraxodì®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

1 siringa preriempita contiene ml:	0,6	0,8	1
Principio attivo			
nadroparina calcica U.I. antiXa	11.400	15.200	19.000

Libro PHT Farmacisti.indd 106 10/10/13 17.45

Seledie®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

1 siringa preriempita contiene ml:	0,6	0,8	1
Principio attivo			
nadroparina calcica U.I. antiXa	11.400	15.200	19.000

- **Indicazioni terapeutiche**

Fraxiparina e Seleparina:

Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica.
Trattamento delle trombosi venose profonde.
Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.

Fraxodi e Seledie:

Trattamento delle trombosi venose profonde.

- **Meccanismo d'azione**

La nadroparina calcica è un glicosaminoglicano di basso peso molecolare derivato dall'eparina e salificato con calcio (peso molecolare medio 4300 dalton). Dotata di forte attività nei confronti del fattore Xa, la nadroparina calcica presenta invece un debole effetto sul fattore IIa.
E' un farmaco antitrombotico dotato di azione rapida e prolungata, attivo nella profilassi e nel trattamento delle trombosi venose profonde. Agisce aumentando il tasso di inibizione del fattore Xa circolante senza provocare, a dosi terapeutiche, modificazioni significative della coagulazione ematica e del tempo di sanguinamento.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Fraxiparina e Seleparina

Profilassi delle trombosi venose profonde

In chirurgia generale: Un'iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (2.850 U.I. antiXa) 2-4 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni;

In chirurgia ortopedica:

a) 12 h prima, 12 h dopo l'intervento e fino al 3° giorno postoperatorio

Peso corporeo	
< 50 kg	0,2 ml
50 - 69 kg	0,3 ml
≥ 70 kg	0,4 ml

b) Dal 4° giorno postoperatorio

Peso corporeo	
< 50 kg	0,3 ml
50 - 69 kg	0,4 ml
≥ 70 kg	0,6 ml

Trattamento delle trombosi venose profonde

Un'iniezione ogni 12 ore per 10 giorni alla dose di circa 92,7 U.I. antiXa/kg.

Libro PHT Farmacisti.indd 107 10/10/13 17.45

Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi
Una dose unica dell'ordine di 64,6 U.I. antiXa/kg.

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q
Fraxiparina deve essere somministrata, per via sottocutanea, due volte al giorno (ogni 12 ore), in associazione ad acido acetilsalicilico ad una dose massima di 325 mg al giorno. La dose iniziale deve essere somministrata in bolo endovenoso di 86 U.I. antiXa/kg, seguito da iniezioni sottocutanee di 86 U.I. antiXa/kg.
La durata usuale del trattamento è di 6 giorni.

Fraxodi e Seledie

Trattamento delle trombosi venose profonde
Un'iniezione al giorno per 10 giorni alla dose di 171 U.I. antiXa/kg.

- **Effetti collaterali**
Manifestazioni emorragiche in vari siti, e prevalentemente legate a preesistenti fattori di rischio, quali lesioni organiche con tendenza emorragica, oppure ad effetti iatrogeni. Piccoli ematomi nel punto di iniezione. Aumento, generalmente transitorio, delle transaminasi.

- **Controindicazioni**
Anamnesi positiva per trombocitopenia con nadroparina. Sanguinamento attivo o tendenze emorragiche legati a disturbi dell'emostasi. Lesioni organiche a rischio di sanguinamento (ulcera peptica in fase attiva, retinopatie, sindrome emorragica). Nefropatie e pancreopatie gravi, ipertensione arteriosa grave, traumi cranioencefalici gravi nel periodo postoperatorio. Insufficienza renale grave (clearance creatinina < 30 ml/min) in pazienti in trattamento curativo. Endocardite infettiva acuta. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
Gravidanza: gli studi nell'animale non hanno evidenziato nessuna attività teratogena o embriotossica. Tuttavia, le informazioni su dati clinici riguardanti il passaggio attraverso la placenta sono limitate. I dati relativi a un numero limitato di pazienti trattate durante la gravidanza indicano che nadroparina non ha effetti sfavorevoli su gravidanza, feto o neonato. Ad oggi, non sono disponibili altri dati epidemiologici in argomento. Quindi non è consigliato l'uso in gravidanza, a parte il caso in cui il beneficio terapeutico superi il rischio possibile.
Allattamento: le informazioni sull'escrezione di nadroparina calcica nel latte sono limitate. Quindi se ne sconsiglia l'uso durante l'allattamento.

Parnaparina: Fluxum®

ATC: B01AB07
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Parnaparina

Fluxum®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

Libro PHT Farmacisti.indd 108 10/10/13 17.45

Una siringa preriempita s.c. da 0,3 ml contiene: Parnaparin	*U.I. aXa*	*3.200*
Una siringa preriempita s.c. da 0,4 ml contiene: Parnaparin	*U.I. aXa*	*4.250*
Una siringa preriempita s.c. da 0,6 ml contiene: Parnaparin	*U.I. aXa*	*6.400*
Una siringa preriempita s.c. da 0,8 ml contiene: Parnaparin	*U.I. aXa*	*8.500*
Una siringa preriempita s.c. da 1,2 ml contiene: Parnaparin	*U.I. aXa*	*12.800*

- **Indicazioni terapeutiche**

  Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP.
  Trattamento della trombosi venosa profonda.

- **Meccanismo d'azione**

  La parnaparina è un glicosaminoglicano di basso peso molecolare (valore medio 4.500 Daltons) ottenuto mediante un processo originale e brevettato di frammentazione e purificazione dell'eparina.
  E' un farmaco antitrombotico dotato di azione rapida e prolungata, attivo nella terapia della malattia tromboembolica. Diversamente dall'eparina, possiede la proprietà di dissociare l'attività antitrombotica da quella anticoagulante. Infatti il rapporto fra l'attività antitrombotica, misurata dal dosaggio del fattore X attivato, e l'attività anticoagulante, rappresentata dai valori di aPTT e TT, risulta, sempre nei confronti dell'eparina, superiore a 4; tale rapporto può essere considerato indice terapeutico o di sicurezza. A differenza dell'eparina, non possiede attività pro-aggregante piastrinica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Profilassi delle trombosi venose profonde

  In chirurgia generale: Una iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) 2 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni.

  In chirurgia ortopedica:
  Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento, quindi una iniezione quotidiana nei successivi giorni del decorso post-operatorio.
  La durata del trattamento è di almeno 10 giorni.

  Trattamento delle trombosi venose profonde

  Due iniezioni/die per via sottocutanea di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa): la terapia va protratta per almeno 7-10 giorni.
  Questa terapia può essere preceduta da 3-5 giorni di terapia con 12.800 U.I. aXa per via endovenosa in infusione lenta.

- **Effetti Collaterali**

  Manifestazioni emorragiche in vari siti, e prevalentemente legate a preesistenti fattori di rischio, quali lesioni organiche con tendenza emorragica, oppure ad effetti iatrogeni. Piccoli ematomi nel punto di iniezione. Aumento, generalmente transitorio, delle transaminasi.
  Rare manifestazioni di allergia cutanea o generale. In certi casi è stato necessario interrompere il trattamento.

- **Controindicazioni**

  Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento, il farmaco non deve essere somministrato in soggetti che presentano manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi, lesioni organiche a rischio di sanguinamento (ulcera peptica, retinopatie, sindrome emorragica) ed endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).
  E' controindicato altresì nei soggetti ipersensibili al farmaco.

Libro PHT Farmacisti.indd 109 10/10/13 17.45

▪ **Gravidanza ed allattamento**
Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcuna attività teratogena o embriotossica, tuttavia non vi sono dati conclusivi sul passaggio della barriera placentare e sull'escrezione nel latte materno. Pertanto non essendo escluso il rischio di effetti dannosi a carico del feto e/o del lattante a seguito di assunzione/ somministrazione di parnaparina l'uso del farmaco in gravidanza e/o nell'allattamento è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Reviparina: Clivarina®

ATC: B01AB08
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Reviparina

Clivarina®: *Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*
Clivarina 1.750 U.I./0,25 ml: una siringa preriempita contiene Reviparina sodica 1.750 U.I. aXa
Clivarina 4.200 U.I./0,6 ml: una siringa preriempita contiene Reviparina sodica 4.200 U.I. aXa
Clivarina 6.300 U.I./0,9 ml: una siringa preriempita contiene Reviparina sodica 6.300 U.I. aXa
Clivarina 42.000 U.I./6 ml: una siringa preriempita contiene Reviparina sodica 42.000 U.I. aXa

▪ **Indicazioni terapeutiche**
Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale e ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP.
Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare.
Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA).

▪ **Meccanismo d'azione**
La reviparina è un'eparina a basso peso molecolare ottenuta da eparina sodica estratta da mucosa intestinale porcina avente un peso molecolare medio pari a 3.900 D.
L'eparina è una sostanza anticoagulante diretta ed interviene in diverse fasi della coagulazione sanguigna. In virtù della sua potente attività anti-Xa e comparativamente della debole attività anti-IIa, l'eparina a basso peso molecolare agisce principalmente sulle prime fasi della coagulazione.
Con la reviparina sodica il quoziente di attività anti-Xa/anti-IIa è in vitro 3/5 (al confronto con eparina non frazionata il cui quoziente è 1). Il risultato è una marcata e prolungata attività antitrombotica.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
Profilassi delle trombosi venose profonde
In chirurgia generale: La dose usuale è 1.750 U.I. aXa per via sottocutanea 2-4 ore prima dell'intervento e 1.750 U.I. aXa per via sottocutanea una volta al giorno per 7-10 giorni o per tutto il periodo a rischio.

In chirurgia ortopedica:
La prevenzione è ottenuta con una iniezione giornaliera da 0,6 ml di reviparina sodica (4.200 U.I. aXa) per via sottocutanea. In chirurgia ortopedica si effettua una prima iniezione da 0,6 ml (4.200 U.I. aXa) per via sottocutanea fino a 12 ore prima dell'intervento. Successivamente 0,6 ml (4.200 U.I. aXa) per

Libro PHT Farmacisti.indd 110 10/10/13 17.45

via sottocutanea una volta al giorno per almeno 10 giorni o per tutto il periodo a rischio.

Trattamento delle trombosi venose profonde

Nel trattamento acuto della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, posologia fissa giornaliera di reviparina sodica 175 U.I. aXa pro kg di peso da ripartirsi in 2 iniezioni sottocutanee nelle 24 ore per 5-10 giorni consecutivi.

Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)

Reviparina sodica 7.000 U.I. aXa (1 ml) in bolo (attraverso il catetere femorale) prima della procedura, seguita da 10.500 U.I. aXa (1,5 ml) per infusione venosa in 24 ore.

Dopo iniezione sottocutanea di Clivarina i picchi di assorbimento sono raggiunti entro 3 ore, stabilizzandosi e iniziando a declinare a 4-6 ore dalla somministrazione. L'emivita di eliminazione di Clivarina sottocutanea è circa 3 ore.

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità di Clivarina è circa il 95%, mentre per l'eparina non frazionata ammonta solo a circa il 15-30%.

- **Effetti Collaterali**

Manifestazioni emorragiche in vari siti, e prevalentemente legate a preesistenti fattori di rischio, quali lesioni organiche con tendenza emorragica, oppure ad effetti iatrogeni. Piccoli ematomi nel punto di iniezione. Aumento, generalmente transitorio, delle transaminasi.

Rare manifestazioni di allergia cutanea o generale. In certi casi è stato necessario interrompere il trattamento.

- **Controindicazioni**

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento, il farmaco non deve essere somministrato in soggetti che presentano manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi, lesioni organiche a rischio di sanguinamento (ulcera peptica, retinopatie, sindrome emorragica) ed endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).

E' controindicato altresì nei soggetti ipersensibili ai componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

- **Gravidanza ed allattamento**

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcuna azione teratogena o fetotossica. Allo stato attuale, la casistica clinica trattata in gravidanza, di cui si conosca l'evoluzione, è ancora limitata. Non vi sono dati conclusivi sul passaggio della barriera placentare e l'escrezione nel latte materno di reviparina sodica. Per misura precauzionale, l'uso del prodotto in gravidanza o durante l'allattamento risulta sconsigliato.

Bemiparina: Ivor®

ATC: B01AB12
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Eparinici
Principio attivo: Bemiparina

Ivor 3.500 UI®: *Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.*

Libro PHT Farmacisti.indd 111 10/10/13 17.45

3500 UI (anti-Fattore Xa) per siringa preriempita da 0.2 ml (equivalenti a 17500 UI (anti-Fattore Xa) per millilitro di soluzione iniettabile).

- **Indicazioni terapeutiche**
  Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica.
  Prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante emodialisi.

- **Meccanismo d'azione**
  La bemiparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare ottenuta per depolimerizzazione dell'eparina sodica dalla mucosa intestinale suina. Il suo peso molecolare medio è di circa 3.600 dalton. La percentuale di catene con peso molecolare inferiore a 2.000 dalton è <35%. La percentuale di catene con peso molecolare tra 2.000 e 6.000 dalton va dal 50% al 75%. La percentuale di catene con peso molecolare superiore a 6.000 dalton è <15%.
  L'attività anti-Xa è compresa tra 80 e 120 UI anti-Xa per mg, e l'attività anti-IIa varia da 5 a 20 UI anti-IIa per mg, calcolati sul peso secco. Il rapporto anti-Xa/anti-IIa è circa 8.
  In modelli sperimentali animali la bemiparina ha mostrato attività antitrombotica ed un effetto emorragico moderato. Nell'uomo, la bemiparina si è confermata efficace come antitrombotico e, alle dosi raccomandate, non prolunga significativamente i test di coagulazione globali.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Chirurgia ortopedica ad alto rischio di tromboembolia venosa
  Il giorno dell'operazione verranno somministrate 3.500 UI anti-Xa per via sottocutanea 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento. Nei giorni successivi saranno somministrate 3.500 UI anti-Xa s.c. ogni 24 ore per almeno 7-10 giorni.

  Prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante emodialisi
  Per i pazienti sottoposti a sedute di emodialisi ripetute della durata di non più di 4 ore e senza rischio di sanguinamento, la prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante emodialisi si ottiene iniettando una sola dose in forma di bolo nella linea arteriosa del circuito all'inizio della seduta dialitica. Per i pazienti di peso inferiore ai 60 kg la dose sarà di 2.500 UI, mentre per i pazienti di peso superiore ai 60 kg la dose sarà di 3.500 UI.

- **Effetti Collaterali**
  La reazione avversa più comunemente riportata è un ematoma e/o ecchimosi al sito di iniezione, con un'incidenza del 15% dei pazienti che ricevono il farmaco.
  Il trattamento a lungo termine con eparina si è associato ad osteoporosi.
  La frequenza di reazioni avverse alla bemiparina è simile a quella riportata con altre eparine a basso peso molecolare riportate in precedenza.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità alla bemiparina sodica, all'eparina o ad altri derivati di origine suina. Pregressa trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Emorragia attiva o aumento del rischio di sanguinamento dovuto a disturbi della emostasi. Grave compromissione della funzionalità epatica e pancreatica. Lesioni ed interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, apparato oculare e uditivo. Coagulazione Intravascolare Diffusa (DIC) attribuibile a trombocitopenia indotta da eparina. Endocardite batterica acuta ed endocardite lenta. Lesione organica ad alto rischio di emorragia (per es.: ulcera peptica attiva, ictus emorragico, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali).

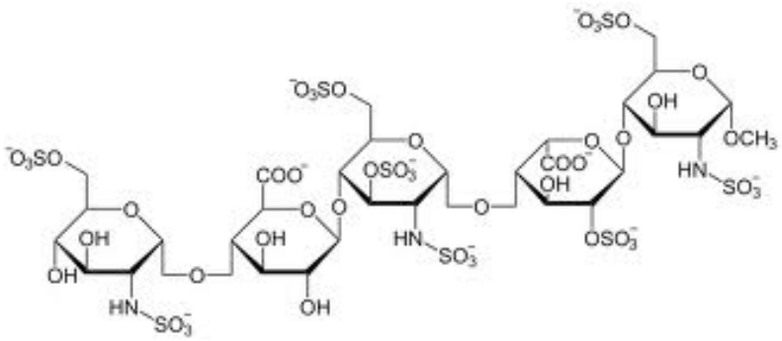
- **Gravidanza ed allattamento**
  Studi su animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni con l'uso di bemipari-

Libro PHT Farmacisti.indd 112 10/10/13 17.45

na. Tuttavia, non sono disponibili dati clinici sull'esposizione alla bemiparina durante la gravidanza. Quindi si deve avere cautela nel prescriverla alle donne in gravidanza. Non è noto se la bemiparina attraversi o no la barriera placentare.
Non sono disponibili informazioni sufficienti in merito all'eventuale passaggio della bemiparina nel latte materno. Quindi, se per una donna che allatta è necessario prendere il farmaco, le si dovrà consigliare di evitare l'allattamento al seno.

Fondaparinux: Arixtra®

ATC: B01AX05
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Altri Antitrombotici
Principio attivo: Fondaparinux



Arixtra: *Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.*
Dosaggi disponibili: 1,5mg/0,3mL; 2,5mg/0,5 mL; 5mg/0,4mL; 7,5mg/0,6mL; 10mg/0,8mL.

- **Indicazioni terapeutiche**
  - Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.
  - Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali.
  - Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.
  - Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato.
  - Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.
  - Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

Libro PHT Farmacisti.indd 113 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**

Fondaparinux è un inibitore sintetico e selettivo del Fattore X attivato (Xa). L'attività antitrombotica di fondaparinux è il risultato dell'inibizione selettiva del Fattore Xa mediata dall'antitrombina III (ATIII). Tramite il legame selettivo con ATIII, fondaparinux potenzia (circa 300 volte) la neutralizzazione naturale del fattore Xa tramite ATIII. La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o addominale

La dose raccomandata di fondaparinux è 2,5 mg somministrata una volta al giorno dopo l'intervento chirurgico tramite iniezione sottocutanea.

La dose iniziale deve essere somministrata 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, una volta che è stata assicurata l'emostasi.

Il trattamento deve essere continuato fino ad almeno 5-9 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Pazienti di pertinenza medica che sono ad alto rischio di complicanze tromboemboliche sulla base di una valutazione di rischio individuale

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Nei pazienti di pertinenza medica è stato clinicamente studiato un trattamento della durata di 6-14 giorni

Trattamento dell'angina instabile/ infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/ NSTEMI)

La dose raccomandata di fondaparinux è pari a 2,5 mg al giorno, somministrati per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni.

Trattamento dell'infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI)

La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata per endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni

Trattamento della Trombosi venosa profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.

La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo $\geq 50 \leq 100$ kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea. Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni

- **Effetti Collaterali**

La reazione avversa più comunemente riportata è un il sanguinamento (gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, emottisi, emorragia utero-vaginale, emartrosi, oculare, porpora, lividi).

Meno frequenti sono stati riportati casi di cefalea, nausea, vomito, alterazione della funzionalità epatica.

- **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- sanguinamenti in atto;

Libro PHT Farmacisti.indd 114 10/10/13 17.45

- endocardite batterica acuta;
- grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

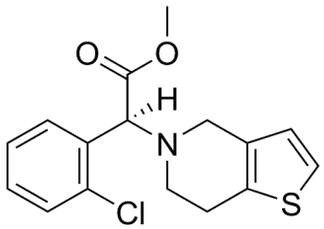
▪ **Gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo post-natale a causa dell'esposizione limitata. Fondaparinux non deve essere prescritto durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Fondaparinux è escreto nel latte del ratto ma non è noto se venga escreto nel latte umano.

L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con il farmaco. L'assorbimento orale da parte del bambino è comunque improbabile.

Clopidogrel: Plavix®; Duoplavin®



ATC: B01AC04
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Antiaggreganti piatrinici, esclusa l'eparina
Principio attivo: Clopidogrel

Plavix®: *compresse. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel.*
Duoplavin®: *compresse. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel e 100 mg di acido acetilsalicilico (ASA).*

▪ **Indicazioni terapeutiche**

Plavix

E' indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:
- Pazienti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.
- Pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA).
- Pazienti affetti da sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Duoplavin

E' indicato nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti già in trattamento con clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA).

DuoPlavin è un medicinale composto da una combinazione a dose fissa indicato per la prosecuzione della terapia nella:
- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo;
- sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica

Libro PHT Farmacisti.indd 115 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**
  Il clopidogrel è un antiaggregante piastrinico della famiglia delle *tienopiridine*, il cui meccanismo d'azione è volto all'inibizione di uno dei due recettori piastrinici dell'ADP (una molecola in grado di attivare le piastrine), denominato P2Y12. E' un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produre metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica. Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y12, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita. A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall' ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all' ADP rilasciato. Poiché il metabolita attivo è prodotto dall'attività degli enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti ad inibizione da altro farmaci, non tutti i pazienti avranno una inibizione piastrinica adeguata.

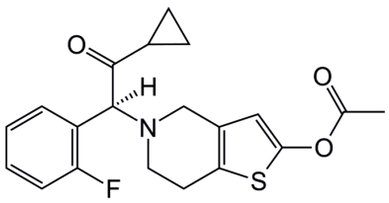
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg durante o lontano dai pasti. Generalmente il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno.
  DuoPlavin viene assunto dopo aver iniziato un trattamento con clopidogrel e ASA somministrati separatamente e viene somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg/100 mg.

- **Effetti Collaterali**
  La reazione avversa più comunemente riportata è il sanguinamento. Sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, diarrea, dolore addominale, dispepsia e contusioni.

- **Controindicazioni**
  - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
  - insufficienza epatica grave;
  - sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica, o di emorragia intracranica.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Poichè non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a clopidogrel in gravidanza, come misura precauzionale è preferibile non usare clopidogrel durante la gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Non è noto se clopidogrel sia escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale, non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con il farmaco.

Prasugrel: Efient®



ATC: B01AC22
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Antiaggreganti piatrinici, esclusa l'eparina
Principio attivo: Prasugrel

Libro PHT Farmacisti.indd 116 10/10/13 17.45

Efient®: *compresse rivestite. Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di prasugrel***.**

- **Indicazioni terapeutiche**
  Somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

- **Meccanismo d'azione**
  È un inibitore dell'attivazione e aggregazione piastrinica che agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe P2Y12. Poiché le piastrine intervengono in fase iniziale e/o evolutiva delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione piastrinica può comportare una riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto del miocardio, o l'ictus.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Prasugrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 60 mg e quindi continuato con 10 mg una volta al giorno. I pazienti che assumono il farmaco devono assumere anche acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno.

- **Effetti Collaterali**
  Durante gli sudi clinici il sanguinamento è stato la più comune reazione avversa che ha portato ad interruzione del trattamento con il medicinale di studio.
  Sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale, ematuria, ematoma, epistassi, diarrea, dolore addominale, dispepsia e contusioni.

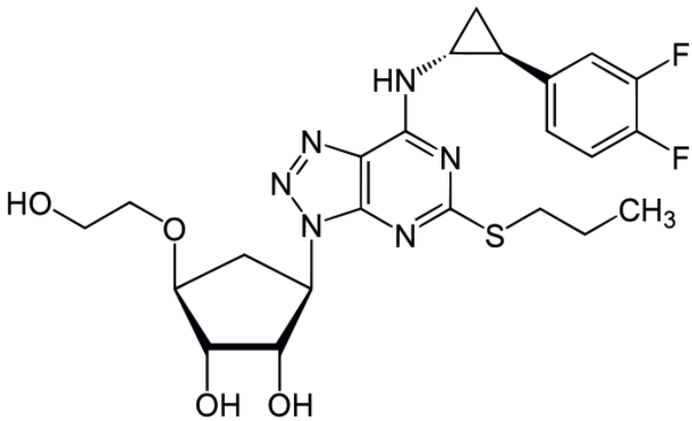
- **Controindicazioni**
  - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
  - sanguinamento patologico in atto;
  - storia clinica di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA);
  - disfunzione epatica grave (classe Child-Pugh C).
  - gravidanza ed allattamento.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono stati effettuati studi clinici su donne in stato di gravidanza o durante il periodo di allattamento al seno.
  Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.
  Poiché gli studi sulla attività riproduttiva condotti su animali non sono sempre predittivi degli effetti sull'uomo, il farmaco deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.
  Non è noto se prasugrel viene eliminato nel latte materno. Studi condotti su animali hanno evidenziato l'eliminazione di prasugrel nel latte materno. L'uso di prasugrel durante l'allattamento al seno non è raccomandato.
  Prasugrel non ha avuto effetti sulla fertilità maschile e femminile dei ratti esposti a dosi orali fino a 240 volte la dose giornaliera di mantenimento raccomandata per l'uomo.

Libro PHT Farmacisti.indd 117 10/10/13 17.45

Ticagrelor: Brilique®

ATC: B01AC24
Gruppo anatomico: Sangue ed organi ematopoietici
Gruppo terapeutico principale: Agenti antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri agenti antitrombotici
Sottogruppo chimico: Inibitori aggregazione piastrinica escluso l'eparina
Principio attivo: Ticagrelor



Brilique®: *compresse rivestite con film da 90mg*

- **Impiego terapeutico**
  Il ticagrelor, in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG).

- **Meccanismo d'azione**
  Il ticagrelor, appartenente alla classe chimica delle ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), è un antagonista selettivo dei recettori dell' adenosina difosfato (ADP), che agisce sul recettore P2Y12 dell'ADP prevenendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP. Ticagrelor è attivo per via orale e interagisce in maniera reversibile con il recettore piastrinico P2Y12 dell'ADP. Il farmaco non interagisce propriamente con il sito di legame dell'ADP, ma interagisce con il recettore piastrinico P2Y12 dell'ADP per prevenire la trasduzione del segnale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  L' assorbimento di ticagrelor è rapido, con un tmax medio di circa 1,5 ore. La formazione del maggiore metabolita circolante, AR-C124910XX (anch'esso attivo), derivato dal ticagrelor, è rapida. Il farmaco può essere somministrato sia durante che lontano dai pasti. Ticagrelor e il suo metabolita attivo sono substrati della P-gp. Il ticagrelor ed il suo metabolita attivo sono largamente legati alle proteine plasmatiche (>99,7%). Il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di ticagrelor e della formazione del metabolita attivo, e le loro interazioni con altri substrati del CYP3A variano dall'attivazione all' inibizione. La via primaria di eliminazione del ticagrelor è rappresentata dal metabolismo epatico. La via primaria di eliminazione del metabolita attivo è verosimilmente la secrezione biliare.

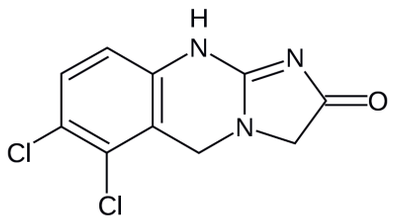
Libro PHT Farmacisti.indd 118 10/10/13 17.45

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni associati a ticagrelor sono dispnea (difficoltà respiratoria), epistassi (sangue dal naso), emorragia gastrointestinale (sanguinamento nello stomaco o nell'intestino), sanguinamento cutaneo o sottocutaneo, ecchimosi e sanguinamento nella sede della procedura operatoria (nel punto in cui l'ago è penetrato nel vaso sanguigno).

- **Controindicazioni**
  Ticagrelor è controindicato in caso di:
  · Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  · Sanguinamento patologico in atto
  · Anamnesi di emorragia intracranica
  · Compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave
  · La co-somministrazione di ticagrelor con forti inibitori del CYP3A4 (per es., ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir, e atazanavir) è controindicata, perchè la co-somministrazione può portare ad un incremento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor.

- **Gravidanza e allattamento**
  Le donne potenzialmente fertili devono adottare appropriate misure contraccettive per evitare possibili gravidanze durante la terapia con ticagrelor. L'utilizzo del farmaco non è raccomandato durante la gravidanza. I dati farmacodinamici/tossicologici hanno evidenziato l"escrezione di ticagrelor e dei suoi metaboliti attivi nel latte. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dalla terapia con ticagrelor, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Anagrelide: Xagrid®



ATC: L01XX35
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri antineoplastici
Sottogruppo chimico: Altri antineoplastici
Principio attivo: Anagrelide

Xagrid®: *capsule rigide. Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di anagrelide (come anagrelide cloridrato)*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti a rischio con trombocitemia essenziale (TE), i quali mostrano intolleranza nei riguardi della loro attuale terapia, oppure la cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia.
  Per paziente a rischio con trombocitemia essenziale si intende un paziente che presenti un età maggiore di 60 anni, oppure una conta piastrinica maggiore di 1.000 x 10^9/L, oppure precedenti eventi tromboemorragici.

- **Meccanismo d'azione**
  Il meccanismo di azione con cui anagrelide porta alla riduzione della conta piastrinica non è stato ancora del tutto chiarito. Il farmaco è un inibitore della fosfodieresterasi III c-AMP dipendente. Gli

Libro PHT Farmacisti.indd 119 10/10/13 17.45

studi in vitro sulla megacariocitopoiesi umana hanno stabilito che le azioni inibitorie di anagrelide sulla piastrinogenesi nell'uomo sono mediate tramite il ritardo della maturazione dei megacariociti.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale di anagrelide consigliata è di 1 mg/die, da somministrare per via orale in due dosi separate (0,5 mg/dose).
  A seguito della somministrazione orale di anagrelide nell'uomo, si ha l'assorbimento di almeno il 70% del medicinale dal tratto gastrointestinale.
  L'emivita plasmatica è breve, circa 1,3 ore. Il farmaco viene metabolizzato principalmente dal complesso enzimatico CYP1A2; meno dell'1% viene riscontato nelle urine come anagrelide.

- **Effetti Collaterali**
  I principali reazioni avverse verificatesi nel corso degli studi clinici sono state: cefalea, anemia, ritenzione di liquidi, capogiri, palpitazioni, tachicardia, nausea, diarrea, dolri addominali, flatulenza, vomito, eruzioni cutanee, affaticamento.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre, il farmaco non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza epatica moderata o grave e nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 ml/min).

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non si dispone di dati adeguati sull'uso di anagrelide nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ed allo stato attuale non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. Pertanto, l'uso del farmaco è sconsigliato durante la gravidanza. Qualora il farmaco venisse utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta mentre usa il medicinale, la si deve informare del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono ricorrere a misure adeguate per il controllo delle nascite durante il trattamento con anagrelide.

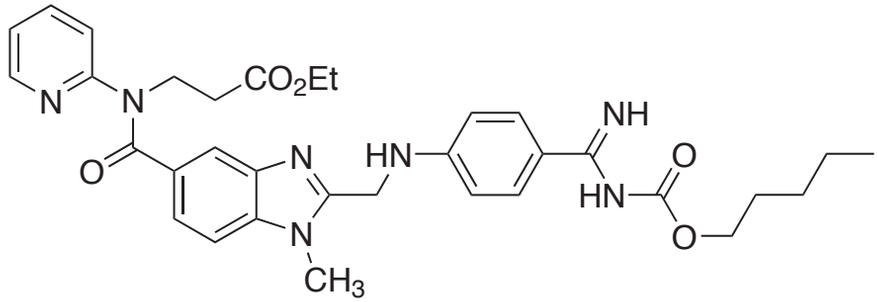
  Non è noto, inoltre, se l'anagrelide venga escreto nel latte materno. Poiché numerosi medicinali sono escreti nel latte materno e poiché vi è un potenziale rischio di reazioni avverse nei neonati allattati al seno, le madri dovranno interrompere l'allattamento durante l'assunzione del farmaco.

Libro PHT Farmacisti.indd 120 10/10/13 17.45

PREVENZIONE PRIMARIA DI EPISODI TROMBOEMBOLICI IN PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA DELL'ANCA O DEL GINOCCHIO

Dabigatran Etexilato: Pradaxa®

ATC: B01AE07
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Inibitori diretti della trombina
Principio attivo: Dabigatran etexilato



Pradaxa®: *capsule rigide. Ciascuna capsula rigida contiene 75 o 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

- **Meccanismo d'azione**
  Dabigatran etexilato è un profarmaco. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.
  Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio
  La dose raccomandata è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1-4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 10 giorni.

  Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca
  La dose raccomandata è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il

Libro PHT Farmacisti.indd 121 10/10/13 17.45

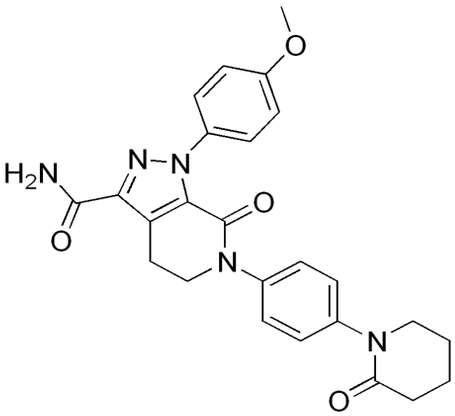
trattamento deve iniziare per via orale entro 1-4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 28-35 giorni.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente riportate sono i sanguinamenti che si sono verificati in un totale di circa il 14% dei pazienti; la frequenza di sanguinamenti maggiori (inclusi i sanguinamenti della ferita) è inferiore al 2%. Sebbene sia avvenuto raramente negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, posso essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.
  Altre reazioni registrate con frequenza comune nel corso degli studi clinici sono stati: anemia, calo dell'emoglobina, epistassi, dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, funzionalità epatica alterata.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, con grave insufficienza renale (CLCr < 30 ml/min), con sanguinamento attivo clinicamente significativo, che presentano lesioni organiche a rischio di sanguinamento, con alterazione spontanea o farmacologica dell'emostasi, con insufficienza epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza ovvero nei pazienti che sono sottoposti ad un trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del farmaco in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con debigatran etexilato. Il farmaco non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario. Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento ed è dunque necessario sospendere l'allattamento durante il trattamento con il farmaco.

Apixaban: Eliquis®



ATC: B01AF
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Agenti antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Agenti antitrombotici
Sottogruppo chimico: Inibitori diretti del fattore Xa
Principio attivo: Apixaban

Eliquis®: *compresse da 2,5mg*

- **Impiego terapeutico**
  Apixaban è usato per prevenire episodi trombo embolici venosi (problemi dovuti alla formazione di coaguli di sangue nelle vene) negli adulti a seguito di un'operazione di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

- **Meccanismo d'azione**
  Nei pazienti che si sottopongono a un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio, sussiste il

Libro PHT Farmacisti.indd 122 10/10/13 17.45

rischio elevato d'insorgenza di coaguli di sangue nelle vene. Questi coaguli possono essere pericolosi e anche fatali se si spostano in altre parti del corpo, ad esempio nei polmoni. Apixaban è un "inibitore del fattore Xa" ossia una sostanza che blocca il fattore Xa, un enzima che interviene nella produzione di trombina. A sua volta la trombina è un elemento indispensabile nel processo di coagulazione del sangue. Bloccando il fattore Xa, si diminuiscono i livelli di trombina e si riduce così il rischio che si formino coaguli di sangue nelle vene.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con apixaban deve essere cominciato da 12 a 24 ore dopo l'operazione. La dose consigliata è di una compressa due volte al giorno, di solito per più di un mese (da 32 a 38 giorni) dopo una sostituzione dell'anca o per un periodo compreso tra 10 giorni a due settimane dopo la sostituzione del ginocchio.

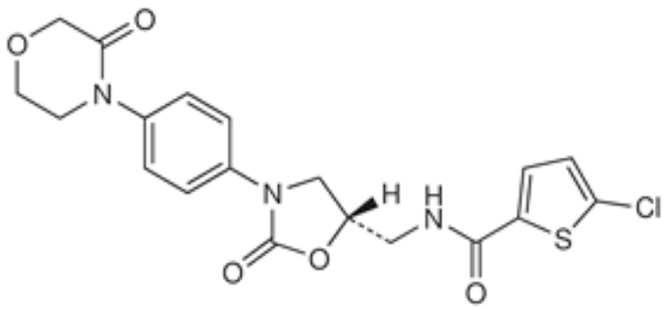
- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più frequenti registrati con apixaban sono anemia (basso numero di globuli rossi), emorragia (sanguinamento), contusioni (ecchimosi) e nausea (malessere).

- **Controindicazioni**
  Apixaban non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili al farmaco. Non deve essere usato in pazienti che stanno sanguinando attivamente o affetti da malattie al fegato che causano problemi con la coagulazione del sangue e un maggiore rischio di sanguinamento.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non ci sono dati sull'uso di apixaban nelle donne in gravidanza. Dagli studi condotti su animali non si evincono effetti nocivi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva. Apixaban non è raccomandato durante la gravidanza. Non è noto se apixaban o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati ed i lattanti non può essere escluso.

Rivaroxaban: Xarelto®

ATC: B01AF01
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Agenti antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Agenti antitrombotici
Sottogruppo chimico: Inibitori diretti del fattore Xa
Principio attivo: Rivaroxaban



Xareltol®: *compresse rivestite con film da 10mg*

Libro PHT Farmacisti.indd 123 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Il rivaroxaban è indicato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

- **Meccanismo d'azione**
  I pazienti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione di anca o ginocchio presentano un elevato rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene. Questi coaguli possono essere pericolosi se si spostano in altre parti del corpo, ad esempio nei polmoni. Il rivaroxaban è un "inibitore del fattore Xa", ossia è una sostanza che blocca il fattore Xa, un enzima che interviene nella produzione di trombina. La trombina è indispensabile per il processo di coagulazione del sangue. Bloccando il fattore Xa, si diminuiscono i livelli di trombina e si riduce così il rischio che si formino coaguli di sangue nelle vene.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con rivaroxaban deve iniziare da sei a dieci ore dopo l'intervento, a condizione che la ferita chirurgica del paziente non sanguini più. Il farmaco deve essere assunto alla dose di una compressa una volta al giorno con o senza cibo. Il trattamento dura cinque settimane nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici di sostituzione dell'anca e due settimane nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici di sostituzione del ginocchio.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni con rivaroxaban sono emorragia dopo l'operazione, nausea, anemia (riduzione del numero di globuli rossi) e aumento di determinati enzimi del fegato nel sangue.

- **Controindicazioni**
  Il rivaroxaban non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili al principio attivo; inoltre non deve essere somministrato a pazienti che hanno perdite di sangue o a pazienti che hanno una malattia del fegato che aumenta il rischio di emorragie

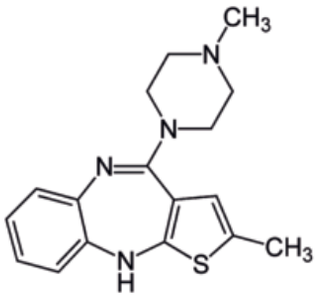
- **Gravidanza e allattamento**
  Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del rivaroxaban in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Per via della potenziale tossicità riproduttiva, del rischio emorragico intrinseco e dell'evidenza che rivaroxaban attraversa la placenta, il farmaco è controindicato durante la gravidanza.
  Non sono disponibili dati sull'uso di rivaroxaban durante l'allattamento. I dati ricavati dagli animali indicano che rivaroxaban è escreto nel latte materno. Pertanto, il farmaco è controindicato durante l'allattamento. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/rinunciare alla terapia.

Libro PHT Farmacisti.indd 124 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELLE PSICOSI

Le psicosi rappresentano uno tra i più gravi disturbi psichiatrici, nel quale si manifesta non soltanto un importante alterazione del comportamento, ma anche una grave incapacità di pensiero coerente, di comprensione della realtà o di consapevolezza della presenza di queste alterazioni. Tali disturbi sono comuni e comprendono tipicamente sintomi di false convinzioni e sensazioni anormali.
Le malattie psicotiche sono caratterizzate da processi di pensiero disorganizzati, accompagnati da comportamento irrazionale e da diversi stadi di alterazione dell'umore che possono spaziare da agitazione eccitata ad un grave appiattimento emotivo.
Il temine *neurolettico* è spesso attribuito a quei farmaci per i quali evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato un antagonismo nei confronti dell'attività del recettore D_2 della dopamina.
La clorpromazina e l'aloperidolo sono i prototipi dei neurolettici standard più vecchi con i quali si confrontano i composti più recenti.
L'età di insorgenza delle psicosi è variabile; non sono emerse, inoltre, aree geografiche con incidenza particolarmente alta per i disturbi psicotici.
L'eziologia del disturbo è multifattoriale e in larga parte poco conosciuta: la sintomatologia psicotica trova una correlazione con alterazioni organiche a vari livelli, da una predisposizione genetica, all'alterato funzionamento di neurotrasmettitori quali la dopamina, la serotonina, il glutammato, il GABA, l'NMDA, i peptidi endogeni ed altri ancora.

Clozapina: Leponex®; Clozapina generico



ATC: N05AH02
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Diazepine, ossazepine, tiazepine e oxepine
Principio attivo: Clozapina

Leponex®: *Compresse. Ogni compressa contiene 25 mg o 100 mg di clozapina.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  La clozapina è indicata per i pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e per i pazienti schizofrenici che presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili con gli altri farmaci antipsicotici, compreso un antipsicotico atipico.
  La resistenza al trattamento viene definita come mancanza di miglioramento clinico soddisfacente nonostante l'uso di dosi appropriate di almeno due differenti farmaci antipsicotici, incluso un atipico, prescritti per un periodo di tempo adeguato. Il trattamento con la clozapina è indicato inoltre nei disturbi psicotici in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

- **Meccanismo d'azione**
  Negli esperimenti farmacologici, il farmaco non induce catalessia né inibisce il comportamento stereotipato indotto da apomorfina o anfetamina. Ha solo una debole attività di blocco dei recettori dopaminergici D_1, D_2, D_3 e D_5, ma mostra elevata potenza per il recettore D_4, in aggiunta a potenti effetti

Libro PHT Farmacisti.indd 125 10/10/13 17.45

anti-α-adrenergici, anticolinergici, antistaminici e di inibizione della reazione eccitatoria. Il farmaco ha inoltre mostrato di possedere proprietà antiserotoninergiche. Clinicamente la clozapina produce un rapido e marcato effetto sedativo ed esercita effetti antipsicotici in pazienti schizofrenici resistenti ad altri trattamenti farmacologici.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Il dosaggio standard prevede per il primo giorno una dose da 12,5 mg (mezza compressa da 25 mg) una o due volte al giorno, il secondo giorno una o due compresse da 25 mg. Se ben tollerato, il dosaggio giornaliero può essere aumentato gradualmente di 25–50 mg fino a raggiungere un livello di 300 mg/die entro 2–3 settimane. Successivamente, se necessario, la dose giornaliera potrà essere incrementata di 50–100 mg ogni 3–4 giorni o, preferibilmente, a intervalli settimanali.

- **Effetti Collaterali**

L'effetto collaterale principale del farmaco è la propensione a causare agranulocitosi, a causa della quale l'uso del farmaco è limitato alla schizofrenia resistente al trattamento e alle psicosi in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica. L'agranulocitosi può in qualche caso portare a sepsi e risultare fatale. Poiché al fine di prevenire lo svilupparsi di un'agranulocitosi fatale è necessaria la sospensione immediata del farmaco, è obbligatorio eseguire il controllo della conta leucocitaria.

Sono state osservate inoltre molto frequentemente stipsi e ipersalivazione, frequentemente nausea e vomito.

Sono stati segnalati casi di sindrome neurolettica maligna (SNM) in pazienti trattati con clozapina da sola o in associazione con litio o altre sostanze attive sul SNC.

- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre il farmaco non deve essere somministrato ai pazienti che non possono essere sottoposti a regolari esami ematologici o che abbiano presentato precedente granulocitopenia/agranulocitosi tossica o idiosincratica (ad eccezione di granulocitopenia/agranulocitosi per precedente chemioterapia).

Il farmaco è controindicato anche nei pazienti che hanno manifestato precedente agranulocitosi indotta da trattamento con clozapina, alterazione della funzionalità midollare, epilessia non controllata, psicosi alcolica e altre psicosi tossiche, intossicazione da farmaci, condizioni comatose, collasso circolatorio e/o depressione del SNC di qualsiasi causa.

Infine non deve essere somministrata la clozapina ai pazienti con malattie epatiche in corso associate a nausea, anoressia o ittero; malattie epatiche progressive; insufficienza epatica, ileo paralitico o contemporaneamente ad altri farmaci noti per la capacità potenziale di causare agranulocitosi.

- **Gravidanza ed allattamento**

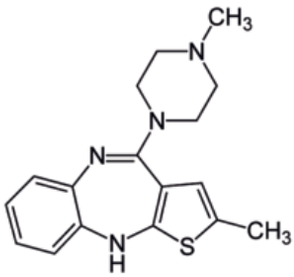
Ci sono solo limitati dati clinici riferiti a donne gravide esposte al trattamento con clozapina. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sul decorso della gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si raccomanda comunque cautela nel somministrare il farmaco in gravidanza.

Gli studi sugli animali indicano che la clozapina è escreta nel latte materno e ha un effetto sui lattanti; le madri sottoposte a trattamento con clozapina non devono quindi allattare al seno.

Il passaggio da altri antipsicotici alla clozapina può determinare il ritorno a mestruazioni normali. Si raccomanda pertanto l'uso di adeguate misure contraccettive per tutte le donne in età fertile

Libro PHT Farmacisti.indd 126 10/10/13 17.45

Olanzapina: Zyprexa®



ATC: N05AH03
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Diazepine, ossazepine, tiazepine e oxepine
Principio attivo: Olanzapina

Zyprexa®: *Ogni compressa rivestita contiene 5 mg di olanzapina.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  L'olanzapina è indicata per il trattamento della schizofrenia, degli episodi di mania da moderato a gravi e per la prevenzione di nuovi episodi maniacali in pazienti con disturbo bipolare sensibili al farmaco.

- **Meccanismo d'azione**
  L'olanzapina è un agente antipsicotico, antimaniacale e stabilizzante dell'umore dotato di un ampio profilo farmacologico su numerosi sistemi recettoriali. Il farmaco ha dimostrato di possedere uno spettro di affinità (Ki < 100 nM) per i recettori della serotonina 5-$HT_{2A}/_{2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6; della dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; per i recettori colinergici di tipo muscarinico (M1-M5); per quelli adrenergici α1 ed istaminici H_1. In particolare, l'effetto biologico è dipendente dall'attività di antagonismo serotoninergico, dopaminergico e colinergico, che conferma il profilo di affinità recettoriale sopra descritto. Olanzapina ha dimostrato sia in vitro che in vivo una maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT2 rispetto a quelli dopaminergici D2.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio iniziale raccomandato di olanzapina è 10-15 mg/die, da somministrare in un'unica dose giornaliera in monoterapia. Durante il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania e della prevenzione di nuovi episodi di malattia nel disturbo bipolare, in base alla condizione clinica del paziente il dosaggio giornaliero può successivamente essere aggiustato entro un intervallo di 5-20 mg. L'incremento a una dose superiore al dosaggio inizialmente raccomandato è consigliato solo dopo un adeguato periodo di osservazione clinica e deve generalmente attuarsi ad intervalli di tempo non inferiori alle 24 ore. Olanzapina può essere somministrata indipendentemente dall'assunzione dei pasti poiché l'assorbimento non è influenzato dal cibo. Quando si interrompe la somministrazione di olanzapina si deve prendere in considerazione una riduzione graduale della dose.

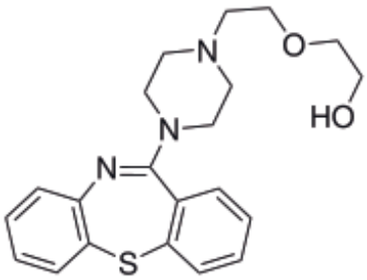
- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse, associate con l'uso di olanzapina, più frequentemente riportate sono state: sonnolenza, aumento di peso, eosinofilia, aumentati livelli di prolattina, colesterolo, glucosio e trigliceridi, glicosuria, aumento dell'appetito, capogiro, acatisia, parkinsonismo, discinesia, ipotensione ortostatica, effetti anticolinergici, aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, eruzione cutanea, astenia, affaticamento ed edema.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Pazienti a rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso.

Libro PHT Farmacisti.indd 127 10/10/13 17.45

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non esistono studi adeguati e ben controllati su donne in stato di gravidanza. Pertanto, l'olanzapina deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto.
  Il farmaco inoltre viene escreto nel latte materno in una dose pari a circa l'1,8% rispetto a quella somministrata alla madre. Le pazienti devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con il farmaco.

Quetiapina: Seroquel®



ATC: N05AH04
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Diazepine, ossazepine, tiazepine e oxepine
Principio attivo: Quetiapina

Seroquel®:
- *seroquel 25: ogni compressa rivestita contiene quetiapina fumarato 28,78 mg equivalente a quetiapina base libera 25 mg.*
- *seroquel 100: ogni compressa rivestita contiene quetiapina fumarato 115,13 mg equivalente a quetiapina base libera 100 mg.*
- *seroquel 150: ogni compressa rivestita contiene quetiapina fumarato 172,69 mg equivalente a quetiapina base libera 150 mg.*
- *seroquel 200: ogni compressa rivestita contiene quetiapina fumarato 230,26 mg equivalente a quetiapina base libera 200 mg.*
- *seroquel 300: ogni compressa rivestita contiene quetiapina fumarato 354,39 mg equivalente a quetiapina base libera 300 mg.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia, degli episodi di mania associati a disturbo bipolare e per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare.

- **Meccanismo d'azione**
  La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. Il farmaco ed il metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. Presentano affinità per i recettori cerebrali serotoninergici ($5HT_2$) e dopaminergici D_1 e D_2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori $5HT_2$ rispetto ai recettori D_2 contribuiscano alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione ad indurre reazioni extrapiramidali (EPS) della quetiapina rispetto agli antipsicotici tradizionali.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Per il trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia, la quetiapina deve essere somministrata due volte al giorno. La dose giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (1° giorno), 100 mg (2° giorno), 200 mg (3° giorno) e 300 mg (4° giorno). Dal 4° giorno in poi la dose

Libro PHT Farmacisti.indd 128 10/10/13 17.45

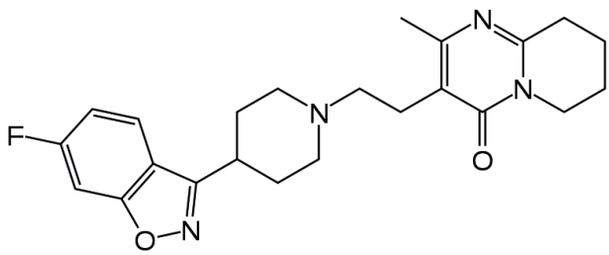
giornaliera raccomandata è di 300 mg.
Tuttavia, tale dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente entro un range di 150-750 mg/die.
Per il trattamento degli episodi depressivi associati a disturbo bipolare, il farmaco deve essere somministrato una volta al giorno, alla sera prima di coricarsi, dato che questo potrebbe ridurre la probabilità di sedazione durante le ore diurne.

- **Effetti Collaterali**
  Le più comuni reazioni avverse osservate con quetiapina sono sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, astenia lieve, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica e dispepsia. Come gli altri antipsicotici quetiapina può essere associata ad incremento ponderale, sincope, sindrome neurolettica maligna, leucopenia, neutropenia ed edema periferico.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre, la somministrazione concomitante degli inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori dell'HIV proteasi, gli antifungini azolici, eritromicina, claritromicina e nefazodone, è controindicata.

- **Gravidanza ed allattamento**
  In conseguenza dell'assenza di dati, il farmaco deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica un potenziale rischio per il feto. Per lo stesso motivo le mamme devono essere avvertite di non allattare al seno mentre sono in terapia con il farmaco.

Risperidone: Risperdal®; Risperidone generico



ATC: N05AX08
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Altri Antipsicotici
Principio attivo: Risperidone

Risperdal®:
- *compresse rivestite con film (1mg; 2mg; 3mg; 4 mg)*
- *compresse orodispersibili (1 mg e 2 mg)*
- *gocce orali (1mg/1mL)*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari, per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondono ad approcci non farmacologici, e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri, nonché per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale.

Libro PHT Farmacisti.indd 129 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**

  Il risperidone è un antagonista selettivo monoaminergico con elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_2 e per quelli dopaminergici D_2. Risperidone si lega inoltre ai recettori $alfa_1$-adrenergici e, con minore affinità, a quelli H_1-istaminergici e $alfa_2$-adrenergici. Non ha affinità per i recettori colinergici.

  Benché il risperidone sia un potente antagonista D_2, ritenuto in grado di migliorare i sintomi positivi della schizofrenia, provoca una minore depressione dell'attività motoria e induzione della catalessi rispetto ai classici antipsicotici. L'antagonismo centrale bilanciato tra serotonina e dopamina può ridurre il rischio di effetti indesiderati extrapiramidali ed estendere l'attività terapeutica al miglioramento dei sintomi negativi ed affettivi della schizofrenia.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  I pazienti devono iniziare con di 2 mg/die di risperidone. Il dosaggio potrebbe essere aumentato a 4 mg dal secondo giorno. Successivamente, la dose può rimanere invariata o essere ulteriormente personalizzata a seconda delle necessità del paziente. La maggior parte dei pazienti trarrà beneficio da una dose giornaliera compresa tra 4 e 6 mg.

  Il farmaco può essere somministrato una o due volte al giorno.

  Dopo la somministrazione orale, il risperidone è assorbito completamente, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco entro 1 - 2 ore; viene eliminato con un'emivita di circa 3 ore.

- **Effetti Collaterali**

  Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono: parkinsonismo, cefalea e insonnia.

- **Controindicazioni**

  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**

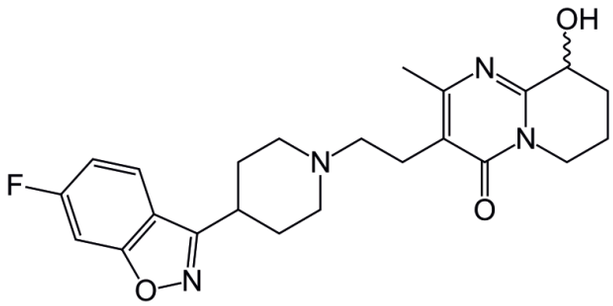
  Non esistono dati sufficienti relativi all'impiego di risperidone in donne gravide. Sulla base dei dati postmarketing, sono stati osservati sintomi extrapiramidali reversibili nel neonato con l'impiego di risperidone nell'ultimo trimestre di gravidanza. Di conseguenza, i neonati devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

  Il risperidone non ha evidenziato effetti teratogeni negli studi sugli animali, ma sono stati riscontrati altri tipi di tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli umani non è noto. Pertanto, il farmaco non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se durante la gravidanza è necessario interrompere il trattamento, la sospensione non deve avvenire improvvisamente.

  Negli studi sugli animali, risperidone e 9-idrossi-risperidone (principale metabolita) vengono escreti nel latte. È stato dimostrato che risperidone e 9-idrossi-risperidone sono anche escreti in piccole quantità nel latte materno. Non ci sono dati disponibili sugli effetti avversi nei bambini allattati al seno. Pertanto, il vantaggio dell'allattamento al seno deve essere ponderato verso il potenziale rischio per il bambino.

Libro PHT Farmacisti.indd 130 10/10/13 17.45

Paliperidone: Invega®



ATC: N05AX13
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Altri Antipsicotici
Principio attivo: Paliperidone

Invega®: *Compresse a rilascio prolungato. Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di paliperidone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento della schizofrenia.

- **Meccanismo d'azione**
  Il paliperidone è un agente selettivo bloccante degli effetti monoaminici, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei tradizionali neurolettici.
  Il paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT_2 e dopaminergici D_2; blocca anche i recettori adrenergici $alfa_1$, e blocca, in misura inferiore, i recettori istaminergici H_1 ed adrenergici $alfa_2$. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.
  Sebbene sia un forte antagonista D_2, effetto che allevia i sintomi della schizofrenia, causa minore catalessia e diminuisce la capacità motoria in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extra-piramidali.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di paliperidone è di 6 mg in un'unica somministrazione giornaliera, da assumere la mattina.
  La compressa deve essere deglutita intera con un liquido, non deve essere masticata, divisa né frantumata. Il principio attivo è contenuto in un involucro non assorbibile ideato per rilasciarlo in modo controllato.
  La biodisponibilità orale assoluta di paliperidone è del 28%; viene distribuito rapidamente; il 59% della dose viene escreto immodificato nell'urina.

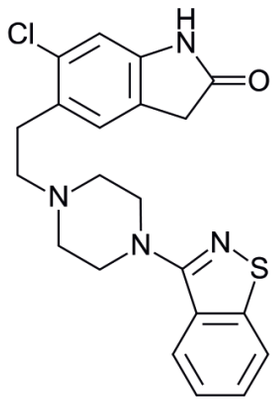
- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche sono state: mal di testa, acatisia, sonnolenza, sedazione, capogiri, disturbi extrapiramidali, tachicardia, agitazione, costipazione, nausea, tremore, dispepsia, vomito, secchezza delle fauci, ipertonia, tachicardia sinusale, aumento di peso, distonia e affaticamento.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Libro PHT Farmacisti.indd 131 10/10/13 17.45

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non esistono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. In studi condotti sugli animali, paliperidone non si è dimostrato teratogeno, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva. L'uso di antipsicotici durante l'ultimo trimestre di gravidanza ha comportato nel neonato disturbi neurologici a lungo termine, ma reversibili, di natura extra-piramidale.
  Il farmaco non deve essere assunto in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Se fosse necessario interrompere il trattamento durante la gravidanza, l'interruzione non deve essere improvvisa.
  Il paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che in caso di somministrazione di dosi terapeutiche a donne in allattamento sono probabili effetti sul neonato allattato al seno. Pertanto il farmaco non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

Ziprasidone: Zeldox®



ATC: N05AE04
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Derivati dell'indolo
Principio attivo: Ziprasidone

Zeldox®: *Capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene ziprasidone cloridrato monoidrato equivalente a 20 mg, 40 mg, 60 mg o 80 mg di ziprasidone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni.

- **Meccanismo d'azione**
  Lo ziprasidone è un antagonista dei recettori serotoninergici di tipo 2_A ($5HT_{2A}$) e di quelli dopaminergici di tipo 2 (D_2). Si pensa che l'attività terapeutica sia in parte mediata da questa combinazione di attività antagoniste. Ziprasidone possiede anche una forte attività antagonista nei confronti dei recettori $5HT_{2C}$ e $5HT_{1D}$, una forte attività agonista per il recettore $5HT_{1A}$ ed inibisce il reuptake neuronale di noradrenalina e serotonina.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata nel trattamento acuto della schizofrenia e della mania bipolare è di 40 mg due volte al giorno da assumere con il cibo. La dose giornaliera potrà essere successivamente modificata in base alle condizioni cliniche del paziente, fino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno. Se indicato, la dose massima raccomandata potrà essere raggiunta già al 3° giorno di trattamento.
  È particolarmente importante non superare la dose massima in quanto il profilo di sicurezza con dosi superiori a 160 mg/die non è stato confermato e ziprasidone è associato ad un prolungamento dell'intervallo QT correlato alla dose.
  Nella terapia di mantenimento della schizofrenia, i pazienti devono essere trattati con la dose minima efficace; in molti casi, può essere sufficiente una dose da 20 mg due volte al giorno.

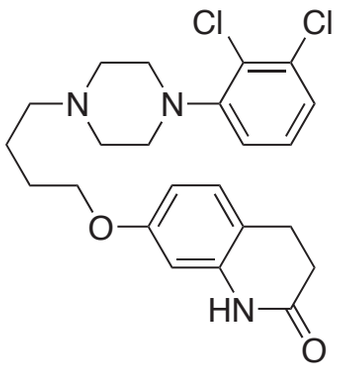
Libro PHT Farmacisti.indd 132 10/10/13 17.45

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate nelle sperimentazioni cliniche sono state: sedazione, acatisia, disturbi extrapiramidali e capogiri.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre, non deve essere somministrato a pazienti con prolungamento accertato dell'intervallo QT, sindrome congenita del QT lungo, recente infarto acuto del miocardio. scompenso cardiaco, ed aritmie trattate con medicinali antiaritmici di classe IA e III. In particolare bisogna evitare il trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di Classe IA e III, arsenico triossido, alofantrina, levometadil acetato, mesoridazina, tioridazina, pimozide, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, dolasetron mesilato, meflochina, sertindolo o cisapride.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti avversi a carico del processo riproduttivo ai dosaggi associati a tossicità materna e/o sedazione. Non sono stati riscontrati segni di teratogenicità. Non sono stati effettuati studi sulle donne in gravidanza. Pertanto, si deve consigliare alle donne in età fertile in trattamento con ziprasidone di fare uso di un adeguato metodo di contraccezione. Poiché l'esperienza clinica è limitata, si raccomanda di non somministrare ziprasidone durante la gravidanza a meno che i benefici previsti per la madre giustifichino i potenziali rischi per il feto.
  Non è noto se ziprasidone venga escreto nel latte materno. Pertanto, le pazienti in trattamento con ziprasidone non dovranno allattare. Se il trattamento è necessario, l'allattamento deve essere sospeso.

Aripiprazolo: Abilify®



ATC: N05AX12
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Altri antipsicotici
Principio attivo: Aripiprazolo

Abilify®: *Compresse. Ogni compressa contiene 3 mg di aripiprazolo.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento della schizofrenia e per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I o per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo.

- **Meccanismo d'azione**
  È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia e nel disturbo Bipolare di Tipo I sia mediata da una combinazione di una attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D_2 e su quelli serotoninergici $5HT_{1a}$ e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici $5HT_{2a}$. In modelli animali di iperattività dopaminergica l'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e quelle agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. In vitro, l'aripiprazolo mostra un'elevata

Libro PHT Farmacisti.indd 133 10/10/13 17.45

affinità di legame per i recettori dopaminergici D_2 e D_3, per quelli serotoninergici 5HT1a e $5HT_{2a}$ e una moderata affinità per quelli dopaminergici D4, per quelli serotoninergici $5HT_{2c}$ e $5HT_7$, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminici H1. L'aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici.

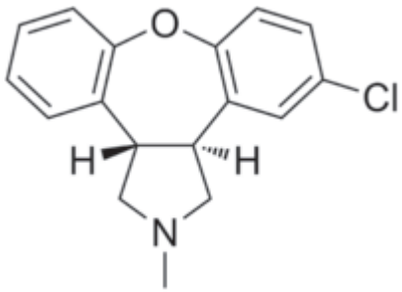
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose di partenza raccomandata per l'aripiprazolo è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Il farmaco è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg.

- **Effetti Collaterali**
  I più comuni effetti indesiderati dell'aripiprazolo sono stati sintomi extrapiramidali, acatisia, tremore, capogiro, sonnolenza, sedazione, cefalea, visione sfocata, dispepsia, vomito, nausea, costipazione, ipersecrezione della saliva, irrequietezza, insonnia ed ansia.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non ci sono studi specifici e adeguatamente controllati con aripiprazolo in donne gravide. Studi condotti sugli animali non possono escludere potenziale tossicità sullo sviluppo.Le pazienti devono essere informate di riportare al proprio medico se sono in gravidanza o intendendano esserlo durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo ed i quesiti emersi dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto.
  L'aripiprazolo inoltre è risultato essere escreto nel latte di ratti trattati durante l'allattamento. Non si sa se l'aripiprazolo sia escreto nel latte materno. Le pazienti devono essere informate di non allattare al seno qualora stiano assumendo il farmaco.

Asenapina: Sycrest®



ATC: N05AH05
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicolettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antipsicotici
Sottogruppo chimico: Diazepine, ossazepine, tioazepine e oxepine
Principio attivo: Asenapina

Sycrest®: *compresse sublinguali da10mg*

- **Impiego terapeutico**
  L'asenapina è indicata nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

Libro PHT Farmacisti.indd 134 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**
  Come per altri prodotti medicinali efficaci per il disturbo bipolare, non si è compreso del tutto il meccanismo d'azione di asenapina. Tuttavia, sulla base della farmacologia dei recettori, si ritiene che l'efficacia di asenapina sia mediata da un'associazione dell'attività antagonista dei recettori D2 e 5-HT2A. Anche le azioni in altri recettori, quali ad esempio, 5–HT1A, 5–HT1B, 5–HT2C, 5–HT6, 5–HT7, D3, e i recettori α2-adrenergici, possono contribuire agli effetti clinici di asenapina.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Dopo la somministrazione per via sublinguale, asenapina viene assorbita rapidamente L'assunzione di acqua diversi minuti (2 o 5) dopo la somministrazione di asenapina ha generato una riduzione dell'esposizione ad asenapina.Pertanto, bisogna evitare di bere e mangiare nei 10 minuti successivi alla somministrazione. Asenapina viene distribuita rapidamente , ha un ampio volume di distribuzione (circa 1.700 l), che è indice di una distribuzione extravascolare estensiva. Il farmaco si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, comprese albumina e α1-glicoproteina acida.
  Il farmaco è ampiamente metabolizzato. La glucuronidazione diretta, l'ossidazione attraverso il citocromo P450 e la demetilazione sono le principali vie metaboliche di asenapina. L' asenapina è un debole inibitore del CYP2D6, ma non provoca alcuna induzione dell'attività del CYP1A2 o del CYP3A4 nelle colture di epatociti umani. Il medicinale viene escreto nelle urina (circa il 50 %) e nelle feci (circa il 40 %), con solo un esiguo quantitativo escreto nelle feci (5-16%) come composto non modificato. Dopo una rapida fase di distribuzione iniziale, l'emivita terminale di asenapina è di circa 24 h.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente durante il trattamento con asenapina sono state sonnolenza e ansia.

- **Controindicazioni**
  L' asenapina è controindicato in caso di ipersensibilità al medicinale.

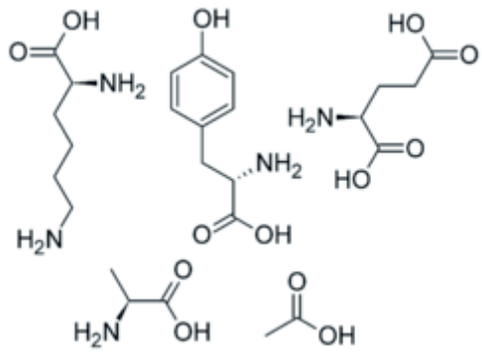
- **Gravidanza e allattamento**
  Non esistono dati sufficienti sull'uso di asenapina nelle donne in gravidanza. I neonati esposti agli antipsicotici durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in gravità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione nei neonati. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. Il farmaco non deve quindi essere usato in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario e solo se il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il feto.
  Non è noto se asenapina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Si raccomanda alle donne che assumono il farmao di non allattare al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 135 10/10/13 17.45

RIDUZIONE DELLA FREQUENZA DELLE RECIDIVE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE

La sclerosi multipla (SM) o sclerosi a placche è una malattia infiammatoria demielinizzante della materia bianca del sistema nervoso centrale caratterizzata essenzialmente da 2 sintomi patologici: demielinizzazione e cicatrizzazione (gliosi). Il sistema nervoso periferico non è coinvolto.
La malattia, che può essere episodica o progressiva, si sviluppa nelle fasi precoci o intermedie dell'età adulta con un aumento della prevalenza dalla tarda adolescenza fino ai 35 anni, per poi declinare.
Studi epidemiologici suggeriscono nella patogenesi della malattia un ruolo di fattori ambientali e genetici: la determinante genetica è attualmente sotto studio e potrebbe essere correlata al dominio di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità sul cromosoma 6. Ci sono inoltre evidenze di una componente autoimmune nella patologia.
Il risultato neurofisiologico è un'alterata conduzione nelle fibre mieliniche all'interno del SNC.
La sclerosi multipla può colpire qualsiasi area del sistema nervoso centrale, essendo così caratterizzata da un punto di vista clinico da una grande varietà di segni e sintomi. Frequentemente sono stati descritti visione appannata e offuscata, perdita parziale o completa dell'equilibrio, nausea e vertigini, facilità all'affaticamento nel compiere movimenti, perdita della sensibilità al tatto, riduzione delle funzioni cognitive, impotenza.
Gli attacchi vengono classificati secondo il tipo e la gravità e probabilmente corrispondono a specifici gradi di danno al SNC. Così i medici distinguono la SM acuta, la SM a fasi alterne di remissione-ricaduta (la forma più diffusa della patologia), la SM secondaria progressiva e la SM primaria progressiva.

Glatiramer acetato: Copaxone®



ATC: L03AX13
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Altri immunostimolanti
Principio attivo: Glatiramer acetato

Copaxone®: *Soluzione iniettabile. 1 ml di soluzione iniettabile contiene 20 mg di glatiramer acetato*, equivalenti a 18 mg di glatiramer base, per ciascuna siringa preriempita.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per ridurre la frequenza delle recidive in pazienti deambulanti (cioè in grado di camminare senza aiuto) affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante, con fasi di remissione. Non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

- **Meccanismo d'azione**
  Glatiramer acetato è una sequenza polipeptidica casuale composta da 4 aminoacidi (alanina [A], lisina [K], glutammato [E] e tirosina [Y]), con un rapporto molare di A; K; E; ed Y pari a 4,5; 3,6; 1,5; 1,

Libro PHT Farmacisti.indd 136 10/10/13 17.45

rispettivamente. Il meccanismo o i meccanismi per mezzo dei quali il glatiramer acetato agisce nei pazienti affetti da SM non sono stati ancora chiariti completamente. Tuttavia si ritiene che il prodotto agisca alterando i processi immunitari attualmente ritenuti responsabili della patogenesi della SM.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La posologia raccomandata negli adulti è di 20 mg di glatiramer acetato (una siringa preriempita), somministrato per via sottocutanea una volta al giorno.
  Attualmente non si sa per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Una decisione concernente il trattamento a lungo termine deve essere presa caso per caso dal medico curante.

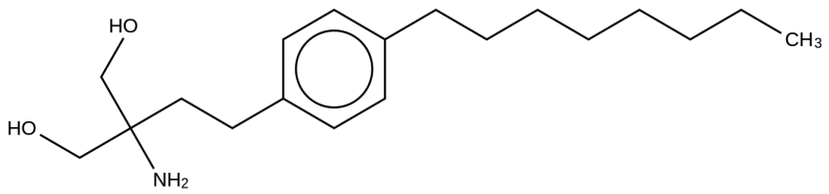
- **Effetti Collaterali**
  In tutti gli studi clinici come reazioni avverse più frequenti sono state osservate reazioni nella sede dell'iniezione con comparsa di eritema, dolore, presenza di masse, prurito, edema, infiammazione e ipersensibilità. Inoltre sono stati segnalati casi di ansia, palpitazioni, dispnea e dolore al petto.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al glatiramer acetato o al mannitolo e nelle donne in stato di gravidanza.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non si conoscono i potenziali rischi per l'uomo. Il farmaco dunque è controindicato in gravidanza.
  Durante l'utilizzo del farmaco deve essere presa in considerazione una copertura contraccettiva.
  Non sono disponibili, inoltre, dati riguardanti l'escrezione di glatiramer acetato, dei suoi metaboliti o di anticorpi nel latte umano. Nel caso di somministrazione del farmaco a madri che allattano, occorre considerare i rischi e i benefici relativi per la madre e il bambino.

Fingolimod: Gilenya®

ATC: L04AA27
Gruppo anatomico: Antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Antineoplastici ed immunomodulatori
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressori
Sottogruppo chimico: Immunosoppressori selettivi
Principio attivo: Fingolimod



Gilenya®: *capsule rigide da 0,5mg*

- **Impiego terapeutico**
  Fingolimod è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla

Libro PHT Farmacisti.indd 137 10/10/13 17.45

recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti:

- Pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta.
  Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con interferone beta. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente *non responder* può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

oppure:

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata.

▪ **Meccanismo d'azione**

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosinachinasi fingolimod si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a basse concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti, e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel sistema nervoso centrale, al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale.

Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando ridistribuzione anzichè distruzione dei linfociti.Questa ridistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni nel sistema nervoso centrale, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Gli studi negli animali e gli esperimenti *in vitro* indicano che fingolimod può agire anche mediante l'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del sistema nervoso centrale.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella sclerosi multipla. La dose raccomandata di Fingolimod è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno. Il farmaco può essere assunto sia durante che lontano dai pasti. Se una dose non viene assunta, il trattamento deve continuare con la dose successiva come pianificato.I pazienti possono passare direttamente dalla terapia con interferone beta o glatiramer acetato al trattamento con fingolimod purchè non ci siano evidenze di anomalie significative legate al trattamento, come ad esempio neutropenia.

▪ **Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali di Fingolimod comprendono:

- Infezioni ed infestazio: infezioni da virus influenzali, infezioni da herpes virus, bronchite, sinusite, gastroenterite, infezioni da Tinea; polmonite
- Patologie del sistema emolinfopoietico: linfopenia, leucopenia
- Disturbi psichiatrici: depressione
- Patologie del sistema nervoso: cefalea,capogiri, parestesia, emicrania
- Patologie dell'occhio: visione offuscata, dolore oculare, edema maculare
- Patologie cardiache: bradicardia, blocco atrioventricolare
- Patologie vascolari: ipertensione
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: tosse, dispnea
- Patologie gastrointestinali: diarrea
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eczema, alopecia, prurito
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: dolore alla schiena
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia

Libro PHT Farmacisti.indd 138 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Fingolimod è controindicato in pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti); in pazienti con gravi infezioni attive e infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi);in caso di tumori maligni in fase attiva diagnosticati, ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare; in soggetti con grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C); in caso di ipersensibilità al principio attivo.

- **Gravidanza e allattamento**
  Prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili deve essere disponibile un test di gravidanza negativo. Durante il trattamento le donne non devono iniziare una gravidanza e si raccomanda di usare misure contraccettive efficaci. Se una donna inizia una gravidanza mentre sta assumendo Fingolimod, si raccomanda l'interruzione del trattamento.
  Studi animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, compresa la perdita del feto e difetti d'organo, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare.Inoltre è noto che il recettore su cui agisce fingolimod (sfingosin 1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi. I dati relativi all'uso di fingolimod in donne in gravidanza sono molto limitati.
  Non ci sono dati sugli effetti di fingolimod sul travaglio e sul parto.
  Fingolimod è escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni 2-3 volte superiori di quelle rilevate nel plasma della madre. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a fingolimod nei bambini allattati al seno, le donne in trattamento con il questo medicinale non devono allattare.

Libro PHT Farmacisti.indd 139 10/10/13 17.45

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

La sclerosi laterale amiotrofica, chiamata SLA o anche morbo di Lou Gehrig (dal nome del giocatore statunitense di baseball, il cui caso nel 1939 sollevò l'attenzione pubblica intorno a tale patologia), malattia di Charcot o malattia dei motoneuroni, è una malattia degenerativa e progressiva del sistema nervoso, che colpisce selettivamente i cosiddetti neuroni di moto (motoneuroni), sia centrali - 1º motoneurone a livello della corteccia cerebrale, sia periferici - 2º motoneurone, a livello del tronco encefalico e del midollo spinale. L'etimologia della definizione sclerosi laterale amiotrofica chiarisce le caratteristiche della malattia: la parola amiotrofico è composta da tre termini greci, che sono a (corrispondente alla negazione), mio ("muscolo"), trofico ("sviluppo"), quindi significa che i muscoli si indeboliscono e si atrofizzano; l'aggettivo laterale si riferisce alla zona del midollo spinale [in maniera più precisa il fenomeno coinvolge i cordoni laterali che contengono i fasci cortico-discendenti ossia le vie piramidali che connettono il primo motoneurone sito nella corteccia con il secondo motoneurone sito nelle corna anteriori del midollo spinale]. Il processo abiotrofico-degenerativo che colpisce sia il primo che il secondo neurone di moto (sito nella corteccia) coinvolge anche i fasci che permettono un controllo del primo motoneurone sul secondo motoneurone (sito nelle corna anteriori del midollo spinale). Ne deriva un rimaneggiamento di questa area che, dopo la morte neuronale, viene ad essere occupata da una reazione proliferativa dell'astroglia (i.e. astrogliosi) e al tempo stesso un pallore delle vie mielinizzate per cui progressivamente questa zona colpita dal morbo tende a "indurirsi": ecco spiegato l'utilizzo di sclerosi che significa "indurimento". Il paziente affetto da SLA perde progressivamente i motoneuroni superiori(corticali) e inferiori (troncoencefalici e spinali), con un decorso del tutto imprevedibile e differente da soggetto a soggetto, con esiti disastrosi per la qualità di vita, oltre che per la sopravvivenza. Le conseguenze di questa malattia sono la perdita progressiva e irreversibile della normale capacità di deglutizione (disfagia), dell'articolazione della parola (disartria) e del controllo dei muscoli scheletrici, con una paralisi che può avere un'estensione variabile, fino alla compromissione dei muscoli respiratori, alla necessità di ventilazione assistita e quindi alla morte, in genere entro pochi anni. L'unico modo per prolungare la sopravvivenza del malato è la tracheotomia con la respirazione artificiale: pur in condizione di disabilità estrema, il paziente, se tenuto al riparo da infezioni e malattie respiratorie, può vivere anche 20 anni o più.

Alcuni geni, attualmente ancora oggetto di studio, sembrerebbero correlati al processo neurodegenerativo di entrambe le patologie, in particolare c9ORF72. L'eziopatogenesi è sconosciuta, ma verosimilmente si tratta di una malattia ad origine multifattoriale. Attualmente le ipotesi più accreditate per spiegare la degenerazione neuronale sono due: un danno di tipo eccitotossico, dovuto ad un eccesso di glutammato, derivante dalla trasformazione di metionina, e un danno di tipo ossidativo, dovuto ad uno squilibrio tra sostanze ossidanti e sostanze riducenti nel microambiente che circonda i motoneuroni colpiti. Secondo una ricerca coordinata Italia-USA, la causa risulterebbe essere genetica. L'inizio della SLA può essere così subdolo, che i sintomi vengono spesso trascurati. I sintomi iniziali includono brevi contrazioni (mioclonie), crampi oppure una certa rigidità dei muscoli; debolezza dei muscoli, che influisce sul funzionamento di un braccio o di una gamba; e/o voce indistinta o tono nasale. Questi disturbi generali si sviluppano in forme di debolezza più evidente o atrofia, che possono portare il medico a sospettare una forma di SLA.

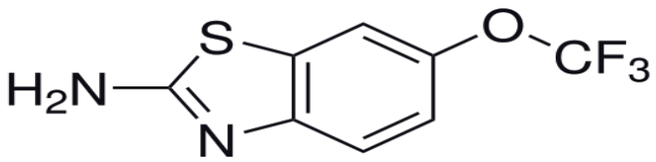
La diagnosi di SLA è basata principalmente sui sintomi e sui segni che il medico osserva nel paziente e su una serie di test che servono per escludere altre malattie. Finora non è stato scoperta alcuna cura definitiva per la SLA. Nonostante questo, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il primo trattamento farmacologico per la malattia: il riluzolo (Rilutek). .I ricercatori stanno studiando varie soluzioni per ritardare l'avanzamento della SLA; tra le possibili terapie più promettenti che in un futuro prossimo potrebbero essere disponibili vi sono quelle che seguono. Il resveratrolo sembra in grado di proteggere i neuroni essendo in grado di stimolare la produzione di NAD, ed è in grado di superare la barriera ematoencefalica. Attualmente il più grande ostacolo terapeutico a questo approccio è il costo di

Libro PHT Farmacisti.indd 140 10/10/13 17.45

quest'ormone proteico. Alcuni pazienti che ne hanno tratto giovamento, nonostante non vi sia nessuna prova scientifica certa dell'efficacia, hanno ottenuto, tramite ricorso giudiziario, che la ASL fornisca l'ormone gratuitamente. Tra gli effetti collaterali, l'aumento della possibilità di sviluppo di tumori, possibilità invece negata da molti studi. Uno studio del 2008 ha mostrato che l'uso di litio, un medicinale usato in campo psichiatrico come stabilizzatore dell'umore, può rallentare notevolmente la progressione della SLA.Altri trattamenti per la SLA sono mirati a rendere meno gravi i sintomi ed a migliorare la qualità della vita per i pazienti. Queste cure palliative vengono fornite al meglio da team multidisciplinari costituiti da professionisti dell'assistenza come medici, farmacisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali, e logopedisti; nutrizionisti; assistenti sociali; ed infermieri specializzati nell'assistenza domiciliare e negli hospice per lungodegenti.

Riluzolo: Rilutek®

ATC: N07XX02
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Neurologici vari
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Neurologici vari
Sottogruppo chimico: Neurologici vari
Principio attivo: Riluzolo



Rilutek®: *compresse rivestite con film da 50mg*

- **Impiego terapeutico**
  Il riluzolo è indicato per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

- **Meccanismo d'azione**
  Benché la patogenesi della SLA non sia completamente chiarita, si ipotizza in questa patologia un ruolo del glutammato (il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale) nel condurre a morte la cellula.Si ipotizza che il riluzolo agisca inibendo l'attività del glutammato. Il meccanismo d'azione non è chiaro.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con riluzolo deve essere iniziato da medici specialisti con esperienza nel trattamento di malattie del motoneurone. Negli adulti o negli anziani, la dose giornaliera raccomandata è di 100 mg (50 mg ogni 12 ore). Riluzolo viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunge concentrazioni plasmatiche massime entro 60-90 minuti. Circa il 90% della dose viene assorbita. La biodisponibilità assoluta di riluzolo è del 60 ± 18%. L'assorbimento è ridotto quando riluzolo viene somministrato in concomitanza di pasti ricchi in grassi. Riluzolo è ampiamente distribuito nell'organismo ed è stato dimostrato che attraversa la barriera ematoencefalica. Riluzolo è legato per circa il 97% alle proteine e si lega principalmente alla albumina sierica e alle lipoproteine. Riluzolo immodificato è il principale componente plasmatico e viene per lo più metabolizzato dal citocromo P450 e successi-

Libro PHT Farmacisti.indd 141 10/10/13 17.45

vamente coniugato con l'acido glucuronico. Studi in vitro (impiegando preparazioni di tessuto epatico umano) hanno dimostrato che il citocromo P450 1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo del riluzolo. I metaboliti identificati nelle urine sono tre derivati fenolici, un ureido-derivato e riluzolo immodificato.La via metabolica primaria per riluzolo è l'iniziale ossidazione da parte del citocromo P450 1A2 che produce l'N-idrossi-riluzolo (RPR112512), il principale metabolita attivo di riluzolo. Questo metabolita è rapidamente coniugato attraverso il meccanismo dei glucuronidi ad O- ed N-glucuronide. L'emivita varia da 9 a 15 ore. Riluzolo viene eliminato principalmente attraverso le urine.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente riportate in seguito all'utilizzo con riluzolo sono state: astenia, nausea e alterazione dei parametri di funzionalità epatica.

- **Controindicazioni**
  Il riluzolo è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo e di malattie epatiche o livelli basali di transaminasi maggiori di 3 volte il limite superiore di normalità.

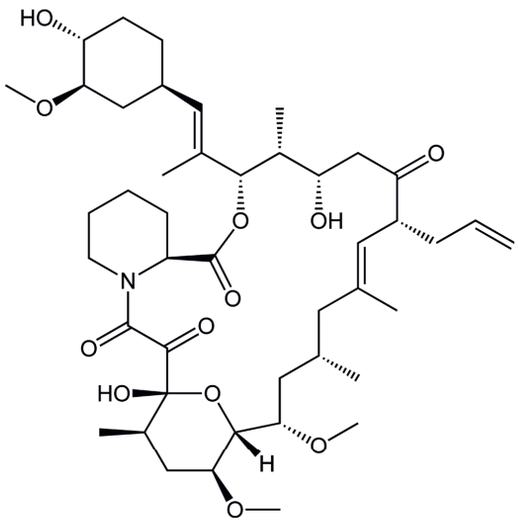
- **Gravidanza e allattamento**
  Il riluzolo non deve essere somministrato in caso di gravidanza e allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 142 10/10/13 17.45

PROFILASSI E TRATTAMENTO DEL RIGETTO NEL TRAPIANTO D'ORGANO

I farmaci immunosoppressori sono usati per attenuare la risposta immune nel trapianto d'organo e nelle malattie autoimmuni. Questi farmaci hanno avuto un grande successo clinico nel trattare condizioni quali il rigetto immunitario acuto di organi trapiantati e le malattie autoimmuni gravi. Tuttavia, queste terapie sopprimono in maniera non specifica l'intero sistema immunitario, esponendo il paziente a rischi considerevolmente più alti di infezioni e tumori. La terapia nel trapianto d'organo richiede un'attenta preparazione del paziente impiegando un approccio multi farmaco alla terapia immunosoppressiva, simile a quello utilizzato nella chemioterapia antitumorale. Diversi farmaci sono utilizzati contemporaneamente, ognuno dei quali è diretto verso un diverso bersaglio molecolare all'interno della risposta di rigetto. Effetti sinergici vengono ottenuti attraverso l'utilizzo dei vari farmaci a dosi relativamente basse, quindi limitando la tossicità specifica ed allo stesso tempo esaltando l'effetto immuno-soppressore. Gli inibitori della calcineurina, ciclosporina e tacrolimus sono probabilmente i farmaci immunosoppressivi più efficaci nell'uso clinico abituale.

Tacrolimus: Prograf®; Advagraf®



ATC: L04AA05
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Tacrolimus

Prograf®: *capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene rispettivamente 0,5 mg, 1 mg o 5 mg di tacrolimus.*
Advagraf®: *capsule rigide a rilascio prolungato. Ogni capsula contiene 0,5 mg di tacrolimus.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per la profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore o per il trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.

- **Meccanismo d'azione**
  A livello molecolare, gli effetti del tacrolimus appaiono mediati dal legame ad una proteina citoplasmatica (FKBP12) che è responsabile dell'accumulo intracellulare del farmaco. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificamente e competitivamente alle calcineurine provocandone l'inibizione; questo comporta una inibizione calcio dipendente del meccanismo di trasduzione del segnale alle cellule T. In tal modo si impedisce la trascrizione di un gruppo discreto di geni per le linfochine. Il tacrolimus è un

Libro PHT Farmacisti.indd 143 10/10/13 17.45

agente immunosoppressivo molto potente; in particolare, inibisce la produzione di linfociti citotossici che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Il farmaco sopprime l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dai T-helper, come pure la produzione di linfochine (quali interleuchina-2, interleuchina-3 e γ-interferone), nonchè l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

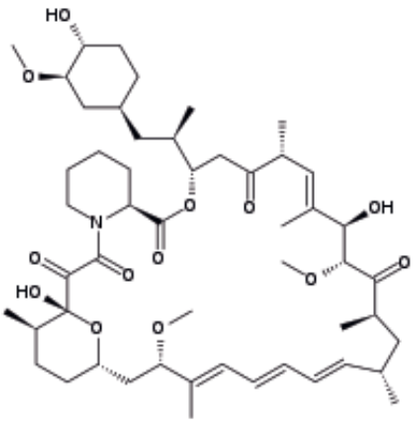
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La posologia raccomandata negli adulti è di 0,10 – 0,20 mg/kg/die di tacrolimus, somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico. Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia endovenosa di 0,01 - 0,05 mg/kg/die mediante infusione endovenosa continua per 24 ore.

- **Effetti Collaterali**
  L'uso del tacrolimus è associato a nefrotossicità, neurotossicità (tremore, emicrania, disturbi motori, attacchi epilettici), disturbi gastrointestinali, ipertensione, ipercalemia, iperglicemia e diabete.
  La nefrotossicità è l'effetto collaterale limitante l'impiego del farmaco.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità a tacrolimus o ad altri macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  I dati nell'uomo hanno dimostrato che tacrolimus è in grado di attraversare la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di effetti avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressivi. Non sono disponibili, ad oggi, ulteriori dati epidemiologici di rilievo. A causa della necessità di trattamento, tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustifichino il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione in utero, è raccomandato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali effetti avversi di tacrolimus (in particolare effetti renali). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) come anche di iperkaliemia nel neonato, la quale comunque si normalizza spontaneamente. I dati sull'uomo dimostrano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti dannosi sul neonato, le madri in terapia con il farmaco non devono allattare.

Sirolimus: Rapamune®



ATC: L04AA10
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Sirolimus

Rapamune®: *compresse rivestite. Ogni compressa contiene 1 mg di sirolimus.*

Libro PHT Farmacisti.indd 144 10/10/13 17.45

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti con rischio immunologico da lieve a moderato che hanno ricevuto trapianto di rene. E' raccomandato l'utilizzo del farmaco inizialmente in associazione con ciclosporina microemulsione e corticosteroidi per un periodo da 2 a 3 mesi. Successivamente il sirolimus può essere continuato come terapia di mantenimento in associazione a corticosteroidi soltanto se la ciclosporina microemulsione può essere progressivamente eliminata.

- **Meccanismo d'azione**
  Il sirolimus inibisce l'attivazione delle cellule T indotta dalla maggior parte degli stimoli, bloccando il segnale di trasduzione intracellulare calcio-dipendente e calcio-indipendente. Studi hanno dimostrato che i suoi effetti sono mediati da un meccanismo che differisce da quello della ciclosporina, del tacrolimus e di altri agenti immunosoppressivi. Prove sperimentali suggeriscono che sirolimus si lega alla proteina citosolica specifica FKPB 12 e che il complesso FKPB 12-sirolimus inibisce l'attivazione del cosiddetto bersaglio della Rapamicina specifico per i mammiferi (mTOR), una chinasi critica per la progressione del ciclo cellulare. L'inibizione dell' mTOR determina il blocco di diversi segnali specifici delle vie di trasduzione. L'effetto finale è l'inibizione dell'attivazione del linfocita, che ha come risultato l'immunosoppressione.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Terapia iniziale (fino a 2 - 3 mesi dopo il trapianto): il regime di dosaggio di sirolimus normalmente raccomandato consiste in una dose di carico di 6 mg per via orale, somministrata appena possibile dopo il trapianto, seguita da una dose di 2 mg una volta al giorno. La dose del farmaco deve essere poi adattata su base individuale, per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 4 e 12 ng/ml. La terapia deve essere ottimizzata con un regime decrescente di steroidi e di ciclosporina in microemulsione. Il range delle concentrazioni pre-dose suggerito per la ciclosporina nei primi 2-3 mesi dopo il trapianto è di 150 - 400 ng/ml.

  Terapia di mantenimento: la ciclosporina deve essere progressivamente eliminata nell'arco di 4 - 8 settimane e la dose di farmaco deve essere aggiustata per ottenere dosaggi ematici pre-dose compresi tra 12 e 20 ng/ml. Il sirolimus deve essere somministrato con i corticosteroidi. Nei pazienti nei quali la sospensione della ciclosporina non è riuscita o non può essere tentata, l' associazione di ciclosporina e sirolimus non deve essere prolungata per più di 3 mesi dopo il trapianto. In questi pazienti, quando clinicamente appropriato, il farmaco deve essere eliminato e istituito un regime immunosoppressivo alternativo.

  Dopo somministrazione della soluzione orale, sirolimus viene rapidamente assorbito con un tempo alla concentrazione di picco di 1 ora in soggetti sani che hanno ricevuto dosi singole, e un tempo di 2 ore in pazienti trapiantati di rene stabilizzati che hanno ricevuto dosi multiple. La disponibilità sistemica di sirolimus in associazione con la somministrazione contemporanea di ciclosporina (Sandimmun) è circa del 14%
  Allo scopo di minimizzare la variabilità, le compresse devono essere assunte sempre nelle stesse condizioni, o in coincidenza dei pasti o lontano dai pasti. Il succo di pompelmo influenza il metabolismo mediato dal CYP3A4 e, pertanto deve essere evitato.

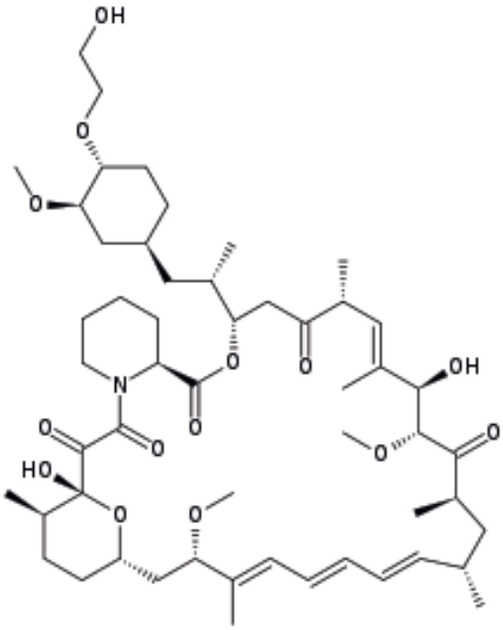
- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente riportate (che si verificano in più del 10% dei pazienti) sono trombocitopenia, anemia, febbre, ipertensione, ipokaliemia, ipofosfatemia infezioni del tratto urinario, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertrigliceridemia, dolore addominale, linfocele, edema periferico, artralgia, acne, diarrea, dolore, costipazione, nausea, mal di testa, aumento della creatinina nel sangue e aumento della lattico-deidrogenasi nel sangue (LDH).

Libro PHT Farmacisti.indd 145 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili dati adeguati circa l'uso di sirolimus in donne in stato di gravidanza.
  Gli studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Il farmaco non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace durante la terapia con il farmaco e per 12 settimane dopo la sospensione dello stesso.
  Dopo somministrazione di sirolimus radiomarcato, la radioattività si ritrova nel latte di ratti che allattano. Non è noto se il sirolimus è escreto nel latte umano. A causa delle potenziali reazioni avverse derivanti da sirolimus nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto durante la terapia.

Everolimus: Certican®



ATC: L04AA18
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Everolimus

Certican®: *compresse. Ogni compressa contiene 0,25 / 0,5 / 0,75 / 1,0 mg di everolimus.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per la profilassi del rigetto d'organo in pazienti adulti, a rischio immunologico da lieve a moderato, sottoposti a trapianto renale o cardiaco allogenico. Il farmaco deve essere utilizzato in associazione con ciclosporina in microemulsione e corticosteroidi.

- **Meccanismo d'azione**
  Everolimus esercita il suo effetto immunosoppressivo inibendo la proliferazione, e quindi l'espansione clonale, delle cellule T attivate dall'antigene, fenomeno controllato da interleuchine cellule T specifiche, ad es. l'interleuchina-2 e l'interleuchina-15. Il farmaco inibisce un meccanismo di segnalazione intracellulare che si attiva mediante il legame di questi fattori di crescita delle cellule T ai rispettivi recettori, e che, normalmente induce la proliferazione cellulare. Con il blocco di questo segnale da parte di everolimus si ha un arresto delle cellule allo stadio G1 del ciclo cellulare.
  A livello molecolare, everolimus forma un complesso con la proteina citoplasmatica FKBP-12. In

Libro PHT Farmacisti.indd 146 10/10/13 17.45

presenza di everolimus, viene inibito il fattore di crescita che ha stimolato la fosforilazione della chinasi p70 S6. Poiché la fosforilazione della chinasi p70 S6 è controllata dal FRAP (denominato anche m-TOR), ciò suggerisce che il complesso everolimus-FKBP-12 si lega e quindi interferisce con la funzione del FRAP.

Il FRAP è una proteina fondamentale nel meccanismo di regolazione, che controlla il metabolismo, la crescita e la proliferazione cellulare; pertanto l'inattivazione delle funzioni del FRAP spiega l'arresto del ciclo cellulare provocato da everolimus.

Everolimus ha quindi un meccanismo d'azione diverso da quello della ciclosporina. Nei modelli preclinici di allotrapianto, la somministrazione concomitante di everolimus e di ciclosporina è risultata molto più efficace rispetto alla somministrazione dei singoli composti.

L'effetto di everolimus non si limita alle cellule T. Everolimus inibisce, in generale, la proliferazione, stimolata dai fattori di crescita, delle cellule ematopoietiche e non-ematopoietiche, quali ad es. le cellule muscolari lisce vascolari. La proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, indotta da danno endoteliale e che porta alla formazione della neointima, riveste un ruolo chiave nella patogenesi del rigetto cronico.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  È raccomandato un dosaggio iniziale di 0,75 mg due volte al giorno sia nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che di cuore, da somministrare non appena possibile dopo il trapianto. La dose giornaliera di Certican deve essere sempre somministrata per via orale allo stesso momento della somministrazione della ciclosporina in microemulsione.
  Dopo somministrazione orale, i picchi di concentrazione di everolimus si verificano entro 1 - 2 ore dalla somministrazione. La Cmax e l'AUC di everolimus si riducono del 60% e del 16% se la formulazione in compresse è somministrata con un pasto ad alto contenuto di grassi. Dopo un'unica somministrazione di everolimus radioattivo in pazienti sottoposti a trapianto che ricevevano ciclosporina, la maggior parte (80%) della radioattività è stata ritrovata nelle feci, e solo una quantità minore (5%) escreta nelle urine.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente riportate (che si verificano in più del 10% dei pazienti) sono leucopenia, versamento pericardico, ipercolesterolemia, iperlipidemia e versamento pleurico.

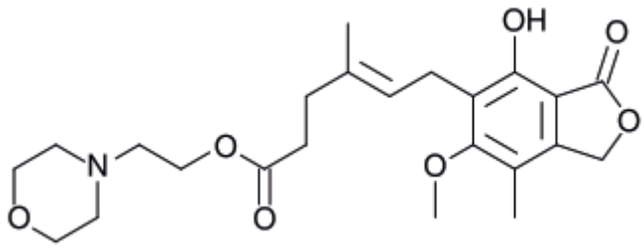
- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota a everolimus, a sirolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti..

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del farmaco in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva, inclusa tossicità fetale ed embriotossicità. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il farmaco dunque non deve essere somministrato alle donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il rischio potenziale per il feto. Si consiglia alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante l'assunzione di everolimus e fino a 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento.
  Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte dei ratti. Pertanto, le donne in trattamento con everolimus non devono allattare al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 147 10/10/13 17.45

Micofenolato mofetil: Cellcept®

ATC: L04AA06
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Acido micofenolico



Cellcept®: *Capsule o Compresse rivestite.*
Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.
Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale, cardiaco o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

- **Meccanismo d'azione**
  Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA (Acido micofenolico). L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile dell'inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi de novo del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi de novo delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).
  La dose consigliata per i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco o epatico è 1,5 g somministrati due volte al giorno (dose giornaliera 3 g).
  In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene assorbito in modo rapido ed esteso e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo. Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (< 1% della dose).

- **Effetti Collaterali**
  Le principali reazioni avverse associate alla somministrazione di Micofenolato mofetile in associazione con ciclosporina e i corticosteroidi comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di alcuni tipi di infezione batteriche, fungine, virali e da protozoi. ra le infezioni

Libro PHT Farmacisti.indd 148 10/10/13 17.45

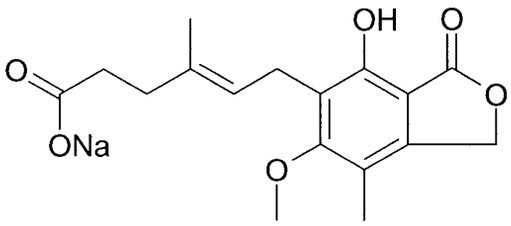
opportunistiche vi sono la nefropatia associata a virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare nella diagnosi differenziale dei pazienti immunodepressi con deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici.

- **Controindicazioni**
  Sono state osservate reazioni di ipersensibilità al Micofenolato mofetile. Pertanto il farmaco è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico. Inoltre, il farmaco è controindicato in donne che allattano ed in gravidanza.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Prima di iniziare la terapia con il farmaco è necessario accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con Micofenolato mofetile richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.
  L'utilizzo del farmaco, infatti, non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo. I dati provenienti dall'uso del farmaco in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposte al Micofenolato mofetile in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza sono state riportate malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie, in particolare orecchio esterno/medio formato in modo anormale o assente. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo in pazienti esposte al principio attivot. Inoltre, è noto che il micofenolato mofetile viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, è controindicato in donne che allattano.

Micofenolato sodico: Myfortic®

ATC: L04AA06
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Acido micofenolico



Myfortic®: *Compresse gastroresistenti. Ogni compressa gastroresistente contiene 360 mg di acido micofenolico (come micofenolato sodico).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato in associazione con ciclosporina e corticosteroidi per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene.

Libro PHT Farmacisti.indd 149 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**
  L'acido micofenolico è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi; esso inibisce la via di sintesi de-novo del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. Essendo la proliferazione dei linfociti T e B criticamente dipendente dalla sintesi de-novo delle purine, a differenza di altri tipi di cellule che possono utilizzare un meccanismo alternativo, l'azione citostatica dell'acido micofenolico sui linfociti è più potente rispetto a quella esercitata su altri tipi cellulari.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata è di 720 mg due volte al giorno (dose giornaliera 1440 mg). In al termini di contenuto in acido micofenolico (MPA), questa dose di micofenolato sodico corrisponde ad 1 g di micofenolato mofetile assunto due volte al giorno (dose giornaliera 2 g).

- **Effetti Collaterali**
  I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva costituita da una combinazione di farmaci, incluso l'acido micofenolico, sono maggiormente a rischio di sviluppare linfomi o altri tumori maligni, soprattutto della pelle.
  Il rischio di infezioni opportunistiche aumenta in tutti i pazienti sottoposti a trapianto. Le infezioni opportunistiche più comuni nei pazienti con trapianto renale de-novo trattati con Micofenolato sodico in associazione con altri immunosoppressori, osservate in studi clinici controllati di pazienti con trapianto renale, seguiti per 1 anno, sono state il CMV (citomegalovirus), la candidasi e l'herpes simplex.

- **Controindicazioni**
  Sono state osservate reazioni di ipersensibilità al micofenolato. Pertanto il farmaco è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile, dell'acido micofenolico o del suo sale sodico. Inoltre, il farmaco è controindicato in donne che allattano ed in gravidanza.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Prima di iniziare la terapia con il farmaco è necessario accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con Micofenolato richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.
  L'utilizzo del farmaco, infatti, non è raccomandato durante la gravidanza e deve essere limitato ai casi in cui non è disponibile un trattamento alternativo più idoneo.
  I dati provenienti dall'uso in donne in gravidanza sono limitati. Tuttavia, nei bambini di pazienti esposte al Micofenolato in associazione con altri immunosoppressori durante la gravidanza sono state riportate malformazioni congenite, incluse malformazioni alle orecchie, in particolare orecchio esterno/medio formato in modo anormale o assente. Sono stati riportati casi di aborto spontaneo in pazienti esposte al principio attivot.
  Inoltre, è noto che il micofenolato viene escreto nel latte materno dei ratti. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché il micofenolato può dare serie reazioni avverse nei lattanti, è controindicato in donne che allattano.

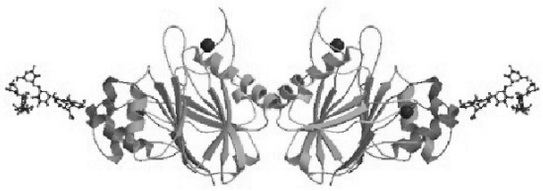
Libro PHT Farmacisti.indd 150 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELLA FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (o mucoviscidosi) è una malattia genetica, il cui difetto di base consiste nella produzione di una proteina alterata chiamata **CFTR**. Questa proteina provoca una anomalia nelle secrezioni esocrine dell'organismo, con il risultato di una anormale produzione delle stesse, che sono dense e viscose. La presenza di queste secrezioni anormali determina un danno progressivo degli organi coinvolti. E' una malattia genetica ereditaria che colpisce 1 neonato su 2.500 – 2.700 e viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo.
L'ileo da meconio, causato dall'ostruzione dell'ileo da parte di meconio viscoso, è la manifestazione più precoce ed è presente nel 15-20% dei neonati affetti. l 50% dei pazienti si presenta con sintomi respiratori, di solito tosse cronica e respiro sibilante insieme a infezioni polmonari ricorrenti o croniche. La tosse è il sintomo più molesto, spesso accompagnata da espettorato, conati di vomito, vomito e disturbi del sonno. Con il progredire della malattia, compaiono rientramenti intercostali, uso dei muscoli respiratori accessori. La diagnosi della patologia è suggerita dai suoi tipici segni clinici e di laboratorio e confermata dal test del sudore. Il decorso, ampiamente influenzato dal grado di interessamento polmonare, è molto variabile. D'altra parte, il peggioramento è inevitabile, portando a debilitazione e infine alla morte, dovuta di solito all'associazione di cuore polmonare e insufficienza respiratoria. La prognosi è molto migliorata negli ultimi 5 decenni, specialmente per l'attuazione di una terapia aggressiva prima dell'inizio dei danni polmonari irreversibili. La sopravvivenza media è di circa 31 anni.

Dornase alfa: Pulmozyme®

ATC: R05CB13
Gruppo anatomico: Sistema respiratorio
Gruppo terapeutico principale: Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Espettoranti, escluse le associazioni con sedativi della tosse
Sottogruppo chimico: Mucolitici
Principio attivo: Dornase alfa (desossiribonucleasi)



Pulmozyme®: *Soluzione da nebulizzare. Ogni fiala da 2,5 ml contiene 2500 U (2,5 mg) di dornase alfa, proteina ricombinante fosforilata e glicosilata deossiribonucleasi 1 umana. La concentrazione è di 1000 U/ml.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato nel trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica con una capacità vitale forzata (CVF) superiore al 40% di quella prevista e con un'età maggiore di 5 anni per migliorare la funzionalità polmonare.

- **Meccanismo d'azione**
  La DNasi umana ricombinante è un analogo, prodotto mediante ingegneria genetica, dell'enzima uma-

Libro PHT Farmacisti.indd 151 10/10/13 17.45

no presente in natura ed in grado di indurre la frammentazione del DNA extracellulare.
La ritenzione di secrezioni viscose purulente nelle vie respiratorie contribuisce sia a ridurre la funzionalità polmonare che ad esacerbare le infezioni. Le secrezioni purulente contengono elevatissime concentrazioni di DNA extracellulare, un polianione viscoso liberato nel processo di degenerazione dei leucociti che si accumulano in risposta all'infezione. In vitro, la dornase alfa idrolizza il DNA presente nell'escreato dei pazienti con fibrosi cistica e ne riduce in modo consistente la visco-elasticità.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  2,5 mg (corrispondenti a 2500 U) di deossiribonucleasi I, da assumersi una volta al giorno per inalazione del contenuto di una fiala (2,5 ml di soluzione) non diluita, mediante l'uso di un compressore volumetrico per aerosol. Dornase alfa somministrata ai pazienti per aerosol mostra un basso assorbimento sistemico.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse attribuite a Dornase alfa sono rare (< 1/1000). Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse sono di media entità e di natura transitoria e non richiedono alcuna modifica del dosaggio. I principali effetti comprendono dispepsia, laringite, faringite, raucedine, rash, orticaria.

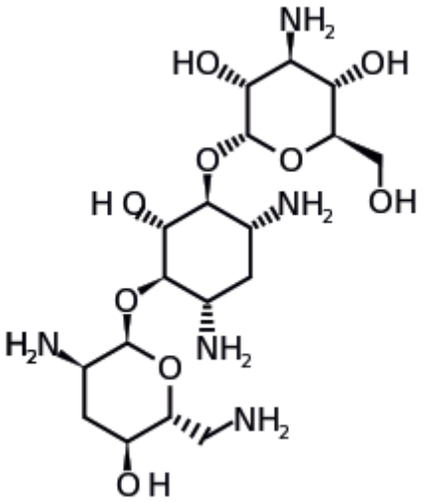
- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non è stata determinata la sicurezza di dornase alfa nelle donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali non evidenziano effetti dannosi. Il farmaci dunque deve essere prescritto con cautela alle donne in gravidanza. Non è noto se dornase alfa venga escreta nel latte materno.

Libro PHT Farmacisti.indd 152 10/10/13 17.45

INFEZIONE POLMONARE CRONICA DA PSEUDOMONAS IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

Tobramicina: Bramitob®, Tobi®



ATC: J01GB01
Gruppo anatomico: Antimicrobici generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antibatterici per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antibatterici aminoglicosidici
Sottogruppo chimico: Altri aminoglicosidici
Principio attivo: Tobramicina

Bramitob®: *soluzione da nebulizzare 300mg/4ml*
Tobi®: *soluzione da nebulizzare 300mg/5ml*

- **Impiego terapeutico**
  La tobramicina viene utilizzato nella terapia di lungo periodo dell'infezione polmonare cronica dovuta a Pseudomonas aeruginosa nei pazienti di età non inferiore ai 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC).

- **Meccanismo d'azione**
  La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo Streptomyces tenebrarius. La sostanza agisce principalmente interferendo con la sintesi di proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La tobramicina è un medicinale per uso inalatorio e non va utilizzato per via parenterale. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. La dose consigliata per adulti e bambini di età superiore ai 6 anni è pari ad un contenitore monodose (300 mg) due volte al giorno (mattino e sera) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore. Dopo 28 giorni di terapia con il medicinale, i pazienti devono interrompere il trattamento per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare il regime a cicli alterni (un ciclo di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni di interruzione del trattamento).

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali del farmaco comprendono:
  - Infezioni e infestazioni: candidosi orale
  - Patologie dell'apparato uditivo e vestibolare: vertigini, ipoacusia
  - Patologie dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: dispnea, tosse, rantoli, tosse produttiva, disfonia.

Libro PHT Farmacisti.indd 153 10/10/13 17.45

- Patologie dell'apparato gastrointestinale: nausea, ipersecrezione salivare, glossite.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash.

▪ **Controindicazioni**

La somministrazione di tobramicina è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di tobramicina, di qualsiasi amino glicoside. È inoltre controindicata in pazienti trattati con potenti diuretici, come la furosemide o l'acido etacrinico, di cui è stata provata l'ototossicità.

▪ **Gravidanza e allattamento**

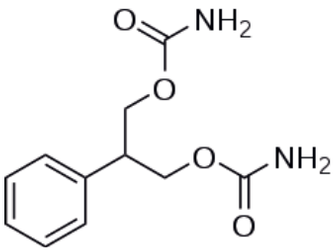
La tobramicina non deve essere utilizzata in corso di gravidanza e allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato. Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina.Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di tobramicina per via inalatoria determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con il farmaco.

Libro PHT Farmacisti.indd 154 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI LENNOX - GASTAUT

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) rappresenta una grave forma di epilessia ad esordio in età infantile, che occorre con una prevalenza del 1-10% di tutte le epilessie infantili con un picco di incidenza nelle età comprese tra i 3 e i 5 anni.
E'un'encefalopatia epilettica, classificata come tale a livello internazionale, le cui principali caratteristiche sono la consistente frequenza delle crisi, un'attività elettrica importante e una gestione farmacologica particolarmente impegnativa. Può presentarsi come risultato secondario di un danno cerebrale sia durante il periodo pre-perinatale che postnatale (forme sintomatiche), oppure può manifestarsi in bambini precedentemente sani (forme criptogeniche).

Felbamato: Taloxa®



ATC: N03AX10
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Antiepilettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antiepilettici
Sottogruppo chimico: Altri antiepilettici
Principio attivo: Felbamato

Taloxa®: *Compresse. Ogni compressa contiene 400 mg / 600 mg di felbamato.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato nella terapia aggiuntiva per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni portatori di sindrome di Lennox-Gastaut e che siano refrattari a tutti gli altri medicinali antiepilettici. Il farmaco deve essere impegato dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio in relazione alla discrasia ematica, in particolar modo alla anemia aplastica ed alla grave epatotossicità. Il rischio potenziale associato all'uso del felbamato deve essere valutato nei confronti dell'assenza di trattamenti medici alternativi.

- **Meccanismo d'azione**
  Il felbamato è un farmaco antiepilettico nuovo dal punto di vista chimico e farmacologico. Si tratta di un dicarbamato distinto dal punto di vista strutturale da altri dicarbamati conosciuti. Il suo preciso meccanismo d'azione è sconosciuto.

  Studi in vitro di binding recettoriale indicano che il farmaco presenta uno scarso o nessun effetto inibitorio sul legame GABA-recettore e sul legame benzodiazepina-recettore. Il felbamato, inoltre, non presenta alcun effetto eccitotossico e non antagonizza gli effetti neurotossici di NMDA, cainato o quisqualato in vitro, supportando quindi il fatto che felbamato non è un NMDA-antagonista.
  Negli studi di farmacologia preclinica, l'attività anticonvulsivante di felbamato è stata dimostrata in un ampio spettro di modelli di crisi convulsive.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  E' opportuno iniziare il trattamento con felbamato a dosi comprese tra 600 mg/die e 1200 mg/die, da

Libro PHT Farmacisti.indd 155 10/10/13 17.45

suddividere in 2 o 3 somministrazioni. All'inizio della somministrazione del farmaco bisogna ridurre le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o acido valproico eventualmente somministrate congiuntamente in quanto il felbamato può aumentare l'incidenza delle loro reazioni avverse caratteristiche.

- **Effetti Collaterali**
  L'uso del felbamato è associato ad un'aumentata incidenza di discrasie ematiche, compresa l'anemia aplastica. Altri effetti indesiderati gravi di tipo ematologico includono rari casi di trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia o combinazioni delle stesse, inclusa la pancitopenia. Alcuni di questi sono stati riportati come parte di una reazione di ipersensibilità acuta. Con l'uso di felbamato sono stati inoltre riportati alcuni casi di epatite grave, inclusa insufficienza epatica acuta con esito fatale. Tra i principali effetti collaterali del farmaco è possibile elencare: diminuzione di peso, anoressia, affaticamento, sonnolenza, atassia, vertigini, cefalea, diplopia, anomalie della visione.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con è controindicato nei pazienti con anamnesi di discrasia ematica o disfunzioni epatiche o che presentino ipersensibilità a felbamato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La sicurezza d'uso di questo prodotto in gravidanza non è stata stabilita; data la potenziale soppressione del midollo osseo fetale, il felbamato non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza.
  Il farmaco, inoltre, viene escreto nel latte materno e non deve essere somministrato a donne in allattamento.

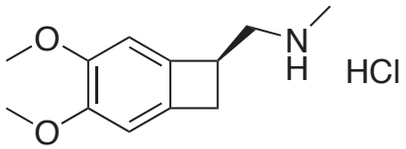
Libro PHT Farmacisti.indd 156 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO SINTOMATICO DELL'ANGINA PECTORIS

L'angina pectoris è la condizione più comune di ischemia tissutale cardiaca: è un forte dolore toracico costrittivo, che insorge quando il flusso coronarico è inadeguato a fornire la quantità di ossigeno richiesta dal cuore, causando un accumulo di metaboliti nel muscolo striato.
I nitrati organici, come la nitroglicerina, rappresentano un punto fondamentale di riferimento per il sollievo immediato della patologia. Altri gruppi di farmaci rivestono un importante ruolo, specialmente per la profilassi, quali i calcio-antagonisti, con azione vasodilatatoria ed i beta-bloccanti, che invece non determinano vasodilatazione.
La causa primaria dell'*angina pectoris* è lo squilibrio tra la richiesta di ossigeno da parte del cuore e la quantità di ossigeno che può essere fornita attraverso i vasi coronarici.
Nell'angina classica lo squilibrio si verifica quando aumentano le richieste miocardiche, come ad esempio durante l'esercizio fisico, ed il flusso del sangue a livello coronarico non aumenta proporzionalmente. L'angina classica è quindi definita "angina da sforzo".
In teoria, lo squilibrio tra la disponibilità e la richiesta miocardica di ossigeno puo essere corretto o aumentando la disponibilità (per aumento del flusso coronarico) o diminuendo la domanda di ossigeno (per riduzione del lavoro cardiaco): entrambi i provvedimenti vengono adottati nella comune pratica medica.
La causa dell'angina pectoris è rappresentata di solito da una stenosi critica delle arterie coronarie dovuta all'aterosclerosi. Lo spasmo (idiopatico o dovuto alla cocaina) o, raramente, un'embolia coronarica possono esserne la causa. Patologie diverse dall'aterosclerosi (per esempio la stenosi aortica calcifica, l'insufficienza aortica, la stenosi aortica subaortica ipertrofica) possono causare angina di per sé (perché aumentano il lavoro cardiaco) o in associazione alla malattia coronarica.Si ha angina pectoris quando il lavoro cardiaco e le richieste di O_2 superano la capacità di apporto di sangue ossigenato da parte delle coronarie. Frequenza cardiaca, tensione sistolica o pressione arteriosa e contrattilità sono i maggiori determinanti del fabbisogno miocardico di O_2. L'aumento di uno qualsiasi di questi fattori in condizioni di flusso coronarico ridotto può indurre angina. Per questo, nel paziente che ha una stenosi coronarica critica, lo sforzo fisico provoca una crisi anginosa che si risolve poi con il riposo.Quando il miocardio diviene ischemico, il pH del sangue del seno coronarico si riduce, si ha perdita di K intracellulare, la produzione di lattato reintegra le quote utilizzate, compaiono alterazioni dell'ECG e la funzione ventricolare si riduce. La pressione diastolica del ventricolo sinistro (VS) spesso aumenta durante l'angina, talora sino a valori che determinano congestione polmonare e dispnea. Si ritiene che l'angina sia una diretta conseguenza dell'ischemia miocardica e del conseguente accumulo di metaboliti ipossici. L'angina può verificarsi di notte (**angina notturna**), preceduta da un sonno accompagnato da notevoli modificazioni del respiro, della frequenza cardiaca e della PA. L'angina notturna può anche essere un segno di insufficienza ventricolare sinistra ricorrente, un equivalente della dispnea notturna. Le crisi possono variare da più volte in un giorno a episodi occasionali, con periodi asintomatici di settimane, mesi o anni. Esse possono aumentare di frequenza (**angina in crescendo**) fino all'esito fatale, o possono gradualmente ridursi o scomparire se si sviluppa un circolo collaterale adeguato, se l'aria ischemica va incontro ad infarto o se sopravviene scompenso cardiaco o claudicatiointermittens che limitano l'attività fisica del paziente. L'angina può verificarsi spontaneamente a riposo (**angina da decubito**), di solito accompagnata da un modesto incremento della frequenza cardiaca e da un aumento della PA che può essere marcato. Se l'angina non si risolve, l'incremento dei valori pressori e l'elevata frequenza cardiaca aumentano il fabbisogno miocardico di O_2 e rendono più probabile una IMA. Poiché le caratteristiche dell'angina per un dato paziente sono solitamente costanti, ogni modificazione dei sintomi (intensità aumentata, soglia ridotta, durata più lunga o comparsa quando il paziente sta seduto o al risveglio) deve essere considerato come un aggravamento della malattia. Tali cambiamenti della sintomatologia vengono descritti con il termine di **angina instabile**.

Libro PHT Farmacisti.indd 157 10/10/13 17.45

Ivabradina cloridrato: Crolentor®



ATC: C01EB17
Gruppo anatomico: Sistema cardiovascolare
Gruppo Terapeutico principale: Terapia cardiaca
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Altri preparati cardiaci
Sottogruppo chimico: Altri preparati cardiaci
Principio attivo: Ivabradina

Crolentor®: *compresse rivestite con film da 5mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento dell'angina in pazienti con ritmo sinusale normale.

- **Meccanismo d'azione**
  Cronotropo negativo con azione specifica sul nodo del sento atriale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  All'inizio del trattamento, 5mg due volte al giorno, da aumentare se necessario 7,5 mg due volte al giorno dopo tre-quattro settimane (se non tollerati, ridurre la dose a 2,5-5 mg due volte al giorno); anziani, all'inizio 2,5 mg due volte al giorno. La frequenza cardiaca a riposo non deve scendere sotto i 50 battiti al minuto.

- **Effetti collaterali**
  Bradicardia, blocco cardiaco di primo grado, extrasistoli ventricolari; cefalea, capogiri; disturbi della vista compresi fosfeni e vista annebbiata; meno comunemente nausea, stitichezza, diarrea, palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari, dispnea, vertigini, crampi muscolari, eosinofilia, iperuricemia, aumento della creatinine mia.

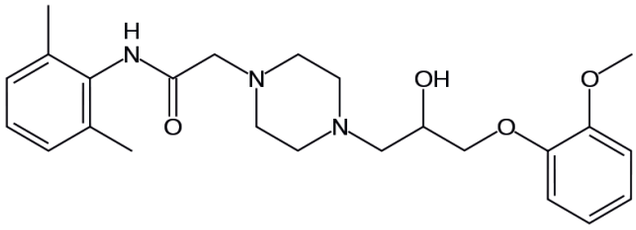
- **Controindicazioni**
  Scompenso cardiaco lieve e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica; il trattamento è inefficace nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie; ipotensione (evitare se grave); retinite pigmentosa; anziani, insufficienza epatica (evitare se grave); insufficienza renale. Bradicardia grave (non iniziare il trattamento con frequenza cardiaca sotto i 60 battiti al minuto); shock cariogeno; infarto miocardico recente; evento cerebrovascolare recente; malattia del nodo del seno; blocco seno-atriale; scompenso cardiaco da moderato a grave; pazienti con pacemaker; angina instabile; blocco cardiaco di secondo e terzo grado; sindrome del QT congenita.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Si consiglia di evitare l'uso in gravidanza e allattamento(escreta nel latte- tossicità in studi sull'animale).

Libro PHT Farmacisti.indd 158 10/10/13 17.45

Ranolazina: Ranexa®

ATC: C01EB18
Gruppo anatomico: Sistema cardiovascolare
Gruppo terapeutico principale: Terapia cardiaca
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati cardiaci
Sottogruppo chimico: Altri preparati cardiaci
Principio attivo: Ranolazina



Ranexa®: *compresse a rilascio prolungato. Ogni compressa contiene 375, 500 o 750 mg di ranolazina.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i beta-bloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano.

- **Meccanismo d'azione**
  Il meccanismo d'azione della ranolazina è in gran parte sconosciuto. Alcuni degli effetti antianginosi della ranolazina potrebbero derivare dall'inibizione della corrente tardiva del sodio nelle cellule cardiache, che ridurrebbe l'accumulo intracellulare di sodio e di conseguenza farebbe diminuire il sovraccarico intracellulare di calcio. Riducendo la corrente tardiva del sodio, si ritiene che la ranolazina riduca tali squilibri ionici intracellulari durante l'ischemia. È presumibile che tale riduzione del sovraccarico intracellulare di calcio migliori il rilassamento miocardico e quindi comporti una minore rigidità del ventricolo sinistro in diastole.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio iniziale consigliato di ranolazina è di 375 mg due volte al giorno. Dopo 2–4 settimane la dose deve essere aumentata a 500 mg due volte al giorno e, in base alla risposta del paziente, aumentata ulteriormente fino alla dose massima consigliata di 750 mg due volte al giorno
  Dopo somministrazione orale, le concentrazioni di picco del farmaco (Cmax) si osservano di solito a distanza di 2–6 ore. Lo stato stazionario si raggiunge in genere entro 3 giorni con la doppia somministrazione giornaliera. Dopo la somministrazione orale di compresse di ranolazina a rilascio immediato la biodisponibilità assoluta media è risultata compresa tra il 35 e il 50%, con un'ampia variabilità interindividuale. La ranolazina viene eliminata prevalentemente per metabolizzazione. Meno del 5% della dose viene escreta immodificata nelle urine e nelle feci. Nell'uomo sono stati identificati parecchi metaboliti nel plasma (47), nelle urine (più di 100) e nelle feci (25).

- **Effetti Collaterali**
  Gli effetti indesiderati nei pazienti in trattamento con la ranolazina sono di solito lievi o moderati e spesso si sviluppano nelle prime due settimane di trattamento. I principali effetti indesiderati comprendono**:** capogiri, cefalea, stipsi, vomito e nausea.

Libro PHT Farmacisti.indd 159 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre è sconsigliata la somministrazione in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), insufficienza epatica moderata o grave o che assumono in maniera concomitante inibitori forti del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, telitromicina, nefazodone) ovvero antiaritmici di classe Ia (es. chinidina) o di classe III (es. dofetilide, sotalolo) diversi dall'amiodarone.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della ranolazina in donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Non è noto inoltre se la ranolazina sia escreta nel latte materno. L'escrezione della ranolazina nel latte non è stata studiata negli animali. L'assenza di studi induce a suggerire che il farmaco non deve essere usato durante l'allattamento.

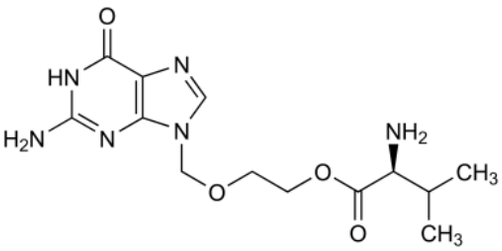
Libro PHT Farmacisti.indd 160 10/10/13 17.45

INFEZIONI VIRALI

Le infezioni virali rappresentano una delle cause principali di insorgenza delle malattie trattate nell'ambito della pratica generale. Dal punto di vista omotossicologico, nella maggior parte dei casi, le infezioni virali devono essere prese in considerazione in modo molto serio poiché, per definizione, sono omotossine intracellulari che causano spesso la morte cellulare ad opera dei meccanismi di difesa cellulare diretti contro le cellule infettate dai *virus*. Nella tavola delle sequenze patologiche, le infezioni virali rientrano inizialmente nella fase di impregnazione, ma potrebbero causare la fase di degenerazione e persino quella di dedifferenziazione entro un lasso di tempo relativamente breve. L'infezione virale è associata spesso all'insorgenza di complicanze, che potrebbero essere sovrainfezioni batteriche, ma anche complicanze più gravi definite sindrome post-virale (analogamente a quanto si osserva in caso di infezioni causate da EBV). La medicina convenzionale dispone soltanto di alcuni rimedi per il trattamento delle infezioni virali comuni, mentre prevede strategie più avanzate per l'inibizione di infezioni virali gravi (es. triplice terapia nell'ambito del trattamento dell'AIDS). Pertanto, per il medico di medicina generale, le infezioni virali comuni possono essere trattate soltanto con un approccio sintomatico, per esempio abbassando la febbre e controllando il processo infiammatorio.

INFEZIONI ERPETICHE

Valaciclovir: Zelitrex®; Valaciclovir generico



ATC: J05AB11
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucliosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Valaciclovir

Zelitrex®: *compresse rivestite da 250, 500 e 1000 mg*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento delle infezioni da Herpes Zoster in pazienti con più di 50 anni: valaciclovir riduce la durata delle infezioni gravi e di conseguenza la proporzione dei pazienti con dolore zoster-associato.
  Il valaciclovir è indicato per il trattamento delle infezioni da herpes simplex genitale primario e recidivante. Il valaciclovir è indicato per la prevenzione delle infezioni da herpes simplex genitale recidivante in pazienti che hanno manifestato almeno 6 episodi in un anno.
  Il valaciclovir è indicato per la profilassi delle infezioni e della malattia da Citomegalovirus (CMV), in particolare a seguito di trapianti renali, tranne che nel caso dei trapianti di polmone.

- **Meccanismo d'azione**
  Il valaciclovir è l'estere L-valinico dell'aciclovir, l'antivirale attivo. Viene rapidamente e completa-

Libro PHT Farmacisti.indd 161 10/10/13 17.45

mente metabolizzato in aciclovir tramite idrolasi. L'aciclovir è un inibitore specifico dei virus erpetici con attività in vitro nei confronti dei virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, del virus Varicella zoster (VZV), del Citomegalovirus (CMV), del virus Epstein-Barr (EBV) e del virus erpetico umano di classe 6 (HHV-6). L'aciclovir, una volta fosforilato nella sua forma attiva trifosfato, inibisce la sintesi del DNA dei virus erpetici. Il primo stadio di fosforilazione richiede l'attività di un enzima virale specifico. Nel caso dei virus HSV, VZV ed EBV tale enzima è la Timidina chinasi (TK) virale che è presente soltanto nelle cellule infettate da tali virus. Nel caso del CMV la selettività è mantenuta con la fosforilazione, almeno in parte, mediata dalla fosfotransferasi del gene UL97. Il processo di fosforilazione (da aciclovir-monofosfato a di-e trifosfato) è completato da chinasi cellulari. L'aciclovir-trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi virale e l'incorporazione di questo analogo nucleosidico nel DNA virale determina l'interruzione del processo di allungamento della catena di quest'ultimo con conseguente blocco della sintesi del DNA e della replicazione virale. Grazie a questa duplice selettività l'aciclovir non interferisce con il metabolismo delle cellule sane. Un estensivo monitoraggio degli isolati clinici di pazienti sottoposti a terapia o in profilassi con aciclovir, ha rivelato che la riduzione della sensibilità virale all'aciclovir è estremamente rara negli immunocompetenti e si osserva infrequentemente nei pazienti gravemente immunocompromessi quali, ad esempio, i pazienti sottoposti a trapianto d'organo o midollo osseo, i pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ed i pazienti infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). La resistenza è normalmente dovuta a fenotipi virali con deficit di timidina chinasi: tali fenotipi virali sono grandemente svantaggiati nell'ospite sano. Infrequentemente la ridotta sensibilità virale all'aciclovir è dovuta ad alterazioni minime della timidina chinasi virale o della DNA polimerasi virale. La virulenza di questi fenotipi varianti è simile a quella del virus selvaggio.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Il valaciclovir viene somministrato per via orale. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

- **Effetti collaterali**

  Gli effetti collaterali comprendono:
  - Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia, leucopenia/neutropenia (riportate per lo più in pazienti immuno-compromessi).
  - Disturbi del sistema immunitario: anafilassi.
  - Patologie psichiatriche: confusione, allucinazioni, alterazione dello stato di coscienza, agitazione, sintomi psicotici.
  - Patologie del sistema nervoso: cefalea, capogiri, sonnolenza, diminuzione dello stato di coscienza, tremori, atassia, disartria, convulsioni, encefalopatia, coma. Questi eventi in genere si rilevano in pazienti con compromissione renale trattati con dosi superiori a quelle raccomandate oppure in pazienti con altri fattori predisponenti. Questi disturbi neurologici sono comuni nei pazienti sottoposti a trapianto che ricevono alte dosi di valaciclovir (8 g/die) per la profilassi delle infezioni e delle malattie causate da CMV.
  - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea.
  - Patologie gastrointestinali: nausea, malessere addominale, vomito, diarrea.
  - Patologie epatobiliari: aumenti reversibili dei livelli di bilirubina e degli enzimi epatici in siero. Occasionalmente questi sintomi vengono segnalati come epatite.
  - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash inclusa fotosensibilità, prurito, orticaria, angioedema.
  - Patologie renali e urinarie: compromissione renale, aumento dell'urea ematica e della creatinina, insufficienza renale acuta, talvolta associata a precipitazione di cristalli nel lume tubulare, soprattutto negli anziani o nei pazienti con compromissione della funzione renale a cui vengono somministrate dosi superiori a quelle raccomandate. In pazienti gravemente immunocompromessi, particolarmente quelli con malattia da HIV in stadio avanzato, in trattamento con dosi elevate (8 g al

Libro PHT Farmacisti.indd 162 10/10/13 17.45

giorno) di valaciclovir per periodi prolungati nel corso degli studi clinici, vi sono state segnalazioni di insufficienza renale, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (talvolta associate). Questi risultati sono stati osservati in pazienti non trattati con valaciclovir in presenza delle stesse condizioni di base o concomitanti.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al valaciclovir o all'aciclovir.

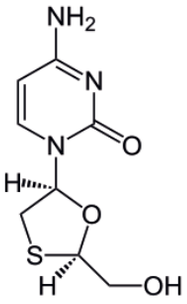
- **Gravidanza ed allattamento**
  I dati relativi ad un grande numero di gravidanze esposte non indicano effetti avversi dell'aciclovir, il metabolita attivo del valaciclovir, sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ciononostante solo gli studi epidemiologici sono in grado di convalidare la mancanza di nocività del farmaco sulla gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva in una singola specie e dopo somministrazione di alte dosi di prodotto. Il valaciclovir non deve essere impiegato durante la gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario. Non sono disponibili dati che giustifichino l'impiego a lungo termine del valaciclovir in donne incinte con herpes recidivante, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza.L'aciclovir, il principale metabolita del valaciclovir, viene escreto nel latte materno. Se, a causa di una grave infezione, è necessario che la madre si sottoponga ad un trattamento sistemico, l'allattamento deve essere sospeso a causa del rischio di infezione. Si utilizzi in alternativa un trattamento locale in modo da poter continuare ad allattare al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 163 10/10/13 17.45

EPATITE CRONICA

L'epatite è un'infiammazione del fegato causata da virus (epatite virale). Si parla di epatite cronica in caso di malattia che si protrae per sei o più mesi. L'epatite cronica è dovuta a virus che danneggiano specificatamente il fegato; in quanto malattia cronica, a lungo andare può portare al danno irreversibile del fegato, la cirrosi epatica. In Italia, le cause principali di epatiti croniche sono rappresentate dalle infezioni virali (virus dell'epatite B o HBV e virus dell'epatite C o HCV) e dall'alcool. Entrambi i virus dell'epatite HBV e HCV sono presenti nel sangue di chi ha contratto l'infezione; ecco perché il sangue e gli emoderivati (componenti del sangue utilizzati nelle trasfusioni) sono i principali veicoli di infezione. La via ematica (sangue) è quella predominante per l'HCV e riguarda spesso i tossicodipendenti, ed i pazienti in emodialisi o che hanno subito una trasfusione. Altre possibilità sono la trasmissione per via sessuale, l'inoculazione attraverso i tessuti o le mucose (ad esempio puntura con aghi infetti, tatuaggi, uso comune di lama di rasoio o di spazzolino da denti, ecc.) e la trasmissione da madre a feto. E' possibile la prevenzione? Per il virus HBV esiste il vaccino; per quello HCV è importante seguire degli accorgimenti: uso di aghi monouso (tossicodipendenti); rasoi od oggetti acuminati, potenzialmente a contatto con sangue infetto, ad uso esclusivamente personale; uso del condom (preservativo) per ridurre il rischio di trasmissione sessuale; accertarsi, in caso di tatuaggi e piercing, che il personale addetto impieghi strumenti monouso ed applichi le adeguate norme igienico-sanitarie. Come si effettua la diagnosi dell'epatite cronica? Inizialmente, l'epatite produce pochi sintomi facilmente attribuibili anche ad altre malattie (senso di stanchezza o di facile affaticabilità); pertanto la diagnosi è spesso fatta per caso, effettuando gli esami di laboratorio, che evidenziano aumento delle transaminasi (in particolare le ALT). Successivamente, la conferma della malattia è effettuata ricercando i marcatori virali (markers) HCV e HBV nel sangue. L'ecografia della parte superiore dell'addome permette di valutare le dimensioni del fegato e di escludere la presenza di una particolare condizione (ipertensione portale), indicativa di evoluzione in cirrosi. La biopsia epatica (prelievo di un frammento di tessuto di fegato e successivo suo esame al microscopio) oggi eseguita con ago sottile e per via ecoguidata (sotto controllo ecografico), con conseguenti minimi rischi per il paziente, può essere utile per valutare il grado di infiammazione e per avere indicazioni sull'eventuale terapia da seguire. Come si cura l'epatite cronica? In linea generale, la terapia principe delle epatiti croniche virali è l'interferone (insieme di proteine con proprietà antivirali). In associazione ad esso si possono utilizzare vari farmaci allo scopo di potenziare l'effetto antivirale, a seconda del tipo di epatite (B o C).

Lamivudina: Teva 100®



ATC: J05AF05
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo Terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Lamivudina

Teva 100®: *compresse rivestite da film da 100mg.*

- **Impiego terapeutico**
  La lamivudina è indicata per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con malattia epa-

Libro PHT Farmacisti.indd 164 10/10/13 17.45

tica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi.

- **Meccanismo d'azione**

La lamivudina è un agente antivirale attivo contro il virus dell'epatite B in tutte le linee cellulari testate e negli animali con infezione sperimentale. Sia nelle cellule sane che in quelle infette, la lamivudina è metabolizzata nel suo derivato trifosfato (TP), che rappresenta la forma attiva del prodotto originario. L'emivita intracellulare del trifosfato negli epatociti è 17-19 ore in vitro. La lamivudina-TP funge da substrato della polimerasi virale dell'HBV. La formazione di ulteriore DNA virale è bloccata per incorporazione della lamivudina-TP nella catena e sua successiva terminazione. La lamivudina-TP non interferisce con il normale metabolismo cellulare dei desossinucleotidi. Inoltre é solo un debole inibitore delle DNA polimerasi alfa e beta dei mammiferi. Inoltre la lamivudina-TP ha scarsi effetti sul contenuto in DNA delle cellule dei mammiferi. In saggi sui potenziali effetti delle sostanze sulla struttura mitocondriale e sul contenuto e funzione del DNA, la lamivudina è risultata priva di effetti tossici apprezzabili. Ha un bassissimo potenziale nel diminuire il contenuto di DNA mitocondriale, non viene incorporata all'interno del DNA mitocondriale in maniera permanente e non funge da inibitore della DNA polimerasi gamma mitocondriale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La terapia con lamivudina deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite cronica B. La dose raccomandata di lamivudina è di 100 mg una volta al giorno e può essere somministrata con o senza cibo. La lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è compresa normalmente tra l'80 e l'85% . A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (tmax) medio della concentrazione sierica massima (Cmax) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 100 mg/die, la Cmax è dell'ordine di 1,1-1,5 µg/ml, ed i valori minimi sono 0,015-0,020 µg/ml. La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del tmax e una diminuzione del Cmax (ridotto fino al 47%). Tuttavia, non essendo influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita, la lamivudina può essere somministrata con o senza cibo. La lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il fluido cerebrospinale. Il rapporto medio tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altre sostanze con la lamivudina.
Il tempo medio di eliminazione osservato è compreso fra le 5 e le 7 ore. La lamivudina è prevalentemente escreta immodificata nelle urine attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva (sistema di trasporto dei cationi organici). La clearance renale è responsabile del 70% dell'eliminazione della lamivudina.

- **Effetti collaterali**

Gli eventi avversi più comunemente riportati erano malessere ed affaticamento, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolore o crampi addominali, nausea, vomito e diarrea.
Casi di acidosi lattica, talvolta fatali, generalmente associati a epatomegalia grave e steatosi epatica, sono stati riferiti durante la terapia di associazione con analoghi nucleosidici in pazienti con HIV. Sono stati riferiti rari casi di acidosi lattica in pazienti trattati con lamivudina per l'epatite B.

- **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'uso della lamivudina non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età e negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. Nei pazienti con insufficienza

Libro PHT Farmacisti.indd 165 10/10/13 17.45

renale moderata-grave, i livelli di lamivudina nel siero (AUC) sono aumentati a causa della ridotta clearance renale. La dose deve pertanto essere ridotta nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/minuto. Lamivudina non è adatto per pazienti che richiedono dosi inferiori ai 100 mg.
Riacutizzazione dell'epatite: con una terapia prolungata sono state identificate sub-popolazioni virali HBV con ridotta suscettibilità alla lamivudina.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati relativi all'uso della lamivudina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. In conseguenza del trasporto passivo delle sostanze attraverso la placenta, le concentrazioni sieriche della lamivudina nei bambini alla nascita erano simili a quelle nella madre e nel cordone ombelicale al momento del parto. Dal momento che gli studi di riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, non si raccomanda la somministrazione durante i primi tre mesi di gravidanza. Dopo somministrazione orale la lamivudina è escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero. Si raccomanda pertanto che le madri che assumono lamivudina non allattino i loro bambini.

Interferone alfa naturale: Alfaferone®

ATC: L03AB01
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Interferoni
Principio attivo: Interferone alfa naturale alfa n-3 (leucocitario)

Alfaferone®: *Soluzione iniettabile per uso intramuscolare, sottocutaneo ed endovenoso*.

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento epatite cronica.

- **Meccanismo d'azione**
  Gli interferoni (IFN) sono una famiglia di proteine prodotte sia da cellule del sistema immunitario (globuli bianchi) che da cellule tissutali in risposta alla presenza di agenti esterni come virus, batteri, parassiti ma anche di cellule tumorali. Gli interferoni appartengono alla vasta classe di glicoproteine note come citochine. La loro funzione specifica è quella di:
  - inibire la replicazione di virus all'interno delle cellule infette;
  - impedire la diffusione virale ad altre cellule;
  - rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie, come i linfociti T e i macrofagi;
  - inibire la crescita di alcune cellule tumorali.

  Gli interferoni agiscono in questo modo:
  - si legano alla membrana delle cellule e ne stimolano la produzione di enzimi antivirali;
  - quando un virus attacca una cellula attivata dall'interferone, non riesce a moltiplicarsi a causa degli enzimi antivirali;

  si verifica quindi un arresto o un'attenuazione dell'infezione.

Libro PHT Farmacisti.indd 166 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio di interferone (IFN) può essere modificato a seconda della risposta individuale. Si consiglia di iniziare il trattamento con basse dosi di interferone e poi aumentarle progressivamente per limitare la comparsa di effetti collaterali. In caso di gravi effetti collaterali dimezzare la dose somministrata e/o sospendere temporaneamente il trattamento; se nonostante queste misure tali effetti continuassero a persistere, valutare la sospensione definitiva dell'interferone. La somministrazione intramuscolare dell'interferone alfa (IFN alfa) va effettuata nella regione deltoidea o glutea alternando la sede di inoculo. La somministrazione sottocutanea rappresenta invece la somministrazione di scelta in caso di trombocitopenia (piastrinemia inferiore a 50000/mm^3). In caso di somministrazione di interferone (IFN) per perfusione endovena, la durata della perfusione deve essere almeno di 30 minuti.

- **Effetti collaterali**
  La somministrazione di interferone (IFN) può provocare necrosi al sito di iniezione. Per ridurre il rischio di necrosi al sito di iniezione è possibile adottare misure asettiche e cambiare ogni volta il sito di inoculo.
  La sindrome simil-influenzale rappresenta uno degli effetti collaterali più frequenti della terapia con interferone (IFN). Tende ad attenuarsi e/o scomparire con il proseguimento della terapia, ma può indurre uno stato debilitante importante nel paziente. In caso di comparsa di sintomi di tipo influenzale, somministrare paracetamolo e/o ridurre il dosaggio di interferone.
  Durante la sorveglianza postmarketing, l'uso di interferone è stato associato a comparsa di epatite, epatite autoimmune, aumento significativo delle transaminasi epatiche, insufficienza epatica acuta. Il rischio di tossicità epatica potrebbe aumentare nei pazienti in terapia con farmaci con nota epatotossicità o in presenza di comorbidità (malattia metastatica, infezione grave, sepsi, etilismo). La somministrazione di interferone in caso di grave insufficienza renale, epatica e mielodepressione richiede cautela. L'interferone è stato associato anche a comportamento aggressivo, disturbi bipolari, mania, confusione, labilità emotiva, alterazione dello stato mentale. Monitorare segni o sintomi riconducibili alla comparsa di uno stato depressivo durante la terapia con interferone. Lo stato depressivo deve essere trattato in modo adeguato. Nei pazienti che non rispondono alla terapia antidepressiva e presentano gravi sintomi psichiatrici interrompere la terapia con interferone.
  La somministrazione di interferone (IFN) a pazienti con patologie di tipo autoimmunitario può indurre esacerbazione della patologia stessa.
  L'interferone è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per malattia cardiaca recente. L'interferone è stato infatti associato a cardiomiopatia, incluso infarto miocardico.
  L'interferone può provocare ipotensione il giorno della sua somministrazione fino a due giorni dopo. Il rischio aumenta in caso di pazienti con deplezione di liquidi (disidratazione). La cefalea rappresenta uno dei sintomi più frequenti associati all'uso di interferone (IFN). Nei pazienti con sclerosi multipla, lo stesso trattamento con interferone sembrerebbe rappresentare un fattore scatenante la cefalea. In alcuni studi clinici il trattamento con FANS e triptani 6-12 ore prima della somministrazione di interferone beta è risultata efficace nel ridurre l'intensità dell'attacco e la frequenza degli attacchi di emicrania. E' opportuno inoltre eseguire un esame della vista prima di iniziare la terapia con interferone (IFN) e monitorare eventuali segni di alterazione visiva durante il trattamento farmacologico, in particolare nei pazienti con patologia di base predisponente a retinopatia (diabete, ipertensione). L'interferone alfa infatti è stato associato a perdita di acuità visiva, riduzione del campo visivo, formazione di macchie, emorragie a carico delle strutture oculari. Nei pazienti che evidenziano un peggioramento della vista valutare l'interruzione della terapia con interferone. La somministrazione di interferone (IFN) alfa in associazione a farmaci chemioterapici aumenta il rischio di reazione avverse gravi e potenzialmente fatali come mucosite, diarrea, neutropenia, nefrotossicità, alterazioni elettrolitiche. In associazione a idrossiurea, aumenta il rischio di vasculite cutanea. Infine, la somministrazione di interferone (IFN) alfa in associazione a ribavirina è stata associata a disturbi ai denti e alla gengiva con perdita dei denti. La secchezza delle fauci indotta dalla terapia di combinazione potrebbe peggiorare

Libro PHT Farmacisti.indd 167 10/10/13 17.45

lo stato di salute di denti e gengive. Si raccomanda pertanto di ricorre a valide misure di igiene orale (lavaggio dei denti almeno due volte/die) e di controllo odontoiatrico regolare.

- **Controindicazioni**
  Gli interferoni possono indurre sonnolenza, stanchezza e confondimento, pertanto è necessario evitare attività che richiedano attenzione e capacità di coordinazione prolungate.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La somministrazione in gravidanza e durante l'allattamento di interferone (IFN) può avvenire solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In vivo l'interferone alfa-2b e l'interferone gamma sono stati associati a tossicità riproduttiva. Considerare la teratogenicità della ribavirina quando associata ad interferone alfa (la ribavirina è controindicata in gravidanza).
  L'interferone beta è stato associato ad un aumento del rischio di aborto spontaneo e di riduzione del peso alla nascita, pertanto il trattamento farmacologico dovrebbe essere sospeso prima del concepimento e non dovrebbe essere iniziato in gravidanza. Gli interferoni sono inseriti in classe C per l'uso in gravidanza.

Interferone alfa 2A: Roferon-A®

ATC: L03AB04
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Interferoni
Principio attivo: Interferone alfa naturale alfa n-3 (leucocitario)
Roferon-A®: *siringhe preriempite contenenti soluzioni iniettabili.*

Interferone alfa 2B: Introna®

ATC: L03AB05
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Interferoni
Principio attivo: Interferone alfa 2B
Introna®: *soluzioni iniettabili da 10, 18, 25 e 30 da MUI.*

Peg Interferone alfa 2A: Pegasys®

ATC: L03AB11
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Interferoni
Principio attivo: Peg Interferone alfa A
Pegasys®: *soluzione iniettabile.*

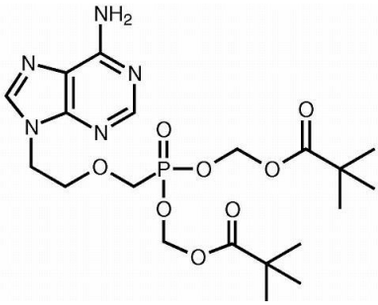
Libro PHT Farmacisti.indd 168 10/10/13 17.45

Peg Interferone alfa 2B: PegIntor®

ATC: L03AB10
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunostimolanti
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Immunostimolanti
Sottogruppo chimico: Interferoni
Principio attivo: Peg Interferone alfa 2b
PegIntor®: *soluzione iniettabile.*

Libro PHT Farmacisti.indd 169 10/10/13 17.45

Adefovir Dipivoxil: Hespera®



ATC: J05AF08
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Adefovir dipivoxil

Hespera®: *compresse. Ogni compressa contiene 10 mg di adefovir dipivoxil.*

- **Impiego terapeutico**
  Adefovir dipivoxil è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con epatopatia scompensata oppure con epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica.

- **Meccanismo d'azione**
  Adefovir dipivoxil è un profarmaco orale di adefovir, un analogo aciclico fosfonato nucleotidico dell'adenosina monofosfato, che viene trasportato attivamente nelle cellule dei mammiferi in cui viene convertito dagli enzimi ospiti in adefovir difosfato.
  Adefovir difosfato inibisce la polimerasi virale mediante competizione per i siti di legami diretti con il substrato naturale (deossiadenosina trifosfato) e, dopo l'incorporazione nel DNA virale, causa l'interruzione della catena del DNA. Adefovir dipivoxil inibisce selettivamente l'HBV DNA polimerasi a concentrazioni di 12, 700 e 10 volte inferiori a quelle necessarie per inibire rispettivamente la DNA polimerasi α, β e γ nell'uomo. Adefovir ha un'emivita intracellulare di 12-36 ore nei linfociti attivati e a riposo.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di Adefovir dipivoxil è di 10 mg (una compressa) una volta al giorno assunta per via orale con o senza cibo. I pazienti devono essere controllati ogni sei mesi per verificare la presenza di marker biochimici, virologici e sierologici dell'epatite B. La biodisponibilità orale di adefovir da adefovir dipivoxil 10 mg è del 59%. A seguito di somministrazione orale di un'unica dose di adefovir dipivoxil 10 mg a pazienti affetti da epatite cronica B, la concentrazione sierica di picco media (C_{max}) è stata raggiunta dopo 1,75 ore. Adefovir viene escreto per via renale, tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La clearance renale media (min-max) di adefovir in soggetti con funzionalità renale normale (Cl_{cr} > 80 ml/min) è di 211 ml/min.

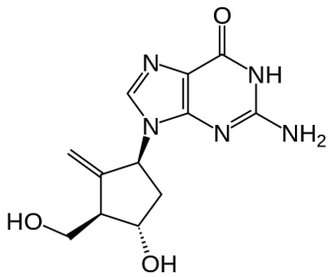
- **Effetti collaterali**
  Nei pazienti con malattia epatica compensata, le reazioni avverse riportate con maggior frequenza durante 48 settimane di terapia con adefovir dipivoxil sono state astenia (13%), cefalea (9%), dolori addominali (9%) e nausea (5%).

Libro PHT Farmacisti.indd 170 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di adefovir dipivoxil in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali a cui è stato somministrato adefovir per via endovenosa hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Gli studi su animali a cui il farmaco è stato somministrato per via orale non indicano effetti teratogeni o fetotossici.
  Adefovir dipivoxil deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Non è noto se adefovir sia escreto nel latte materno. Si raccomanda pertanto che le madri che assumono compresse di adefovir dipivoxil non allattino al seno.

Entecavir: Baraclude®



ATC: J05AF10
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Entecavir

Baraclude®: *Compresse rivestite. Ogni compressa contiene 0,5 o 1 mg di Entecavir.*

- **Impiego terapeutico**
  Entecavir è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
  Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi, pazienti mai trattati prima con nucleosidici e pazienti con epatite B resistenti alla lamivudina

- **Meccanismo d'azione**
  Entecavir, analogo nucleosidico della guanosina attivo conto l'HBV polimerasi, è efficientemente fosforilato nella forma attiva trifosfata (TP), che ha un'emivita intracellulare di 15 ore. In tale forma compete con il substrato naturale deossiguanosina trifosfato.
  Entecavir trifosfato, in pratica, inibisce le 3 attività della polimerasi virale: (1) priming dell'HBV polimerasi, (2)trascrizione inversa del filamento negativo del DNA a partire dall'RNA messaggero e (3) sintesi del filamento positivo dell'HBV DNA.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata è di 0,5 mg una volta al giorno, con o senza cibo. Nei pazienti resistenti alla lamivudina (cioè con evidenza di viremia durante il trattamento con lamivudina o con la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza alla lamivudina) la dose raccomandata è di 1 mg una volta al giorno da assumere a stomaco vuoto (più di 2 ore prima o più di2 ore dopo un pasto).

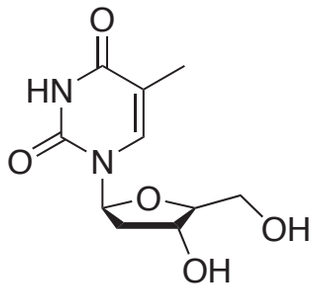
Libro PHT Farmacisti.indd 171 10/10/13 17.45

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi gravità, con almeno una possibile relazione con Entecavir, sono state: cefalea (9%), affaticamento (6%), capogiro (4%) e nausea (3%).

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono studi adeguati riguardanti l'uso di Entecavir in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad alti dosaggi. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Dato che i rischi potenziali per lo sviluppo del feto non sono conosciuti, le donne in età fertile devono attuare un'efficace contraccezione.
  Inolter non ci sono dati sugli effetti di entecavir sulla trasmissione dell'HBV dalla madre al neonato. Pertanto, si deve intervenire in modo appropriato per prevenire l'acquisizione neonatale dell'HBV.
  Non è noto se entecavir venga escreto nel latte umano. Studi negli animali hanno evidenziato escrezione di entecavir nel latte materno. L'allattamento al seno non è raccomandato durante la terapia con Entecavir.

Telbivudina: Sebivo®



ATC: J05AF11
Gruppo anatomico: Antimicrobici generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi inibitori della trascriptasi inversa
Principio attivo: Telbivudina

Sebivo®: *compresse rivestite con film da 600mg*

- **Impiego terapeutico**
  La telbivudina è indicata per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

- **Meccanismo d'azione**
  La telbivudina è un analogo nucleosidico sintetico della timidina attivo contro l'HBV DNA polimerasi. È efficientemente fosforilata dalle chinasi cellulari nella forma attiva trifosfata, che ha un'emivita intracellulare di 14 ore. Telbivudina-5'-trifosfato inibisce la HBV DNA polimerasi (trascrittasi inversa) competendo con il substrato naturale, timidina 5'-trifosfato. L'incorporazione della telbivudina-5'-trifosfato nel DNA virale causa l'interruzione della catena del DNA, con conseguente inibizione della replicazione dell'HBV. La telbivudina è un inibitore della sintesi sia del primo filamento che del secondo filamento di HBV, e mostra una netta preferenza per l'inibizione della produzione del secondo filamento. Viceversa, la telbivudina-5'-trifosfato, a concentrazioni fino a 100 mcM, non ha inibito la DNA polimerasi cellulare α, β, o γ.

Libro PHT Farmacisti.indd 172 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  L'assorbimento della telbivudina rimane inalterata in seguito a somministrazione con cibo. Il legame della telbivudina alle proteine plasmatiche umane è basso (3,3%). Non sono stati rilevati metaboliti della telbivudina dopo somministrazione di ^{14}C-telbivudina nell'uomo. La telbivudina non è un substrato, un inibitore o un induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450). La telbivudina è eliminata principalmente per escrezione urinaria di sostanza immodificata. La clearance renale della telbivudina si avvicina alla normale velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo che la filtrazione è il principale meccanismo di escrezione. Dato che l'escrezione renale è la via prevalente di eliminazione, i pazienti con disfunzione renale da moderata a grave e i pazienti in emodialisi richiedono un aggiustamento dell'intervallo di dose.

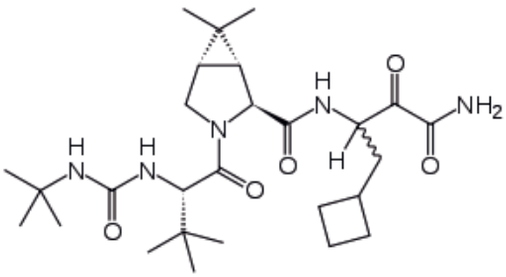
- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali della telbivudina comprendono:
  - Patologie del sistema nervoso: capogiri, cefalea, neuropatia periferica, disgeusia, ipoestesia, parestesia, sciatica.
  - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**:** tosse.
  - Patologie gastrointestinali**:** aumento di amilasi ematica, diarrea, aumento di lipasi ematica, nausea, dolore addominale.
  - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**:** rash.
  - Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**:** aumento della creatinfosfochinasi ematica, artralgia, mialgia, miopatia/miosite, dolore alle estremità, mal di schiena, spasmo muscolare, dolore al collo, dolore al fianco.
  - Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**:** affaticamento, malessere.
  - Patologie epatobiliari**:** aumento dell'alanina aminotransferasi ematica, aumento dell'aspartato amino transferasi.

- **Controindicazioni**
  La telbivudina è controindicata in caso di ipersensibilità al principio attivo.

- **Gravidanza e allattamento**
  Per la telbivudina non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze. Il farmaco deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto. Non è noto se la telbivudina sia escreta nel latte umano. Le donne che assumono la telbivudina non devono allattare al seno. Non ci sono dati clinici sugli effetti della telbivudina sulla fertilità maschile o femminile.

Libro PHT Farmacisti.indd 173 10/10/13 17.45

Boceprevir: Victrelis®



ATC: J05AE12
Gruppo anatomico: Antimicrobici generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Inibitori delle proteasi
Principio attivo: Boceprevir

Victrelis®: *capsule da 200mg*

- **Impiego terapeutico**
  Boceprevir è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (di lungo termine) da genotipo 1 (un'infezione del fegato dovuta al virus dell'epatite C) in associazione con altri due medicinali: peginterferone alfa e *ribavirina*. Boceprevir va impiegato in pazienti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a una precedente terapia. La malattia epatica compensata si ha quando il fegato è danneggiato ma funziona normalmente.

- **Meccanismo d'azione**
  Boceprevir è un inibitore della proteasi. Esso blocca un enzima denominato HCV NS3 proteasi, che si trova sul virus dell'epatite C da genotipo 1 ed è implicato nella duplicazione del virus. Se l'enzima viene bloccato, il virus non è in grado di riprodursi normalmente e il tasso di duplicazione viene rallentato, favorendo l'eliminazione del virus.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con boceprevir deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dell'epatite C cronica. La dose raccomandata è di quattro capsule per tre volte al giorno (per un totale di 12 capsule al giorno). Il medicinale dev'essere assunto insieme ai pasti (un pasto o uno spuntino leggero). La somministrazione senza cibo potrebbe comportare una perdita di efficacia del medicinale. I pazienti devono assumere peginterferone alfa e ribavirina per quattro settimane e successivamente integrare la terapia con boceprevir per un periodo non superiore alle 44 settimane; la durata del trattamento dipende da più fattori quali la somministrazione di una precedente terapia e i risultati degli esami del sangue nel corso della terapia.

- **Effetti collaterali**
  Boceprevir può indurre un maggior numero di casi di anemia (diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue) rispetto al solo trattamento con peginterferone e ribavirina. Gli altri effetti indesiderati più comuni comprendono affaticamento, nausea, mal di testa e disgeusia (disturbo del senso del gusto).

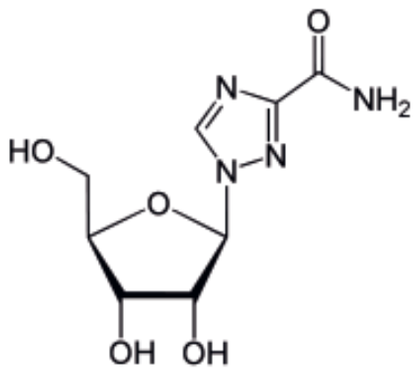
- **Controindicazioni**
  Boceprevir non deve essere usato in persone che potrebbero essere ipersensibili al farmaco. Non può essere usato in soggetti con epatite autoimmune (un'epatite causata da un disturbo del sistema immu-

Libro PHT Farmacisti.indd 174 10/10/13 17.45

nitario). Boceprevir può rallentare la metabolizzazione di alcuni medicinali nel fegato. Questi medicinali possono essere nocivi se presenti in percentuale elevata nel sangue; di conseguenza, è importante evitare l'assunzione concomitante di questi medicinali con boceprevir.

- **Gravidanza e allattamento**
  Boceprevir in associazione con ribavirina e peginterferone alfa è controindicato in donne in stato di gravidanza. Non è noto se boceprevir viene escreto nel latte materno umano. Non si possono escludere rischi per i neonati/lattanti.

Ribavirina: Virazole®, Copegus®, Rebetol®, Ribavirina Teva®



ATC: J05AB04
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della transcrittasi inversa
Principio attivo: Ribavirina

Virazole®: *Polvere per soluzione da nebulizzare da 6mg*
Copegus®: *compresse rivestite con film da 200mg*
Rebetol®: *capsule rigide da 200mg;soluzione orale, fiale da 100ml/40mg*
Ribavirina Teva®: *capsule rigide da 200mg*

- **Impiego terapeutico**
  La ribavirina è indicata per il trattamento dell'epatite cronica C e deve essere utilizzata solo come componente di una terapia combinata con interferone alfa-2. Il farmaco non deve essere utilizzato in monoterapia.

- **Meccanismo d'azione**
  La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che *in vitro* esplica un'attività contro l'RNA e il DNA di alcuni virus. Il meccanismo con cui la ribavirina in associazione con interferone alfa-2b esercita i suoi effetti contro l'HCV è sconosciuto.
  La ribavirina in monoterapia non ha alcun effetto nell'eliminare il virus dell'epatite (HCV-RNA) o nel migliorare l'istologia epatica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose di ribavirina viene stabilita in base al peso corporeo del paziente.
  La polvere per soluzione da nebulizzare deve essere somministrato mediante un dispositivo, denominato SPAG-2 (generatore di piccole particelle per aerosol). La soluzione non deve essere somministrata mediante altri generatori, in quanto lo SPAG garantisce una micronizzazione ed un flusso del farmaco ottimali. Il trattamento deve essere effettuato in modo continuativo, per 12-18 ore al giorno (ad eccezione del tempo necessario per le cure ausiliarie) per non meno di 3 e non più di 7 giorni, nell'ambito di un programma terapeutico più generale. L'aerosol prodotto dallo SPAG-2 viene som-

Libro PHT Farmacisti.indd 175 10/10/13 17.45

ministrato attraverso una cappa per ossigeno o con maschera o tenda per ossigeno. Il volume di distribuzione e l'area di condensazione sono maggiori impiegando una tenda. La posologia consigliata è di un flacone di ribavirina da 6 g al dì, sciolto in 300 ml di acqua per preparazioni iniettabili,
Le compresse rivestite con film di ribavirina vengono somministrate per via orale in due dosi frazionate a stomaco pieno (al mattino ed alla sera). A causa del potenziale teratogeno della ribavirina, le compresse non devono essere rotte o schiacciate. Dal momento che il farmaco è disponibile in compresse da 200 mg, non è necessario dividere o tagliare a metà le compresse da 400 mg.
Le capsule di ribavirina devono essere somministrate per via orale tutti i giorni suddivise in due dosi (mattino e sera) da assumere con i pasti.
La soluzione orale di ribavirina deve essere somministrata in due dosi da assumere con i pasti (mattino e sera).

- **Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali più frequenti che si riscontrano in seguito a trattamento terapeutico con ribavirina comprendono: anemia, astenia, dolore toracico, dolore addominale, cefalea, nausea, vomito, dispepsia, diarrea, tosse, sincope.

- **Controindicazioni**

La ribavirina non deve essere utilizzata in soggetti che potrebbero essere ipersensibili al medicinale. Inoltre non deve essere somministrato a:

1. Pazienti con gravi condizioni mediche, tra cui gravi malattie cardiache, renali o epatiche;
2. Pazienti affetti da alcune alterazioni del sangue che interessano l'emoglobina (la proteina nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno in tutto l'organismo);
3. Pazienti con storia di disturbi del sistema immunitario o che assumono farmaci che riducono l'attività del sistema immunitario;
4. Bambini e adolescenti con storia di grave malattia mentale, in particolare depressione grave, pensieri suicidi o tentativi di suicidio.

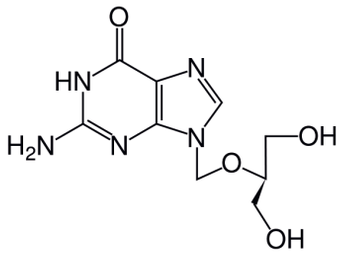
- **Gravidanza e allattamento**

L'uso di ribavirina è controindicato durante la gravidanza. Non è noto se la ribavirina sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei lattanti, l'allattamento deve essere sospeso prima dell'inizio del trattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 176 10/10/13 17.45

TERAPIA DELLE INFEZIONI DA CMV

Ganciclovir: Citovirax®



ATC: J05AB06
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucleosidi e nucleotidi,esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Ganciclovir

Citovirax®: *polvere e solvente per soluzione per infusione (500mg/10ml) e capsule rigide dal 250 mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Ganciclovir soluzione è indicato nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni da citomegalovirus gravi che mettono a rischio la vita o la vista dei pazienti immunocompromessi; nella prevenzione delle infezioni da citomegalovirus in pazienti trapiantati.
  La formulazione di Ganciclovir in capsule è indicata: nella terapia di mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti immunocompromessi, inclusi quelli affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), in cui la retinite stessa risulti stabilizzata dopo appropriata terapia iniziale; per la prevenzione delle infezioni da CMV, in pazienti HIV-sieropositivi a rischio di sviluppare una patologia da CMV e in pazienti trapiantati d'organo.

- **Meccanismo d'azione**
  Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpesvirus in vitro e in vivo. Lo spettro antivirale sensibile comprende i seguenti patogeni umani: Citomegalovirus (CMV), virus Herpes simplex I e II (HSV-1 e HSV-2), virus Herpes umano tipo 6 (HHV-6), virus Hepstein Barr (EBV), virus Varicella Zoster (VZV) e virus dell'epatite B. Gli studi clinici si sono limitati alla dimostrazione dell'efficacia in pazienti affetti da infezioni da CMV. Nella cellula infettata ganciclovir viene inizialmente fosforilato a ganciclovir monofosfato; successivamente per l'azione di diverse chinasi cellulari si forma ganciclovir trifosfato. In cellule infettate da citomegalovirus ritroviamo in concentrazioni più elevate sia le chinasi cellulari che il ganciclovir trifosfato, rispetto a cellule non infettate; quindi i processi di fosforilazione avvengono preferenzialmente nelle cellule infettate da virus. Nelle cellule infettate da virus il ganciclovir trifosfato viene metabolizzato lentamente: il 60 - 70% di ganciclovir è ancora nella cellula 18 ore dopo la sua rimozione dal liquido extracellulare. Si ritiene che l'attività antivirale di ganciclovir sia il risultato della inibizione della sintesi del DNA virale che avviene in due modi: inibendo competitivamente l'incorporazione di deossiguanina trifosfato nel DNA tramite l'enzima DNA-polimerasi; venendo incorporato come trifosfato nel DNA del virus ed in tal modo bloccando o limitando molto l'allungamento del DNA virale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La biodisponibilità assoluta di ganciclovir somministrato per via orale è risultata di circa il 5% a digiuno, e del 6-9% quando somministrato con il cibo.
  Il legame alle proteine plasmatiche è dell'1-2% per concentrazioni di ganciclovir di 0,5 e 51 mcg/ml.
  Dopo ganciclovir somministrato per infusione il volume di distribuzione allo stato stazionario è risultato pari a 0,74 ± 0,15 l/kg. Nel fluido cerebrospinale si sono ottenute concentrazioni di 0,31 - 0,68

Libro PHT Farmacisti.indd 177 10/10/13 17.45

mcg/ml pari al 24 - 70% delle rispettive concentrazioni plasmatiche, misurate dopo 0,25 e 5,67 ore dalla somministrazione di una dose di 2,5 mg/kg e.v. di ganciclovir (3 pazienti che hanno ricevuto la dose a intervalli di 8 o 12 ore).
Per Ganciclovir capsule non esiste correlazione tra il valore della AUC e il reciproco del peso corporeo: per questo non è necessario adeguare la dose orale al peso corporeo del paziente. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 1000 mg di ganciclovir-C14 si ritrovano quantità di radioattività pari all'86 ± 3% nelle feci e 5 ± 1% nelle urine.
Nessuno dei metaboliti presenti nelle feci e nelle urine supera l'1-2% della radioattività totale. La maggior quantità di ganciclovir non metabolizzato viene escreta attraverso la via renale dopo filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.
Somministrato per via venosa il ganciclovir presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi di 1,6-5,0 mg/kg. Nei pazienti con funzione renale normale, il 91,3 ± 5,0% di ganciclovir dato per via venosa si ritrova immodificato nelle urine. Il valore di clearance sistemica per ganciclovir dato per e.v. è stata di 3,52 ± 0,80 ml/min/kg mentre quella renale è stata di 3,20 ± 0,80 ml/min/kg pari, quest'ultima, al 91 ± 11% di quella sistemica. L'emivita plasmatica dopo somministrazione venosa è stata di 3,5 ± 0,9 ore. Somministrato per via orale il ganciclovir presenta una farmacocinetica lineare fino ad una dose massima di 4 g/die.
L'escrezione renale del farmaco non modificato dalla filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare attiva rappresentano la via principale di eliminazione del ganciclovir. Dopo somministrazione per via orale del ganciclovir, l'equilibrio dinamico viene raggiunto entro 24 ore. La clearance renale dopo somministrazione per via orale era 3,1 ± 1,2 ml/min/kg. La vita media dopo somministrazione per via orale era 4,8 ± 0,9 ore.

- **Effetti collaterali**
  Neutropenia, anemia e trombocitopenia sono stati gli effetti collaterali ematologici più frequenti in corso di terapia con ganciclovir.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a ganciclovir, valganciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Data la stretta somiglianza di struttura chimica tra Ganciclovir, aciclovir e valaciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata con questi farmaci. Quindi il farmaco è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità ad acilovir o valaciclovir.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La sicurezza di Ganciclovir in gravidanza non é stata ancora accertata. Ganciclovir diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico e della tossicità riproduttiva osservata negli studi con ganciclovir sugli animali vi è il rischio teorico di teratogenicità nell'uomo. Il farmaco può essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio per il feto. Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare durante il trattamento con ganciclovir metodi contraccettivi efficaci. Gli uomini devono essere informati sulla necessità di impiegare contraccettivi di barriera durante e per almeno 90 giorni successivi al trattamento con Ganciclovir, a meno di non avere l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza. Non è noto se ganciclovir sia escreto con il latte materno, ma non è possibile escludere la possibilità che ganciclovir venga escreto con il latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato. Perciò l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Libro PHT Farmacisti.indd 178 10/10/13 17.45

INFEZIONI VIRALI E FUNGINE IN PAZIENTI AFFETTI DA HIV

Le infezioni opportunistiche sono le più importanti cause di morte nei pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita. Sono nella quasi totalità dei casi provocate da virus, batteri, miceti e protozoi che, nel soggetto con un normale sistema immunitario solo eccezionalmente danno origine a malattia, mentre nell'AIDS si manifestano nella loro più grave espressione e sono favorite dal deficit dell'immunità. Le infezioni sono spesso disseminate, guaribili con difficoltà e caratterizzate da frequenti recidive di sempre più arduo trattamento. Attualmente la polmonite da Pneumocystis carinii e l'esofagite da Candida, le malattie indice più frequenti nei primi anni di epidemia (l'80% dei casi), sono notevolmente diminuite a causa delle pratiche di prevenzione primaria e secondaria abitualmente impiegate. La probabilità che si manifesti un'infezione opportunistica è in funzione della gravità della compromissione immunitaria. L' HIV e gli agenti opportunisti possono colpire vari organi ed apparati:

Apparato respiratorio: la più frequente infezione opportunistica in corso di AIDS rimane la polmonite da Pneumocisti carinii (PCP). La tubercolosi polmonare, invece, complica la storia naturale dell'infezione da HIV sempre più spesso; il polmone può anche essere interessato in corso di infezioni disseminate da micobatteri non tubercolari, in particolare il complesso Mycobacterium avium-M. intracellulare (MAC o MAI). Tra gli altri microrganismi in grado di causare quadri polmonari, vanno ricordati i miceti (in particolare la Candida e Criptococcu neoformans) ed il Cytomegalovirus, sempre responsabili di polmoniti. I pazienti affetti da AIDS, ovviamente, sono soggetti anche ad infezioni da parte dei microrganismi che provocano polmoniti e broncopolmoniti negli individui immunocompetenti (Streptococcus pneumoniae, Haemo-philus influenzae, Mycoplasma pneumoniae,Legionella pneumophilae virus respiratori). Le broncopolmoniti batteriche recidivanti nelle fasi avanzate di malattia sono tra le cause di morte più comuni.

Apparato digerente: le infezioni opportunistiche dell'apparato digerente sono assai tipiche e comprendono la stomatite (infiammazione della mucosa orale) e l'esofagite (infiammazione della mucosa dell'esofago) da Candida, da virus dell'Herpes Simplex e da Cytomegalovirus, le ulcerazioni anali da virus Herpes Simplex ed enteriti di varia eziologia. Le forme fa miceti (funghi) e da virus Herpes Simplex rispondono abbastanza bene al trattamento, ma tendono facilmente a recidivare; in qualche caso le infezioni fungine non rimangono limitate alle mucose, ma si disseminano a tutto l'organismo. La diarrea causata da enterite, sempre fastidiosa, può assumere caratteri di notevole gravità.
L'interessamento dell'apparato digerente da Citomegalovirus, talvolta si estende anche allo stomaco e provoca difficoltà nella deglutizione, grave dolore sotto lo sterno, oppure al colon, provocando diarrea, importante perdita di peso, dolori addominali, febbre, ed al fegato.

Sistema nervoso centrale e periferico: circa il 60% dei pazienti con AIDS presenta sintomi neurologici. Le più frequenti infezioni virali sono le encefaliti da Citomegalovirus e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) causata dal virus JC appartenente alla stessa famiglia del Papillomavirus. L'infezione protozoaria più comune è l'encefalite da Toxoplasma gondii, mentre tra le micosi la meningoencefalite (meningite ed encefalite) da Criptococcus neoformans è quella di più frequente riscontro. Piuttosto frequenti sono tumori come il il linfoma cerebrale primitivo e le metastesi al sistema nervoso dei linfomi insorti in altre sedi.
Tra i sintomi neurologici, il quadro più tipico, rilevato nel 20-30% dei pazienti con AIDS, e denominato AIDS-dementiacomplex (ADC), è caratterizzato dall'insorgenza di demenza con deficit progressivo delle funzioni cerebrali.

Cute e mucose superficiali: l'interessamento della cute e delle mucose superficiali in corso di infezione da HIV è abituale ed, il più delle volte, le infezioni muco-cutanee sono il primo segnale di compromis-

Libro PHT Farmacisti.indd 179 10/10/13 17.45

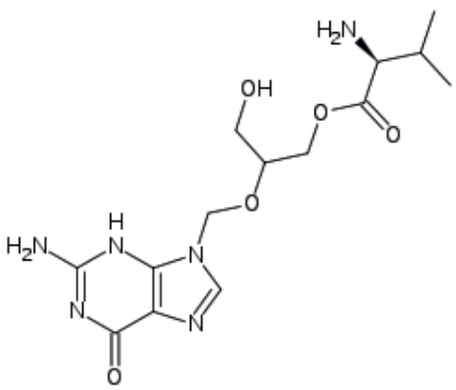
sione dell'immunità. Tutte le malattie infettive dermatologiche possono manifestarsi nei soggetti HIV-sieropositivi; l'evoluzione è spesso grave e protratta, contraddistinta da frequenti recidive. Le più usuali sono la candidosi orofaringea, leucoplachia villosa orale e dermatite seborroica, ma anche le infezioni da virus varicella-zoster , da virus herpes simplex (ulcere a localizzazione ano- rettale), da poxvirus (mollusco contagioso disseminato) e da virus del papilloma umano (condilomi). Di comune osservazione sono anche psoriasi, dermatiti, follicoliti, micosi cutanee, o tumori come il sarcoma di Kaposi.

Apparato emopoietico: anemia (riduzione del numero dei globuli rossi), leucopenia (dei globuli bianchi) e piastrinopenia (delle piastrine) sono presenti nella maggior parte dei pazienti in stadio avanzato.

Occhio: l'interessamento oculare si manifesta con lesioni della retina che possono portare a cecità.

Rene: è nella maggior parte dei casi provocata dall'impiego di farmaci potenzialmente tossici per questo organo.

Valganciclovir: Valcyte Roche®



ATC: J05AB14
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antivirali per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antivirali ad azione diretta
Sottogruppo chimico: Nucliosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa
Principio attivo: Valgaciclovir

Valcyte Roche®: *polvere per soluzione orale*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento di induzione e di mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

- **Meccanismo d'azione**
  Il valganciclovir è un estere valilico (profarmaco) del ganciclovir, un analogo nucleosidico che, previa fosforilazione intracellulare, è in grado di sopprimere la replicazione del citomegalovirus (CMV) attraverso l'inibizione selettiva della DNA polimerasi virale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Nel trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 900 mg due volte al giorno per 21 giorni, da assumere a stomaco pieno. Nella terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 900 mg una volta al giorno, da assumere, sempre, col cibo. Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio della terapia di induzione e di mantenimento va ridotto alla metà (450 mg per 2/die e 450mg/die) in caso di clearance della creatinina compresa tra 40 e 59ml/min e a 1/4 con clearance della creatinina compresa tra 25 e 39ml/min (450mg/die e 450mg ogni 2 giorni). Il ganciclovir è già disponibile in commercio, ma presenta una scarsa biodisponibilità orale e viene utilizzato soprattutto per via endovenosa. Ben assorbito dopo somministrazione orale, il valganciclovir viene rapidamente idrolizzato a ganciclovir a livello della parete intestinale e del fegato. La biodisponibilità assoluta è di circa il 60%1, 10 volte

Libro PHT Farmacisti.indd 180 10/10/13 17.45

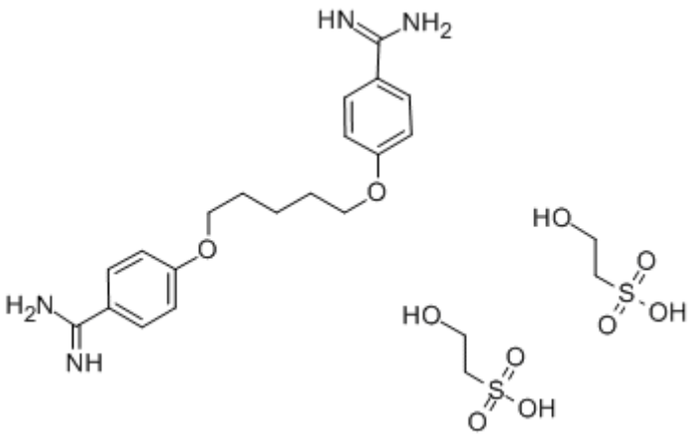
superiore a quella del ganciclovir orale. Una dose da 900 mg/die di valganciclovir corrisponde ad una esposizione giornaliera paragonabile a quella di una dose endovenosa di ganciclovir di 5 mg2,3. Il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto dopo 1-3 ore dall'assunzione. L'emivita plasmatica è di circa 4 ore, quella intracellulare di 18 ore. Poiché il valganciclovir viene metabolizzato rapidamente ed estesamente a ganciclovir, le interazioni sono le stesse del ganciclovir. Sono state riportate convulsioni in pazienti trattati contemporaneamente con ganciclovir e imipenem-cilastatina. In caso di uso concomitante, sono segnalati, inoltre, un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di didanosina e una profonda mielodepressione con zidovudina.
Il valganciclovir viene eliminato per via renale sottoforma di ganciclovir tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva.

- **Effetti collaterali**
  La diarrea è stato l'effetto indesiderato più frequente e ha avuto una incidenza più alta nel gruppo valganciclovir (19% contro 10% nel gruppo ganciclovir ev). Eventi avversi locali correlati al catetere (in particolare infezioni, reazioni infiammatorie, bruciore, edema) si sono verificati nel 9% dei pazienti trattati con ganciclovir ev e nel 4% di quelli trattati con valganciclovir (i cateteri venosi erano stati posizionati per ragioni non legate al trattamento col farmaco). La neutropenia è stata riportata nel 13% e 14% dei pazienti trattati rispettivamente con ganciclovir e valganciclovir.
  Uno studio in aperto ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine del valganciclovir in 212 pazienti affetti da AIDS con retinite da CMV stabilizzata, trattati con valganciclovir ad un dosaggio di mantenimento di 900 mg al giorno6. Dopo una durata media della terapia di 372 giorni, i principali effetti indesiderati sono stati diarrea (35%), nausea (23%), febbre (18%), anemia (10%) e neutropenia (10%).

- **Controindicazioni**
  Valganciclovir non deve essere impiegato in pazienti con conta dei neutrofili inferiore a 500/mm3 e delle piastrine inferiore a 25.000/mm3 e nei pazienti sottoposti a emodialisi.

- **Gravidanza e allattamento**
  Il farmaco si è dimostrato teratogeno nell'animale per cui non deve essere assunto in gravidanza e allattamento.

Pentamidina isetionato: Pentacarinat®



ATC: P01CX01
Gruppo anatomico: Antiparassitari, insetticidi e repellenti
Gruppo terapeutico principale: Antiprotozoario
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Agenti Antileishmaniosi e Antitripanosomiasi
Sottogruppo chimico: Pentamidine
Principio attivo: Pentamidina isetionato

Pentacarinat®: *polvere per soluzioni iniettabili o per soluzioni da nebulizzare.*

Libro PHT Farmacisti.indd 181 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**

  Polmonite da Pneumocystis carinii in pazienti debilitati o immunodepressi, come ad esempio in caso di AIDS. La pentamidina isetionato è in particolare utile nei pazienti allergici ai sulfamidici e nei casi di intolleranza o resistenza al co-trimoxazolo.

  Leishmaniosi (viscerale e cutanea) compresi i casi resistenti alla terapia con composti pentavalenti dell'antimonio.

  Tripanosomiasi africana: malattia del sonno da Trypanosoma gambiense nella fase precoce. Prevenzione della Polmonite da Pneumocystis carinii in pazienti debilitati o immunodepressi, quali ad esempio in caso di grave deficit immunitario conseguente alla infezione da virus HIV (virus dell'immunodeficienza umana).

- **Meccanismo d'azione**

  La pentamidina isetionato, di-amidina aromatica, è un agente antiprotozoario che agisce con meccanismo non ancora ben chiarito interferendo con il DNA e la trasformazione dei folati e inibendo la sintesi dell'RNA e delle proteine.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Il profilo farmacocinetico della pentamidina isetionato varia sensibilmente in dipendenza della via di somministrazione

  - *Soluzione iniettabile*:

    Dopo infusione i livelli plasmatici di pentamidina isetionato si riducono rapidamente entro le prime 2 ore a circa 1/20 rispetto al picco massimo raggiunto, in seguito si ha una riduzione molto più lenta. La pentamidina si distribuisce ampiamente nell'organismo con probabile accumulo nei tessuti, in particolare nel fegato e nel rene. Solo una piccola parte del farmaco é escreta immodificata nelle urine. L'eliminazione urinaria é prolungata protraendosi fino a otto settimane dopo la somministrazione endovenosa. Dopo iniezione i.m. profonda il picco ematico é meno elevato, ma la fase di eliminazione segue un andamento analogo a quello secondario alla somministrazione endovenosa.

  - *Soluzione da nebulizzare:*

    Il profilo farmacocinetico presenta differenze significative rispetto a quello osservato per via parenterale.

    Di fronte a concentrazioni ematiche ridotte al 10% ed al 5% di quelle presenti rispettivamente dopo somministrazione intramuscolare ed endovemosa si osservano, dopo aerosol, concentrazioni sensibilmente più elevate a livello polmonare. Rispetto alla via iniettiva, infatti, le concentrazioni di pentamidina nel liquido di lavaggio bronchiale (LLB o BAL) sono 10 volte maggiori nel surnatante e 80 volte nel sedimento. Dati clinici indicano che l'emivita della pentamidina nel fluido del BAL supera i 10-14 giorni, suffragando l'ipotesi che la pentamidina in forma aerosolica venga assorbita e rilasciata dai macrofagi a velocità ridotta spiegando così i 30 o più giorni di emivita. Contemporaneamente i picchi plasmatici, dopo inalazione, sono risultati pari a circa il 10% di quelli registrati con dosi equivalenti somministrate per via intramuscolare e inferiori al 5% di quelli per via endovenosa.

    Gli effetti a lungo termine della pentamidina sotto forma di aerosol sul parenchima polmonare non sono noti; tuttavia, né il volume polmonare, né la diffusione capillare alveolare vengono alterate anche da alte dosi di pentamidina somministrata per aerosol a pazienti affetti da AIDS.

- **Effetti collaterali**

  Gli effetti collaterali della pentamidina isetionato variano sensibilmente in dipendenza della via di somministrazione.

Libro PHT Farmacisti.indd 182 10/10/13 17.45

- *Soluzione iniettabile*:

Sono stati riportati casi gravi, talora fatali, di ipotensione, ipoglicemia, pancreatite e aritmia cardiaca. Altre reazioni a rischio di vita che richiedono un intervento immediato e la sospensione della pentamidina isetionato includono: leucopenia (< 1000/mm³), trombocitopenia (< 20000/mm³) insufficienza renale acuta (creatinina sierica > 6 mg/dl), ipocalcemia e tachicardia ventricolare.
È stato riportato un caso di probabile sindrome di Stevens-Johnson.
È stato riportato un caso di shock anafilattico dopo somministrazione endovenosa.
Sono state osservate reazioni meno gravi consistenti in: elevata azotemia (aumento della creatininemia da 2,4 a 6 mg/dl) test della funzionalità epatica alterati, leucopenia, anemia, trombocitopenia, iperkaliemia, nausea e vomito, ipotensione, vertigini, sincope, vampate di calore, ipoglicemia, iperglicemia, rash, alterazioni del gusto, ipomagnesemia e macroematuria.
Nel sito dell'iniezione intramuscolare possono comparire reazioni locali di gravità variabile da fastidio e dolore a indurimento, formazione di ascesso e necrosi muscolare. Sono stati osservati anche aumenti della creatininfosfochinasi (CPK) e della lattico deidrogenasi (LDH) sieriche.
In seguito alla somministrazione intramuscolare di pentamidina isetionato è stata riportata raramente rabdomiolisi.

- *Soluzione da nebulizzare*:

Gli effetti collaterali che possono conseguire alla somministrazione aerosolica della pentamidina sono soprattutto dovuti a fenomeni irritativi locali a livello delle vie respiratorie e consistono più frequentemente in tosse, dispnea e broncospasmo che, nella maggior parte dei casi sono efficacemente trattati e successivamente prevenuti con la somministrazione di un broncodilatatore spray.
Altri effetti collaterali riportati durante l'impiego della pentamidina per aerosol sono stati rash, febbre, riduzione dell'appetito, bocca amara, astenia, vertigine, nausea, vomito e polmonite eosinofila.
Alcuni casi di pneumotorace sono stati segnalati in pazienti con pregressi episodi di polmonite da Pneumocystis carinii: sebbene nella maggior parte dei casi non siano stati primariamente attribuiti alla somministrazione aerosolica della pentamidina, tuttavia una relazione di causalità con la pentamidina nebulizzata non può essere esclusa.
Casi di ipotensione grave, ipoglicemia, pancreatite acuta e aritmie cardiache sono stati segnalati in pazienti che ricevevano pentamidina, a volte fatali in caso di somministrazione per via intramuscolare e endovenosa. La terapia dovrebbe essere interrotta qualora si sviluppassero sintomi di pancreatite acuta.
La pentamidina isetionato può indurre il prolungamento dell'intevallo QT e sono stati segnalati casi isolati di aritmie cardiache, comprendenti la torsione di punta, conseguenti alla somministrazione aerosolica della pentamidina isetionato.

- **Controindicazioni**

Pentamidina isetionato è controindicato in casi di ipersensibilità al farmaco.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non esistono dati sull'innocuità della pentamidina isetionato in gravidanza. Il farmaco non deve essere somministrato in corso di gravidanza se non in caso di assoluta necessità. L'uso della pentamidina isetionato è controindicato nelle donne che allattano al seno a meno che il medico non lo giudichi di assoluta necessità.

Libro PHT Farmacisti.indd 183 10/10/13 17.45

INFEZIONI FUNGINE

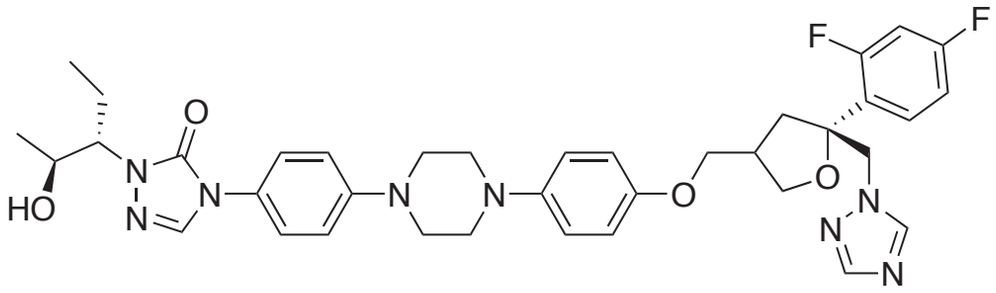
Il termine micosi indica la condizione in cui dei funghi patogeni superano la resistenza delle barriere del corpo umano o degli animali provocando infezioni.
Le micosi sono classificate secondo il livello dei tessuti organici inizialmente colpiti:

- Micosi superficiali: limitate allo strato superficiale della pelle e dei capelli.
- Micosi cutanee: estese all'interno dell'epidermide, come pure affezioni invasive ai capelli e alle unghie. A differenza delle micosi superficiali, può esser evocata la risposta immunitaria, con cambiamenti patologici negli strati profondi della cute. Gli organismi che causano queste malattie sono chiamati dermatofiti. Le patologie derivanti sono chiamate spesso tricofizie o tigna. Le micosi cutanee sono causate dai funghi Microsporum, Tricophyton, ed Epidermophyton, i quali comprendono 41 specie.
- Micosi sottocutanee: colpiscono il derma, tessuto sottocutaneo (o definito anche ipoderma), muscoli e fascia. Queste infezioni sono croniche e possono iniziare da tagli della pelle, che permettono ai funghi di penetrare. Sono micosi difficili da curare e possono richiedere interventi chirurgici. Le forme si chiamano cromomicosi, entomoftoromicosi, feoifomicosi, lobomicosi e sporotricosi.
- Micosi sistemiche dovute da patogeni primari: originate primariamente nei polmoni e possono diffondersi a molti organi. Gli organismi che causano le micosi sistemiche sono tipicamente virulenti.
- Micosi sistemiche dovute a patogeni opportunistici: sono infezioni di pazienti con deficienze immunitarie che altrimenti non sarebbero colpite. Esempi d'immuno-deficienza comprendono AIDS, l'alterazione (disbiosi) del microbiota umano a causa di antibiotici, terapia immunosoppressiva e cancro metastatizzato. Esempi di micosi opportunistiche includono la candidosi, criptococcosi e aspergillosi.

I farmaci antimicotici sono usati per curare le micosi. Secondo la natura dell'infezione, un agente topico o sistemico può venire impiegato.

Posaconazolo: Noxafil®

ATC: J02AC04
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antimicotici per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antimicotici per uso sistemico
Sottogruppo chimico: Derivati triazolici
Principio attivo: Posaconazolo



Noxafil®: *sospensione orale da 40mg/ml*

Libro PHT Farmacisti.indd 184 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**

Il posaconazolo è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti:

- aspergillosi invasiva in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi medicinali;
- fusariosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B;
- cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia refrattaria a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- coccidioidomicosi in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi medicinali;
- candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica.

Il posaconazolo è indicato anche nella profilassi di infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti:

- pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive;
- soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

- **Meccanismo d'azione**

Il posaconazolo inibisce l'enzima lanosterolo 14α-demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

L'assorbimento di posaconazolo è significativamente aumentato quando il farmaco viene somministrato durante e immediatamente dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi. Posaconazolo viene lentamente assorbito e lentamente eliminato con un ampio volume apparente di distribuzione e si lega fortemente alle proteine (> 98%), soprattutto all'albumina sierica. Il posaconazolo non ha nessun metabolita principale circolante ed è improbabile che le sue concentrazioni vengano alterate dagli inibitori degli enzimi CYP450. Fra i metaboliti circolanti, la maggioranza sono coniugati glucuronati di posaconazolo con solo minor quantità di metaboliti ossidati (CYP450 indiretto). I metaboliti escreti nelle urine e nelle feci sono stimati essere circa il 17% del dosaggio marcato somministrato. Posaconazolo viene eliminato lentamente con un'emivita media di 35 ore.

- **Effetti collaterali**

Gli effetti indesiderati riportati più di frequente sono nausea e cefalea. Altri effetti indesiderati sono neutropenia (diminuzione del numero di globuli bianchi), squilibrio elettrolitico, anoressia, capogiri, parestesia (formicolii e pizzicore), sonnolenza, vomito, dolori addominali, diarrea, dispepsia (indigestione)), bocca secca, flatulenza, segni di danno epatico nel sangue, eruzioni cutanee, astenia (debolezza), stanchezza e piressia (febbre).

- **Controindicazioni**

Il posaconazolo è controindicato in caso di:

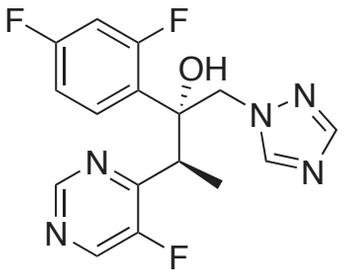
- Ipersensibilità al principio attivo;
- Somministrazione in associazione con alcaloidi derivati dalla segale cornuta;
- Somministrazione in associazione con substrati di CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina poichè può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e a rari casi di torsione di punta.

Libro PHT Farmacisti.indd 185 10/10/13 17.45

- Somministrazione in associazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina.

▪ **Gravidanza e allattamento**
Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Posaconazolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto. Il posaconazolo è escreto nel latte di ratti che allattano. L'escrezione del farmaco nel latte materno
umano non è stata studiata. L'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con posaconazolo.

Voriconazolo: Vfend®



ATC: J02AC03
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antimicotici per uso sistemico
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antimicotici per uso sistemico
Sottogruppo chimico: Derivati triazolici
Principio attivo: Voriconazolo

Vfend®: *compresse rivestite con film da 50 e 200 mg; sospensione orale da 40 mg/ml*

▪ **Impiego terapeutico**
Voriconazolo è un agente antimicotico indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni, nei seguenti casi:
- Trattamento dell'aspergillosi invasiva.
- Trattamento della candidemia in pazienti non-neutropenici.
- Trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*).
- Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.

▪ **Meccanismo d'azione**
Voriconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino.
L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e potrebbe essere alla base dell'attività antifungina di voriconazolo. È risultato evidente che voriconazolo è più selettivo per gli enzimi del citocromo P-450 fungino che per i vari sistemi enzimatici del citocromo P-450 dei mammiferi.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
Il voriconazolo va assunto due volte al giorno. La dose di farmaco da utilizzare dipende dal peso del paziente e dalla presentazione usata. La terapia deve essere avviata con una dose da carico. La dose da carico non è necessaria nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni.

Libro PHT Farmacisti.indd 186 10/10/13 17.45

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali riportati più di frequente sono rappresentati da disturbi della vista, febbre, eruzioni cutanee, nausea, vomito, diarrea, mal di testa e gonfiore alle estremità.

- **Controindicazioni**
  Il voriconazolo non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) al principio attivo. Il farmaco non deve essere somministrato a pazienti sottoposti al trattamento con uno qualsiasi dei seguenti farmaci:
  - terfenadina,astemizolo (per le allergie)
  - cisapride (per i problemi di stomaco)
  - pimozide (per il trattamento delle malattie mentali)
  - chinidina (per l'irregolarità del battito cardiaco)
  - rifampicina (per il trattamento della Tubercolosi)
  - carbamazepina (per il trattamento delle *convulsioni*)
  - fenobarbital (per *l'insonnia* grave e le convulsioni)
  - alcaloidi della *segale cornuta* (per esempio, ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
  - sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
  - efavirenz (per il trattamento dell'HIV)
  - ritonavir (per il trattamento dell'HIV) in dosi da 400 mg e oltre, due volte al giorno.

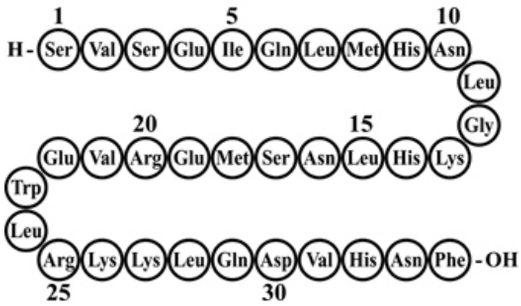
- **Gravidanza e allattamento**
  Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso del farmaco in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto; il voriconazolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto. L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con il medicinale.

Libro PHT Farmacisti.indd 187 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

L'osteoporosi consiste in una riduzione abnorme della matrice ossea, con predisposizione all'evenienza di fratture. E' più comune nelle donne in post-menopausa, ma può verificarsi anche negli uomini in età più avanzata. La patologia può rappresentare un effetto collaterale a seguito di somministrazione cronica di glucocorticoidi o di altri farmaci, una manifestazione di una patologia endocrina di iperparatiroidismo, un segno di sindrome di malassorbimento oppure può conseguire all'abuso di alcool etilico.
L'osteoporosi in post-menopausa è caratterizzata da bassi livelli sierici di 1,25diidrossicolecalciferolo e da un ridotto trasporto intestinale di calcio. La patologia è imputabile a deficienza estrogenica che viene trattata principalmente attraverso la somministrazione periodica di estrogeni.

Teriparatide: Forsteo®



ATC: H05AA02
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Calcio-omeostatici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni paratiroidei e analoghi
Sottogruppo chimico: Ormoni paratiroidei e analoghi
Principio attivo: Teriparatide

Forsteo®: *Soluzione iniettabile in penne preriempite. Ogni dose contiene 20 mcg di teriparatide. Una penna preriempita da 2,4 ml contiene 600 mcg di teriparatide (corrispondenti ad una concentrazione di 250 mcg per millilitro).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura ovvero per il trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica.

- **Meccanismo d'azione**
  L'ormone paratiroideo endogeno con 84 aminoacidi (PTH) è il principale regolatore del metabolismo del calcio e del fosfato nelle ossa e nei reni. Teriparatide (rhPTH(1-34)) è il frammento attivo (1-34) dell'ormone paratiroideo umano endogeno. Le azioni fisiologiche del PTH comprendono la stimolazione dell'osteogenesi mediante effetti diretti sulle cellule deputate alla formazione di osso (osteoblasti) aumentando indirettamente l'assorbimento intestinale di calcio ed aumentando il riassorbimento tubulare di calcio e l'eliminazione renale di fosfato.
  In termini di benefici clinici, la somministrazione del farmaco una volta al giorno aumenta l'apposizione di nuovo osso sulle superfici trabecolari e corticali dell'osso mediante stimolazione preferenziale dell'attività osteoblastica rispetto a quella osteoclastica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di teriparatide è di 20 mcg, somministrata una volta al giorno per iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

Libro PHT Farmacisti.indd 188 10/10/13 17.45

La durata massima totale del trattamento con il farmaco deve essere di 24 mesi. Il trattamento della durata di 24 mesi non deve essere ripetuto nell'arco di vita del paziente.
E' consigliata l'integrazione con calcio e vitamina D nei pazienti in cui l'assunzione di queste sostanze con la dieta è inadeguata.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con teripataratide sono nausea, dolore agli arti, cefalea e vertigini.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Il farmaco inoltre non deve essere somministrato in gravidanza e allattamento, in caso di ipercalcemia preesistente o in caso di grave insufficienza renale.
  Il farmaco è altresì controindicato nei pazienti che presentano malattie metaboliche delle ossa (compresi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget) diverse dall'osteoporosi primaria e dall'osteoporosi indotta da glucocorticoidi o che manifestano aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina.
  Infine, i pazienti con tumori maligni allo scheletro o con metastasi ossee devono essere esclusi dal trattamento con teriparatide.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Studi effettuati sui conigli hanno evidenziato una tossicità sul sistema riproduttivo. L'effetto di teriparatide sullo sviluppo del feto umano non è stato studiato. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non è noto se teriparatide venga escreto nel latte materno. L'uso del farmaco è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono fare uso di un efficace contraccettivo durante l'uso di teriparatide. Se si verifica la gravidanza, l'uso del farmaco deve essere sospeso.

Denosumab: Prolia®

ATC: M05BX04
Gruppo anatomico: Sistema muscolo-scheletrico
Gruppo terapeutico principale: Farmaci per il trattamento delle malattie ossee
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione dell'osso
Sottogruppo chimico: Bisfosfonati
Principio attivo: Denosumab

Prolia®: *soluzione per iniezione da 60mg*

- **Impiego terapeutico**
  Il denosumab è indicato per il trattamento *dell'osteoporosi* (malattia che rende fragili le ossa) in donne in post-menopausa e con un maggiore rischio di fratture ossee. Il farmaco riduce il rischio di fratture alla spina dorsale e in altre parti del corpo, inclusa l'anca. Denosumab è inoltre usato per trattare la perdita di tessuto osseo negli uomini sottoposti alla cura per il cancro alla *prostata* che aumenta il rischio di fratture; il medicinale riduce il rischio di fratture alla spina dorsale.

- **Meccanismo d'azione**
  Denosumab è un anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di protei-

Libro PHT Farmacisti.indd 189 10/10/13 17.45

na) concepito per riconoscere e legarsi a una struttura specifica (l'antigene) presente nell'organismo. Denosumab è stato concepito per legarsi a un antigene denominato RANKL, coinvolto nell'attivazione degli osteoclasti, le cellule che nell'organismo partecipano alla scomposizione del tessuto osseo. Legandosi al RANKL e bloccandolo, denosumab riduce la formazione e l'attività degli osteoclasti. Ciò riduce la perdita di tessuto osseo e mantiene inalterata la robustezza ossea, abbassando la probabilità del rischio di fratture.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Denosumab viene somministrato una volta ogni sei mesi come iniezione sottocutanea da 60 mg nella coscia, nell'addome (pancia) o sul dorso del braccio. Nel corso del trattamento con il farmaco, il medico deve assicurarsi che il paziente assuma integratori di calcio e di vitamina D. Denosumab può essere somministrato solo da persone che siano state adeguatamente istruite nell'effettuare iniezioni.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni associati a denosumab sono infezione alle vie urinarie (infezione alle strutture che veicolano l'urina quali la vescica), infezione alle vie respiratorie superiori (raffreddori), sciatica (dolore lungo il nervo sul dorso delle cosce), cataratte (opacità del cristallino nell'occhio), stitichezza, eruzione cutanea e dolore alle braccia o alle gambe. Le cataratte sono state osservate principalmente negli uomini sottoposti a trattamento per il cancro alla prostata.

- **Controindicazioni**
  Denosumab non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili al principio attivo. Non deve essere somministrato a persone con *ipocalcemia* (con bassi livelli di calcio nel sangue).

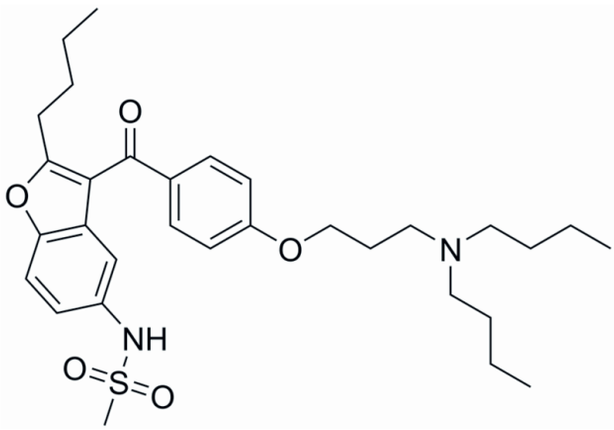
- **Gravidanza e allattamento**
  Non sono disponibili dati adeguati riguardanti l'uso di denosumab nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti non hanno rilevato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. L'uso del farmaco non è raccomandato nelle donne in gravidanza. Non è noto se denosumab è escreto nel latte materno umano. Si deve decidere se astenersi dall'allattamento o dalla terapia con il medicinale, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato/infante e il beneficio della terapia con denosumab per la donna.

Libro PHT Farmacisti.indd 190 10/10/13 17.45

PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri cardiaci. In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue. Inoltre il battito cardiaco diviene completamente irregolare. La fibrillazione atriale è la più comune fra le aritmie cardiache; il rischio di esserne affetti aumenta con l'età: la percentuale dei pazienti affetti è pari a circa il 5% oltre i 65 anni. Tale aritmia è poi piuttosto comune nei pazienti con altre patologie cardiocircolatorie, come l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica, e le malattie valvolari.
La fibrillazione atriale può essere cronica, ovvero continua, persistente oppure parossistica, con episodi di durata variabile da pochi secondi ad alcune ore o giorni. Essa è causa di un significativo aumento del rischio di complicazioni cardiovascolari e di una riduzione della sopravvivenza a distanza.
Provoca inoltre una riduzione della tolleranza agli sforzi, causata da un'efficienza subottimale della contrazione del cuore, con sintomi quali palpitazioni, affaticamento e mancanza di fiato. Infine, il ristagno di sangue nelle camere atriali "paralizzate" dall'aritmia, favorisce la formazione di coaguli all'interno del cuore ed il rischio di fenomeni embolici come l'ictus cerebrale. Per questo motivo i pazienti con fibrillazione atriale vengono solitamente trattati con farmaci anticoagulanti.
Per quanto riguarda il trattamento, vi sono due possibili strategie: la cardioversione, o conversione al ritmo cardiaco normale ed il semplice controllo della frequenza cardiaca. Solo la conversione ed il mantenimento di un ritmo normale, anche detto "sinusale", permettono di minimizzare i sintomi ed i rischi descritti, oltre a consentire l'interruzione della terapia cronica con farmaci anticoagulanti.

Dronedarone: Multaq®



ATC: C01BD07
Gruppo anatomico: Sistema Cardiovascolare
Gruppo terapeutico principale: Terapia Cardiaca
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antiaritmici, classe I e III
Sottogruppo chimico: Antiaritmici, classe III
Principio attivo: Dronedarone

Multaq®: *Compresse rivestite. Ogni compressa contiene 400 mg di dronedarone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddifacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso.

- **Meccanismo d'azione**
  Il dronedarone previene la fibrillazione atriale o ripristina il normale ritmo sinusale; previene inoltre

Libro PHT Farmacisti.indd 191 10/10/13 17.45

la tachicardia e la fibrillazione ventricolare in diversi modelli animali. Questi effetti derivano dalle sue proprietà elettrofisiologiche: il farmaco è infatti un bloccante multicanale che inibisce le correnti del potassio prolungando in questo modo il potenziale d'azione cardiaco e i periodi refrattari. Esso inibisce inoltre le correnti del sodiom, del calcio ed antagonizza in modo non competitivo l'attività adrenergica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Negli adulti, la dose raccomandata è di 400 mg due volte al giorno. Si consiglia di assumere una compressa durante la colazione e una compressa durante la cena. Non deve essere assunto succo di pompelmo contemporaneamente. Il trattamento con farmaci antiaritmici di classe I o III (quali flecainide, propafenone, chinidina, disopiramide, dofetilide, sotalolo, amiodarone) deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con dronedarone.

- **Effetti Collaterali**

Le reazioni avverse più frequentemente osservate nei 5 studi effettuati con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno sono state: diarrea, nausea e vomito, stanchezza e astenia.

- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, blocco di branca completo, blocco distale, disfunzione del nodo del seno, difetti di conduzione atriale, o malattia del nodo del seno (a meno che il medicinale non venga usato in combinazione con un pacemaker funzionante);
- Bradicardia <50 battiti al minuto (bpm);
- Fibrillazione atriale permanente (durata della FA ≥ 6 mesi o non nota) e i tentativi di ripristino del ritmo sinusale non più considerati attuabili dal medico);
- Condizioni emodinamiche instabili;
- Insufficienza cardiaca pregressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra;
- Tossicità epatica e polmonare correlate al precedente impiego di amiodarone;
- Somministrazione concomitante di inibitori potenti del citocromo P 450 (CYP) 3A4 quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, telitromicina, claritromicina, nefazodone e ritonavir;
- Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" quali fenotiazina, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, terfenadina e alcuni macrolidi orali (come eritromicina), farmaci antiaritmici di classe I e III;
- Intervallo QTc (formula di Bazett) ≥ 500 millisecondi;
- Insufficienza epatica grave;
- Insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min)

- **Gravidanza ed allattamento**

Studi sull'animale non hanno mostrato alterazioni della fertilità imputabili a dronedarone. Inoltre, i dati relativi all'uso di dronedarone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Il farmaco non è dunque raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.
Non è noto se dronedarone e i suoi metaboliti siano escreti nel latte. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dronedarone e dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con il farmaco tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Libro PHT Farmacisti.indd 192 10/10/13 17.45

AGENTI EMOPOIETICI

Il breve ciclo vitale della maggior parte delle cellule ematiche mature richiede la loro continua sostituzione, processo chiamato emopoiesi. La produzione di nuove cellule deve rispondere sia alle necessità basali sia alle situazioni di aumentata richiesta. La produzione di emazie può aumentare più di venti volte in risposta all'anemia o all'ipossia, mentre la produzione di leucociti aumenta drammaticamente in risposta a un'infezione sistemica e quella di piastrine può aumentare da dieci a venti volte quando la loro utilizzazione provoca trombocitopenia.
La regolazione della produzione delle cellule del sangue è complessa. Le cellule staminali emopoietiche sono rare cellule del midollo caratterizzate da autorigenerazione differenziativi; il processo di differenziazione è influenzato da molti fattori di crescita emopoietici (eritropoietina, fattori per le cellule staminali, interleuchine, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi, trombopoietina, ecc.). Diversi di questi ormoni sono stati i identificati e clonati, il che ha permesso la loro produzione in quantità sufficienti per uso terapeutico. Il campo delle applicazioni cliniche va dal trattamento delle malattie ematologiche primarie all'uso come adiuvanti nella terapia delle infezioni gravi e nel trattamento di pazienti sottoposti a chemioterapia anti-tumorale o trapianto di midollo.
Per l'emopoiesi è anche richiesto un supplemento di minerali (es. ferro, cobalto e rame) e vitamine (es. acido folico, vitamina B12, piridossina, acido ascorbico e riboflavina). La carenza di queste molecole generalmente provoca anemie caratteristiche o, meno frequentemente, un'insufficienza generale dell'emopoiesi. L'eritropoietina è il più importante regolatore della proliferazione dei progenitori eritroidi "committed" (CFU-E) e determina aumento della produzione di globuli rossi. In sua assenza è invariabilmente presente anemia grave.
L'eritropoietina è una glicoproteina che contiene 193 aminoacidi, i primi 27 dei quali vengono scissi durante la secrezione; l'ormone finale, altamente glicosilato, ha una massa molecolare di circa 30.000 dalton. Dopo la secrezione, l'eritropoietina si lega a un recettore sulla superficie dei progenitori eritroidi "committed" nel midollo e viene internalizzata. In presenza di anemia o ipossiemia, la sintesi aumenta rapidamente di cento volte o più, i livelli sierici di eritropoietina si alzano e la sopravvivenza, la proliferazione e la maturazione delle cellule progenitrice del midollo vengono fortemente stimolate. L'eritropoietina umana ricombinante (epoetina α), Eprex®, prodotta mediante tecniche di ingegneria genetica, è molto simile all'ormone endogeno. Le preparazioni disponibili di epoetina alfa vengono fornite in fiale a singolo uso, contenenti da 2000 a 40000 unità/ml per somministrazione endovenosa o sottocutanea. Più recentemente è stata approvata per l'uso clinico una nuova proteina stimolante l'eritropoiesi, la darbaepoetina alfa, Aranesp®, con indicazioni simili a quelle per l'epoetina alfa. Questa proteina è una forma geneticamente modificata dell'eritropoietina, nella quale sono stati sostituiti quattro aminoacidi. Ciò provoca l'aggiunta di catene laterali addizionali di carboidrati durante la sintesi, prolungando la sopravvivenza nella circolazione sistemica da 24 a 26 ore

Epoetina alfa: Eprex®, Binocrit®

ATC: B03XA01
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Farmaci antianemici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati antianemici
Sottogruppo chimico: Altri preparati antianemici
Principio attivo: Epoetina alfa

Libro PHT Farmacisti.indd 193 10/10/13 17.45

Eprex®: *Soluzione iniettabile.*

Ogni siringa preriempita di:	*contiene*
EPREX 500 UI/0,25 ml soluzione iniettabile	*4,2 µg/0,25 ml di Epoetina alfa*
EPREX 1000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile	*8,4 µg/0,5 ml di Epoetina alfa*
EPREX 2000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile	*16,8 µg/0,5 ml di Epoetina alfa*
EPREX 3000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile	*25,2 µg/0,3 ml di Epoetina alfa*
EPREX 4000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile	*33,6 µg/0,4 ml di Epoetina alfa*
EPREX 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile	*42 µg/0,5 ml di Epoetina alfa*
EPREX 6000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile	*50,4 µg/0,6 ml di Epoetina alfa*
EPREX 7000 UI/0,7 ml soluzione iniettabile	*58,8 µg/0,7 ml di Epoetina alfa*
EPREX 8000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile	*67,2 µg/0,8 ml di Epoetina alfa*
EPREX 9000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile	*75,6 µg/0,9 ml di Epoetina alfa*
EPREX 10000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile	*84,0 µg/1,0 ml di Epoetina alfa*

Ogni flacone di:	*contiene*
EPREX 1000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile	*8,4 µg/0,5 ml di Epoetina alfa*
EPREX 2000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile	*16,8 µg/1,0 ml di Epoetina alfa*
EPREX 4000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile	*33,6 µg/1,0 ml di Epoetina alfa*
EPREX 10000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile	*84,0 µg/1,0 ml di Epoetina alfa*

Binocrit® (Farmaco Biosimilare): *Soluzione iniettabile.*

Sono commercializzati i seguenti dosaggi:

Binocrit 1000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile

Binocrit 2000 UI/1 ml soluzione iniettabile

Binocrit 3000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile

Binocrit 4000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile

Binocrit 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile

Binocrit 6000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile

Binocrit 8000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile

Binocrit 10000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile

- **Indicazioni terapeutiche**
  - Trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale.

Libro PHT Farmacisti.indd 194 10/10/13 17.45

- Trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici, in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi.
- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).
- Il farmaco può essere usato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl [6.2 – 8.1 mmoli/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini).
- Il farmaco può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10-13 g/dl), per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml).

- **Meccanismo d'azione**

Eritropoietina è una glicoproteina che, come fattore stimolante la mitosi e ormone inducente la differenziazione, stimola la formazione di eritrociti da precursori del compartimento delle cellule staminali. Il peso molecolare apparente dell'eritropoietina è fra 32.000 e 40.000 daltons. La frazione proteica costituisce circa il 58% della molecola e consiste di 165 aminoacidi. Le 4 catene di carboidrati sono legate alla proteina attraverso 3 legami N-glicosidici e uno O-glicosidico. L'epoetina alfa ottenuta con la tecnologia genetica è glicosilata ed è identica, nella composizione in aminoacidi e carboidrati, all'eritropoietina endogena umana isolata dalle urine dei pazienti anemici.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Somministrazione per via endovenosa: deve avvenire in almeno 1-5 minuti a seconda della dose totale

Pazienti adulti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi in cui gli accessi venosi sono immediatamente disponibili, è preferibile l'utilizzo della via di somministrazione endovenosa.
Il trattamento è diviso in due fasi:

Fase di correzione:

50 UI/kg di peso 3 volte la settimana.
Se è necessario un aggiustamento della dose, questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane. Ad ogni variazione, l'aumento o la diminuzione della dose deve essere pari a 25 UI/kg 3 volte la settimana.

Fase di mantenimento:

Aggiustare il dosaggio per mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato:
Hb tra 10 e 12 g/dl (6,2-7,5 mmoli/l).
La dose settimanale totale raccomandata è fra 75 e 300 UI/kg.

Pazienti oncologici anemici:

Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (concentrazione di

Libro PHT Farmacisti.indd 195 10/10/13 17.45

emoglobina ≤10 g/dl (6,2 mmol/l). I sintomi e sequele dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso, e alla situazione generale della malattia; è necessaria la valutazione da parte del medico delle condizioni cliniche del singolo paziente.
A causa della variabilità intra-paziente, si possono osservare nei singoli pazienti valori di emoglobina superiori o inferiori al target desiderato. Tale variabilità deve essere gestita attraverso aggiustamenti di dose, nel rispetto del range di emoglobina target compreso fra 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l).
La dose iniziale è 150 UI/kg, somministrata per via sottocutanea, 3 volte la settimana.
In alternativa, può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/Kg una volta alla settimana.

Pazienti adulti candidati ad interventi chirurgici facenti parte di un programma di predonazione di sangue autologo:

Deve essere usata la via di somministrazione endovenosa. Al momento della donazione di sangue, epoetina alfa deve essere somministrata dopo aver completato la procedura di donazione
Pazienti lievemente anemici (ematocrito fra 33-39%) che richiedono un predeposito di 4 o più unità di sangue, devono essere trattati con 600 UI/kg di epoetina alfa, 2 volte la settimana, durante le 3 settimane precedenti l'intervento. Usando questo regime, è stato possibile ottenere 4 o più unità di sangue dall'81% dei pazienti trattati con epoetina alfa rispetto al 37% dei pazienti trattati con placebo.

Pazienti adulti candidati ad interventi di chirurgia ortopedica elettiva:

Deve essere usata la via di somministrazione sottocutanea.

Il regime posologico raccomandato è di 600 UI/Kg di epoetina alfa, somministrata una volta la settimana durante le tre settimane precedenti l'intervento (-21 giorni, -14 giorni e –7 giorni) ed il giorno dell'intervento. Qualora vi sia la necessità da un punto di vista medico di ridurre il tempo di attesa prima dell'intervento chirurgico ad un periodo inferiore alle tre settimane, la dose di 300 UI/kg di epoetina alfa deve essere somministrata giornalmente per 10 giorni consecutivi prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei 4 giorni immediatamente successivi ad esso. Nell'effettuare gli esami ematologici nel periodo pre-operatorio, qualora l'emoglobina raggiunga un valore pari o superiore a 15 g/dl, la somministrazione di epoetina alfa deve essere sospesa ed ulteriori dosi non devono essere più somministrate.

- **Effetti Collaterali**

Nei pazienti oncologici e nei pazienti con insufficienza renale cronica la più frequente reazione avversa al farmaco durante il trattamento con epoetina alfa è un aumento dose-dipendente della pressione, o l'aggravamento di ipertensione preesistente.
Altre comuni reazioni avverse al farmaco osservate negli studi clinici con epoetina alfa sono trombosi venose profonde, embolia polmonare, convulsioni, diarrea, nausea, cefalea, sintomi simil-influenzali, piressia, rash e vomito. Sintomi simil-influenzali compresi cefalea, artralgia, mialgia e piressia insorgono prevalentemente all'inizio della terapia.
Reazioni avverse gravi al farmaco comprendono trombosi venose ed arteriose ed embolie (comprese alcune ad esito fatale), quali trombosi venose profonde, embolia polmonare, trombosi arteriosa, (compreso infarto del miocardio e ischemia del miocardio), trombosi retiniche e trombosi delle vie di accesso vascolare (compreso il sistema di dialisi). Inoltre, negli studi clinici con epoetina alfa, sono stati riportati episodi di accidenti cerebrovascolari (emorragia cerebrale e infarto cerebrale) e attacchi ischemici transitori. Sono stati riportati casi di aneurisma.

- **Controindicazioni**

I pazienti che sviluppano Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA) a seguito del trattamen-

Libro PHT Farmacisti.indd 196 10/10/13 17.45

to con qualsiasi eritropoietina, non devono essere trattati con epoetina alfa o con altre eritropoietine.
Il farmaco è altresì controindicato in pazienti che manifestano ipertensione non controllata o ipersensibilità verso il principio attivo o gli eccipienti.
L'impiego di epoetina alfa in pazienti candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva e non facenti parte di un programma di predonazione autologa, è controindicato in presenza di gravi disturbi vascolari a livello coronarico, arterioso periferico, carotideo o cerebrale. L'impiego è altresì controindicato in pazienti con recenti episodi di infarto del miocardio o altre complicazioni cerebrovascolari.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione. Di conseguenza:

  - in pazienti con insufficienza renale cronica epoetina alfa deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio atteso supera i rischi potenziali per il feto.
  - l'uso di epoetina alfa non è raccomandato in donne in gravidanza o in allattamento candidate ad interventi chirurgici, che partecipano a un programma di predonazione di sangue autologo.

Epoetina beta: Neorecormon®

ATC: B03XA01
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Farmaci antianemici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati antianemici
Sottogruppo chimico: Altri preparati antianemici
Principio attivo: Epoetina beta

Neorecormon®: *soluzione iniettabile. Sono disponibili dosaggi compresi tra 500 e 50000 Unità Internazionali (UI).*

Dal punto di vista della composizione di aminoacidi e carboidrati, epoetina beta è identica all'eritropoietina isolata dall'urina di pazienti anemici.

- **Posologia**
  Non si deve superare un valore di ematocrito pari a 35 %. In presenza di ipertensione o di patologie cardiovascolari, cerebrovascolari o vascolari periferiche, l'incremento settimanale di ematocrito e il valore massimo da raggiungere, devono essere determinati su base individuale, considerando il quadro clinico.
  Fase di correzione:
  Somministrazione sottocutanea: Il dosaggio iniziale è di 3 x 20 UI/kg di peso corporeo alla settimana. Il dosaggio può essere aumentato ogni 4 settimane di 3 x 20 UI/kg alla settimana.
  Somministrazione endovenosa: Il dosaggio iniziale è di 3 x 40 UI/kg alla settimana

  Fase di mantenimento:
  Per mantenere l'ematocrito entro un range compreso tra 30 - 35 %, la dose è inizialmente ridotta alla metà di quella precedentemente somministrata. Successivamente, la dose viene adattata su base individuale per paziente (dose di mantenimento) ad intervalli di una o due settimane.

Libro PHT Farmacisti.indd 197 10/10/13 17.45

Metossipolietilenglicole-Epoetina beta: Mircera®

ATC: B03XA03
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Farmaci antianemici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati antianemici
Sottogruppo chimico: Altri preparati antianemici
Principio attivo: Metossipolietilenglicole-epoetina beta

Mircera®: *soluzione iniettabile in siringhe preriempite. Sono disponibili dosaggi da 30 / 40 / 50 / 75/ 100 / 150 / 200 / 250 / 360 microgrammi.*

- **Meccanismo d'azione**
  Il principio attivo è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta in vitro con un'aumentata attività in vivo, nonché un'emivita più lunga.

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

- **Posologia**
  MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl. La dose iniziale raccomandata è 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea per aumentare l'emoglobina a unvalore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l). Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente.

Epoetina zeta: Retacritt®

ATC: B03XA01
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Farmaci antianemici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati antianemici
Sottogruppo chimico: Altri preparati antianemici
Principio attivo: Epoetina zeta

Retacritt®: *soluzione iniettabile in siringhe preriempite. Sono disponibili dosaggi compresi tra 1000 e 40000 Unità Internazionali (UI).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Dal punto di vista della composizione di aminoacidi e carboidrati, epoetina beta è identica all'eritropoietina isolata dall'urina di pazienti anemici.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Pazienti adulti in emodialisi

Libro PHT Farmacisti.indd 198 10/10/13 17.45

Il trattamento è diviso in due fasi:

1. Fase di correzione: 50 UI/kg, 3 volte alla settimana. Se è necessario un aggiustamento posologico, questo deve avvenire gradualmente, ad intervalli di almeno quattro settimane. A ogni aggiustamento, la dose deve essere aumentata o ridotta di 25 UI/kg 3 volte alla settimana.
2. Fase di mantenimento: Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), tra 10 e 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). La dose settimanale totale raccomandata va da 75 a 300 UI/kg.

Pazienti adulti in dialisi peritoneale

Il trattamento è diviso in due fasi.

1. Fase di correzione: La dose iniziale è di 50 UI/kg di peso, 2 volte alla settimana.
2. Fase di mantenimento: Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), (fra 10 e 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. La dose di mantenimento è compresa fra 25 e 50 UI/kg 2 volte alla settimana, ripartite in 2 somministrazioni uguali.

Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati

Retacrit deve essere somministrato o per via sottocutanea o per via endovenosa.

Il trattamento è diviso in due fasi.

1. Fase di correzione: Una dose iniziale di 50 UI/kg 3 volte alla settimana, seguita se necessario da un aumento a incrementi di 25 UI/kg (3 volte alla settimana) fino a raggiungere l'obiettivo desiderato (l'aumento deve avvenire gradualmente, a intervalli di almeno quattro settimane).
2. Fase di mantenimento: Aggiustamento posologico finalizzato al mantenimento del livello desiderato di emoglobina (Hb), (tra 10 e 12 g/dl [6,2-7,5 mmol/l]. La dose di mantenimento è compresa fra 17 e 33 UI/kg 3 volte alla settimana.

La dose massima non deve superare 200 UI/kg di peso 3 volte alla settimana.

Pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia

Retacrit deve essere somministrato per via sottocutanea ai pazienti anemici (ad es. con concentrazione emoglobinica ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l). I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda dell'età, sesso e gravità complessiva della malattia; da parte del medico è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, rispetto ad un intervallo target di emoglobina compreso tra 10 g/dl (6,2 mmol/l) e 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l) sono riportate di seguito.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di Retacrit per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia. La terapia con Retacrit deve essere proseguita per un altro mese dopo la fine della chemioterapia. La dose iniziale è di 150 UI/kg, 3 volte alla settimana per via sottocutanea. In alternativa, Retacrit può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/kg una volta alla settimana.

Pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di programmi di predonazione autologa

Retacrit deve essere somministrato per via endovenosa.

Al momento della donazione di sangue, Retacrit deve essere somministrato dopo avere completato la procedura di donazione.

Libro PHT Farmacisti.indd 199 10/10/13 17.45

I pazienti lievemente anemici (ematocrito 33-39%) che richiedono un predeposito di ≥ 4 unità di sangue devono essere trattati con 600 UI/kg di Retacrit 2 volte alla settimana nelle 3 settimane che precedono l'intervento.
Per l'intera durata della terapia con Retacrit, tutti i pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di ferro (ad esempio 200 mg/die di ferro elementare per via orale). La somministrazione di ferro va iniziata appena possibile, anche parecchie settimane prima di eseguire il predeposito autologo, in modo da aumentare le riserve di ferro prima dell'inizio della terapia con Retacrit.

Darbepoetina alfa: Aranesp®

ATC: B03XA02
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Farmaci antianemici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri preparati antianemici
Sottogruppo chimico: Altri preparati antianemici
Principio attivo: Darbepoetina alfa

Aranesp®: *Soluzione iniettabile in siringhe preriempite.*

Ogni siringa preriempita contiene 10 mcg di darbepoetina alfa in 0,4 ml (25 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 15 mcg di darbepoetina alfa in 0,375 ml (40 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 20 mcg di darbepoetina alfa in 0,5 ml (40 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 30 mcg di darbepoetina alfa in 0,3 ml (100 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 40 mcg di darbepoetina alfa in 0,4 ml (100 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 50 mcg di darbepoetina alfa in 0,5 ml (100 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 60 mcg di darbepoetina alfa in 0,3 ml (200 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 80 mcg di darbepoetina alfa in 0,4 ml (200 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 100 mcg di darbepoetina alfa in 0,5 ml (200 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 130 mcg di darbepoetina alfa in 0,65 ml (200 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 150 mcg di darbepoetina alfa in 0,3 ml (500 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 300 mcg di darbepoetina alfa in 0,6 ml (500 mcg/ml).
Ogni siringa preriempita contiene 500 mcg di darbepoetina alfa in 1 ml (500 mcg/ml).

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

  Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

- **Meccanismo d'azione**
  Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Libro PHT Farmacisti.indd 200 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica:

Fase di correzione

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 mcg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 mcg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di mantenimento

Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Aranesp una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Aranesp può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

Pazienti oncologici anemici:

la darbepoetina alfa deve essere somministrata per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dl (7,5 mmol/l).I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito

Libro PHT Farmacisti.indd 201 10/10/13 17.45

sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/).
La dose iniziale raccomandata è 500 mcg (6,75 mcg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 mcg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.
La terapia con darbepoetina alfa deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia. Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di darbepoetina alfa approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 mcg, 300 mcg e 150 mcg. I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con darbepoetina alfa. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%.

- **Effetti Collaterali**
  Sono stati segnalati casi di reazioni allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angioedema, broncospasmo allergico, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità a darbepoetina alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Ipertensione non controllata.

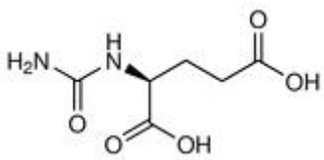
- **Gravidanza ed allattamento**
  Per la darbepoetina alfa non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza.
  Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.
  Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza. Poichè non ci sono dati clinici su donne che allattano, la darbepoetina alfa non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con il farmaco è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto.

Libro PHT Farmacisti.indd 202 10/10/13 17.45

DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTASI

Il deficit di N-acetilglutamatosintasi (NAGS) è un disturbo del ciclo dell'urea che provoca iperammoniemia. La malattia è molto rara e può manifestare il proprio esordio a tutte le età, anche se quello neonatale è il più frequente. I segni più comuni sono il vomito, l'iperattività o la letargia, la diarrea, la malnutrizione, le crisi epilettiche, l'ipotonia, il ritardo dello sviluppo psicomotorio e l'insufficienza respiratoria, mentre quello più grave è l'iperammoniemia che può portare al coma. La malattia presenta una trasmissione a carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene NAGS, che provocano la totale o parziale assenza di attività dell' enzima N-acetilglutamatosintasi.
La diagnosi della patologia può avviene mediante valutazione della riduzione dell'attività epatica della NAGS e può essere confermata dall'esame del DNA. Il trattamento farmacologico stabilito per i pazienti affetti da deficit di NAGS è la somministrazione giornaliera di acido carglumico. In alcuni casi, il trattamento precoce con il farmaco (cioè prima dell'esordio delle sequele neurologiche permanenti) permette uno sviluppo psicomotorio normale e una qualità di vita ottimale. Sebbene la gravità della malattia sia variabile, la prognosi in assenza di trattamento è negativa, con deficit cognitivo e un'eventuale evoluzione versola morte.

Acido Carglumico: Carbaglu®



ATC: A16AA05
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Aminoacidi e derivati
Principio attivo: Acido carglumico

Carbaglu®: *compresse dispersibili. Ogni compressa contiene 200 mg di acido carglumico.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento dell'iperammonemia dovuta alla deficienza di N-acetilglutammato sintasi.

- **Meccanismo d'azione**
  L'acido carglumico è un analogo strutturale dell'N-acetilglutammato, un attivatore naturale della carbamoilfosfato sintetasi, il primo enzima del ciclo dell'urea. È stato dimostrato in vitro che l'acido carglumico attiva la carbamoilfosfato sintetasi del fegato. Nei pazienti con deficienza di N-acetilglutammato sintasi, si è osservato che l'acido carglumico induce una rapida normalizzazione dei livelli di ammoniaca nel plasma, in genere entro le 24 ore. Nei casi in cui il trattamento era stato iniziato prima di lesioni cerebrali permanenti, i pazienti hanno evidenziato crescita e sviluppo psicomotorio normali.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose giornaliera iniziale deve essere di 100 mg/kg, se necessario fino a 250 mg/kg. Dovrà poi essere adattata individualmente per mantenere i normali livelli di ammoniaca nel plasma. A lungo termine può non essere necessario aumentare la dose in base al peso corporeo, fin quando non sia stato raggiunto un adeguato controllo metabolico; la posologia giornaliera è compresa tra 10 mg/kg e

Libro PHT Farmacisti.indd 203 10/10/13 17.45

100 mg/kg. Dopo una dose singola orale di 100 mg/kg di peso corporeo, si stima che venga assorbito circa il 30% dell'acido carglumico. Una parte di acido carglumico viene metabolizzata. Il prodotto finale del metabolismo dell'acido carglumico è il biossido di carbonio, che viene eliminato attraverso i polmoni. Dopo una dose orale singola di 100 mg/kg di peso corporeo, il 9% della dose viene escreto immodificato nell'urina e fino al 60% nelle feci.

- **Effetti Collaterali**
  Sono stati segnalati comunemente casi di aumento della sudorazione. Con una frequenza inferiore ad 1 caso suj 100 si sono verificate invece allergiche gravi che includevano reazioni anafilattiche, angio-edema, broncospasmo allergico, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetina alfa.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Per l'acido carglumico non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. Sebbene non sia noto se l'acido carglumico venga secreto nel latte materno, ne è stata dimostrata la presenza nel latte delle femmine di ratto in allattamento. Pertanto, l'allattamento è controindicato durante l'assunzione di acido carglumico.

Libro PHT Farmacisti.indd 204 10/10/13 17.45

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una patologia molto rara. E' provocata da un forte aumento della pressione nelle arterie polmonari, che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. Tale incremento della pressione sanguigna provoca un sovraccarico del cuore, e può arrivare a interrompere l'attività della sua parte destra, determinando la morte del paziente.
La malattia è definita ipertensione polmonare primitiva quando non è possibile riconoscere nessuna causa. Casi di questo genere, tuttavia, sono molto rari. Più frequenti sono infatti situazioni in cui l'ipertensione polmonare è associata ad altri disturbi, come malattie del connettivo (sclerodermia, lupus), del fegato (ipertensione portale), infezioni virali (HIV), cardiopatie congenite, tromboembolia polmonare recidivante. Da quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2003 ha voluto standardizzare i metodi di diagnosi e classificazione della malattia si distinguono cinque classi di Ipertensione Polmonare (IP):

CLASSE 1:

comprende le forme di Ipertensione Arteriosa Polmonare idiopatica e quelle simili nelle manifestazioni a quella idiopatica,come le forme familiari, quelle dovuta agli effetti di sostanze chimiche (es. farmaci per dimagrire, cocaina, anfetaminici, ecc), l'IP associata a malattie del collagene e reumatiche (per es. legata a sclerodermia), l'IP associata a infezione da HIV, l 'IP legata a malattie croniche del fegato (ipertensione porto-polmonare), quella dovuta a cardiopatie congenite, l'Ipertensione Polmonare veno-occlusiva e quella legata ad anemia emolitica.
In queste condizioni l'aumento della pressione polmonare è determinato da un processo patologico definito arteriopatia polmonare ipertensiva, che coinvolge in particolare i piccoli vasi polmonari. la circolazione polmonare indipendentemente dalla presenza di condizioni potenzialmente responsabili. Queste condizioni, anche se molto eterogenee tra di loro, hanno marcate analogie a livello di presentazione clinica e di strategia terapeutica.

CLASSE 2:

comprende le patologie del cuore sinistro (disfunzione ventricolare sinistra, malattie valvolare mitralica e aortica) nelle quali lo sviluppo di IP è conseguenza dell'aumento della pressione nei capillari polmonari.

CLASSE 3:

raggruppa le condizioni in cui l'IP è secondaria a malattie dell'apparato respiratorio, tra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le malattie interstiziali polmonari in particolare la fibrosi polmonare idiopatica, la sindrome delle apnee nel sonno.

CLASSE 4:

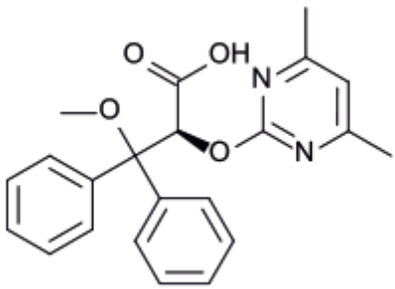
si riferisce al cuore polmonare cronico trombo embolico (CTEPH), una forma particolare di IP che deriva dall'ostruzione meccanica cronica dei vasi polmonari da parte di emboli (embolia polmonare cronica).

CLASSE 5:

si riferisce a una varietà di condizioni rare in cui l'IP è legata al coinvolgimento diretto dei vasi polmonari tramite meccanismi multifattoriali ignoti. Tra queste parti colari forme di IP ricordiamo le malattie mieloproliferative, la sarcoidosi, l'istiocitosi X, la linfangioleiomiomatosi (LAM), le vasculiti, la malattie di Gaucher, le malattie della tiroide, l'insufficienza renale cronica che necessita dialisi.

Libro PHT Farmacisti.indd 205 10/10/13 17.45

Ambrisentan: Volibris®



ATC: C02KX02
Gruppo anatomico: Sistema cardiovascolare
Gruppo terapeutico principale: Antipertensivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri antipertensivi
Sottogruppo chimico: Altri antipertensivi
Principio attivo: Ambrisentan

Volibris®: *compresse rivestite con film. Ogni compressa contiene 5 mg o 10 mg di ambrisentan.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Ambrisentan è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III, per migliorare la capacità di esercizio. La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo.

- **Meccanismo d'azione**
  Ambrisentan è un antagonista del recettore dell'endotelina per somministrazione orale, che appartiene alla classe dell'acido propanoico, selettivo per il recettore dell'endotelina A (ETA). L'endotelina ha un ruolo significativo nella patofisiologia della PAH.
  Il farmaco è caratterizzato da un valore di Ki 0.016 nM ed è altamente selettivo nei confronti dell' recettore A dell'endotelina (all'incirca 4000 volte più selettivo per ETA rispetto a ETB).
  L'antagonismo recettoriale mediato dal farmaco previene l'attivazione endotelina-dipendente del secondo messaggero, che determina la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Ambrisentan deve essere assunto per via orale alla dose di 5 mg al giorno.
  Un'ulteriore efficacia è stata osservata somministrando 10 mg in pazienti con sintomi di classe III, tuttavia è stato osservato anche un incremento dell'edema periferico. I pazienti con PAH associata a malattia del tessuto connettivo possono aver bisogno di 10 mg di farmaco per una efficacia ottimale. Prima di prendere in considerazione un aumento della dose a 10 mg è necessario accertarsi che la dose di 5 mg sia ben tollerata.

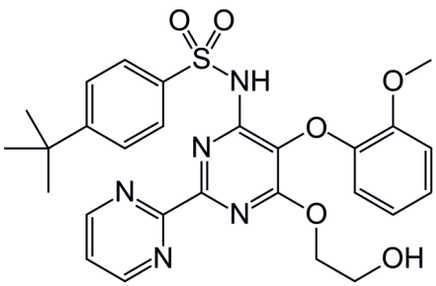
- **Effetti Collaterali**
  Sono stati segnalati comunemente casi di palpitazioni, anemia, congestione delle vie nasali, rinite, dolori addominali, stipsi, rossori. Ancora più frequentemente rispetto ai già citati effetti indesiderati si sono verificati casi di cefalea e di ritenzione idrica con edemi periferici. Questi ultimi casi sono più frequenti con la somministrazione di 10 mg di farmaco.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei soggetti ipersensibili al principio attivo, alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Inoltre è controindicato in gravidanza, nelle donne in età fertile che non facciano uso di un metodo contraccettivo efficace, in allattamento e nei pazienti con insufficienza epatica grave (con o senza cirrosi).
  Il farmaco non deve essere somministrato inoltre alle persone che presentano valori basali delle aminotransferasi epatiche (aminotransferasi aspartato (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT)) >3xULN

Libro PHT Farmacisti.indd 206 10/10/13 17.45

- **Gravidanza ed allattamento**
  Gli studi sugli animali hanno dimostrato che ambrisentan è teratogeno. Non c'è esperienza sull'uomo. E' pertanto vietato l'utilizzo in gravidanza.
  La terapia farmacologica in pazienti di sesso femminile in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza sia negativo e che sia stata adottata una pratica di contraccezione efficace. Durante il trattamento si raccomanda di effettuare ogni mese il test di gravidanza.
  Non è noto se ambrisentan sia escreto nel latte materno. L'escrezione di ambrisentan nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto l'allattamento è controindicato nelle pazienti che assumono il farmaco.

Bosentan: Tracleer®



ATC: C02KX01
Gruppo anatomico: Sistema cardiovascolare
Gruppo terapeutico principale: Antipertensivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri antipertensivi
Sottogruppo chimico: Altri antipertensivi
Principio attivo: Bosentan

Tracleer®: *compresse rivestite con film. Ogni compressa contiene 62,5 o 125 mg di bosentan.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Bosentan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale WHO III.

  Il farmaco è efficace nei seguenti casi: ipertensione arteriosa polmonare primitiva (idiopatica e familiare), ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa, ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger. Inoltre, il farmaco ha dimostrato miglioramenti anche in pazienti con PAH in classe funzionale WHO II.

- **Meccanismo d'azione**
  Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B (ETA e ETB). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca. Il farmaco è caratterizzato da un'affinità leggermente superiore per i recettori ETA (Ki = 4,1-43 nanomolare) rispetto ai recettori ETB (Ki = 38 - 730 nanomolare). Il bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Le compresse vanno somministrate per via orale alla mattina e alla sera a digiuno o a stomaco pieno. In pazienti adulti il trattamento con il farmaco prevede di somministrare inizialmente una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane, da incrementare poi al dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno.
  In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta del bosentan è di circa il 50% e non è condizionata dal

Libro PHT Farmacisti.indd 207 10/10/13 17.45

cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 3-5 ore. Il bosentan è altamente legato (> 98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.
Il bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4.

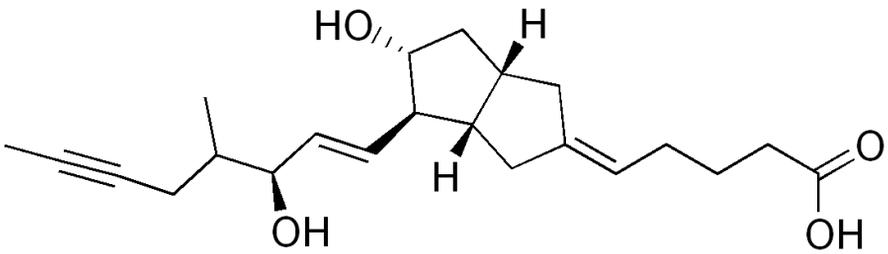
- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse riscontrate più frequentemente con il bosentan rispetto al placebo sono state cefalea, rossore, alterata funzionalità epatica, edema delle gambe e anemia. Tutte queste reazioni si sono dimostrate correlate alla dose somministrata.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, alterata funzionalità epatica da moderata a grave (cioè classe B o C di Child-Pugh), valori basali di aminotransferasi epatica (cioè aspartato amino transferasi - AST e/o alanina aminotransferasi - ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma, che fanno uso concomitante della ciclosporina A, in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del bosentan in gravidanza. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo Tracleer il farmaco non deve essere utilizzato in gravidanza.

Iloprost: Ventavis®

ATC: B01AC11
Gruppo anatomico: Sangue ed organi emopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antitrombotici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Antitrombotici
Sottogruppo chimico: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina
Principio attivo: Iloprost



Ventavis®: *Soluzione per nebulizzatore. Ciascuna fiala da 1 ml contiene 10 mcg di iloprost. Ciascuna fiala da 2 ml contiene 20 mcg di iloprost. 1 ml di soluzione contiene 10 mcg di iloprost (come iloprost trometamolo).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento di pazienti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.

Libro PHT Farmacisti.indd 208 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**

L'iloprost è un analogo sintetico della prostaciclina. In vitro sono stati osservati i seguenti effetti farmacologici:

• Inibizione dell'aggregazione piastrinica, dell'adesione piastrinica e della reazione di rilascio;
• Dilatazione delle arteriole e delle venule;
• Aumento della densità dei capillari e riduzione dell'aumento della permeabilità vascolare provocata da mediatori quali la serotonina o l'istamina nel microcircolo;
• Stimolazione del potenziale fibrinolitico endogeno.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La dose raccomandata è di 2,5 mcg o 5,0 mcg di iloprost per inalazione (erogati al boccaglio del nebulizzatore) iniziando con la dose più bassa di 2,5 mcg per la prima inalazione, seguita poi dalla dose di 5,0 mcg per la seconda inalazione. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5,0 mcg , la dose deve essere ridotta a 2,5 mcg .

Dopo somministrazione per inalazione di iloprost a pazienti con ipertensione polmonare (dose di iloprost al boccaglio: 5 mcg), sono stati osservati nel siero livelli massimi compresi fra 100 e 200 picogrammi/ml al termine della seduta inalatoria. Tali livelli diminuiscono con una vita media compresa approssimativamente tra 5 e 25 minuti. Entro un tempo compreso tra 30 minuti e 1 ora dalla fine dell'inalazione, iloprost non è rilevabile nel comparto centrale.

L'iloprost viene ampiamente metabolizzato principalmente mediante β-ossidazione della catena laterale carbossilica. Non viene eliminata sostanza immodificata. Il metabolita principale è tetranoriloprost, che si ritrova nelle urine in forma libera e in forma coniugata in 4 diastereoisomeri.

- **Effetti Collaterali**

Oltre ad effetti a livello locale derivanti dalla somministrazione di iloprost per inalazione, quale un aumento della tosse, le reazioni avverse provocate da iloprost sono legate alle proprietà farmacologiche delle prostacicline.

I più comuni effetti indesiderati osservati negli studi clinici includono vasodilatazione, ipotensione, cefalea e aumento della tosse.

- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentano ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, nei pazienti nei quali l'effetto del farmaco sulle piastrine potrebbe fare aumentare il rischio di emorragie (es.: ulcera peptica attiva, trauma, emorragia intracranica), nei pazienti con coronaropatie gravi o angina instabile, che hanno manifestato episodi di infarto miocardico negli ultimi sei mesi, che presentano insufficienza cardiaca non compensata (se non sotto stretto controllo medico), con aritmie gravi, che hanno manifestato eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, stroke) negli ultimi 3 mesi, che hanno ipertensione polmonare provocata da occlusione venosa, che presentano difetti congeniti o acquisiti a carico delle valvole cardiache con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non associati a ipertensione polmonare, nonché in donne in gravidanza e allattamento.

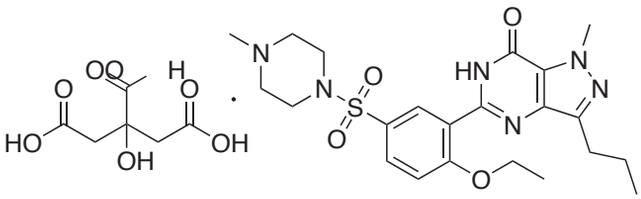
- **Gravidanza ed allattamento**

Non esistono dati adeguati circa l'uso di Iloprost in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità sulla funzione riproduttiva. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. L'uso del farmaco è dunque controindicato durante la gravidanza.

Non è noto, inoltre, se il farmaco passa nel latte materno. Il medicinale non deve essere somministrato alle donne durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 209 10/10/13 17.45

Sildenafil citrato: Revatio®



ATC: G04B E03
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Antipertensivi, Disfunzione erettile
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri urologici, inclusi gli antispastici
Sottogruppo chimico: Farmaci usati nelle disfunzioni erettili
Principio attivo: Sildenafil citrato

Revatio®: *compresse rivestite con film da 20mg.*

- **Impiego terapeutico**

  Il sildenafil citrato viene utilizzato per:
  - Trattamento di pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo.

  - Trattamento di pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare. L'efficacia in termini di miglioramento della capacità di fare esercizio fisico o di emodinamica polmonare è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia cardiaca congenita.

- **Meccanismo d'azione**

  Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica, l'enzima responsabile della degradazione di cGMP. Oltre alla presenza di questo enzima nel corpo carvenoso del pene, la PDE5 è presente anche nella muscolatura liscia dei vasi polmonari.
  Pertanto, il sildenafil aumenta la cGMP nelle cellule della muscolatura liscia vascolare polmonare con un conseguente rilassamento. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare questo può determinare una vasodilatazione del letto vascolare polmonare e, in minor misura, una vasodilatazione della circolazione sistemica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Il sildenafil citrato è somministrato esclusivamente per via orale. Le compresse devono essere assunte a circa 6-8 ore di distanza, a stomaco pieno o vuoto.
  Il trattamento con il farmaco deve essere avviato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Il sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno.
  La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41%.
  Quando il sildenafil viene assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Il sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale deriva dalla N-demetilazione del sildenafil.
  Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello del sildenafil ed una potenza *in vitro* per la PDE5 pari a circa il 50% di quella del farmaco immodificato. L'N-desmetil metabolita viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore. In pazienti con

Libro PHT Farmacisti.indd 210 10/10/13 17.45

ipertensione arteriosa polmonare le concentrazioni plasmatiche del N-desmetil metabolita sono circa il 72% di quelle del sildenafil dopo somministrazione di 20 mg tre volte al giorno (il che si traduce in un contributo del 36% agli effetti farmacologici del sildenafil). Non è noto il conseguente effetto sull'efficacia.
La clearance corporea totale del sildenafil è di 41 l/h e l'emivita terminale è di 3-5 ore. Dopo somministrazione orale o endovenosa il sildenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti, principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 13% della dose orale somministrata).

- **Effetti collaterali**

Il sildenafil citrato può avere effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati riportati molto comunemente comprendono mal di testa, rossore al viso, indigestione, diarrea e dolore alle braccia o alle gambe.
Altri effetti indesiderati riportati includono: infezioni sottocutanee, sintomi influenzali, sinusite, riduzione del numero di globuli rossi (anemia), ritenzione di liquidi, disturbi del sonno, ansia, mal di testa, tremore, sensazione di punture di spillo, sensazione di bruciore, senso del tatto ridotto, sanguinamento nella parte posteriore dell'occhio, effetti a carico della vista, offuscamento della vista e sensibilità alla luce, effetti sulla percezione dei colori, irritazione agli occhi, infiammazione/rossore degli occhi, vertigini, bronchite, sanguinamento nasale, aumento delle secrezioni nasali, tosse, naso chiuso, infiammazione dello stomaco, gastroenterite, bruciori di stomaco, emorroidi, distensione addominale, secchezza della bocca, perdita di capelli, rossore della cute, sudorazioni notturne, dolori muscolari, mal di schiena e aumento della temperatura corporea.
Effetti indesiderati meno comuni comprendono: riduzione dell'acuità visiva, visione doppia, sensazione anomala nell'occhio ed eccessivo sviluppo del seno maschile.Sono stati inoltre segnalati eruzione cutanea, un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito e diminuzione della pressione del sangue, con frequenza sconosciuta. Dopo l'assunzione di sildenafil sono state segnalate, con frequenza sconosciuta, erezioni prolungate e talvolta dolorose.

- **Controindicazioni**

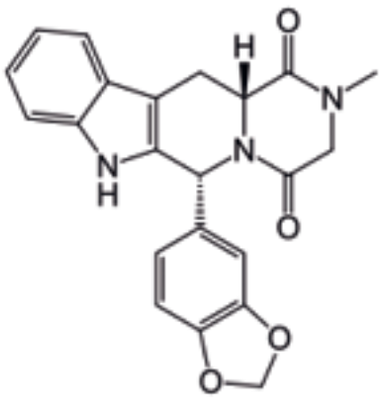
Il sildenafil citrato è controindicato in caso di:
- Ipersensibilità al principio attivo.
- La somministrazione concomitante con i donatori di ossido di azoto (come il nitrato di amile) o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata a causa degli effetti ipotensivi dei nitrati.
- Associazione con inibitori più potenti del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir).
- Pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5.
- La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e l'impiego è pertanto controindicato:
- Grave compromissione epatica,
- Storia recente di ictus o infarto del miocardio,
- Ipotensione grave (pressione del sangue < 90/50 mmHg) all'inizio del trattamento.

- **Gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati sull'uso di sildenafil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità sullo sviluppo postnatale.
A causa della carenza di dati, il farmaco non deve essere utilizzato in donne in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.
Non è noto se sildenafil passa nel latte materno, per cui non deve essere somministrato alle donne durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 211 10/10/13 17.45

Tadalafil: Adcirca®, Cialis®



ATC: G04BE08
Gruppo anatomico: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Urologici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri urologici, inclusi gli antispastici
Sottogruppo chimico: Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione
Principio attivo: Tadalafil

Adcirca®: *compresse rivestite con film da 20 mg.*
Cialis®: *compresse rivestite con film da 20 mg.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il tadalafil è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. E' stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

- **Meccanismo d'azione**
  Tadalafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), l'enzima responsabile per la degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata ad un'insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con tadalafil deve essere iniziato e monitorato esclusivamente da uno specialista con esperienza nel trattamento della PAH.

- **Effetti collaterali**
  Le reazioni avverse riportate più comunemente sono state cefalea, nausea, dolore alla schiena, dispepsia, vampate di calore, mialgia, nasofaringite e dolore alle estremità. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. I dati relativi alle reazioni avverse sono limitati nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

- **Controindicazioni**
  Il tadalafil è controindicato nei seguenti casi:

  - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  - Infarto acuto del miocardio negli ultimi 90 giorni.
  - Ipotensione grave (<90/50 mm Hg).

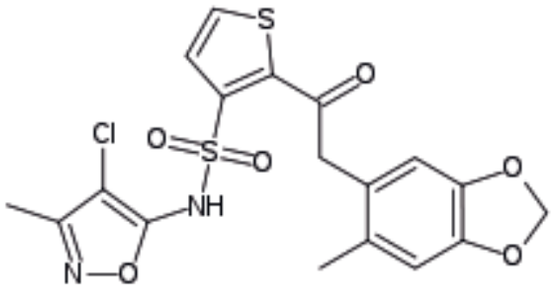
  Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP.

Libro PHT Farmacisti.indd 212 10/10/13 17.45

Pertanto, la somministrazione del farmaco a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5.

- **Gravidanza e allattamento**
  I dati sull'uso di tadalafil sulle donne in gravidanza sono limitati. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso del farmaco durante la gravidanza.
  Il farmaco è controindicato durante l'allattamento.

Sitaxentan sodico: Thelin®



ATC: C02KX03
Gruppo anatomico: Sistema cardiovascolare
Gruppo terapeutico principale: Antipertensivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri antipertensivi
Sottogruppo chimico: Altri antipertensivi
Principio attivo: Sitaxentan sodico

Thelin®: *compresse rivestite con film da 100mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Il medicinale è utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH).

- **Meccanismo d'azione**
  L'endotelina-1 (ET-1) è un potente peptide vascolare paracrino e autocrino presente nei polmoni che può anche favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia cardiaca e il rimodellamento, oltre a causare infiammazione. Le concentrazioni di ET-1 sono elevate nel plasma e nel tessuto polmonare dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH), da altri disturbi cardiovascolari e da malattie del tessuto connettivo inclusi sclerodermia, insufficienza cardiaca cronica e acuta, ischemia miocardia, ipertensione sistemica e aterosclerosi, ciò fa pensare ad un ruolo dell'ET-1 nella patogenesi di queste malattie. Nella PAH e nell'insufficienza cardiaca, in assenza di antagonismo dei recettori dell'endotelina, le elevate concentrazioni di ET-1 sono fortemente correlate alla gravità e alla prognosi di queste patologie.
  Inoltre, la PAH èanche caratterizzata da una riduzione dell'attività dell'ossido nitrico. Le azioni dell'ET-1 sono mediate dai recettori dell'endotelina A (ETA), presenti nelle cellule della muscolatura liscia, e dai recettori dell'endotelina B (ETB) presenti nelle cellule endoteliali.
  Le azioni predominanti del legame di ET-1 ai recettori ETA sono la vasocostrizione e il rimodellamento vascolare, mentre il legame ai recettori ETB risulta nella clearance di ET-1 e in effetti vasodilatatori/antiproliferativi dovuti in parte al rilascio di ossido nitrico e prostaciclina. Thelin èun antagonista potente (Ki 0,43 nM) e altamente selettivo dell'ETA (circa 6500 volte più selettivo per l'ETA rispetto all'ETB).

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La terapia deve essere iniziata e monitorata soltanto da un medico esperto nel trattamento della PAH.

Libro PHT Farmacisti.indd 213 10/10/13 17.45

Il farmaco deve essere assunto per via orale alla dose di 100 mg una volta al giorno. Puòessere assunto con o senza cibo e a qualsiasi ora del giorno. Dosi piùelevate non conferiscono ulteriori benefici sufficienti a compensare l'aumento di rischio di reazioni avverse, in modo particolare di danno epatico.

- **Effetti collaterali**

Le reazioni avverse più comuni comprendono:
- Patologie del sistema emolinfopoietico: Riduzione dell'emoglobina (raramente associata ad anemia), riduzione dell'ematocrito.
- Patologie del sistema nervoso: Cefalea, insonnia, capogiri.
- Patologie vascolari: Sanguinamento gengivale, vampate.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: Congestione nasale, epistassi.
- Patologie gastrointestinali: Nausea, stipsi, dolore alla parte supriore dell'addome, vomito, dispepsia e diarrea.
- Patologie epatobiliari: Aumento delle transaminasi epatiche, aumento della bilirubina (associata ad aumento delle amino transferasi epatiche) e epatite sintomatica.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Rash.
- Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo: Crampi muscolari.
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Affaticamento ed edema.

- **Controindicazioni**

Sitanxetan sodico è controindicato in caso di:
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficiente funzionalità epatica da lieve a grave.
- Livelli elevati di aminotransferasi prima dell'inizio del trattamento.
- Livelli elevati di bilirubina.
- Co-somministrazione con ciclosporina A.

- **Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati riguardo l'uso di sitaxentan sodico in donne in gravidanza. Il sitaxentan sodico ha causato teratogenicità nei ratti. Gli effetti potenziali sulla specie umana sono sconosciuti. Il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità , cioè nei casi in cui nessuna altra alternativa terapeutica sia disponibile.

Il sitaxentan sodico è stato rilevato nel plasma dei piccoli allattati da ratti femmina trattate con sitaxentan sodico, indicando che il sitaxentan sodico era presente nel latte. Non è noto se il sitaxentan sodico sia escreto nel latte umano. Le donne che usano il farmaco non devono allattare.

Libro PHT Farmacisti.indd 214 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELL'OMOCISTINURIA

L'omocistinuria è una malattia rara, dovuta a un errore congenito del metabolismo, caratterizzata dalla presenza dell'amminoacido omocisteina nelle urine e nel plasma (iper omocisteinemia).
Si osservano essenzialmente tre forme di omocistinuria:

- Tipo I

  La patologia scaturisce da un deficit di cistationina-beta-sinteasi (CBS). In questo caso la malattia viene definita "omocistinuria classica". In questo caso il paziente risponde ad alte dosi di vitamina B6 e presenta quadro clinico più lieve rispetto a chi non risponde a tale terapia.

- Tipo II

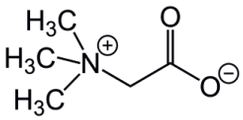
  La patologia dipende da difetti di formazione della metilcobalamina.

- Tipo III

  La patologia deriva da un deficit della tetraidrofolato reduttasi.

I sintomi della patologia sono costituiti prevalentemente da ritardato sviluppo, osteoporosi, steatosi epatica, miopia, glaucoma, ectopia del cristallino, distacco di retina, aracnodattilia.

Betaina: Cystadane®



ATC: A16AA06
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Aminoacidi e derivati
Principio attivo: Betaina

Cystadane®: *Polvere orale. 1 g di polvere contiene 1 g di betaina anidra.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento aggiuntivo dell'omocistinuria, che comporta deficit o difetti di: cistationina beta-sintasi (CBS); 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR); metabolismo del cofattore cobalamina (cbl).
  Deve essere usato come integratore di altre terapie, quali vitamina B6 (piridossina), vitamina B12 (cobalamina), folato e di una dieta specifica.

- **Meccanismo d'azione**
  La betaina anidra agisce come donatore di gruppi metilici nella rimetilazione dell'omocisteina in metionina, nei pazienti con omocistinuria. Di conseguenza, i livelli plasmatici di omocisteina si riducono in questi pazienti al 20-30% dei livelli precedenti al trattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 215 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose giornaliera totale raccomandata nei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 10 anni e pari a 6g/die, somministrati per via orale in dosi suddivise di 3g due volte al giorno. Tuttavia, nei pazienti pediatrici è preferibile un adeguamento della dose.

- **Effetti Collaterali**
  L'effetto collaterale principale del farmaco è l'aumento della metionina ematica. Non comunemente sono stati osservati inoltre casi di anoressia, agitazione, depressione, irritabilità, disturbi del sonno, edemi cerebrali, disturbi dentali, diarrea, glossite, nausea, vomito, alopecia, orticaria, incontinenza urinaria.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo.

- **Gravidanza ed allattamento**
  I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di eventi avversi della betaina anidra sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Di conseguenza, durante la gravidanza, la somministrazione di betaina anidra in aggiunta a piridossina, folato, anticoagulanti e dieta, tenendo sotto attenta osservazione l'omocisteina plasmatica, risulta compatibile con buoni esiti per la madre e per il feto. Tuttavia, il farmaco non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.
  Non è noto se la betaina anidra sia escreta nel latte materno (sebbene il suo precursore metabolico, la colina, sia presente ad alti livelli nel latte materno). A causa dell'assenza di dati, occorre prestare cautela nel prescrivere il farmaco alle donne in allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 216 10/10/13 17.45

DIPENDENZA DA OPPIOIDI

Con la parola "oppiacei" ci si riferisce a sostanze naturali (per esempio morfina) o sintetiche (per esempio eroina), che producono effetti narcotici accompagnati ad una sensazione di intenso piacere, diffuso in tutto il corpo. Queste sostanze sono in grado di agire su determinati recettori del sistema nervoso centrale e periferico (che prendono appunto il nome generico di recettori oppioidi) agendo prevalentemente come modulatori delle sensazioni dolorifiche. Tali recettori sono fisiologicamente presenti in quanto destinati al riconoscimento di mediatori endogeni detti endorfine. In medicina gli oppiacei sono stati inizialmente usati come sedativi e antidolorifici. L'uso regolare produce assuefazione agli effetti, cosicché da una parte è necessario aumentare le dosi per riprodurre gli effetti iniziali, e dall'altra si è soggetti ad un malessere se non si assume la dose successiva entro un certo tempo. Il termine oppioide si applica a qualsiasi sostanza che produca effetti simili a quelli della morfina e che vengono bloccati da antagonisti specifici (l'antagonista di riferimento è il naloxone). Tra queste sostanze troviamo alcaloidi naturali, prodotti di sintesi o semisintesi e peptidi oppioidi endogeni.

L'uso ripetuto è gravato da un rischio piuttosto elevato che si inneschi una tossicodipendenza. Corrono il rischio le persone che utilizzano gli oppiacei per piacere, ma anche chi ne fa uso per ragioni mediche.

La tossicodipendenza consiste nella perdita del controllo sull'uso della sostanza, sulla scia di un desiderio urgente e costante, che si attenua solo dopo averla assunta.
Secondo la quarta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), una persona che presenti almeno tre dei seguenti fenomeni o comportamenti in un periodo di 12 mesi è, con la massima probabilità, un soggetto dipendente da oppioidi:

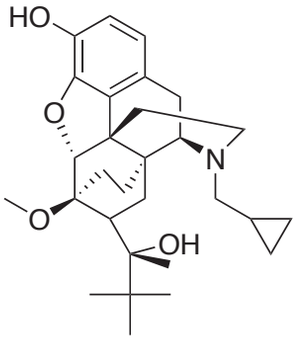
- la tolleranza, definita come la necessità di assumere quantità crescenti di sostanza per raggiungere l'effetto desiderato (ovvero, una riduzione considerevole dell'effetto, a seguito dell'uso protratto dello stesso quantitativo di sostanza);
- l'astinenza, che si manifesta sia attraverso i sintomi da astinenza propriamente detti, caratteristici in rapporto alla particolare sostanza, sia attraverso la regressione di tali sintomi a seguito della somministrazione di oppioidi;
- l'assunzione della sostanza in quantità sempre maggiori o per periodi più lunghi del previsto;
- l'infruttuoso tentativo di ridurre o controllare l'uso della sostanza;
- l'entità considerevole del tempo impiegato per procurarsi la sostanza e per assumerla;
- l'abbandono di importanti attività sociali, lavorative o ricreative (o la riduzione del tempo loro dedicato) a causa dell'uso della sostanza.

L'intossicazione acuta (overdose) da oppiacei è caratterizzata da euforia, rossore, prurito cutaneo (in particolare con la morfina), miosi, sonnolenza, diminuzione della frequenza e dell'ampiezza del respiro, ipotensione, bradicardia, diminuzione della temperatura corporea. La sindrome da astinenza da oppiacei in genere include segni e sintomi di ipereccitabilità del SNC. La gravità della sindrome cresce con l'aumentare della dose di oppiaceo e con la durata della dipendenza. I sintomi compaiono già 4-6 h dopo la sospensione e, per l'eroina, raggiungono il massimo tra 36 e 72 h. Uno stato d'ansia e un desiderio impellente (craving) per la droga vengono seguiti da un aumento della frequenza respiratoria a riposo (> 16 atti respiratori al minuto), in genere con sbadigli, sudorazione, lacrimazione e rinorrea. Altri sintomi sono la midriasi, la piloerezione ("pelle d'oca"), i tremori, le contrazioni muscolari, gli accessi di caldo e di freddo, i dolori muscolari e l'anoressia. Dal 1964 esiste l'idea di utilizzare la terapia sostitutiva degli oppioidi (ORT) nel trattamento della dipendenza da eroina (morfina). Per molti anni il metadone è stato la sostanza sostitutiva scelta per il trattamento della dipendenza da eroina. Inoltre lo stesso metadone è un agonista oppiaceo totale in grado di creare dipendenza Recentemente la combinazione buprenorfina/naloxone è stata riconosciuta dall'FDA come un nuovo passo di qualità nel settore della disintossicazione e della disassuefazione da oppioidi mediante terapia sostitutiva.

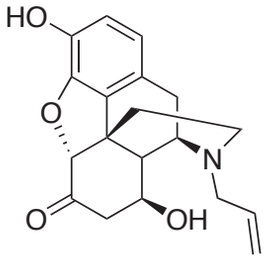
Libro PHT Farmacisti.indd 217 10/10/13 17.45

Buprenorfina/Naloxone: Suboxone®

ATC: N07BC51
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci del sistema nervoso
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci usati nei disturbi da disassuefazione
Sottogruppo chimico: Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi
Principio attivo: Buprenorfina, associazioni.



Buprenorfina



Naloxone

Suboxone®: *Compresse sublinguali. Ogni compressa contiene 2 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,5 mg di naloxone oppure 8 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2 mg di naloxone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è di scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa. Il trattamento è destinato all'uso su adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento della dipendenza.

- **Meccanismo d'azione**
  La buprenorfina è un agonista/antagonista oppioide parziale che si lega ai recettori μ e κ del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita alle sue proprietà reversibili che, in un lento quadro d'azione con i recettori oppioidi μ sarebbe in grado, nel lungo termine, di indebolire il ricorso all'uso di droghe nei pazienti dipendenti. Il naloxone è un antagonista dei recettori oppioidi μ. Se somministrato per via orale o per via sublinguale nelle dosi consuete a pazienti in astinenza da oppioidi, il naloxone manifesta effetto farmacologico scarso o nullo, a causa del suo quasi totale metabolismo di primo passaggio. Tuttavia, se somministrato per via endovenosa a persone dipendenti da sostanze oppioidi, la presenza del naloxone in Suboxone produce marcati effetti oppioidi antagonisti e astinenza da oppioidi, agendo quindi da deterrente per l'abuso per via endovenosa.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale raccomandata negli adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni corrisponde a una o due compresse di Suboxone 2 mg/0,5 mg. Il primo giorno, è possibile somministrare una o due compresse ulteriori di Suboxone 2 mg/0,5 mg in base alle singole esigenze del paziente.
  In seguito all'induzione del trattamento del primo giorno, il paziente deve essere stabilizzato a una dose di mantenimento nei giorni successivi adattando progressivamente la dose secondo l'effetto clinico del singolo paziente. La titolazione della dose in regimi di 2-8 mg è guidata dalla nuova valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente, e non deve superare la dose giornaliera massima

Libro PHT Farmacisti.indd 218 10/10/13 17.45

di 24 mg. Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente e previo consenso del paziente, è possibile ridurre gradualmente il dosaggio a una dose di mantenimento inferiore; in casi particolarmente favorevoli è possibile interrompere il trattamento. La disponibilità di dosi da 2 mg/0,5 mg e 8 mg/2 mg consente una titolazione del dosaggio verso il basso. Per i pazienti che richiedono una dose inferiore di buprenorfina, è possibile utilizzare buprenorfina 0,4 mg. È opportuno monitorare i pazienti dopo la sospensione, a causa della possibilità di ricadute.

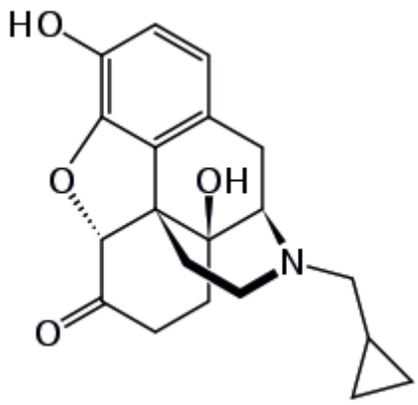
- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse correlate al trattamento riportate più frequentemente durante gli studi clinici cardine erano stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da droghe (ad es. insonnia, cefalea, nausea, e iperidrosi). Alcune segnalazioni di crisi convulsive, vomito, diarrea e prove di funzionalità epatica con valori elevati, sono state considerate gravi.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, con grave insufficienza respiratoria, grave compromissione epatica, alcolismo acuto o delirium tremens.

- **Gravidanza ed allattamento**
  I dati relativi all'uso di buprenorfina/Naltrexone in donne in gravidanza non sono sufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Verso il termine della gravidanza, dosi elevate di buprenorfina possono indurre depressione respiratoria nei neonati anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può determinare una sindrome da astinenza neonatale.

  Nel caso in cui intervenga una gravidanza durante il trattamento con buprenorfina/naloxone, la madre e il feto devono essere strettamente monitorati e, qualora sia richiesto un ulteriore trattamento, intervenire optando per un trattamento con sola buprenorfina. Non è noto inoltre se naloxone sia escreto nel latte materno. Buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Nei ratti, è stato rilevato che la buprenorfina inibisce l'allattamento. Si raccomanda pertanto di interrompere l'allattamento durante il trattamento con il farmaco.

Naltrexone: Antaxone®



ATC: N07BB04
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci del sistema nervoso
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci usati nel trattamento delle assuefazioni
Sottogruppo chimico: Farmaci usati nella dipendenza da alcool
Principio attivo: Naltrexone.

Antaxone®: *capsule rigide da 10,25 e 50mg; soluzione orale da 50mg/10 ml e 100mg/20ml.*

Libro PHT Farmacisti.indd 219 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Naltrexone consente di bloccare gli effetti farmacologici dagli oppiacei somministrati per via esogena, favorendo così il mantenimento della non dipendenza da oppiacei in individui disintossicati ex-tossicodipendenti. Non esistono dati che dimostrino un indiscutibile effetto benefico di naltrexone sui tassi di recidiva fra individui disintossicati e precedentemente dipendenti da oppiacei.

- **Meccanismo d'azione**
  Naltrexone è un antagonista puro degli oppiacei. E' un composto di sintesi congenere dell'ossimorfone, ed è quindi, tecnicamente, un derivato della tebaina. Non ha tuttavia proprietà di agonista oppiaceo. La struttura del naltrexone si distingue da quella dell'ossimorfone in quanto il gruppo metilico sull'atomo di azoto è sostituito da un gruppo ciclopropilmetilico. Attenua considerevolmente, o blocca completamente in maniera reversibile, gli effetti soggettivi degli oppiacei somministrati per via endovenosa. In questo contesto il termine oppiaceo viene usato per descrivere 1) i classici agonisti morfinosimili 2) gli analgesici che possiedono un'attività agonista e antagonista (per esempio, butorfanolo, nalbufina e pentazocina). Se somministrato cronicamente in associazione con la morfina, il naltrexone blocca la dipendenza fisica da morfina e presumibilmente da altri oppiacei.
  Il naltrexone non possiede praticamente altre azioni intrinseche oltre alle proprietà bloccanti nei confronti degli oppiacei. Provoca tuttavia una certa costrizione pupillare, attraverso un meccanismo che resta da chiarire.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con naltrexone andrà iniziato nei centri clinici specializzati nel trattamento della tossicodipendenza e andrà poi proseguito sotto lo stretto controllo dei medici addetti a tali centri.
  Inizio della terapia:
  1. Non iniziare il trattamento fino a che il paziente non si sia astenuto da assumere stupefacenti per 7-10 giorni. Le dichiarazioni del paziente che sostiene di essersi astenuto dall'uso di oppiacei dovranno essere verificate mediante analisi delle urine. Il paziente non dovrà presentare sintomatologia da astinenza, né riferire sintomi da crisi di astinenza.
  2. Sottoporre il paziente al test del naloxone. Se dopo tale prova si osservassero segni di astinenza, rinunciare al trattamento con naltrexone. Il test del naloxone può essere ripetuto dopo 24 ore. Il test del naloxone non deve essere eseguito su pazienti che presentino segni o sintomi di astinenza da oppiacei, né su pazienti le cui urine contengano oppiacei.
  3. Il trattamento dovrà iniziare con cautela, aumentando lentamente la dose di naltrexone somministrata. Lo si potrà fare somministrando inizialmente 20-25 mg di naltrexone e tenendo quindi il paziente sotto osservazione per un'ora. Se non si verificheranno segni di astinenza, si potrà somministrare al paziente il resto della dose giornaliera.

  Terapia di mantenimento: Dopo che il paziente ha superato la fase di induzione con naltrexone, saranno sufficienti 50 mg ogni 24 ore per mantenere un blocco clinico adeguato dell'azione degli oppiacei somministrati per via parenterale (cioè questa dose bloccherà l'effetto di un bolo di 25 mg di eroina iniettata per via endovenosa). In alternativa si potrà ricorrere ad una posologia più flessibile. In questo modo si potrà somministrare ai pazienti 50 mg di naltrexone durante i primi 5 giorni della settimana e una dose di 100 mg il sabato. Oppure i pazienti potranno ricevere 100 mg a giorni alterni, o anche 150 mg un giorno su tre. Benché il grado di blocco degli oppiacei possa risultare relativamente ridotto dall'uso di dosi più elevate a intervalli più distanziati, la somministrazione ogni 48-72 ore potrebbe migliorare l'accettazione da parte del paziente. Alcuni studi clinici pubblicati in letteratura hanno utilizzato la seguente posologia: 100 mg il lunedì, 100 mg il mercoledì e 150 mg il venerdì. Questa posologia si è dimostrata accettabile per molti pazienti che sono riusciti a mantenersi in stato di disassuefazione per tempi adeguati. L'impiego della soluzione orale è particolarmente indicato nel trattamento di pazienti che tendano a simulare l'ingestione del farmaco nella forma capsule.

Libro PHT Farmacisti.indd 220 10/10/13 17.45

- **Effetti collaterali**

  Gli effetti collaterali connessi con l'utilizzo del naltrexone comprendono:
  - Infezioni e infestazioni: sinusite, dermatofitosi del piede, herpes orale.
  - Patologie del sistema emolinfopoietico: linfoadenopatia; porpora trombocitopenica idiopatica.
  - Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità.
  - Disturbi del metabolismo e della nutrizione: perdita dell'appetito, appetito aumentato.
  - Disturbi psichiatrici: disturbo del sonno, ansia, nervosismo, irrequietezza, libido aumentata, libido diminuita, depressione, paranoia, agitazione, stato confusionale, disorientamento, allucinazioni, incubi, sogni anormali.
  - Patologie del sistema nervoso: cefalea, vertigini, tremori, sonnolenza.
  - Patologie dell'occhio: visione annebbiata, irritazione oculare, fotofobia, tumefazione degli occhi, dolore oculare, tensione oculare.
  - Patologie dell'orecchio e del labirinto: fastidio auricolare, tinnitus.
  - Patologie cardiache: palpitazioni, tachicardia.
  - Patologie vascolari: flebite, sensazione di freddo alle estremità, vampate di calore.
  - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: congestione nasale, rinorrea, starnuti, dolore orofaringeo, dispnea, tosse, epistassi, sbadiglio, gola secca, muco aumentato, raucedine.
  - Patologie gastrointestinali: dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, stipsi, flatulenza, emorroidi, bocca secca, ulcera gastrointestinale.
  - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eritema, prurito, cute untuosa, acne, alopecia, piede d'atleta, geloni.
  - Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità, contrazioni muscolari, dolore inguinale.
  - Patologie renali e delle vie urinarie: pollachiuria, disturbi alla minzione.
  - Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: alterazione della potenza erettile, eiaculazione ritardata, priapismo.
  - Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, sete, affaticamento, irritabilità, brividi, gonfiore ghiandolare, dolori "lateralizzati", edema, piressia, sindrome da astinenza.

- **Controindicazioni**

  Naltrexone è controindicato in pazienti:
  - che assumono analgesici oppiacei;
  - dipendenti da oppiacei;
  - in crisi di astinenza da oppiacei;
  - che non abbiano superato il test del naloxone;
  - che presentino un reperto urinario positivo per gli oppiacei;
  - con anamnesi di ipersensibilità al principio attivo; non è stata accertata l'eventuale sensibilità crociata con il naloxone o altri oppiacei fenantrenici;
  - con epatite acuta o insufficienza epatica.

- **Gravidanza ed allattamento**

  Non sono riportati studi adeguati e ben controllati sulle donne in stato di gravidanza, nè è stato accertato se il medicinale influisca o meno sulla durata del parto. Pertanto, dovrebbe essere usato in gravidanza soltanto quando il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto. Non è noto se il farmaco sia escreto o meno attraverso il latte materno. Tuttavia, poichè molti farmaci sono escreti attraverso il latte, si dovrebbe somministrare con prudenza il farmaco alle madri che allattano.

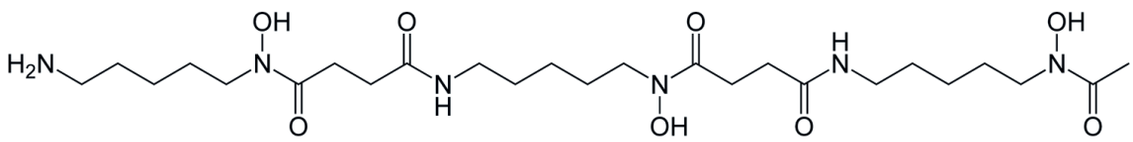
Libro PHT Farmacisti.indd 221 10/10/13 17.45

ANEMIA MEDITERRANEA O TALASSEMIA

La talassemia costituisce un tipo di anemia emolitica microcitica cronica ed ereditaria, che si manifesta in popolazioni originarie dei paesi del Bacino Mediterraneo, dell'Africa e del Sud-Est asiatico, caratterizzata da un' alterazione nella sintesi dell' Hb e da eritropoiesi inefficace.
La talassemia rappresenta uno dei più frequenti disordini ereditari emolitici nell'uomo. Deriva da una sintesi sbilanciata di Hb causata da una ridotta produzione di almeno una catena polipeptidica della globina (β,α,γ,δ).
La **β-talassemia** è caratterizzata da una riduzione della sintesi delle catene polipeptidi che B. Viene trasmessa come carattere autosomico dominante; gli eterozigoti sono portatori ed hanno un'anemia microcitica lieve o moderata e , di solito, asintomatica (**talassemia minor**), mentre negli omozigoti (**talassemia major**) si hanno sintomi caratteristici.
La **α-talassemia**, che deriva da una riduzione della sintesi della catena a, presenta un modello ereditario più complesso, poiché il controllo genetico della sintesi della catena a coinvolge due paia di geni strutturali. Gli eterozigoti che difettano di un solo gene (α-talassemia-2-silente) non hanno di solito alcun segno clinico. Gli eterozigoti per le due coppie di geni o gli omozigoti per una sola coppia (α-talassemia-1-tratto) tendono a manifestare un quadro clinico che somiglia a quello degli individui eterozigoti per la β-talassemia. La mancanza contemporanea di una coppia di geni e di un gene singolo determina una compromissione più grave della sintesi delle catene a. Il deficit delle catene a porta alla formazione in eccesso di tetrameri di catene B (HB H)o, nell'infanzia, di tetrameri di catene y (Hb di Bart). La condizione di omozigosi per la coppia di geni è letale poiché l'Hb senza catene a non trasposta O_2. Nella popolazione nera, la frequenza genica per l' α-talassemia è circa del 25% e l'espressione fenotipica (clinica) si ha nel 10%. La α- e la β- talassemia major non necessitano di alcun trattamento. I bambini con la β-talassemia major devono ricevere il minor numero possibile di trasfusioni per il pericolo di sovraccarico di Fe. Nei pazienti molto gravi sembra tuttavia vantaggioso l'utilizzo di una terapia trasfusionale cronica allo scopo di sopprimere l'eritropoiesi anomala che è tipica della malattia; al fine di prevenire o ritardare l' emocromatosi, bisogna rimuovere il Fe in eccesso (trasfusionale) mediante terapia chelante cronica. La trasfusione di globuli rossi relativamente giovani sembra essere vantaggiosa, permettendo una riduzione della quantità di Fe in eccesso. Nei pazienti con splenomegalia, la splenectomia può ridurre il fabbisogno trasfusionale qualora venga riconosciuta l'esistenza di un 'attività emolitica nella milza; il trapianto di midollo osseo allogenico è stato efficace nel piccolo numero di pazienti che lo hanno ricevuto.

Deferoxamina: Desferal®

ATC: V03AC01
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo Terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Sostanze chelanti del ferro
Principio attivo: Deferoxamina



Libro PHT Farmacisti.indd 222 10/10/13 17.45

Desferal®: *polvere e solvente per soluzioni iniettabili (500 mg/5 ml E 2000 mg/5 ml).*

- **Impiego terapeutico**
  La deferoxamina è un farmaco impiegato nelle intossicazioni da ferro, emocromatosi, emosiderosi, intossicazioni da alluminio, encefalopatie da dialisi.

- **Meccanismo d'azione**
  La deferoxamina è un chelante che forma complessi con Fe^{3+} e Al^{3+} trivalenti, mentre ha meno affinità per gli ioni bivalenti come Fe^{++}, Cu^{++}, Zn^{++}, Ca^{++}. Grazie a queste sue proprietà chelanti, Desferal può formare un complesso ferriossamina sia con il ferro libero che con quello contenuto nella ferritina e nell'emosiderina; non mobilita però il ferro contenuto nella transferrina, nell'emoglobina, nei citocromi, nelle catalasi e nelle perossidasi. Può mobilitare anche l'alluminio legato ai tessuti formando il complesso alluminossamina. Sia l'alluminossamina che la ferriossamina sono escrete completamente con le urine e con le feci, ciò comporta la riduzione dei depositi patologici di ferro e di alluminio.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La deferoxamina, nel trattamento delle emocromatosi, può essere somministrata per infusione sottocutanea nell'arco di 8-12 ore , da 3 a 7 volte la settimana. La posologia dovrebbe riflettere il grado di sovraccarico di ferro. Per i bambini che cominciano la terapia (e che hanno un basso sovraccarico di ferro) il dosaggio non deve eccedere i 30mg/Kg. Per un sovraccarico stabile, la dose è di solito compresa tra i 20 e i 50 mg/kg al giorno.
  La deferoxamina (fino a 2 g per unità di sangue) può essere somministrata al momento della trasfusione di sangue, purchè non venga aggiunta al sangue e non sia data attraverso la stessa linea del sangue (può tuttavia passare per la stessa canula).
  La deferoxamina, nell'avvelenamento da ferro, può essere somministrata per infusione endovenosa continua, adulti e bambini fino a 15 mg/Kg/ora da ridurre dopo 4-6 ore; dose massima 80 mg/kg in 24 ore (nei casi gravi è possibile somministrare dosi superiori su consiglio del centro antiveleni).
  La deferoxamina è rapidamente assorbita dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea. In soggetti sani si sono registrati picchi di concentrazione plasmatica di 15,5 mol/l (8,7 gr/ml) 30 minuti dopo iniezione intramuscolare di 10 mg/Kg di deferoxamina.
  Dopo un'ora dall'iniezione, il picco della ferriossamina (composto di helazione tra Fe^{3+} e deferoxamina) è 3,7 mol/l. L'eliminazione di deferoxamina (DFO) e ferriossamina (FO) è bifasica: la prima fase è rapida (DFO ha emivita di 1 ora, FO ha emivita di 2,4 ore), la seconda fase è lenta (emivita di 6 ore per entrambe). In pazienti con emocromatosi e con insufficienza renale le concentrazioni sono risultate 7,0 mol/l per la FO e 2-3 mol/l per l'alluminossamina.

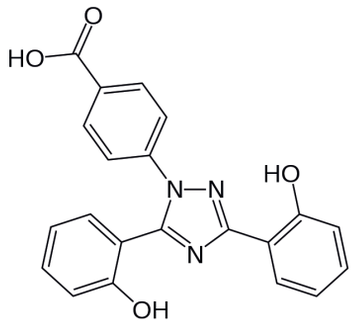
- **Effetti collaterali**
  Reazioni cutanee allergiche, reazioni anafilattiche, irritazione a livello del sito di iniezione, disturbi della visione e dell'udito, alterazioni della funzionalità epatica e renale, ipotensione, shock, aritmie cardiache, turbe neurologiche, crampi muscolari, febbre. A dosi superiori a quelle indicate sono stati riportati disturbi della visione e dell'udito, tachicardia, ipotensione e disturbi gastrointestinali.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità già nota verso il farmaco, grave insufficienza renale o anuria, nei casi in cui non si possa ricorrere a dialisi.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La deferoxamina si è verificata teratogena nella sperimentazione su animali, e mutagena nella sperimentazione in vitro, per questo motivo essa non deve essere somministrata durante la gravidanza a meno che non sia di vitale necessità. Non è noto se passi nel sangue materno.

Libro PHT Farmacisti.indd 223 10/10/13 17.45

Deferasirox: Exjade®



ATC: V03AC03
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Sostanze chelanti del ferro
Principio attivo: Deferasirox

Exejade®: *Compresse dispersibili. Ogni compressa dispersibile contiene 125, 250 o 500 mg di deferasirox.*

- **Indicazioni terapeutiche**

  Il farmaco è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni. Inoltre è anche indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:
  - in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età compresa tra 2 e 5 anni;
  - in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (<7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età pari e superiore a 2 anni;
  - in pazienti con altre anemie di età pari e superiore a 2 anni.

- **Meccanismo d'azione**

  Deferasirox è un chelante attivo per via orale, altamente selettivo per il ferro (III). È un legante tridentato che lega il ferro con elevata affinità in un rapporto 2:1. Deferasirox favorisce l'escrezione di ferro, principalmente nelle feci. Ha una bassa affinità per lo zinco ed il rame e non causa una diminuzione costante dei livelli sierici di tali metalli.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  La dose giornaliera iniziale raccomandata di Deferasirox è di 20 mg/kg di peso corporeo. Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 30 mg/kg per i pazienti che necessitano di ridurre livelli corporei elevati di ferro e che stanno anche ricevendo più di 14 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati (circa >4 unità/mese per un adulto).

  Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 10 mg/kg per i pazienti che non necessitano di ridurre i livelli corporei di ferro e che stanno anche ricevendo meno di 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati (circa <2 unità/mese per un adulto).
  Per i pazienti già adeguatamente trattati con deferoxamina, potrebbe essere considerata una dose iniziale di farmaco che sia numericamente pari alla metà della dose di deferoxamina
  E' opportuno monitorare la ferritina sierica ogni mese e di aggiustare la dose di farmaco, se necessario, ogni 3-6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica.

- **Effetti Collaterali**

  Le reazioni più frequenti segnalate durante il trattamento cronico con il farmaco in pazienti adulti e

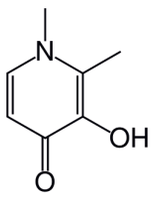
Libro PHT Farmacisti.indd 224 10/10/13 17.45

pediatrici comprendono disturbi gastrointestinali ed eruzione cutanea. La diarrea è stata segnalata più comunemente nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni e negli anziani. Queste reazioni sono dipendenti dalla dose, per lo più di intensità da lieve a moderata, generalmente transitorie e si risolvono nella maggior parte dei casi anche se si continua il trattamento.
Durante gli studi clinici in circa il 36% dei pazienti si sono verificati aumenti >33% della creatinina sierica in due o più determinazioni consecutive, alcune volte al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità. Essi erano dose dipendente.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, che sono in terapia in associazione con altre terapie ferrochelanti in quanto non è stata stabilita la sicurezza di tali combinazioni e nei pazienti con clearance della creatinina stimata <60 ml/min.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Per deferasirox non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva alle dosi risultate tossiche per la madre. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A titolo precauzionale, pertanto, si raccomanda di non usare il farmaco durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.
  Negli studi sugli animali, inoltre, è stato riscontrato che deferasirox viene escreto rapidamente e ampiamente nel latte materno. Non sono stati osservati effetti sulla prole. Non è noto se deferasirox sia escreto nel latte umano. L'allattamento non è raccomandato durante l'assunzione di Deferasirox.

Deferiprone: Ferriprox®



ATC: V03AC02
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Sostanze chelanti del ferro
Principio attivo: Deferiprone

Ferriprox®:
- *Soluzione Orale. Ogni ml di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (25 g di deferiprone in 250 ml e 50 g di deferiprone in 500 ml).*
- *Compresse Rivestite. Ciascuna compressa contiene 500 mg di deferiprone.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferoxamina è controindicata o non adeguata.

- **Meccanismo d'azione**
  Il principio attivo (3–idrossi–1,2–dimetilpiridina–4–one) è un legante bidentato che si lega al ferro in una proporzione molare di 3:1.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Deferiprone viene comunemente somministrato per via orale a dosi pari a 25 mg/kg di peso corporeo, tre volte al giorno, per una dose quotidiana totale di 75 mg/kg di peso corporeo.

Libro PHT Farmacisti.indd 225 10/10/13 17.45

Se si impega la soluzione orale è possibile fare riferimento alla seguente tabella:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera totale (mg)	Dose (mg, tre volte/die)	ml di soluzione orale (tre volte/die)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Se invece si assumono le compresse si può desumere la posologia corretta dalla tabella sottostante:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera totale (mg)	Dose (mg, tre volte/die)	Numero di compresse (tre volte/die)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Il farmaco viene assorbito rapidamente dalla parte superiore del tratto gastrointestinale. La concentrazione di picco sierica avviene tra 45 e 60 minuti dopo l'assunzione di una singola dose in pazienti a digiuno. Viene metabolizzato prevalentemente in glucuronato coniugato, un metabolita che non dispone della capacità di legarsi al ferro dovuto alla disattivazione del gruppo 3–idrossi di deferiprone. Viene eliminato principalmente per via renale.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse riportate più frequentemente nel corso della terapia con deferiprone nei trials clinici sono state: nausea, vomito, dolore addominale e cromaturia. La reazione avversa più grave riportata con l'utilizzo del deferiprone è stata l'agranulocitosi, definita come una conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5x10^9$/L; tale reazione è stata osservata in circa l% dei pazienti. In circa il 5% dei pazienti sono stati riportati episodi meno gravi di neutropenia.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti che presentano ipersensibilità al principio attivo o ad uno

Libro PHT Farmacisti.indd 226 10/10/13 17.45

qualsiasi degli eccipienti, storia di episodi ricorrenti di neutropenia, precedenti di agranulocitosi, in gravidanza ed allattamento. A causa del meccanismo sconosciuto della neutropenia indotta da deferiprone, i pazienti non devono assumere medicinali noti per essere associati a neutropenia, o in grado di causare agranulocitosi.

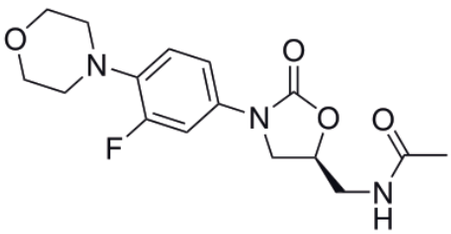
- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso del deferiprone nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare una gravidanza, a causa delle proprietà clastogeniche e teratogene del medicinale. Queste donne devono essere informate della necessità di fare uso di misure contraccettive e di sospendere immediatamente il deferiprone in caso di gravidanza o di una gravidanza programmata.
  Non è noto, inoltre, se il deferiprone venga escreto nel latte umano. Non sono stati condotti studi riproduttivi prenatali e postnatali su animali. Le madri che allattano non devono assumere il deferiprone. Se il trattamento è inevitabile, l'allattamento deve essere sospeso.

Libro PHT Farmacisti.indd 227 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELLE POMONITI NOSOCOMIALI O ACQUISITE IN COMUNITA'

La polmonite è un'infezione acuta del parenchima polmonare che si associa a sintomi di infezione e alla presenza di un infiltrato alla radiografia del torace o ad un quadro auscultatorio compatibile.
Si definisce di origine extra- ospedaliera o comunitaria (CAP) una polmonite che si manifesta in un paziente non ospedalizzato o ricoverato da meno di 48-72 ore o residente in una casa di riposo o simili da più di 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi.
La polmonite nosocomiale (HAP) è un'infezione polmonare acquisita in ambito ospedaliero che si sviluppa almeno 48 ore dopo il ricovero.
Le polmoniti acquisite in ospedale, quelle associate a ventilazione meccanica sono importanti cause di mortalità e morbilità.
Le polmoniti nosocomiali rappresentano la seconda infezione nosocomiale più frequente e vengono causate spesso da un ampio sprettro di batteri patogeni che comprende patogeni aerobi gram-negativi, come *Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter species,* oppure germi gram positivi come *Staphylococcus aureus* (particolarmente *S. aureus meticillino-resistente*).

Linezolid: Zyvoxid®



ATC: J01XX08
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo terapeutico principale: Antibatterici per uso sistemico **Sottogruppo terapeutico farmacologico:** Altri antibatterici
Sottogruppo chimico: Altri antibatterici
Principio attivo: Linezolid

Zyvoxid®: *Soluzione per infusione, compresse rivestite con film o granulato per sospensione orale.*
Soluzione per infusione: 1 ml contiene 2 mg di linezolid. Le sacche per infusione da 300 ml contengono 600 mg di linezolid.
Compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 600 mg di linezolid
Granulato per sospensione orale: dopo ricostituzione con 123 ml di acqua, ogni 5 ml contengono 100 mg di linezolid.

- **Indicazioni terapeutiche**
  Linezolid è indicato per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da batteri Gram-positivi sensibili. Si devono prendere in considerazione i risultati dei test microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti batterici dei batteri Gram-positivi per determinare l'appropriatezza del trattamento con il farmaco.
  Linezolid non è attivo nelle infezioni causate da patogeni Gram-negativi. Nel caso in cui si accerti o si sospetti la presenza di patogeni Gram-negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica per questi microrganismi.
  Il farmaco, inoltre, può essere impegato per il trattamento di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando il test microbiologico ha accertato che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili.

Libro PHT Farmacisti.indd 228 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**
  Il linezolid è un agente antibatterico sintetico appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni. Il linezolid inibisce selettivamente la sintesi delle proteine batteriche legandosi ad un sito del ribosoma batterico (23S della subunità 50S) e prevenendo la formazione di un complesso d'inizio funzionale 70S che costituisce una componente fondamentale del processo di traslazione.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio raccomandato per la soluzione per infusione e per le compresse o il granulato per sospensione orale è identico ed è il seguente:

Infezioni	Dosaggio	Durata del trattamento
Polmonite nosocomiale Polmonite acquisita in comunità	600 mg due volte al giorno	10-14 giorni consecutivi
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	600 mg due volte al giorno	

La biodisponibilità assoluta orale del linezolid è completa (circa il 100%).
Il linezolid viene principalmente metabolizzato mediante ossidazione dell'anello morfolinico, con formazione prevalentemente di due derivati inattivi dell'acido carbossilico ad anello aperto che insieme al farmaco tal quale viengono escreti principalmente nelle urine.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state cefalea, diarrea, nausea e candidiasi (soprattutto candidiasi orale e vaginale). Gli eventi avversi farmaco-correlati più comunemente segnalati che hanno causato l'interruzione del trattamento sono stati cefalea, diarrea, nausea e vomito.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al linezolid o a uno qualsiasi degli eccipienti. Il linezolid non deve essere utilizzato in pazienti in trattamento con medicinali che inibiscono le monoamino-ossidasi A o B (per es., fenelzina, isocarbossazide, selegilina, moclobemide) o entro due settimane dall'assunzione di tali medicinali.
  Non deve essere, inoltre, somministrato a pazienti che presentano le seguenti condizioni cliniche o che assumono i seguenti tipi di medicinali concomitanti se non sono disponibili strutture per una stretta osservazione del paziente e per il monitoraggio della pressione arteriosa:

  - Pazienti con ipertensione incontrollata, feocromocitoma, carcinoide, tireotossicosi, depressione bipolare, disturbi schizoaffettivi, stati confusionali acuti.

  - Pazienti che assumono i seguenti medicinali: inibitori del re-uptake della serotonina, antidepressivi triciclici, agonisti per il recettore $5HT_1$ della serotonina (triptani), simpaticomimetici ad azione diretta o indiretta (tra cui broncodilatatori adrenergici, pseudoefedrina e fenilpropanolamina), sostanze vasopressorie (ad esempio adrenalina, noradrenalina), sostanze dopaminergiche (ad esempio dopamina, dobutamina), petidina o buspirone.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del linezolid nelle donne gravide. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti tossici sulla riproduzione. E' stato dunque accertato che esiste un ri-

Libro PHT Farmacisti.indd 229 10/10/13 17.45

schio potenziale per gli esseri umani dato dall'uso del farmaco in gravidanza. Il linezolid, dunque, non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che sia strettamente necessario, cioè solo quando i benefici previsti superano il rischio teorico.
I dati nell'animale indicano che il linezolid e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la sua somministrazione.

Libro PHT Farmacisti.indd 230 10/10/13 17.45

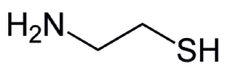
TRATTAMENTO DELLA CISTINOSI NEFROPATICA

La cistinosi è una malattia autosomica recessive, classificata all'interno dell'eterogeneo gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale.La patologia è caratterizzata da diffusi depositi di cristalli di cistina nelle cellule reticoloendoteliali.
L'accumulo della cistina nelle cellule causa la formazione di cristalli che interferiscono con la funzione di quasi tutti gli organi (fegato, midollo osseo, mucosa rettale, linfonodi, congiuntive), ma è proprio la formazione dei cristalli (dovuti all'insolubilità della cistina) che causa il danno renale.

Rosemberg distinse 2 tipi di cistinuria in base alle mutazioni genetiche:

tipo I: mutazione M467T
tipo II: mutazione V170M

Mercaptamina bitartrato (Cisteamina bitartrato): Cystagon®



ATC: A16AA04
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Aminoacidi e derivati
Principio attivo: Mercaptamina

Cystagon®: *Capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene 147,24 o 441,72 mg di cisteamina bitartrato (mercaptamina bitartrato, INN) corrispondenti rispettivamente a 50 o 150 mg di cisteamina base libera.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta. La cisteamina riduce l'accumulo della cistina in alcune cellule (ad esempio leucociti e cellule muscolari ed epatiche) di pazienti con cistinosi nefropatica e, se il trattamento è iniziato precocemente, ritarda la comparsa di insufficienza renale.

- **Meccanismo d'azione**
  La cisteamina reagisce con la cistina formando il disolfuro misto di cisteamina e cistina, più cistina. Questo disolfuro misto è quindi estratto dai lisosomi da un sistema di trasporto della lisina intatto.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Per i bambini fino a 12 annidi età la dose raccomandata è 1,30g/m² /giorno di cisteamina base libera (circa 50 mg/kg/giorno) suddivisa in quattro dosi giornaliere. Per pazienti oltre 12 anni di età e 50 kg di peso corporeo la dose raccomandata è 2 g/giorno suddivisa in quattro dosi giornaliere.

- **Effetti Collaterali**
  Le reazioni avverse più gravi osservate in studi clinici sono state: nausea e vomito (35 %), anoressia

Libro PHT Farmacisti.indd 231 10/10/13 17.45

(31 %), febbre (22 %), diarrea (16 %), torpore (11 %) ed eruzioni cutanee (7 %).Sono stati riportati casi di disidratazione, ipertensione, disturbi addominali, gastroenterite e, raramente, ulcere ed emorragie gastrointestinali. Sono stati osservati anche effetti a livello del sistema nervoso centrale come sonnolenza, encefalopatia, cefalee e, raramente, crisi epilettiche. Sono anche possibili effetti psichiatrici come nervosismo, depressione e, raramente, allucinazioni. Il farmaco può causare anemia e leucopenia, e innalzamento dei valori degli enzimi epatici.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilitá al prodotto, alla cisteamina o alla penicillamina. Inolte è controindicato durante l'allattamento, e normalmente non deve essere usato nemmeno in gravidanza.

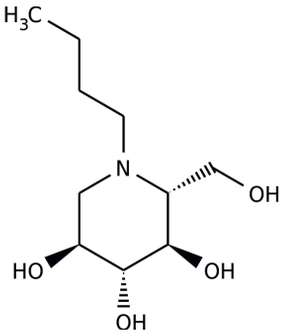
- **Gravidanza ed allattamento**
  Studi su animali da laboratorio hanno rivelato effetti embriofetotossici ed inoltre non può essere escluso anche un possibile effetto teratogeno.
  A causa della mancanza di esperienza sugli umani, l'uso di cisteamina in gravidanza non è raccomandato. Tuttavia, non sono nemmeno noti eventuali effetti sulla gravidanza della cistinosi non trattata.
  Studi su animali da laboratorio hanno dimostrato inoltre che forti dosi di cisteamina interferiscono con la capacità delle madri di allattare i neonati. Dosi singole del farmaco inibiscono la secrezione di prolattina in animali. La somministrazione di cisteamina a ratti neonati ha causato cataratta. Non avevdo dati sulle madri che allattano non si sa se la cisteamina venga escreta nel latte, per cui l'uso é controindicato nelle donne che allattano.

Libro PHT Farmacisti.indd 232 10/10/13 17.45

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI GAUCHER O DELLA MALATTIA DI NIEMANN-PICK

La malattia di Gaucher è una malattia lisosomiale di origine genetica a trasmissione autosomica recessiva, classificata all'interno dell'eterogeneo gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale. E' causata dalla carenza dell'enzima glucocerebrosidasi. Questo enzima è contenuto nei lisosomi dei macrofagi. La funzione della glucocerebrosidasi è quella di trasformare il glucocerebroside, sostanza derivante dalle cellule degradate, in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide) riutilizzabili. Come risultato di questa carenza, il glucocerebroside si accumula nei lisosomi dei macrofagi, che quindi crescono di dimensioni. Tali cellule prendono il nome di Cellule di Gaucher. Le cellule di Gaucher si concentrano soprattutto nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, alterando le normali funzioni di questi organi. La Malattia di Gaucher è stata classificata in tre tipi, in base alla presenza o meno di un interessamento neurologico ed alla sua gravità: il tipo I, non neuronopatica; tipo II, neuronopatica acuta; e tipo III, neuronopatica cronica. La malattia di Niemann-Pick è una malattia ereditaria, caratterizzata dall'accumulo di sfingomielina, colesterolo e glicolipidi. Questa malattia tecnicamente è una sfingolipidosi e fa parte dell'eterogeneo gruppo delle malattie da accumulo lisosomiale, che coinvolgono il metabolismo, causate da mutazioni genetiche. Le tre forme di più comune riscontro sono denominate malattia di Niemann-Pick tipo A, B e C. La malattia di Niemann-Pick di tipo C è sempre fatale. La grande maggioranza dei bambini muore prima dei 20 anni (e molti muoiono prima dei 10). La comparsa tardiva dei sintomi può portare a un'aspettativa di vita più lunga, ma è estremamente raro che un soggetto con malattia di Niemann-Pick di tipo C raggiunga i 40 anni.

Miglustat: Zavesca®



ATC: A16AX06
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo
Principio attivo: Miglustat.

Zavesca®: *Capsule rigide. Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Il farmaco è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Il farmaco può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata. Inoltre, il farmaco è indicato per il trattamento delle manifestazioni neurologiche progressive in pazienti adulti ed in pazienti in età pediatrica affetti dalla malattia di Niemann–Pick di tipo C

- **Meccanismo d'azione**
  Il miglustat è un inibitore della glucosilceramide sintetasi, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi della maggior parte dei glicolipidi.

Libro PHT Farmacisti.indd 233 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Dosaggio nella malattia di Gaucher di tipo 1

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di pazienti adulti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 è di 100 mg tre volte al giorno.

Dosaggio nella malattia di Niemann–Pick di tipo C

La dose raccomandata per il trattamento di pazienti adulti affetti dalla malattia di Niemann–Pick di tipo C è di 200 mg tre volte al giorno.

Il dosaggio in pazienti sotto i 12 anni deve essere modificato sulla base dell'area della superficie corporea come da tabella sottostante:

Area superficie corporea (m^2)	**Dosaggio raccomandato**
> 1.25	200 mg tre volte al giorno
> 0.88 – 1.25	200 mg due volte al giorno
> 0.73 – 0.88	100 mg tre volte al giorno
> 0.47 – 0.73	100 mg due volte al giorno
≤ 0.47	100 mg una volta al giorno

- **Effetti Collaterali**

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici con Miglustat sono state diarrea, flatulenza, dolore addominale, perdita di peso e tremore. La più comune reazione avversa seria riportata negli studi clinici durante il trattamento con il farmaco è stata la neuropatia periferica.

- **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilitá al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del miglustat in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, compresa la distocia. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il miglustat attraversa la placenta e non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza.

Non è noto se il miglustat venga secreto nel latte materno e pertanto non deve essere assunto durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 234 10/10/13 17.45

COAGULOPATIE GRAVI

Le coagulopatie congenite ed acquisite sono difetti dovuti alla carenza di uno o più fattori plasmatici della coagulazione, congeniti o acquisiti.
Tra le **coagulopatie congenite** ricordiamo:

A) Emofilia A

Compare solo nel maschio, perchè il deficit è legato al cromosoma sessuale X, ed è dovuto al deficit del fattore plasmatico VIII. Il deficit è solo della parte coagulante del fattore e può essere quantitativamente variabile, così da indurre quadri clinici diversi: nell'emofilia A grave il valore del fattore VIII è dello 0-2% e sono frequenti gli ematomi e gli emartri (emorragie delle cavità articolari) in età infantile spontanei più o meno gravi; emofilia A moderata, con una percentuale di fattore VIII del 2-5% ed emofilia A lieve, con fattore del 5-25%, in cui gli emartri sono rari e si hanno emorragie solo dopo interventi chirurgici. Le manifestazioni emorragiche più frequenti sono gli emartri, gli ematomi (versamenti ematici sottocutanei o muscolari), le emorragie del sistema gastro-enterico e uro-genitale, le epistassi (sanguinamento dal naso), le emorragie post-intervento chirurgico anche lieve (ad esempio le estrazioni dentarie). Le prove di laboratorio evidenziano allungamenti delle prove di coagulazione, ma la diagnosi si effettua solo dosando il fattore VIII.

La terapia si basa sulla terapia sostitutiva con il fattore VIII: le dosi dipendono dalla sede e dalla gravità emorragica in atto. I concentrati sono a vario grado di purezza o ricombinanti o prodotti purificati con anticorpi monoclonali. Gli emoderivati vengono purificati sottoponendoli a virus in attivazione con vari metodi come la pastorizzazione o l'uso di solventi/detergenti. I livelli di fattore VIII richiesti variano da 10-15 U/kg per emorragie lievi a 40-50 U/kg per emorragie gravi. L'emofilia A di grado lieve viene trattato con desmopressina, farmaco che permette il rilascio di fattore VIII dalle cellule endoteliali, se usato al dosaggio di 0,3 ?g ripetuto ogni 12 ore. La terapia si somministra per 1-2 giorni e la risposta è variabile da soggetto a soggetto. Nei pazienti emofilici si può utilizzare la terapia antifibrinolitica in casi di emorragie delle mucose.

B) Emofilia B

Anche questa è trasmessa geneticamente attraverso il cromosoma X, ma è molto più rara, con un quadro clinico sovrapponibile a quello dell'emofilia A. Il difetto riguarda il fattore IX. La terapia prevede la terapia sostitutiva con concentrati di fattore protrombinico, che contengono il fattore IX, la protrombina ed i fattori X e VII. La concentrazione raggiunta dal fattore IX con la terapia è solo il 50% di quella ì somministrata, quindi la dose necessaria è circa il doppio di quella prevista per l'emofilia A grave. Vista però la lunga emivita, è possibile somministrare solo una dose giornaliera. Sono attualmente in commercio concentrati di fattore IX altamente purificati o ricombinanti; questi ultimi richiedono dosi più alte.

C) Emofilia C

E' ancora più rara ed il difetto, che riguarda il fattore XI è trasmesso come deficit autosomico recessivo. Le manifestazioni sono molto più rare e più lievi dei difetti precedenti, si hanno emorragie dopo interventi chirurgici e dopo traumi importanti.

D) Malattia di Von Willebrand

E' un deficit autosomico dominante, caratterizzato da lievi emorragie cutanee e mucose, con diverse varianti. Il deficit è dovuto alla carenza più o meno variabile di una parte di fattore VIII che regola il legame della piastrina alla parete dell'endotelio dei vasi. Le manifestazioni emorragiche sono uguali a quelle di un difetto piastrinico, con epistassi, menorragie e gengivorragie. La terapia della emofilia è quella di somministrare il fattore carente, sotto forma di preparato commerciale

Libro PHT Farmacisti.indd 235 10/10/13 17.45

contenente fattore concentrato, che si utilizza a vari dosaggi in base al peso corporeo del paziente ed in base al tipo di emorragia in atto. Nella sindrome di Von Willebrand si somministra DDAVP, che è un derivato sintetico dell'ormone antidiuretico, in grado di innalzare i livelli di fattore VIII di 3-5 volte. Nelle forme resistenti si somministra terapia sostitutiva con concentrati plasmatici di fattore VIII e di fattore von Willebrand. Esistono poi altre forme di coagulopatie congenite più rare, dovute a deficit di altri fattori che sono necessari nel complesso sistema della coagulazione. Sono deficit scoperti a volte a livello di intere famiglie, trasmessi per lo più come deficit di tipo autosomico recessivo, che richiedono una terapia sostitutiva. Questa si esegue solo nelle condizioni di gravi manifestazioni emorragiche. Ricordiamo il deficit di protrombina, il deficit di fattore V o il deficit di fattore VII.

Le **coagulopatie acquisite** dipendono da un deficit di sintesi epatica primitivo (gravi malattie del fegato) o secondario a deficit di vitamina K (che regola i processi di sintesi epatica dei vari fattori della coagulazione).

A) Deficit epatici

Sono ridotti i fattori VII, IX, X, XIII, fibrinogeno e protrombina. Anche altri fattori possono essere carenti, tra cui alcuni inattivatori dei processi di coagulazione che possono essere carenti; può esserci anche una piastrinopenia per il sequestro di piastrine dovuto alla presenza di una splenomegalia. Prevalgono le emorragie del sistema gastro-enterico e sono anche frequenti le epistassi, le ecchimosi e le emorragie post-intervento.

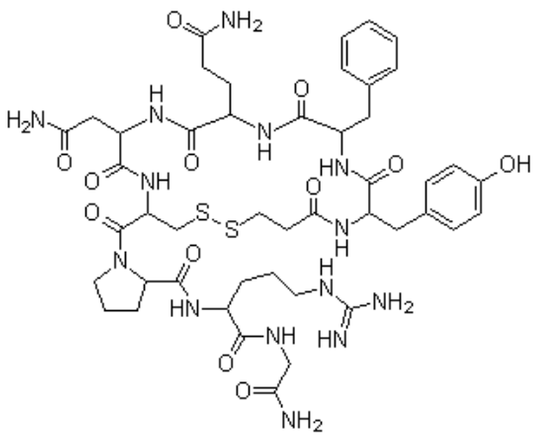
B) Deficit di vitamina K

Una carenza si può avere per un deficit di assorbimento o per l'uso di farmaci antagonisti, come nel caso dei farmaci usati per la terapia anticoagulante. Le manifestazioni emorragiche sono epistassi, ematuria, emorragie dal tubo gastro-enterico. La terapia consiste nella somministrazione di vitamina K per via parenterale.

C) Presenza di inibitori della coagulazione

Possono essere di due tipi:-specifici contro il fattore VIII, come si osserva in alcuni pazienti affetti da lupus eritematoso. -immunoglobuline mono- o policlonali diretti contro alcuni fattori, come nel caso di malattie autoimmuni o di sindromi linfoproliferative.

Desmopressina: Emosit®



Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH_2

ATC: L02AE01
Gruppo anatomico: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
Gruppo terapeutico principale: Ormoni ipofisari, ipotalamici ed analoghi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi
Sottogruppo chimico: Vasopressina ed analoghi
Principio attivo: Desmopressina

Emosint®: *fiale contenenti soluzione iniettabile per uso intramuscolare, endovenoso, sottocutaneo.*

Libro PHT Farmacisti.indd 236 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  - emofilia A lieve e moderata - Malattia di von Willebrand di tipo I;
  - preparazione ad interventi chirurgici di pazienti emofilici e con malattia di von Willebrand;
  - preparazione di pazienti uremici (con allungamento del tempo di emorragia) a manovre invasive.

- **Meccanismo d'azione**

  La desmopressina è un principio attivo di sintesi, analogo all'8-arginina vasopressina, dotato di proprietà simili a quelle dell'ormone antidiuretico naturale.
  Agisce come agonista selettivo V_2 e le applicazioni terapeutiche si basano sul fatto che la stimolazione di questi recettori porta a trattenere acqua e a rilasciare fattori della coagulazione.
  Nella maggior parte dei pazienti affetti da *malattia di von Willebrand di tipo I*, la desmopressina induce un aumento del fattore di von Willebrand e riduce il tempo di emorragia. Tuttavia, risulta inefficace nelle forme IIa, IIb e III di von Willebrand.
  In campo ematologico la desmopressina si è rivelata superiore all'analogo naturale nell'innalzare i livelli basali di fattore VIII e nel promuovere l'attività del fattore di von Willebrand, così che la medicazione si dimostra particolarmente adatta per il trattamento di pazienti emofiliaci (emofilia A) e con malattia di von Willebrand (tipo I) che presentino livelli di fattore VIII C non inferiore al 5%. L'effetto antidiuretico della desmopressina è persistente (10-12 ore nell'uomo).
  Un'ulteriore applicazione terapeutica mediata dal recettore V2 (non di interesse del PHT) è l'utilizzo della desmopressina *nell'enuresi notturna primaria*. La somministrazione dello spray nasale o di compresse di desmopressina prima di coricarsi determina un elevato tasso di risposta, che risulta sicura e sostenuta nel tempo, e che aumenta la percentuale di guarigione.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  Nell'emofilia A e nel morbo di von Willebrand (tipo I) le dosi abitualmente utilizzate di desmopressina corrispondono a 0,3 mcg/Kg, in soluzione fisiologica e per infusione lenta (15/30 minuti).
  Durante l'infusione devono essere controllate la frequenza del polso e la pressione arteriosa.
  Lo stesso dosaggio può essere impiegato nella via di somministrazione sottocutanea, da attuarsi secondo le modalità suggerite dal medico ad ogni singolo paziente.

- **Effetti Collaterali**

  L'introduzione di desmopressina può occasionalmente provocare arrossamento del viso; tachicardia; lieve ipotensione; nausea; spasmi uterini similmestruali; dolori in sede vulvare; mal di testa; dolori addominali; sintomi che si riducono e scompaiono con la correzione del dosaggio di desmopressina.

- **Controindicazioni**

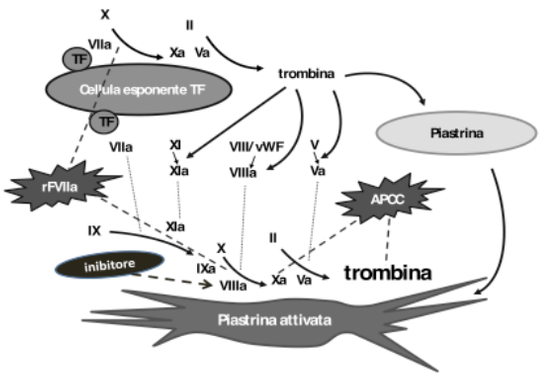
  Stati di ipersensibilità, anamnesticamente nota, al principio attivo; malattia di von Willebrand di tipo II B; alterazioni vascolari; nefrite cronica.

- **Gravidanza ed allattamento**

  Sebbene l'effetto ossitocico della desmopressina sia praticamente trascurabile, la somministrazione a donne gravide è bene sia riservata ai casi di effettiva necessità e comunque sotto diretto controllo medico.
  Poiché non è noto se la desmopressina sia secreta con il latte umano è opportuno esercitare cautela nella terapia delle donne in allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 237 10/10/13 17.45

Complesso protrombinico umano: Uman complex®



ATC: B02BD03
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo Terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Complesso protombinico umano

Uman complex®: *polvere e solvente per soluzioni per infusioni.*

- **Impiego terapeutico**
  Profilassi e trattamento delle emorragie: in pazienti con deficit congeniti singoli omultipli dei Fattori IX (emofilia B o malattia di Christmas), II (deficit di protrombina) o X (deficit del Fattore di Stuart-Prower); in pazienti con deficienza acquisita singola o multipla dei fattori del complesso protrombinico.

- **Meccanismo d'azione**
  I fattori della coagulazione II, VII, IX e X, che sono sintetizzati dal fegato con l'aiuto della vitamina K, sono comunemente chiamati il Complesso Protrombinico.Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi fattore VIIa attiva, attraverso la quale parte la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale-fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione X e IX, che formano il fattore IXa e Xa. Con l'ulteriore attivazione della cascata coagulativa la protrombina (fattore II) è attivata e trasformata in trombina. Con l'azione della trombina, il fibrinogeno è convertito in fibrina, con conseguente formazione di un coagulo. La normale creazione di trombina è anche di vitale importanza per la funzione delle piastrine come parte della emostasi primaria.La deficienza isolata grave di fattore VII porta ad una ridotta formazione di trombina e ad una tendenza all'emorragia causate da una minore formazione di fibrina e a una emostasi primaria danneggiata. La deficienza isolata di fattore IX è una delle classiche emofilie (emofilia B). Le deficienze isolate di fattore II o di fattore X sono molto rare, ma in forme gravi causano una tendenza all'emorragia simile a quella vista nell'emofilia classica.La deficienza acquisita dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti si manifesta durante il trattamento con antagonisti della vitamina K.
  Se la deficienza diventa grave, ne risulta una forte tendenza all'emorragia, caratterizzata da sanguinamenti retroperitoneali o cerebrali piuttosto che emorragie muscolari e articolari. Anche l'insufficienza epatica grave porta a livelli marcatamente ridotti dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti ed a una tendenza all'emorragia clinica che, comunque, è spesso complessa a causa di uno sviluppo simultaneo di coagulazione intravascolare di basso grado, di bassi livelli di piastrine, di deficienza degli inibitori della coagulazione e di disturbi della fibrinolisi. La somministrazione del complesso protrombinico umano produce un aumento dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti e può correggere temporaneamente i difetti della coagulazione in pazienti con deficienza di uno o più di questi fattori.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disordine della funzione

Libro PHT Farmacisti.indd 238 10/10/13 17.45

emostatica, dalla sede e dall`entità dell`emorragia e dalla condizione clinica. Il calcolo della dose terapeutica richiesta è basato sull`osservazione empirica che 1 U.I. di fattore IX per Kg di peso corporeo aumenta l`attività del fattore IX plasmatico dello 0,8% del normale e 1 U.I. di fattore II o X per Kg di peso corporeo aumenta l`attività plasmatica del fattore II o del fat-tore X dell`1,5% del normale. La dose necessaria viene calcolata usando la seguente formula: Dose iniziale (es. di fattore IX) Unità richieste = peso corporeo (Kg) x aumento desiderato delfattore IX (%) x 1,2.

- **Effetti collaterali**
  In rari casi si osservano reazioni allergiche o anafilattiche. In rari casi si osserva aumento della temperatura corporea. Sviluppo di anticorpi contro uno o piu` fattori del complesso protrombinico del plasma umano. Quando si somministrano specialità medicinalipreparate da sangue o plasma umano non puo` essere totalmente escluso il rischio di trasmissione di malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi.
  Ciò si applica anche ai pa-togeni di natura finora sconosciuta. Per ridurre il rischio di trasmissione di agenti infettivi viene effettuata una selezione dei donatori e delle donazioni con mezzi idonei. Ogni unità di plasmausata per la produzione di questo emoderivato è risultata negativa ai controlli per l`HbsAg, per gli anticorpi anti-HIV1, anti-HIV2 e anti-HCV ed è stata sottoposta a controllo dei livelli di ALT;il plasma pool è stato inoltre controllato per la presenza di HCV-RNA mediante tecnica di amplificazione genica ed è risultato non reattivo. Durante la produzione vengono effettuate proce-dure di rimozione e a doppia inattivazione virale tramite trattamento con miscela solvente/ tensioattivo e riscaldamento a 100-oC per 30 minuti. In seguito alla somministrazione di con-centrato di complesso protrombinico plasmatico si ha il rischio di episodi tromboembolici.

- **Controindicazioni**
  Si raccomanda cautela nei pazienti con reazioni allergiche note ai costi-tuenti del preparato. Alto rischio di trombosi o di coagulazione intravascolare disseminata.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La sicurezza dell`uso del concentrato di complesso protrombinico plasmatico durante la gravidanza non è stata stabilita da studi clinici controllati. Gli studi sperimentali sull`animale sono insufficienti per sostenere la sicurezza riguardo alla riproduzione, sviluppo dell`embrione e del feto, decorso della gestazione e sviluppo peri e postnatale. Pertanto il concentrato di Fattore IX plasmatico può essere usato durante la gravidanza e l`allattamento in caso di documentata necessità.

Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato: Feiba®

ATC: B02BD03
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo Terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Complesso protombinico antiemofilico umano attivato

Feiba® : *polvere e solvente per soluzioni iniettabili da 500 U.F. e 1000 U.F*

- **Impiego terapeutico**
  Controllo degli episodi emorragici in soggetti con l'inibitore congenito o acquisito del fattore VIII. Trattamento dei pazienti con inibitore del Fattore XIa.

Libro PHT Farmacisti.indd 239 10/10/13 17.45

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  I risultati clinici finora ottenuti nel trattamento di pazienti con inibitore del fattore VIII indicano che l'efficacia del farmaco può variare entro certi limiti da paziente a paziente a causa del diverso titolo dell'inibitore e di altri fattori ancora sconosciuti. Pertanto, pur non considerandola una regola generale, ad alti livelli d'inibitore dovranno corrispondere alti dosaggi. E' necessario distinguere le seguenti indicazioni:
  Episodi emorragici spontanei: si raccomanda la somministrazione da 60 a 100 unità/Kg di peso corporeo da ripetersi ad intervalli di 8-12 ore fino a completa guarigione della ferita, fino alla scomparsa di dolori, arresto e riassorbimento della emorragia nel caso di emorragie interne. Se, nonostante la somministrazione di una dose di 100 unità/kg ad intervalli di 8 ore, non viene notato alcun vantaggio terapeutico, si raccomanda di associare la somministrazione di 40 unità/kg di un concentrato di fattore VIII umano. La somministrazione del fattore VIII deve sempre seguire quella del farmaco.
  Gli episodi emorragici trattati a domicilio possono essere controllati mediante somministrazione fino a 150 unità/kg a seconda della gravità dell'emorragia. Un trattamento profilattico a domicilio può essere eseguito somministrando circa 30 unità di prodotto/Kg 3 volte la settimana seguite da circa 60 unità/kg di concentrato di Fattore VIII. Piccoli interventi chirurgici: si raccomanda di seguire lo stesso schema terapeutico riportato per le emorragie spontanee, comunque occorre verificare l'effetto della terapia sostitutiva prima dell'intervento e, se necessario, aumentare la dose, oppure decidere per il trattamento combinato con il concentrato di fattore VIII (40 unità/kg).
  Somministrazione: il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa.

- **Effetti collaterali**
  In certi casi la somministrazione ad alti dosaggi (200 unità/kg ed oltre) ha provocato sintomi di DIC (coagulopatia da consumo). Al fine di evitare i rischi di queste complicanze si raccomanda di controllare con i tests specifici tutti i pazienti che devono essere trattati con il medicinale. Si consiglia pertanto di verificare ripetutamente il numero di trombociti, il fibrinogeno ed i prodotti di degradazione del fibrinogeno. Occorre prestare particolare attenzione ad un eventuale allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato e del tempo di protrombina. Nei casi che i sintomi di una DIC vengano confermati dai 3 tests sopra menzionati (diminuzione delle piastrine e del fibrinogeno, aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno) è necessario sospendere il trattamento. I derivati plasmatici umani possono talvolta provocare qualsiasi tipo di forme allergiche, dalla lieve orticaria transitoria allo shock anafilattico. In questi casi si consiglia di interrompere immediatamente la somministrazione. Le reazioni allergiche devono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi. Lo shock anafilattico dovrà essere immediatamente trattato con la terapia adeguata. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche e tecnologiche non è possibile escludere con assoluta certezza il rischio di trasmissione di virus (sia conosciuti o ad oggi sconosciuti) per mezzo di concentrati ottenuti da plasma umano. Nel corso di studi clinici condotti con il farmaco trattato secondo il metodo in oggetto, non è stata riscontrata alcuna infezione da epatite B o NANB. La trasmissione del virus HIV è esclusa con assoluta certezza. La somministrazione del prodotto può talvolta provocare delle reazioni anamnestiche con conseguente aumento del titolo dell'inibitore. In certi casi comunque si osserva anche una diminuzione. Nella maggior parte dei casi il titolo rimane ad un livello costante.

- **Controindicazioni**
  Pazienti affetti da coagulopatia da consumo (DIC)

- **Gravidanza ed allattamento**
  L'innocuità del preparato somministrato durante la gravidanza non è stata dimostrata nell'ambito di studi clinici controllati. Pertanto, durante la gravidanza ed il periodo di allattamento, deve essere somministrato solo in caso di reale necessità.

Libro PHT Farmacisti.indd 240 10/10/13 17.45

Fattore VII di coagulazione: Provertin®

ATC: B02BD02
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo Terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Fattore VII di coagulazione

Provertin®: *polvere e solvente per soluzione per infusione.*

- **Impiego terapeutico**
  Il campo di applicazione del farmaco comprende tutte le emorragie causate da disturbi congeniti o acquisiti della coagulazione dovuti esclusivamente o in parte ad una carenza del Fattore VII. Disturbi congenitidella coagulazione con carenza di fattore VII: i pazienti affetti daipo o a-proconvertinemia (carenza del fattore VII) necessitano la sostituzione del fattore VII carente nelle seguenti condizioni: emorragiespontanee o traumatiche; interventi chirurgici. In caso di carenza congenita di fattore VII la somministrazione del farmaco èsufficiente anormalizzare il quadro della coagulazione. Disturbi acquisiti della coagulazione con carenza di fattore VII. Questi comprendono malattie epatiche acute e croniche, come pure l'ingestione accidentale od a scoposuicida di anticoagulanti orali. Per entrambi i gruppi possiamo riportare le seguenti indicazioni: biopsia od interventi chirurgici; emorragie spontanee o traumatiche; coma epatico.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio può essere suggerito soltanto in linea generale. Esso infatti dipende dalla gravità del difetto coagulatorio, dalla gravità del danno tissutale traumatico od emorragico come pure dal grado dell'intervento chirurgico programmato. Il numero di unità di fattore VII somministrato è espresso in Unità Internazionali (UI), chesono correlate al corrente standard WHO per i medicinali a base di fattore VII. L'attività di fattore VII plasmatica è espressa o come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative ad uno standard internazionale per i concentrati di fattore VII). Una Unità Internazionale (UI) dell'attività di fattore VII è equivalente alla quantità di fattore VII contenuta in 1 ml di plasma umano normale. Il calcolo della dose richiesta di fattore VII come sotto specificata è basata sulla considerazione empirica che 1 UnitàInternazionale (UI) di fattore VII per kg di peso corporeo incremental'attività del fattore VII plasmatico di circa 1,7% rispetto all'attività normale. La dose richiesta è determinata usando la seguente formula: Unità internazionali richieste= Peso corporeo (Kg) x Aumento diattività desiderato (%) X 0,6. La terapia sostitutiva di mantenimento deve essere protratta in modo costante fino all'assorbimento completo dell'emorragia tissutale o fino alla guarigione completa delle ferite. Essa deve essere controllata mediante la ripetuta esecuzione dei test della coagulazione. Nelle carenze acquisite di fattore VII una normalizzazione del quadro emorragico può essere sicuramente raggiunta soltanto mediante la somministrazione combinata del farmaco e di Protromplex Tim 3; comunque bisogna ricordare che la dose del farmaco deve risultare doppia di quella del Protromplex Tim 3 a causa del diverso tempo di emivita. L'efficacia della terapia sostitutiva con il prodotto ocon Protromplex Tim 3 associato al farmaco viene controllata mediante il tempo di tromboplastina (test di Quick) o più esattamente con il Thrombotest ed il Normotest. La ricerca quantitativa viene eseguita mediante determinazione dell'attività del fattore VII. Una diminuzionedel fattore V che si verifica soltanto nelle malattie epatiche parenchimatose gravi non viene normalizzata dal trattamento combinato di Protromplex Tim 3 e il farmaco. Nel caso di pazienti che devono sottoporsiad una biopsia o ad un intervento chirurgico, il livello di fattore VII deve essere elevato al 50% per alcuni giorni. Questo si può controllare mediante il tempo di tromboplastina (test di Quick) o con il Normotest. Modo di somministrazione: il

Libro PHT Farmacisti.indd 241 10/10/13 17.45

prodotto ricostituito deve esseresomministrato per via endovenosa. Il preparato deve essere ricostituito solo immediatamente prima della somministrazione. Un eventuale residuo non deve essere riutilizzato.

- **Effetti collaterali**
  La terapia sostitutiva con Fattore VII umano può, in rari casi, indurre la formazione di anticorpi circolanti inibitori del Fattore VII. Lacomparsa di tali inibitori si manifesta come un'insufficiente risposta clinica. Raramente si osservano reazioni di tipo allergico o anafilattico. Un aumento della temperatura corporea si osserva in rari casi.Raramente, inseguito alla somministrazione di Fattore VII della coagulazione umano possono verificarsi episodi trombo embolici. Non si può del tutto escludere la possibilità di trasmissione di agenti infettivi.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti.Rischio elevato di trombosi o di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID). Allergia nota all'eparina o storia di trombocitopenia indotta da eparina.

- **Gravidanza ed allattamento**
  La sicurezza d'uso del Fattore VII della coagulazione umano durante lagravidanza non è stata dimostrata nell'ambito di studi clinici controllati. Gli studi animali non sono adatti a valutare la sicurezza in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrio/fetale, al parto o allosviluppo post-natale Pertanto, durante la gravidanza il farmaco deveessere somministrato solo in caso di reale necessità e sotto strettocontrollo medico.

Fattore VIII di coagulazione: Kogenate®

ATC: B02BD02
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo Terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Fattore VIII di coagulazione

Kogenate®: *polvere e solvente per soluzioni inettabili.*

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

- **Meccanismo d'azione**
  Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato.Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina.
  Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento dovrà essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia. Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al

Libro PHT Farmacisti.indd 242 10/10/13 17.45

plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).Un'Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale.Il calcolo del dosaggio necessario di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale.
Il dosaggio necessario è determinato utilizzando le seguenti formule:

I. UI necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) x 0,5
II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = 2 x UI somministrate peso corporeo (kg). Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, titolo degli inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

- **Effetti collaterali**

In rari casi sono stati osservati eventi avversi da lievi a moderati. Questi comprendono eruzione cutanea/prurito, reazioni locali nel sito d'iniezione (ad es. bruciore, eritema transitorio), reazioni di ipersensibilità (ad es. senso di instabilità, nausea, dolore/malessere toracico, lieve riduzione della pressione sanguigna), alterazione del gusto e febbre. Inoltre non può essere esclusa completamente la possibilità di shock anafilattico.

- **Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo.
I pazienti devono essere informati che la potenziale comparsa di senso di oppressione toracica, senso di instabilità, ipotensione lieve e nausea durante l'infusione possono essere segni precoci di reazioni di ipersensibilità e anafilattiche. Devono essere istituiti un appropriato trattamento sintomatico e una terapia per l'ipersensibilità.In caso si verifichino reazioni allergiche o anafilattiche l'iniezione/infusione deve essere immediatamente sospesa.In caso di shock, si devono osservare le attuali misure cliniche per il trattamento dello shock. La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono, invariabilmente, immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII antiemofilico e questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. I pazienti trattati con il fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio.

- **Gravidanza ed allattamento**

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di KOGENATE Bayer durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento KOGENATE Bayer dev'essere usato solo se chiaramente indicato.

Fattore IX di coagulazione: Nonafact®

ATC: B02BD04
Gruppo anatomico: Sangue e organi emopoietici
Gruppo Terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Fattore IX di coagulazione.

Nonafact®: *polvere e solvente per soluzioni iniettabili.*

Libro PHT Farmacisti.indd 243 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Il Fattore IX di coagulazione è usato per il trattamento e la prevenzione delle emorragie in pazienti con emofilia B (patologia emorragica ereditaria causata dalla carenza di fattore IX). Può essere impiegato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni ed è destinato all'uso a breve termine o a lungo termine. Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

- **Meccanismo d'azione**
  Nell'organismo, il Fattore IX è una delle sostanze (fattori) implicate nella coagulazione del sangue. L'emofilia B è caratterizzata dalla mancanza del fattore IX, il che provoca problemi di coagulazione del sangue, ad esempio sanguinamento nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Nonafact viene somministrato mediante iniezione intravenosa ad una quantità massima di 2 ml al minuto. La dose varia a seconda che Nonafact venga usato per trattare l'emorragia o per prevenirla durante un intervento chirurgico. La dose deve essere anche aggiustata a seconda della gravità dell'emorragia o del tipo di intervento chirurgico. Viene generalmente somministrato una volta al giorno, tranne in caso di pericolo di vita.

- **Effetti collaterali**
  I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi (inibitori) contro il fattore IX. Se ciò avviene Nonafact potrebbe non essere efficace. A volte, in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX, si sono manifestate reazioni allergiche (ipersensibilità). Se ciò avviene Nonafact potrebbe non essere efficace. Nonafact non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) al fattore IX di coagulazione umano o ad altri ingredienti del medicinale oppure alle proteine di topo.

- **Controindicazioni**
  I pazienti con emofilia B possono sviluppare anticorpi (inibitori) contro il fattore IX. Se ciò avviene Nonafact potrebbe non essere efficace. A volte, in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX, si sono manifestate reazioni allergiche (ipersensibilità). Se ciò avviene Nonafact potrebbe non essere efficace. Per la lista completa degli effetti collaterali rilevati con Nonafact si rimanda al foglietto illustrativo. Nonafact non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) al fattore IX di coagulazione umano o ad altri ingredienti del medicinale oppure alle proteine di topo.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Visto che nelle donne i casi di emofilia B sono rari, non sono disponibili risultati riguardo l'uso del fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, il fattore IX dovrà essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento solamente se espressamente indicato.

Nonacog alfa: Benefix®

ATC: B02BD09
Gruppo anatomico: Sangue ed organi ematopoietici
Gruppo terapeutico principale: Antiemorragici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Vitamina k ed altri emostatici
Sottogruppo chimico: Fattori della coagulazione del sangue
Principio attivo: Nonacog alfa

Benefix®: *polvere e solvente per soluzioni iniettabili.*

Libro PHT Farmacisti.indd 244 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Benefix è usato per il trattamento e la prevenzione delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B (patologia emorragica ereditaria causata dalla carenza di fattore IX). Benefix può essere impiegato negli adulti e nei bambini di età superiore ai sei anni. Benefix è destinato all'uso a breve termine o a lungo termine.

- **Meccanismo d'azione**
  La sostanza attiva di Benefix, nonacog alfa, è una proteina che incide sulla coagulazione del sangue. Nell'organismo, il fattore IX è una delle sostanze implicate nella coagulazione del sangue. L'emofilia B è caratterizzata dalla mancanza del fattore IX, il che provoca problemi di coagulazione del sangue, ad esempio sanguinamento nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni. Benefix, usato per sostituire il fattore IX mancante, permette di rimediare alla carenza di fattore IX e di controllare temporaneamente i disturbi emorragici.
  Nonacog alfa non è estratto dal sangue umano, ma è prodotto con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante": viene cioè ottenuto da una cellula in cui è stato immesso un gene (DNA) che la rende in grado di produrre fattore IX di coagulazione umano.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con Benefix deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.
  Benefix è somministrato a una bassa velocità di infusione (flebo in una vena), in genere fino a 4 ml al minuto. BeneFix non deve essere miscelato con altre soluzioni infusionali o somministrato utilizzando set di infusione diversi da quello fornito con il medicinale. La dose varia a seconda che Benefix venga usato per trattare l'emorragia o per prevenirla durante un intervento chirurgico. La dose deve essere anche adattata a seconda della gravità dell'emorragia o del tipo di intervento chirurgico. Viene generalmente somministrato una volta al giorno, tranne in caso di pericolo di vita.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati riscontrati con Benefix sono rari, ma i più comuni (rilevati in 1-10 pazienti su 1 000) sono vertigini, mal di testa, alterazione del gusto, sbadataggine, nausea, reazioni nel sito dell'inoculo (bruciore o dolore puntorio), fastidio nel punto d'inoculo, cellulite (infiammazione dei tessuti sotto la pelle), flebite (infiammazione di una vena) e sviluppo di anticorpi (inibitori) contro il fattore IX. Se si sviluppano anticorpi, Benefix non sarà efficace. A volte, in pazienti trattati con prodotti contenenti fattore IX, si sono manifestate ipersensibilità (reazioni allergiche). Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Benefix, si rimanda al foglio illustrativo.
  Benefix non deve essere utilizzato in soggetti che potrebbero essere ipersensibili (allergici) al fattore IX di coagulazione ricombinante o a qualsiasi altra sostanza del medicinale oppure alle proteine di criceto.

- **Controindicazioni**
  Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non sono stati eseguiti studi con il fattore IX sulla riproduzione negli animali. Considerando la rara eventualità della emofilia B nelle donne, non sono disponibili esperienze riguardanti l'impiego di fattore IX durante la gravidanza e l'allattamento al seno. Pertanto il fattore IX deve essere somministrato a donne in gravidanza o in allattamento al seno solo quando chiaramente indicato.

Libro PHT Farmacisti.indd 245 10/10/13 17.45

DIABETE

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta a un'alterata quantità o funzione dell'insulina. L'insulina è l'ormone, prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno.

Diabete tipo 1.

Riguarda circa il 10% delle persone con diabete e in genere insorge nell'infanzia o nell' adolescenza. Nel diabete tipo 1, il pancreas non produce insulina a causa della distruzione delle cellule β che producono questo ormone: è quindi necessario che essa venga iniettata ogni giorno e per tutta la vita. La velocità di distruzione delle cellule β, comunque, è piuttosto variabile, per cui l'insorgenza della malattia può avvenire rapidamente in alcune persone, solitamente nei bambini e negli adolescenti, e più lentamente negli adulti (in questi rari casi si parla di una forma particolare, detta LADA: Late Autommune Diabetes in Adults). La causa del diabete tipo 1 è sconosciuta, ma caratteristica è la presenza nel sangue di anticorpi diretti contro antigeni presenti a livello delle cellule che producono insulina, detti ICA, GAD, IA-2, IA-2. Questo danno, che il sistema immunitario induce nei confronti delle cellule che producono insulina, potrebbe essere legato a fattori ambientali (tra i quali, sono stati chiamati in causa fattori dietetici) oppure a fattori genetici, individuati in una generica predisposizione a reagire contro fenomeni esterni, tra cui virus e batteri. Quest'ultima ipotesi si basa su studi condotti nei gemelli monozigoti (identici) che hanno permesso di dimostrare che il rischio che entrambi sviluppino diabete tipo 1 è del 30-40%, mentre scende al 5-10% nei fratelli non gemelli e del 2-5% nei figli. Si potrebbe, quindi, trasmettere una predisposizione alla malattia attraverso la trasmissione di geni che interessano la risposta immunitaria e che, in corso di una banale risposta del sistema immunitario a comuni agenti infettivi, causano una reazione anche verso le cellule del pancreas, con la produzione di anticorpi diretti contro di esse (auto-anticorpi). Questa alterata risposta immunitaria causa una progressiva distruzione delle cellule, per cui l'insulina non può più essere prodotta e si scatena così la malattia diabetica.

Per questo motivo, il diabete di tipo 1 viene classificato tra le malattie cosiddette "autoimmuni", cioè dovute a una reazione immunitaria diretta contro l'organismo stesso. Tra i possibili agenti scatenanti la risposta immunitaria, sono stati proposti i virus della parotite (i cosiddetti "orecchioni"), il citomegalovirus, i virus Coxackie B, i virus dell'encefalomiocardite. Sono poi in studio, come detto, anche altri possibili agenti non infettivi, tra cui sostanze presenti nel latte.

Diabete tipo 2

E' forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. La causa è ancora ignota, anche se è certo che il pancreas è in grado di produrre insulina, ma le cellule dell'organismo non riescono poi a utilizzarla. In genere, la malattia si manifesta dopo i 30-40 anni e numerosi fattori di rischio sono stati riconosciuti associarsi alla sua insorgenza. Tra questi: la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. Riguardo la familiarità, circa il 40% dei diabetici di tipo 2 ha parenti di primo grado (genitori, fratelli) affetti dalla stessa malattia, mentre nei gemelli monozigoti la concordanza della malattia si avvicina al 100%, suggerendo una forte componente ereditaria per questo tipo di diabete.

Anche per il diabete tipo 2 esistono forme rare, dette MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), in cui il diabete di tipo 2 ha un esordio giovanile e sono stati identificati rari difetti genetici a livello dei meccanismi intracellulari di azione dell'insulina. Il diabete tipo 2 in genere non viene diagnosticato per molti anni in quanto l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e inizialmente non è di grado severo al punto da dare i classici sintomi del diabete. Solitamente la diagnosi avviene casualmente o in concomitanza con una situazione di stress fisico, quale infezioni o interventi chirurgici.

Libro PHT Farmacisti.indd 246 10/10/13 17.45

Il rischio di sviluppare la malattia aumenta con l'età, con la presenza di obesità e con la mancanza di attivitα fisica: questa osservazione consente di prevedere strategie di prevenzione "primaria", cioè interventi in grado di prevenire l'insorgenza della malattia e che hanno il loro cardine nell'applicazione di uno stile di vita adeguato, che comprenda gli aspetti nutrizionali e l'esercizio fisico.

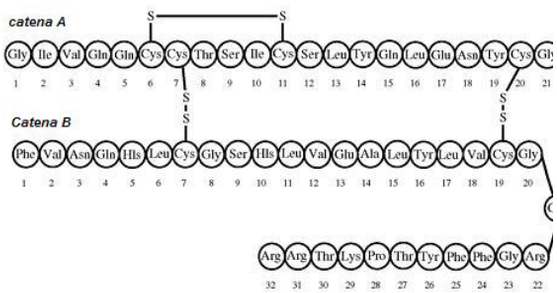
Diabete gestazionale

Si definisce diabete gestazionale ogni situazione in cui si misura un elevato livello di glucosio circolante per la prima volta in gravidanza. Questa condizione si verifica nel 4% circa delle gravidanze. La definizione prescinde dal tipo di trattamento utilizzato, sia che sia solo dietetico o che sia necessaria l'insulina e implica una maggiore frequenza di controlli per la gravida e per il feto.

Interventi terapeutici

La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'attuazione di uno stile di vita adeguato. Per stile di vita si intendono le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo. La dieta del soggetto con diabete (definita negli USA: Medical Nutrition Theraphy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità. In linea di massima, si raccomanda che la dieta includa carboidrati, provenienti da frutta, vegetali, grano, legumi e latte scremato, non inferiori ai 130 g/giorno ma controllando che siano assunti in maniera equilibrata, attraverso la loro misurazione e l'uso alternativo. Evitare l'uso di saccarosio, sostituibile con dolcificanti. Come per la popolazione generale, si raccomanda di consumare cibi contenenti fibre. Riguardo i grassi, è importante limitare il loro apporto a <7% delle calorie totali giornaliere, con particolare limitazione ai grassi saturi e al colesterolo. Un'attivitα fisica di tipo aerobico e di grado moderato per almeno 150 minuti a settimana oppure di tipo più intenso per 90 minuti a settimana è raccomandata per migliorare il controllo glicemico e mantenere il peso corporeo. Dovrebbe essere distribuita in almeno tre volte a settimana e con non più di due giorni consecutivi senza attività. Come per la popolazione generale si consiglia di non fumare, e a tale scopo dovrebbe essere prevista una forma di sostegno alla cessazione del fumo come facente parte del trattamento del diabete. I diabetici tipo 1 hanno necessità di regolare in maniera più stretta la terapia insulinica all'apporto dietetico e all'attività fisica, mentre per i diabetici tipo 2, che in genere sono anche sovrappeso o francamente obesi, assume maggior importanza un adeguato stile di vita che comprenda riduzione dell'apporto calorico, soprattutto dai grassi, e aumento dell'attività fisica per migliorare glicemia, dislipidemia e livelli della pressione arteriosa.

Insuilna glargine: Lantus®



ATC:A10AE04
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Insuline e analoghi
Sottogruppo chimico: Insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta
Principio attivo: Insulina glargine

Lantus®: *soluzione iniettabile in flaconcino, in cartuccia ed in penna pre-riempita.*

Libro PHT Farmacisti.indd 247 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età con diabete mellito, quando sia necessario un trattamento insulinico.

- **Meccanismo d'azione**
  L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. E' completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di Lantus. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata.
  Legame ai recettori insulinici: l'insulina glargine è molto simile all'insulina umana per quanto riguarda la cinetica del legame al recettore insulinico. Essa può quindi mediare lo stesso tipo di effetto attraverso il recettore insulinico come l'insulina. L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica. Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili. La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a Lantus e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina.
  L' insulina glargine deve essere somministrata una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il dosaggio e l'ora della somministrazione di Lantus deve essere adattato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Lantus può essere somministrato insieme a farmaci antidiabetici attivi per via orale. Nei bambini, l'efficacia e la sicurezza di Lantus sono state dimostrate solo quando somministrato alla sera. A causa della limitata esperienza, l'efficacia e la sicurezza di Lantus non sono state dimostrate nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

- **Effetti collaterali**
  Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ***ipoglicemia***.
  Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di ipoglicemia centrale sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi. Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, per esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In alcuni studi clinici gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.
  Patologie del sistema nervoso: ***disgeusia***.

Libro PHT Farmacisti.indd 248 10/10/13 17.45

Patologie dell'occhio: alterazioni della vista. Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. In rari casi si può manifestare una retinopatia. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica.
L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: come in tutte le terapie insuliniche, si può verificare una lipodistrofia nel sito di iniezione che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni. Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo: mialgia.

- **Controindicazioni**

Lantus non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si consiglia invece l'insulina rapida somministrata per via endovenosa. A causa della limitata esperienza, l'efficacia e la sicurezza di Lantus non può essere stabilita nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o nei pazienti con una insufficienza renale media/grave. In pazienti affetti da insufficienza renale la richiesta di insulina può diminuire a causa della ridotta eliminazione insulinica. Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina.
E'possibile che in pazienti affetti da insufficienza epatica grave la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Il passaggio ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico e può richiedere modifiche del dosaggio. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

- **Gravidanza ed allattamento**

Un numero limitato di gravidanze esposte al medicinale osservate dopo la commercializzazione non indica effetti avversi dell'insulina glargine sulla gravidanza o sulla salute del feto e del neonato. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

Insuilna detemir: Levemir®

ATC: A10AE05
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Insuline e analoghi
Sottogruppo chimico: Insuline ed analoghi per iniezione,ad azione lenta
Principio attivo: Insulina detemir

Levemir®: *soluzione iniettabile per penna preriempita.*

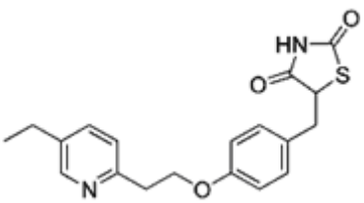
Libro PHT Farmacisti.indd 249 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Trattamento del diabete

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  L'insulina detemir è un analogo dell'insulina umana a durata di azione prolungata. La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Le insuline intermedie e long-acting tradizionali hanno un inizio di azione a distanza di 0,5-4 ore dalla somministrazione, raggiungono l'effetto massimo dopo 4-20 ore e hanno una durata d'azione di 8-36 ore. Il tipo di assorbimento di questo tipo di insuline mette il paziente a rischio di ipoglicemia notturna (presente nel 40% dei pazienti con diabete di tipo 1) e visto che l'effetto svanisce verso il mattino, molti pazienti possono presentare iperglicemia al risveglio.L'insulina detemir è un analogo basale dell'insulina realizzato in modo da legarsi in maniera reversibile all'albumina dopo la somministrazione e l'assorbimento. E' solubile a pH neutro e la sua struttura molecolare differisce da quella dell'insulina naturale perchè non ha la treonina in posizione B30 e per il legame di un acido grasso a 14 atomi di carbonio (acido miristico) alla lisina in posizione B29. L'acido miristico contribuisce all'aggregazione dell'insulina detemir in esameri, ritarda la loro dissociazione e l'assorbimento, facilita il legame dell'insulina detemir all'albumina nel plasma e nei fluidi interstiziali. Subito dopo l'iniezione, l'insulina detemir forma un deposito liquido nel tessuto sottocutaneo, si assembla in esameri e quindi si lega all'albumina legata ai tessuti e nello spazio interstiziale. Solo l'insulina detemir libera può attraversare la parete dei capillari e raggiungere il circolo, i monomeri molto più rapidamente dei dimeri e degli esameri. L'azione ritardo di questa insulina dipende però non solo dal suo lento rilascio dal deposito sottocutaneo, ma anche e soprattutto dal legame reversibile che instaura con l'albumina plasmatica.L'insulina detemir ha una durata d'azione dose-dipendente: al dosaggio di 0,4 U/Kg la durata d'azione è di circa 20 ore, consentendo così una monosomministrazione giornaliera; al di sotto di questo dosaggio è consigliabile ricorrere alla doppia somministrazione.L'insulina detemir dovrebbe presentare una minore variabilità d'azione rispetto alle altre insuline di base. Essendo solubile non deve essere ricostituita e non forma precipitati nella sede dell'iniezione. Il legame con l'albumina plasmatica inoltre dovrebbe tamponare l'effetto di variazioni di breve durata nel tasso di assorbimento dal deposito, limitandone dunque la variabilità farmacodinamica.Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica in base all'età.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali più frequenti sono cefalea, vertigini e reazione locale nel sito di iniezione.

Pioglitazone: Actos®



ATC: A10BG03
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Tiazolindioni
Principio attivo: Pioglitazone

Actos®: *compresse da 30 mg di Pioglitazone.*

- **Impiego terapeutico**
  Il pioglitazone è un farmaco indicato nel trattamento del diabete di tipo II, in caso di insuccesso di

Libro PHT Farmacisti.indd 250 10/10/13 17.45

misure terapeutiche non farmacologiche come alimentazione equilibrata e corretto stile di vita.
Il pioglitazone potrebbe inoltre essere utilizzato in terapia combinata con metformina o sulfaniluree, nel caso in cui le monoterapie da sole, non risultassero capaci di produrre un buon controllo glicemico. Nei casi più gravi, può essere efficacemente utilizzato anche in concomitanza all'insulina.

- **Meccanismo d'azione**

Il pioglitazone è un farmaco appartenente alla categoria farmaceutica dei tiazolidinedioni, dall'importante attività ipoglicemizzante. Assunto per via orale, viene rapidamente assorbito al livello intestinale, con una biodisponibilità dell'80% e con le massime concentrazioni plasmatiche raggiunte dopo circa 2 ore dall'assunzione. Dopo circa 5-6 ore il pioglitazone subisce un importante metabolismo epatico, sostenuto dagli enzimi appartenenti alla categoria del citocromo, con la successiva eliminazione dei suoi metaboliti sia attraverso le urine che mediante le feci. L'efficacia ipoglicemizzante di questo composto, si deve essenzialmente alla capacità di raggiungere tessuti e organi insulino sensibili come il tessuto adiposo, muscolare ed il fegato, migliorando l'attività periferica dell'insulina e contribuendo così a sostenere l'effetto ipoglicemizzante. Dal punto di vista molecolare questa azione è garantita dalla capacità del pioglitazone di attivare i recettori PPAR gamma, coinvolti nella modulazione trascrizionale di vari geni utili a regolare il metabolismo glucidico e lipidico e a ridurre l'attivazione del processo infiammatorio. In parole povere l'attivazione di tutti questi meccanismi intracellulari si concretizza nella possibilità di ridurre la glicemia aumentando la disponibilità di glucosio periferico e tissutale, e riducendo il processo infiammatorio, molto attivo al livello vascolare, responsabile di alcune delle conseguenze più importanti della patologia diabetica.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Si consiglia l'assunzione di 15 o 30 mg di pioglitazone al giorno in unica somministrazione indipendentemente dall'assunzione di cibo. Un adeguamento del dosaggio potrebbe essere richiesto in pazienti anziani o in caso di concomitante terapia con altri farmaci ipoglicemizzanti. Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg. Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%). Il pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8 sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono ugualmente all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II. Studi in vitro non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina.
La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone. Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5.6 ore per pioglitazone immodificato, e di 16.23 ore per i suoi metaboliti attivi totali. Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata. Nei pazienti con insufficienza epatica, la concentrazione

Libro PHT Farmacisti.indd 251 10/10/13 17.45

plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

- **Effetti collaterali**

La terapia con pioglitazone si è accompagnata spesso alla comparsa di numerosi effetti collaterali alcuni dei quali clinicamente rilevanti. Più precisamente si sono rilevati soventemente disturbi visivi, infezioni del tratto respiratorio, aumento di peso, ipoestesia, anemia, atralgia, ematuria, capogiri ed edema, concentrati soprattutto nella periodo iniziale di trattamento. Reazioni clinicamente più gravi, ma fortunatamente meno frequenti, hanno interessato l'apparato cardiovascolare con la comparsa di insufficienza cardiaca. Quando il pioglitazone è stato somministrato in terapia combinata con insulina, si è potuto osservare un sensibile calo glicemico che nei pazienti predisposti o mal compensati ha indotto ipoglicemia.

- **Controindicazioni**

Il pioglitazone è controindicato in pazienti affetti da insufficienza epatica, cheto acidosi diabetica, ipersensibilità al principio attivo o suoi eccipienti, storia di patologie cardiache anche pregresse e in gravidanza e allattamento. La terapia con Actos dovrebbe essere affiancata dal monitoraggio periodico di differenti parametri ematochimici quali:

- Glicemia : al fine di modulare nella maniera corretta la terapia farmacologica;
- Transaminasi : per monitorare la funzionalità epatica ed eventualmente sospendere la terapia quando i livelli di ALT superano di 3 volte il limite superiore;
- Emoglobina : per monitorare l'eventuale calo indotto dal pioglitazone.

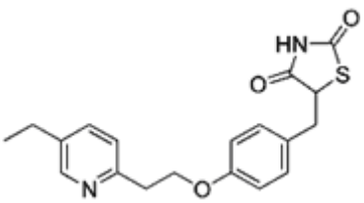
Un'attenta e costante supervisione medica è richiesta in pazienti a rischio di sviluppare patologie cardiache o fattori predisponenti, epatopatie e fratture ossee.

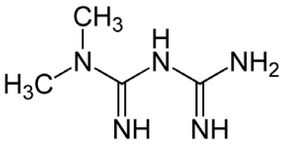
E' inoltre necessario ricordare che la terapia combinata con sulfaniluree o insulina, aumenta oggettivamente il rischio di ipoglicemia, che potrebbe ridurre le capacità percettive del paziente , rendendo pericoloso l'uso di macchinari e la guida di autoveicoli.

- **Gravidanza ed allattamento**

Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato come l'utilizzo di in gravidanza possa sensibilmente ridurre la crescita fetale, probabilmente riducendo la disponibilità fetale di glucosio. Alla luce di questi dati, il pioglitazone è controindicato in gravidanza. Inoltre la presenza del principio attivo nel latte materno, ne limita l'utilizzo anche nel successivo periodo di allattamento.

Pioglitazone metformina cloridrato: Completac®





ATC: A10BD05
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazione di antidiabetici orali
Principio attivo: Pioglitazone metformina cloridrato

Completac®: *compresse rivestite da film (15 mg/850 mg)*

Libro PHT Farmacisti.indd 252 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Pioglitazone/metformina cloridrato è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.

- **Meccanismo d'azione**
  Pioglitazone/metformina cloridrato è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi. I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulinoresistenza e le biguanidi agiscono principalmente riducendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Pioglitazone. (vedi farmaco precedente)
  Metformina.
  Dopo assunzione di una dose orale di metformina, il Tmax viene raggiunto in 2,5ore.
  La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita ritrovata nelle feci risulta del 20-30%. Il cibo diminuisce il grado di assorbimento di metformina e lo ritarda leggermente.
  Il legame alle proteine plasmatiche della metformina è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario.
  Il Vd medio è risultato variabile tra 63.276 litri. La metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, il che indica che metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.
  Dopo somministrazione di una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è approssimativamente di 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

- **Effetti collaterali**
  - Disturbi del sistema ematico e linfatico: anemia.
  - Disturbi dell'occhio: disturbi visivi.
  - Disturbi gastrointestinali: flatulenza, aumento di peso.
  - Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia.
  - Acidosi lattica: l'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave, che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale.
  - Disturbi del sistema nervoso: cefalea.
  - Disturbi renali e del sistema urinario: ematuria.
  - Disturbi del sistema riproduttivo: disfunzione erettile.

- **Controindicazioni**
  Pioglitazone/metformina cloridrato è controindicato in pazienti con insufficienza renale ed epatica. Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone. Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es.gemfibrozil) o induttori (es.rifampicina) del citocromo P450 2C8.

Libro PHT Farmacisti.indd 253 10/10/13 17.45

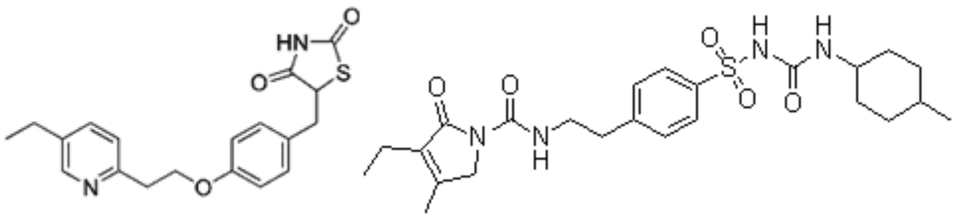
Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente.
Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Per il pioglitazone/metformina cloridrato non sono disponibili dati preclinici o clinici relativi all'esposizione al farmaco durante la gravidanza o l'allattamento. Comunque, Pioglitazone/metformina cloridrato non deve essere usato in gravidanza o in donne in età fertile che non facciano uso di misure contraccettive.
  Sia pioglitazone che metformina sono stati ritrovati nel latte di ratti in allattamento.
  Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il neonato al prodotto medicinale.
  Quindi, Pioglitazone/metformina cloridrato non deve essere somministrato in donne in allattamento.

Pioglitazone glimepiride: Tandemact®

ATC: A10BD06
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazione di antidiabetici orali
Principio attivo: Pioglitazone glimepiride

Tandemact®: compresse (30mg/4mg).



- **Impiego terapeutico**
  Tandemact è indicato nel trattamento di seconda linea di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, che mostrano intolleranza a metformina o per i quali metformina è controindicata e che sono già trattati con una combinazione di pioglitazione e glimepiride.

- **Meccanismo d'azione**
  Tandemact è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e glimepiride, un componente della classe delle sulfoniluree. I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le sulfolinuree agiscono principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule beta pancreatiche.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose consigliata di Tandemact è di una compressa da assumere una volta al giorno. Se i pazienti manifestano ipoglicemia, si deve ridurre la dose di Tandemact o considerare la terapia di combinazione libera.

Libro PHT Farmacisti.indd 254 10/10/13 17.45

Le compresse sono assunte oralmente poco prima o durante il pasto principale. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua.

- **Effetti collaterali**

La maggior parte delle reazioni ipoglicemiche si verificano immediatamente a causa della sulfonilurea. I sintomi possono quasi sempre essere controllati rapidamente dalla assunzione immediata di carboidrati (zuccheri). Questa è una reazione seria che si può verificare non comunemente. Trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica e pancitopenia di intensità da moderata a grave si possono verificare raramente. Altre reazioni, come fratture delle ossa, aumento ponderale ed edema possono comparire frequentemente.

- **Controindicazioni**

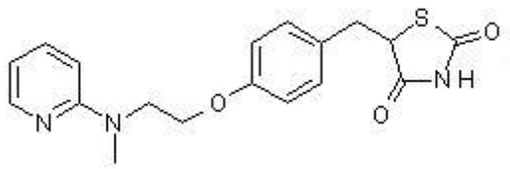
Pioglitazone glimepiride è controindicato in pazienti con:
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sulfoniluree o sulfonamidi.
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV).
- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica.
- Ematuria macroscopica di natura non accertata.
- Insufficienza epatica.
- Diabete mellito di tipo 1.
- Coma diabetico.
- Chetoacidosi diabetica.
- Gravi alterazioni della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Nei soggetti anziani, il trattamento farmacologico deve iniziare con la dose più bassa disponibile ed aumentarla gradualmente, in particolare quando pioglitazone viene utilizzato in combinazione con insulina.

- **Gravidanza ed allattamento**

Pioglitazone glimepiride è controindicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza , il trattamento farmacologico deve essere sospeso.
I derivati della sulfonilurea, come glimepiride, passano nel latte materno. Non è noto se pioglitazone è secreto nel latte umano.

Rosiglitazone: Avandia®



ATC: A10BG02
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Tiazolindioni
Principio attivo: Rosiglitazone

Avandia®: *compresse da 4mg.*

Libro PHT Farmacisti.indd 255 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Rosiglitazone è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.

- **Meccanismo d'azione**
  Rosiglitazone è un selettivo e potente agonista del recettore nucleare PPARγ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), appartenente ai medicinali antidiabetici della classe dei tiazolidinedioni. Rosiglitazone riduce la glicemia mediante riduzione dell'insulino-resistenza a livello di tessuto adiposo, muscolo scheletrico e fegato.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento con rosiglitazone inizia in genere con 4 mg/die. Tale dose può essere aumentata fino ad 8 mg/die dopo otto settimane qualora sia richiesto un maggior controllo glicemico. Rosiglitazone può essere somministrato una o due volte al giorno (o come dose unica giornaliera, o in due dosi separate). Le compresse dovrebbero essere deglutite con acqua e assunte durante i pasti o lontano dai pasti. Per migliorare la compliance del medicinale, si suggerisce di consigliare al paziente di assumere le compresse all'incirca alla stessa ora tutti i giorni. La biodisponibilità assoluta di rosiglitazone a seguito di somministrazione orale di una dose sia da 4 che da 8 mg è approssimativamente del 99 %. Il picco di concentrazione plasmatica di rosiglitazone viene raggiunto dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico, le concentrazioni plasmatiche sono all'incirca proporzionali alla dose. L'assorbimento di rosiglitazone non è influenzato da aumenti del pH gastrico.
  Il volume di distribuzione di rosiglitazone è di circa 14 litri nei volontari sani. Il legame di rosiglitazone alle proteine plasmatiche è elevato (circa 99,8 %) e non è influenzato dalla concentrazione o dall'età. Il metabolismo di rosiglitazone è esteso e nessuno dei suoi metaboliti viene escreto immodificato. Le principali vie metaboliche sono la N-demetilazione e l'idrossilazione, seguite da coniugazione con solfato e acido glucuronico. Il contributo del principale metabolita (para-idrossisolfato) all'attività antidiabetica globale di rosiglitazone non è stato completamente chiarito nell'uomo e non può essere escluso che il metabolita possa contribuire all'attività del farmaco.
  La clearance plasmatica totale di rosiglitazone è attorno ai 3 litri/ora e l'emivita di eliminazione terminale di rosiglitazone è di circa 3-4 ore.
  Esso viene escreto principalmente per via urinaria, essendo i due terzi circa della dose eliminati attraverso questa via, mentre l'eliminazione fecale rende conto di circa il 25 % della dose. Nelle urine o nelle feci non viene escreto farmaco immodificato.
  A seguito di somministrazioni ripetute, si prevede un accumulo dei metaboliti nel plasma, specialmente del metabolita principale (para-idrossisolfato), per il quale sono attese concentrazioni plasmatiche otto volte maggiori.

- **Effetti collaterali**
  Le più comuni reazioni avverse riportate durante il trattamento con rosiglitazone sono reazioni legate alla ritenzione di liquidi dose-dipendente che includono edema e anemia. La terapia concomitante con rosiglitazone e sulfanilurea può essere associata ad un aumento della frequenza di ipoglicemia e anemia rispetto a rosiglitazone in monoterapia. E' importante monitorare nei pazienti la ritenzione dei liquidi che può aggravare o precipitare i segni o sintomi di collasso cardiaco congestizio.

- **Controindicazioni**
  L'uso di rosiglitazone è controindicato in pazienti con:
  - ipersensibilità nota a rosiglitazone o ad uno qualsiasi degli eccipienti
  - insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca (NYHA classe I-IV)
  - Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, infarto miocardio senza sopra slivellamemto ST (NSTEMI) e infarto miocardio con sopra slivellamento ST (STEMI))
  - compromissione della funzionalità epatica

Libro PHT Farmacisti.indd 256 10/10/13 17.45

- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetica.

▪ **Gravidanza ed allattamento**
Si è riscontrato che il rosiglitazone attraversa la placenta umana ed è rintracciabile nei tessuti fetali. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Rosiglitazone non deve essere impiegato durante la gravidanza.
Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al medicinale. Pertanto rosiglitazone non deve essere somministrato a donne in allattamento.

Rosiglitazone metformina: Avandmet®

ATC: A10BD03
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazione di antidiabetici orali
Principio attivo: Rosiglitazone metformina

Avandmet®: *compresse rivestite con film (1mg/500mg).*

▪ **Impiego terapeutico**
Rosiglitazone/metformina è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente in quelli sovrappeso:
- che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.
- in pazienti in terapia orale tripla con sulfanilurea, con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una terapia orale duplice con metformina e con una sulfanilurea alla dose massima tollerata

▪ **Meccanismo d'azione**
Avandamet è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, un componente della classe dei tiazolidinedioni e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.
I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo la resistenza all'insulina e le biguanidi agiscono principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
La normale dose iniziale di farmaco è di 4 mg/die di rosiglitazone più 2.000 mg/die di metformina cloridrato. Il rosiglitazone può essere aumentato ad 8 mg/die dopo 8 settimane se sia necessario un maggiore controllo glicemico. La massima dose giornaliera raccomandata è di 8 mg di rosiglitazone più 2.000 mg di metformina cloridrato. La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in due dosi. Rosiglitazone/metformina può essere assunto con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

▪ **Effetti collaterali**
Rosiglitazone:
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: rapido ed eccessivo aumento di peso

Libro PHT Farmacisti.indd 257 10/10/13 17.45

- Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattiche
- Patologie dell'occhio: edema maculare
- Patologie cardiache: insufficienza cardiaca congestizia/edema polmonare
- Patologie epatobiliari : disfunzioni epatiche, evidenziate principalmente da un aumento degli enzimi epatici
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema e reazioni cutanee (orticaria, prurito,) rash

Metformina:
- Patologie gastrointestinali: sintomi gastrointestinali
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: acidosi lattica, carenza di vitamina B12
- Patologie del sistema nervoso: sapore metallico
- Patologie epatobiliari: disturbi della funzionalità epatica e epatite
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, eritema e prurito.

▪ **Controindicazioni**

Rosiglitazone/metformina è controindicato in pazienti con:
- ipersensibilità al rosiglitazone, alla metformina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti di insufficienza cardiaca
- Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI)
- patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto del miocardio e shock
- insufficienza epatica
- intossicazione alcolica acuta, alcolismo
- chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- insufficienza renale o disfunzione renale
- condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, come disidratazione, infezione grave, shock e somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati.

▪ **Gravidanza ed allattamento**

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di rosiglitazone in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, il farmaco non deve essere usato in gravidanza.
Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il bambino al prodotto medicinale, pertanto non deve essere usato in donne che stiano allattando al seno.

Rosiglitazone glimepiride: Avaglim®

ATC: A10BD04
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazione di antidiabetici orali
Principio attivo: Rosiglitazone glimepiride

Avaglim®: *compresse rivestite da film (4mg/4mg).*

▪ **Impiego terapeutico**

Rosiglitazone/glimepiride è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in pazienti con in-

Libro PHT Farmacisti.indd 258 10/10/13 17.45

sufficiente controllo glicemico con il dosaggio ottimale di sulfanilurea in monoterapia e per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni od intolleranza.

- **Meccanismo d'azione**

Rosiglitazone/glimepiride sono due agenti antidiabetici con meccanismi d'azione complementari nel migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: rosiglitazone maleato, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni e glimepiride, appartenente alla classe delle sulfaniluree.
I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le sulfaniluree agiscono principalmente stimolando il rilascio di insulina dalle cellule β pancreatiche funzionanti.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La terapia con rosiglitazone/glimepiride deve essere adattata al singolo paziente. Il farmaco deve essere assunto una volta al giorno immediatamente prima o durante il pasto (di solito il primo pasto principale della giornata). Se si dimentica di assumere una dose, la dose successiva non deve essere aumentata.

- **Effetti collaterali**

Rosiglitazone: (vedi farmaco precedente)

Glimepiride:
- Patologie del sistema emolinfopoietico: agranulocitosi, granulo citopenia, pancitopenia, anemia emolitica, piastrinopenia, leucopenia e eritrocitopenia
- Disturbi del sistema immunitario: vasculite allergica e reazioni di ipersensibiltià
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipoglicemia
- Patologie gastrointestinali: vomito, diarrea, nausea, tensione addominale, dolori e disturbi addominali
- Patologie epatobiliari: epatite, compromissione della funzione epatica (colestasi da ittero)
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: fotosensibilizzazione.

- **Controindicazioni**

Rosigliazone/glimepiride è` controindicato in pazienti con:
- ipersensibilità a rosiglitazone, glimepiride, altre sulfaniluree o sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca o precedenti episodi di insufficienza cardiaca
- Sindrome Coronarica Acuta
- insufficienza epatica
- grave insufficienza renale
- diabete insulino dipendente
- chetoacidosi diabetica o coma diabetico

- **Gravidanza ed allattamento**

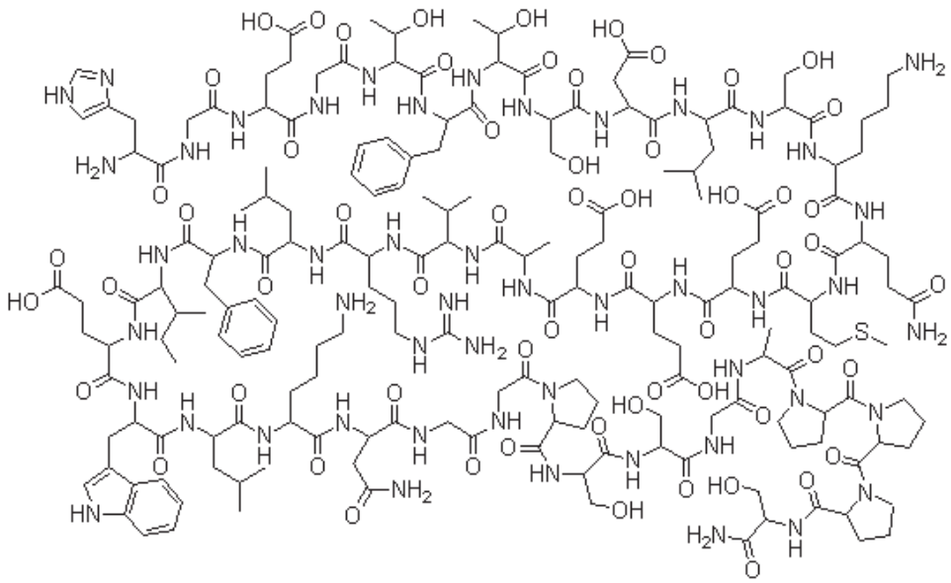
Non sono disponibili dati clinici o pre-clinici di esposizione in corso di gravidanza o allattamento al seno. Rosiglitazone/glimepiride non deve essere usato in gravidanza. Il trattamento farmacologico deve essere interrotto se una paziente sta pianificando una gravidanza o si accorge di aver iniziato una gravidanza.
Non è noto se l'allattamento al seno comporti l'esposizione del bambino al farmaco, pertanto il farmaco non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 259 10/10/13 17.45

Exenatide: Byetta®

ATC: A10BX04
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Altri ipoglicemizzanti escluse le insuline
Principio attivo: Exenatide

Byetta®: *soluzione iniettabile.*



His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala
-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-
Pro-Pro-Ser-NH2

- **Impiego terapeutico**
  Indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

- **Meccanismo d'azione**
  Il farmaco è un increatino-mimetico. E' un agonista del recettore del GLP-1. Attraverso questa via aumenta la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas in risposta al glucosio, non in presenza di bassi livelli di glicemia. Sopprime la secrezione di glucagone, elevato nel diabete di tipo 2. Rallenta lo svuotamento gastrico ed aumenta il senso di sazietà.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale di exenatide è di 5 mcg due volte al giorno. La somministrazione è per via sottocutanea, al pari delle insuline. E' raccomandato per un impiego in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che stanno già ricevendo metformina e/o una sulfonilurea.

- **Effetti collaterali**
  - Disturbi a carico del SNC: cefalee e vertigini

Libro PHT Farmacisti.indd 260 10/10/13 17.45

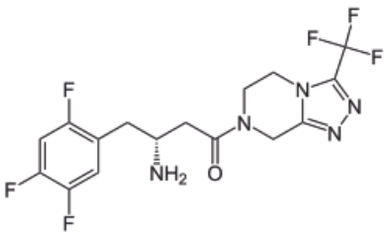
- Disturbi del metabolismo: ipoglicemia e riduzione dell'appetito
- Disturbi gastrointestinali: nausea, diarrea,vomito, dolore addominale, reflusso gastro-esofageo.

Un effetto indesiderato molto comune è la riduzione del peso corporeo.

▪ **Controindicazioni**
Ipersensibilità al principio attivo.

▪ **Gravidanza ed allattamento**
Il farmaco non va usato in gravidanza, infatti, sono segnalate nell'animale rischi di tossicità riproduttiva. Nell'allattamento non è noto se il farmaco viene escreto nel latte materno, pertanto non va usato.

Sitagliptin: Januvia



ATC: A10BH01
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Inibitori della dipeptidil-peptidasi4 (DPP-4)
Principio attivo: Sitagliptin

Januvia®: *compresse rivestite da film (25mg).*

▪ **Impiego terapeutico**
Sitagliptin è indicato in pazienti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina non forniscono un controllo adeguato della glicemia. Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 in cui è appropriato l'uso di un tiazolidinedione (es.rosiglitazone), sitagliptin è indicato in associazione ad esso quando dieta ed esercizio fisico più associazione con un tiazolidinedione da solo non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

▪ **Meccanismo d'azione**
Sitagliptin è un farmaco anti-iperglicemico di nuova classe, inibitori della dipeptidil peptidasi 4, DPP-4. Agisce inibendo al degradazione delle incretine (GLP1, glucagon like peptide-1 e GIP glucose-dependent insulinotropic polipeptide),ormoni secreti dall'intestino che ricoprono un ruolo importante nella regolazione della glicemia. Determina aumento della produzione di insulina,diminuzione della produzione di glucagone ed aumenta lo svuotamento gastrico.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
Il farmaco si somministra per via orale, il che migliora la compliance del paziente. La dose giornaliera è di 100 mg. Può essere assunto indipendentemente dai pasti.

▪ **Effetti collaterali**
Nei pazienti trattati con sitagliptin le reazioni avverse considerate correlate al farmaco sono state le seguenti:
- Ipersensibilità al prinipio attivo

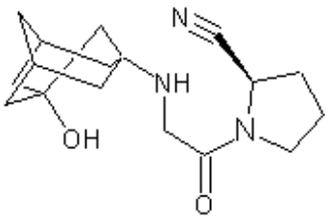
Libro PHT Farmacisti.indd 261 10/10/13 17.45

- Disturbi a carico del SNC: mal di testa e sonnolenza.
- Disturbi dell' apparato gastrointestinale: nausea,diarrea, dolori addominali.
- Disturbi ematopoietici: lieve aumento delle conta dei leucociti a causa di un incremento dei neutrofili.

▪ **Controindicazioni**
Il sitagliptin è contoindicato in pazienti con insufficienza epatica.

▪ **Gravidanza ed allattamento**
A causa della mancanza di dati sull'uomo, sitagliptin non deve essere usato in gravidanza. Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano, non deve perciò essere usato durante l'allattamento.

Vidagliptin: Galvus®



ATC: A10BH02
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Inibitori della dipeptidil-peptidasi4 (DPP-4)
Principio attivo: Vidagliptil

Galvus®: *compresse da 50mg.*

▪ **Impiego terapeutico**
Trattamento del diabete mellito di tipo 2: in duplice terapia orale in associazione a metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione di una dose massima tollerata di metformina in monoterapia; con una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione di una dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; con un tiazolidindione in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidindione.

▪ **Meccanismo d'azione**
Vildagliptin è il secondo inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), l'enzima responsabile della degradazione delle incretine, gli ormoni endogeni coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio.

▪ **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
In associazione a metformina o a un tiazolidindione 50 mg al mattino e 50 mg alla sera; in associazione a una sulfanilurea 50 mg al mattino. Dopo somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene ben assorbito e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime dopo circa 2 ore. Idrolizzato a livello renale a metaboliti inattivi, viene eliminato per l'85% con l'urina e per il 15% con le feci. L'emivita è di circa 3 ore.

▪ **Effetti collaterali**
Il trattamento con vildagliptin ha comportato una aumentata incidenza di rinofaringiti e di infezioni delle vie urinarie. L'aumento del rischio infettivo è da ricondurre all'effetto immunosoppressivo degli

Libro PHT Farmacisti.indd 262 10/10/13 17.45

inibitori della DPP-4: l'enzima è una proteina di membrana pressoché ubiquitaria, espressa in molte cellule, compresi i linfociti T. L'interferenza col sistema immunitario in termini di esiti a lungo termine è ignota e solleva legittime preoccupazioni.
La cefalea è risultata frequente con vildagliptin. Nel corso di sperimentazioni su animali, ci sono state morti improvvise in cani trattati con dosi elevate di vildagliptin attribuibili ad un ritardo nella conduzione atrio-ventricolare. E' stata rilevata anche una tossicità cutanea a carico delle estremità (lesioni, vescicole, ulcerazioni). La dose da 100 mg/die è stata correlata a rari casi di disfunzione epatica (compresa l'epatite); per questo la scheda tecnica raccomanda di eseguire un controllo degli enzimi epatici prima di iniziare il trattamento e ogni 3 mesi durante il primo anno, in seguito periodicamente. Se il livello di transaminasi supera 3 volte il limite superiore di normalità, vildagliptin va sospeso.

- **Controindicazioni**
  Vidagliptin è controindicato in pazienti ipersensibili al principio attivo, in pazienti affetti da diabete di tipo I, chetoacidosi diabetica, insufficienza epatica e renale.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Vidagliptin è controindicato durante il periodo di gravidanza e allattamento.

Sitagliptin metformina: Janumet®

ATC: A10BD07
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazioni di antidiabetici orali
Principio attivo: Sitagliptin metformina

Janumet®: *compresse rivestite da film (50mg/850mg).*

- **Impiego terapeutico**
  Per i pazienti con diabete mellito di tipo 2, sitagliptin/metformina è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina. Il farmaco è anche indicato in associazione con una sulfonilurea (triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.

- **Meccanismo d'azione**
  Sitagliptin/metformina è un'associazione di due farmaci anti-iperglicemici con meccanismo d'azione complementare per miglorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: sitagliptin fosfato, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe dei biguanidi. Sitagliptin fosfato è un inibitore dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) attivo per via orale,potente, ed altamente selettivo per il trattamento del diabete di tipo 2- Gli inibitori della DPP-4 sono una classe di farmaci che agiscono aumentando i livelli di incretina. Inibendo l'enzima DPP-4,sitagliptin aumenta i livelli dei due ormoni notoriamente attivi del gruppo delle incretine, il peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP).
  Le incretine fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'o-

Libro PHT Farmacisti.indd 263 10/10/13 17.45

meostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta.
GLP-1 diminuisce inoltre la secrezione di glucagoneda parte delle cellule pancreatiche alfa, con ridotta produzione epatica di glucosio.
Quando la glicemia è bassa, il rilascio di insulina non è aumentato e la secrezione di glucagone non è soppressa.
Sitagliptin, è un inibitore potente e altamente selettivo dell'enzima DPP-4 e non inibisce a concentrazioni terapeutiche l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. Sitagliptin differisce nella struttura chimica e nell'azione farmacologica da analoghi del GLP-1, insulina, sulfoniluree o meglitinidi, biguanidi, agonisti del recettore gamma attivati dal proliferatore del perossisoma (PPARg), inibitori dell'alfa-glucosidasi, e analoghi dell'amilina.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

La dose della terapia anti-ipergligemica con sitagliptin/metformina deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia, e della tollerabilità non superando il dosaggio giornaliero massimo raccomandato di sitagliptin 100 mg. Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta con una adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante la giornata.
I pazienti in eccesso ponderale devono continuare la loro dieta a ristretto apporto calorico. Sitagliptin/metformina deve essere assunto due volte al giorno con i pasti per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali associati con l'uso di metformina.

- **Effetti collaterali**

- Disturbi del sistema nervoso: gusto metallico
- Disturbi gastrointestinali
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, eritema, prurito
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: acidosi lattica e carenza di vitamina B12
- Patologie epatobiliari: disturbi della funzione epatica e epatite.

e nell'esperienza post-marketing.

- **Controindicazioni**

E' necessario il monitoraggio della funzione renale per prevenire l'acidosi lattica associata con l'uso di metformina, particolarmente nell'anziano L'uso di sitagliptin/metformina in bambini di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in quanto non vi sono dati di sicurezza e di efficacia in questa popolazione.
Il farmaco è inoltre controindicato in pazienti con:

- ipersensibilità ai principi attivi
- chetoacidosi diabetica, precoma diabetico;
- alterazione moderata o severa della funzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min)
- stati acuti che potenzialmente possono alterare la funzione renale quali disidratazione e infezione renale severa
- somministrazione endovascolare di mezzi di contrasto iodati
- malattia acuta o cronica che può causare ipossia tessutale quale insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto del miocardio recente, shock
- alterazione della funzione epatica;
- intossicazione acuta da alcool, alcolismo.

- **Gravidanza ed allattamento**

Il farmaco non deve essere usato in gravidanza. Se una paziente desidera una gravidanza o se si verifica una gravidanza, la terapia farmacologica deve essere interrotta e si deve passare appena possibile ad un trattamento con insulina. Studi eseguiti con i singoli principi attivi hanno mostrato l'escrezione di sitagliptin e metformina nel latte. La metformina è escreta nel latte umano in piccoli quantitativi.

Libro PHT Farmacisti.indd 264 10/10/13 17.45

Non è noto se sitagliptin venga escreto nel latte umano pertanto il farmaco in associazione non deve essere usato durante l'allattamento.

Vidagliptin metformina: Eucreas®

ATC: A10BD08
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazioni di antidiabetici orali
Principio attivo: Vidagliptin Metformina

Eucreas®: *compresse rivestite da film (50mg/850mg).*

- **Impiego terapeutico**
  Vidagliptin/metformina viene utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2 (diabete non insulinodipendente). È usato in pazienti la cui malattia è insufficientemente controllata alla dose massima tollerata di metformina assunta da sola o che stanno già assumendo la combinazione di vildagliptin e metformina somministrati in compresse separate.

- **Meccanismo d'azione**
  Vidaglitin/metformina è un'associazione di due principi attivi che svolgono ciascuno un'azione diversa. Vildagliptin, un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), opera inibendo la degradazione degli ormoni "incretine" nell'organismo. Le incretine, che vengono rilasciate nel sangue dopo un pasto, stimolano il pancreas a produrre insulina. Aumentando il livello delle incretine nel sangue, vildagliptin stimola il pancreas a produrre più insulina quando il tasso glicemico è alto, mentre è inefficace quando la concentrazione di glucosio nel sangue è bassa. Vildagliptin riduce inoltre la quantità di glucosio prodotto dal fegato accrescendo i livelli di insulina e diminuendo i livelli dell'ormone glucagone.
  La metformina invece inibisce fondamentalmente la produzione di glucosio e riduce il suo assorbimento nell'intestino. Il risultato dell'azione combinata dei due principi attivi consiste in una riduzione del glucosio presente nel sangue, il che aiuta a controllare il diabete di tipo 2.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di vidagliptin/metformina è di una compressa due volte al giorno, una compressa al mattino e una alla sera. La scelta della dose iniziale dipende dalla dose di metformina attualmente assunta dal paziente, ma la dose raccomandata è di 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina due volte al giornoNon sono raccomandate dosi superiori ai 100 mg di vildagliptin. L'assunzione del farmaco durante o subito dopo i pasti può ridurre i problemi di stomaco causati dalla metformina.

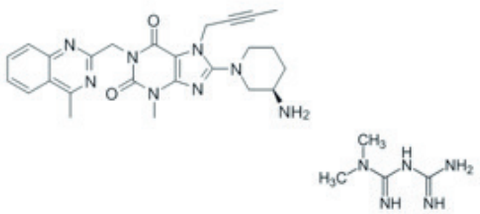
- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali più comuni registrati con vidagliptin/metformina sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Il farmaco non deve essere usato da persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) a vildagliptin e/o metformina. Non deve essere usato in pazienti affetti da chetoacidosi diabetica (livelli elevati di chetoni e acidi nel sangue), pre-coma diabetico, problemi ai reni o al fegato, condizioni che possono interessare i reni o una malattia che provoca un apporto ridotto di ossigeno ai tessuti quale l'insufficienza cardiaca o polmonare o un infarto recente. Altresì, non deve essere usato nei pazienti con intossicazione alcolica (consumo eccessivo di alcol) o alcolismo, nell'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 265 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Vidagliptin/metformina non deve essere usato da pazienti con insufficienza renale da moderata a grave o con disturbi di fegato. Nei pazienti più anziani, sarà opportuno monitorare regolarmente la funzione renale. Il farmaco non è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Vidaglitpin/metformina non deve essere assunto in gravidanza e allattamento.

Linagliptin/metformina cloridrato: Jentadueto®



ATC: A10BD11
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Ipoglicemizzanti, escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Associazioni di ipoglicemizzanti orali
Principio attivo: Linagliptil/ Metformina cloridrato

Jentadueto®: *compresse (2,5 mg/850mg; 2,5mg/1000mg).*

- **Indicazioni terapeutiche**
  Linagliptin/metformina cloridrato è indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2; il farmaco è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina come monoterapia, o già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina. Jentadueto è indicato in associazione con una sulfanilurea (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina.

- **Meccanismo d'azione**
  Linagliptin è un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4). Agisce inibendo la degradazione degli ormoni "incretine" nell'organismo. Questi ormoni vengono rilasciati dopo l'assunzione di cibo e stimolano il pancreas nella produzione di insulina. Prolungando l'azione degli ormoni incretine nel sangue, linagliptin stimola il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina quando i livelli di glucosio nel sangue sono elevati.
  Linagliptin non agisce se il glucosio nel sangue è basso. Linagliptin riduce anche la quantità di glucosio prodotta dal fegato aumentando i livelli di insulina e riducendo i livelli dell'ormone glucagone. Insieme, questi processi riducono i livelli di glucosio nel sangue e aiutano a controllare il diabete di tipo 2. Metformina agisce principalmente inibendo la produzione di glucosio e riducendone l'assorbimento nell'intestino. Come risultato dell'azione di entrambi i principi attivi, i livelli di glucosio nel sangue si riducono e questo aiuta a controllare il diabete di tipo 2.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Linagliptin/metformina cloridrato si assume due volte al giorno. Il dosaggio della compressa da usare dipende dalla dose degli altri medicinali antidiabetici che il paziente assumeva in precedenza. Se il farmaco si assume con una sulfanilurea, può essere necessario abbassare la dose della sulfanilurea per

Libro PHT Farmacisti.indd 266 10/10/13 17.45

evitare. La dose massima è 5 mg di linagliptin e 2 000 mg di metformina al giorno. Il medicinale deve essere assunto ai pasti per evitare qualunque problema allo stomaco causato da metformina.

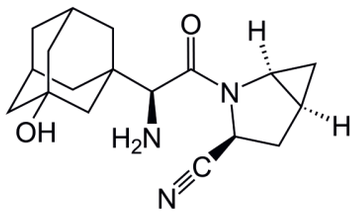
- **Effetti collaterali**
  L'effetto indesiderato più frequente della combinazione di linagliptin più metformina è la diarrea, (osservata in meno dell'1% dei pazienti, con un tasso simile riscontrato in pazienti che assumevano metformina più placebo). Quando linagliptin e metformina erano somministrati con una sulfanilurea, l'effetto indesiderato più frequente è l'ipoglicemia osservata in circa il 23% dei pazienti in confronto a circa il 15% quando viene somministrato placebo con metformina e una sulfanilurea.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco è controindicato in caso di:

  - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  - Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
  - Insufficienza renale o disfunzione renale.
  - Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock.
  - Malattia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto miocardico recente, shock.
  - Compromissione della funzione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Linagliptin/metformina cloridrato non deve essere usato durante la gravidanza. Se la paziente pianifica una gravidanza, oppure se è in corso una gravidanza, il trattamento terapeutico deve essere interrotto e iniziato il trattamento con insulina appena possibile in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali associate ad anomalie dei livelli di glucosio ematico.
  La metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin sia escreto nel latte materno umano. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Jentadueto tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Saxaglitpin: Onglyza®



ATC: A10BH03
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Inibitori della dipeptidil-peptidasi4 (DPP-4)
Principio attivo: Saxagliptin

Onglyza®: *compresse rivestite da film da 5mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Saxagliptin è usato in adulti affetti da diabete di tipo 2 (diabete non insulina dipendente) per migliorare il controllo dei livelli di glucosio nel sangue.

Libro PHT Farmacisti.indd 267 10/10/13 17.45

- **Meccanismo d'azione**
  Saxagliptin è un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4). Agisce inibendo la degradazione degli ormoni "incretine" nell'organismo. Questi ormoni, che vengono rilasciati dopo un pasto, stimolano il pancreas a produrre insulina.
  Aumentando il livello delle incretine nel sangue, saxagliptin stimola il pancreas a produrre più insulina quando il tasso glicemico è alto. Saxagliptin è inefficace quando la concentrazione di glucosio nel sangue è bassa. Saxagliptin riduce inoltre la quantità di glucosio prodotto dal fegato accrescendo i livelli di insulina e diminuendo i livelli dell'ormone glucagone. Insieme, questi processi riducono il tasso di glucosio nel sangue e contribuiscono al controllo del diabete di tipo 2.

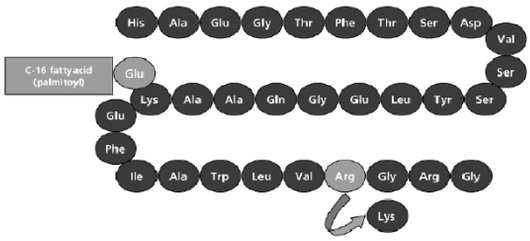
- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di saxagliptin è di una compressa una volta al giorno. Il farmaco può essere assunto in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati con saxagliptin sono infezioni alle vie respiratorie superiori (raffreddori), infezione del tratto urinario (infezione delle strutture deputate al passaggio dell'urina), gastroenterite (infiammazione dello stomaco e dell'intestino), sinusite (infiammazione dei seni paranasali), mal di testa, vomito ed edema periferico da lieve a moderato (gonfiore, in particolare delle caviglie e dei piedi) nei pazienti che assumono saxagliptin con un tiazolidinedione.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili (allergiche) a saxagliptin.

- **Gravidanza ed allattamento**
  L'utilizzo di Saxagliptin non è raccomandato nel trattamento del diabete gestazionale, vista l'assenza di studi clinici in grado di testare il profilo di sicurezza del farmaco sulla salute del feto, e data la possibilità di utilizzare farmaci meglio caratterizzati.
  Saxagliptin non dovrebbe esser assunto anche nella successiva fase di allattamento, vista la possibilità di ritrovare il principio attivo nel latte materno, potenzialmente pericoloso per la salute del lattante.

Liraglutide: Victoza®



ATC: A10BX07
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo Terapeutico principale: Farmaci usati nel diabete
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Ipoglicemizzanti escluse le insuline
Sottogruppo chimico: Altri ipoglicemizzanti escluse le insuline
Principio attivo: Liraglutide

Victoza®: *soluzione iniettabile (6mg/ml).*

Libro PHT Farmacisti.indd 268 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Victoza è indicato per pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 (diabete non insulino-dipendente) per controllare il livello di glucosio nel sangue.

- **Meccanismo d'azione**
  Liraglutide è un"incretino-mimetico": esso funziona in maniera analoga alle incretine (ormoni prodotti nell'intestino) aumentando la quantità di insulina rilasciata dal pancreas in risposta al cibo. Ciò aiuta a tenere sotto controllo i livelli di glucosio nel sangue.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Liraglutide si somministra una volta al giorno e può essere iniettato per via sottocutanea (sotto la pelle) nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Il medicinale può essere assunto in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti, di preferenza alla stessa ora ogni giorno.
  La dose iniziale è di 0,6 mg. Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg. Per taluni pazienti, la dose può essere ancora aumentata a 1,8 mg, dopo un'ulteriore settimana, per ottenere un migliore controllo del livello di glucosio nel sangue.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati sono ipoglicemia, mal di testa, nausea e diarrea.

- **Controindicazioni**
  Il farmaco non deve essere somministrato a persone che potrebbero essere ipersensibili a liraglutide.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Liraglutide è controindicato in gravidanza e allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 269 10/10/13 17.45

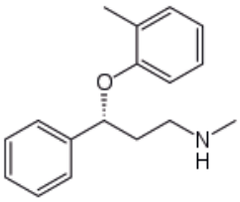
DISTURBO DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE E IPERATTIVITA' (ADHD)

Il Disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD) è un disturbo del comportamento caratterizzato da inattenzione, impulsività e iperattività motoria che rende difficoltoso e in taluni casi impedisce il normale sviluppo e integrazione sociale dei bambini. Si tratta di un disturbo eterogeneo e complesso, multifattoriale che nel 70-80% dei casi coesiste con un altro o altri disturbi (fenomeno definito *comorbilità*). La coesistenza di più disturbi aggrava la sintomatologia rendendo complessa sia la diagnosi sia la terapia. Quelli più frequentemente associati sono il disturbo oppositivo-provocatorio e i disturbi della condotta, i disturbi specifici dell'apprendimento (*dislessia*, *disgrafia*, ecc.), i disturbi *d'ansia* e, con minore frequenza, la *depressione*, il *disturbo ossessivo-compulsivo*, il disturbo da *tic*, il *disturbo bipolare*. Per la normalizzazione del comportamento di alcuni pazienti iperattivi e con *deficit* d'attenzione si sono rivelate efficaci, unitamente a terapie comportamentali, cambiamenti dello stile di vita, interventi clinico-psicologici ed anche alcune molecole psicoattive come il *metilfenidato* e *l'atomoxetina*. Ma critiche sono state mosse sull'uso di questi medicinali.
In *Italia* gli adolescenti e i bambini in cura, all'aprile *2010*, sono circa 1600.
Le cause del disturbo non sono ancora ben note. Ci sono tuttavia una serie di fattori che possono contribuire a far nascere o fare esacerbare l'ADHD. Tra questi ci sono fattori genetici e le condizioni sociali e fisiche del soggetto. Secondo la maggior parte dei ricercatori e sulla base degli studi degli ultimi quarant'anni il disturbo si ritiene abbia una causa genetica. Altri fattori sono legati alla morfologia cerebrale, o anche possono essere legati a fattori prenatali e perinatali o a fattori traumatici.
L'ADHD si presenta tipicamente nei bambini (si stima che, nel mondo, colpisca tra il 3% e il 5% dei bambini) con un percentuale variabile tra il 30 e il 50% di soggetti che continuano ad avere sintomi in età adulti. Complicanze durante la gravidanza e il parto possono inoltre giocare un ruolo nell'ADHD. Le infezioni (ad esempio la varicella) prese durante la gravidanza, alla nascita o nei primi anni di vita sono un fattore di rischio per l'ADHD. La sintomatologia della patologia comprende: disattenzione, iperattività e impulsività, che sono gli elementi chiave nel comportamento di soggetti colpiti da ADHD. I sintomi dell'ADHD sono difficili da definire poiché è difficoltoso tracciare una linea che demarchi i normali livelli di disattenzione, iperattività e impulsività da quelli che normali non sono e per i quali si richiede un intervento medico. Affinché possa essere diagnosticato l'ADHD occorre una osservazione dei sintomi in due situazioni diverse per almeno sei mesi al fine di valutare se determinati tratti comportamentali siano diversi da quelli degli altri bambini della stessa età. La maggior parte delle persone mostra alcuni di questi comportamenti, ma non nella misura in cui tali comportamenti interferiscono significativamente con il lavoro di una persona, le relazioni, o lo studio. I sintomi possono permanere anche in età adulta per circa la metà dei bambini ai quali è stato diagnosticato l'ADHD anche se tale stima è difficoltosa stante la mancanza di criteri diagnostici ufficiali per gli adulti. Per quanto riguarda i problemi relazionali, i genitori, gli insegnanti e gli stessi coetanei concordano che i bambini con ADHD hanno anche problemi nelle relazioni interpersonali. All'ADHD possono accompagnarsi altri disturbi come l'ansia o la depressione. Tali elementi possono complicare notevolmente la diagnosi e il trattamento. Studi accademici e ricerca in ambito pratico suggeriscono che la depressione nell'ADHD sembra incrementarsi nei bambini parallelamente alla loro crescita, con un più alto tasso di crescita nelle ragazze che nei ragazzi.
L'ADHD è diagnosticato attraverso un assessment psichiatrico; al fine di escludere altre potenziali cause possono essere svolti esami fisici, radiologici e test di laboratorio. In nord America, il DSM-IV è spesso usato come base per la diagnostica, mentre in Europa viene più utilizzato l'ICD-10. I metodi per trattare l'ADHD spesso coinvolgono una combinazione di fattori: terapie comportamentali, cambiamenti dello stile di vita, interventi clinico-psicologici e farmaci. La terapia farmacologica si è dimostrata quella migliore in termini di costi-benefici; in particolare, possono essere utilizzati farmaci stimolanti o "non stimolanti". L'uso di farmaci non è tuttavia raccomandato per bambini in età pre-scolare, poiché non si conoscono gli effetti di lungo periodo di questi farmaci.

Libro PHT Farmacisti.indd 270 10/10/13 17.45

I farmaci stimolanti comprendono il Metilfenidato (Ritalin®). L'Atomoxetina (Strattera®) fa parte invece dei farmaci non stimolanti approvati per la cura dell'ADHD.

Atomoxetina: Strattera®



ATC: N06BA09
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Psicostimolanti,farmaci per ADHD e nootropi
Sottogruppo chimico: Simpaticomimetici ad azione centrale
Principio attivo: Atomexetina

Strattera®: *capsule rigide da 5 mg, 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg*.

- **Impiego terapeutico**
  L' atomoxetina è un farmaco indicato per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione e Iperattività (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale. Il trattamento deve essere iniziato da un medico specialista nel trattamento dell'ADHD.

- **Meccanismo d'azione**
  L'atomoxetina è un inibitore potente ed altamente selettivo del trasportatore presinaptico della noradrenalina, ciò costituisce il suo presunto meccanismo d'azione, senza presentare un'azione diretta sui trasportatori della serotonina e della dopamina. L'atomoxetina ha minima affinità per altri recettori adrenergici o per trasportatori o recettori di altri neurotrasmettitori. I due principali metaboliti ossidativi di atomoxetina sono la 4-idrossiatomoxetina e la N-desmetilatomoxetina. La 4-idrossiatomoxetina ha la stessa potenza dell'atomoxetina come inibitore del trasportatore della noradrenalina, ma a differenza dell'atomoxetina questo metabolita esercita anche un'azione inibitoria sul trasportatore della serotonina. Tuttavia, qualsiasi effetto su questo trasportatore è probabilmente minimo, dal momento che la maggior parte della 4-idrossiatomoxetina viene ulteriormente metabolizzata, pertanto essa si trova nel plasma a concentrazioni molto basse (1% della concentrazione dell'atomoxetina in pazienti rapidi metabolizzatori e 0,1% della concentrazione dell'atomoxetina in quelli lenti metabolizzatori). La N-desmetilatomoxetina possiede un'attività farmacologica sostanzialmente inferiore rispetto all'atomoxetina. Allo steady-state essa circola nel plasma a concentrazioni inferiori a quelle di atomoxetina nei rapidi metabolizzatori, e a concentrazioni comparabili a quelle di atomoxetina nei lenti metabolizzatori.
  L'atomoxetina non è uno psicostimolante e non è un derivato anfetaminico. In uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo condotto su soggetti adulti per valutare il potenziale di abuso confrontando gli effetti di atomoxetina con quelli del placebo, l'atomoxetina non è stata associata con un modello di risposta che suggerisce proprietà stimolanti o euforizzanti.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Per uso orale, Strattera® può essere somministrato in una singola dose giornaliera al mattino, indipendentemente dai pasti. I pazienti che non hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente (per tollerabilità od efficacia) assumendo Strattera in una singola dose giornaliera potrebbero trarre beneficio suddividendo la dose giornaliera del farmaco in due quote uguali, la prima al mattino e la seconda nel tardo pomeriggio o nella prima serata.

Libro PHT Farmacisti.indd 271 10/10/13 17.45

La farmacocinetica di atomoxetina nei bambini ed adolescenti è simile a quella negli adulti. L'Atomoxetina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo la massima concentrazione plasmatica media osservata (Cmax) circa 1-2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta dell'atomoxetina dopo l'assunzione orale varia dal 63% al 94%, in relazione a differenze individuali e dal modesto metabolismo del primo passaggio. L'atomoxetina può essere assunta indipendentemente dai pasti. E'largamente distribuita e si lega in misura elevata (98%) alla proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. E' metabolizzata principalmente dal sistema enzimatico del citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Il principale metabolita ossidativo che si forma è la 4-idrossiatomoxetina che viene rapidamente glucuronidata. La 4-idrossiatomoxetina è equipotente all'atomoxetina, ma circola nel sangue a concentrazione molto più bassa. L'emivita media di eliminazione dell'atomoxetina dopo somministrazione orale è di 3,6 ore nei rapidi metabolizzatori e di 21 ore nei lenti metabolizzatori. L'atomoxetina è eliminata per lo più come 4-idrossiatomoxetina-*O*-glucuronide, principalmente nelle urine.

- **Effetti collaterali**

Gli eventi avversi più comunemente associati ad atomoxetina sono stati mal di testa, dolore addominale e diminuzione dell'appetito, riportati rispettivamente da circa il 19%, 18% e il 16% dei pazienti, ma questi raramente causano interruzione del trattamento. Dolore addominale e riduzione dell'appetito sono generalmente temporanei.

Con la diminuzione dell'appetito, all'inizio del trattamento alcuni pazienti hanno perso peso (in media 0,5 kg), ciò è avvenuto in maniera più sensibile nel caso di dosi più elevate.

Nausea, vomito e sonnolenza possono verificarsi rispettivamente dal 10% al 11% circa dei pazienti, specialmente nel primo mese di terapia. Comunque, tali episodi sono stati generalmente di entità lieve o moderata, transitori e non hanno portato ad un significativo numero di interruzioni del trattamento.

Negli studi pediatrici controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 6 battiti/minuto ed un incremento medio della pressione sistolica e diastolica, di circa 2 mm Hg, rispetto al placebo. Negli studi sugli adulti controllati con placebo, i pazienti trattati con atomoxetina hanno evidenziato un incremento medio della frequenza cardiaca di circa 5 battiti/minuto ed un incremento medio della pressione sistolica (circa 2 mm Hg) e diastolica (circa 1 mm Hg), rispetto al placebo.

A causa dell'effetto sul tono noradrenergico, nei pazienti che assumevano atomoxetina sono stati riportati ipotensione ortostatica (0,2%) e sincope (0,8%). L'atomoxetina deve essere usata con cautela in ogni situazione che predisponga il paziente ad ipotensione.

- **Controindicazioni**

Ipersensibilità all'atomoxetina o ad uno qualunque dei suoi eccipienti. Atomoxetina non deve essere usata in associazione agli inibitori della monoammino ossidasi (IMAO). Atomoxetina non deve essere usata per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO. Il trattamento con un IMAO non deve essere iniziato nelle due settimane successive all'interruzione del trattamento con atomoxetina. Non deve essere usata nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, poiché negli studi clinici l'uso di atomoxetina è stato associato ad un'aumentata incidenza di midriasi.

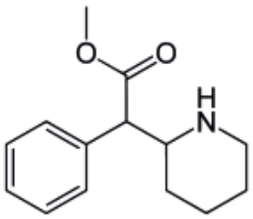
- **Gravidanza ed allattamento**

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione ad atomoxetina in gravidanza. Gli studi animali in generale non mostrano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale. L'atomoxetina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Nei ratti l'atomoxetina e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Non è noto se l'atomoxetina sia escreta nel latte umano. A causa della mancanza di dati, l'atomoxetina deve essere evitata durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 272 10/10/13 17.45

Metilfenidato: Ritalin®



ATC: N06BA04
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo Terapeutico principale: Psicoanalettici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Psicostimolanti,farmaci per ADHD e nootropi
Sottogruppo chimico: Simpaticomimetici ad azione centrale
Principio attivo: Metilfenidato

Ritalin®: *compresse da 10 mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Il metilfenidato (MPH) è un analogo delle anfetamine, stimolante utilizzato in medicina per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) in bambini e in adulti. Viene anche impiegato per trattare sintomi di traumi cranici e i sintomi diurni di stanchezza indotti dalla narcolessia. Trova impiego anche nel trattamento della sindrome da affaticamento cronico.

- **Meccanismo d'azione**
  Il meccanismo d'azione del metilfenidato, alla stregua di molte altre anfetamine, è tuttora poco conosciuto. Alcuni ricercatori sostengono che l'ADHD sia causato da uno squilibrio dei recettori della dopamina, e il metilfenidato agisce da inibitore del reuptake della dopamina, incrementandone i livelli del neurotrasmettitore nel cervello e bloccando parzialmente i mediatori che lo rimuovono dalle sinapsi. Questo potrebbe spiegarne l'efficacia.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La maggior parte delle formulazioni contengono un racemo 50:50 di destro-metilfenidato e levo-metilfenidato, anche se l'enantiomero farmacologicamente attivo è solo quello destrogiro.

- **Effetti collaterali**
  - Dipendenza
    Alcuni ipotizzano che la prescrizione di anfetamine predisponga i bambini ad un abuso di altre sostanze nell'adolescenza. Nonostante ciò esistono studi che affermerebbero il contrario. Questo studio però non risolve la diatriba sull'uso dello stesso metilfenidato come droga d'abuso.
  - Effetti a lungo termine
    Alcuni studi effettuati su ratti suggeriscono che possa esistere un rischio effettivo a carico del sistema dopaminergico.È tuttora ignoto se ciò possa valere per le capacità cognitive degli uomini.
  - Effetti sulla statura
    Alcuni studi hanno messo un leggero rallentamento della crescita in bambini affetti da carenza dell'ormone della crescita trattati con metilfenidato, gli effetti sono talmente minimi che si sconsiglia di interrompere l'uso del farmaco nella cura dell'ADHD. Altri studi suggeriscono inoltre che questo effetto si risolve comunque nell'adolescenza.
  - Potenziale alterazione cromosomica**.**

- **Controindicazioni**
  Il metilfenidato è controindicato in soggetti allergici e che presentano ansia, tensione, agitazione, ipertiroidismo, aritmie cardiache, angina pectoris grave e glaucoma. Il farmaco è inoltre controindicato nei pazienti con tic motori, nei pazienti che abbiano fratelli o sorelle con tic e nei pazienti con diagnosi o storia familiare di sindrome di Tourette.

Libro PHT Farmacisti.indd 273 10/10/13 17.45

- **Gravidanza e allattamento**
  Il metilfenidato non deve essere somministrato alle donne in gravidanza, se non in casi in cui i benefici potenziali siano maggiori del rischio potenziale per il feto. Non è noto se il farmaco e/o i relativi metaboliti passino nel latte materno, ma per motivi di sicurezza è controindicato durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 274 10/10/13 17.45

MALATTIA EMOLITICA NEONATALE

Affezione che insorge nel feto nell'ultimo periodo della vita intrauterina o nel neonato subito dopo la nascita. Per emolisi si intende la rottura dei globuli rossi (prevalentemente a livello della milza) la quale comporta la fuoriuscita in circolo di un derivato dell'emoglobina chiamato bilirubina, responsabile di un tipico colore giallo della cute: l'ittero.
Questa evenienza, seppur raramente, può avvenire anche nella vita intrauterina o nel periodo dopo la nascita (da cui il nome di malattia emolitica neonatale) con conseguenti a volte anche gravi a carico del feto (morte intrauterina) o del nascituro (grave anemia con iperbilirubinemia con danni al Sistema Nervoso Centrale.
La MEN si può verificare nel caso vi sia un'incompatibilità dei gruppi sanguigni fra madre e feto, più frequentemente per Rh (madre Rh negativa e feto Rh positivo) o, più raramente per ABO (madre di gruppo O e figlio di gruppo A o B).
Perché e come si verifica?
Da madri Rh negative e padri Rh positivi possono nascere figli Rh positivi. In questo caso, nell'ultimo periodo di gravidanza e al momento del parto vi può essere un contatto fra eritrociti fetali e circolo materno con conseguente produzione di anticorpi anti Rh. Poiché la prima risposta anticorpale è tipo IgM e queste immunoglobuline non sono in grado di passare la placenta, il rischio di MEN è a carico solo della seconda e delle successive gravidanze, in quanto si sviluppa una "memoria" anti Rh costituita da anticorpi tipo IgG in grado di passare la placenta e di aggredire i globuli rossi fetali.
Un'altra condizione è rappresentata da madri di gruppo O le quali sono in grado di produrre anticorpi contro globuli rossi che possiedono A e/o B; poiché vi è la possibilità che individui di gruppo O vengano a contatto con sostanza simili ad A e B prima della gravidanza, il rischio di MEN è già presente alla prima gravidanza poiché vi sono già presenti immunoglobuline IgG di memoria che sono in grado di passare la barriera placentare.
La distruzione delle emazie fetali può essere più o meno marcata e può avvenire anche precocemente.
Lo stato anemico determina una carenza di ossigeno ai tessuti fetali, cosa che può provocare alterazioni anche gravi di sviluppo epatico e cardiaco. Se tali alterazioni sono molto gravi si può arrivare alla morte endouterina del feto tra la 25^ e la 35^ settimana di gravidanza oppure all'idrope ascite fetale che porta a morte fetale verso il settimo mese. Il quadro clinico più comune è la malattia emolitica grave che si manifesta con anemia, ingrandimento del fegato e della milza ed ittero.
Quest'ultimo si manifesta entro 24 ore dal parto, ma non prima. Infatti durante la vita endouterina la bilirubina prodotta dalla distruzione delle emazie fetali viene smaltita attraverso la placenta materna.
La bilirubina alla nascita può raggiungere valori molto elevati e può precipitare in alcune zone del cervello provocando danni neurologici.
La terapia si base sull'exanguino-trasfusione alla nascita. Si tratta cioè di cambiare totalmente il sangue del neonato sostituendolo con un sangue Rh negativo, in questo modo gli anticorpi antiRh presenti nel circolo del neonato non sono più in grado di distruggere i globuli rossi. Gli anticorpi vengono poi rapidamente eliminati o durante la stessa exanguino-trasfusione o spontaneamente dal neonato durante le settimane successive.
Durante la gravidanza si può valutare lo stato di distruzione (emolisi) dei globuli rossi fetali controllando la quantità di bilirubina presente nel liquido amniotico. Questo e altri dati sono utilissimi per decidere di accelerare il parto facendo nascere prima il bambino (in genere al settimo mese) per evitare troppi danni.
In casi più gravi è stata impiegata la trasfusione in utero e la fototerapia alla nascita se i livelli di bilirubina sono molto alti.
La MEN da incompatibilità Rh può e deve essere prevenuta tramite la somministrazione alla madre al momento del parto e/o aborto della prima gravidanza di immunoglobuline anti Rh in grado di eliminare eventuali globuli rossi Rh positivi fetali e quindi impedire la risposta immunitaria della madre, pericolosa nelle gravidanze successive.

Libro PHT Farmacisti.indd 275 10/10/13 17.45

Immunoglobulina Anti-D (RH): Immunorho®

ATC: J06BB01
Gruppo anatomico: Antinfettivi generali per uso sistemico
Gruppo Terapeutico principale: Sieri immuni ed immunoglobuline
Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologica: Immunoglobuline
Sottogruppo chimico: Immunoglobuline specifiche
Principio attivo: Immunoglobuline Anti-D(RH)

Immunorho®: *polvere e solvente per soluzione iniettabile.*

- **Impiego terapeutico**
  Profilassi della immunizzazione anti-D (Rho) in donne Rh negative (Rho, d) e in donne Du positive. La sensibilizzazione si verifica particolarmente dopo il parto, ma si può verificare già durante il decorso della gravidanza. Inoltre, l'amniocentesi, la versione cefalica esterna, i traumi addominali, l'emorragia ante-parto, la gravidanza ectopica o il campionamento dei villi corionici così come le minacce d'aborto e l'aborto costituiscono episodi potenzialmente sensibilizzanti. Profilassi della immunizzazione anti-D (Rho) in persone Rho (D) negative dopo trasfusioni incompatibili di sangue Rh positivo (D) o di concentrati di eritrociti.

- **Meccanismo d'azione**
  L'immunoglobulina anti-D (Rho) contiene anticorpi specifici contro l'antigene D (Rho) degli eritrociti umani.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Profilassi post – partum: 1000 - 1500 U.I. (200 - 300 mcg) rappresentano la dose standard ottimale senza avere effettuato il controllo dell'infiltrazione di cellule HbF (emoglobina fetale) (test di Kleihauer-Betke). L'iniezione alla madre deve essere fatta prima possibile dopo il parto ed in ogni caso non più tardi di 72 ore dopo il parto.
  Profilassi ante-partum e post-partum: 1000 - 1500 U.I. (200 - 300 mcg) nella ventottesima settimana di gravidanza; in alcuni casi è giustificato un più precoce inizio della profilassi. Una dose ulteriore di 1000 - 1500 U.I. (200 - 300 mcg) deve essere fatta entro 72 ore dal parto, nel caso in cui il neonato sia Rh D positivo.
  Dopo interruzione della gravidanza, gravidanza extrauterina o mola idatidea: prima della 12ª settimana di gravidanza: 600-750 U.I. (da 120 a 150 mcg) possibilmente entro 72 ore dall'evento; dopo la 12ª settimana di gravidanza: 1250-1500 U.I. (da 250 a 300 mcg) possibilmente entro 72 ore dall'evento; dopo amniocentesi o biopsia corioidea: 1250-1500 U.I. (da 250 a 300 mcg) possibilmente entro 72 ore dall'intervento. Dopo una trasfusione di sangue Rh incompatibile: somministrare da 500 a 1250 U.I. (da 100 a 250 mcg) per ogni 10 ml di sangue trasfuso in un periodo di diversi giorni.

  Modo di somministrazione: Esclusivamente per uso intramuscolare.
  Livelli misurabili di anticorpi si ottengono approssimativamente 20 minuti dopo l'iniezione intramuscolare. I livelli di picco sierico vengono di solito raggiunti dopo 2 o 3 giorni. L'emivita nel circolo di soggetti con normali livelli di IgG è di 3-4 settimane. Le IgG ed i complessi di IgG sono catabolizzati nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale.

- **Effetti collaterali**
  Nella sede di iniezione si possono avere dolore locale e indurimento; ciò può essere prevenuto sud-

Libro PHT Farmacisti.indd 276 10/10/13 17.45

dividendo le dosi più grandi in diverse sedi d'iniezione. Occasionalmente si possono avere febbre, reazioni cutanee e brividi. In casi rari sono stati riportati nausea, vomito, ipotensione, tachicardia, reazioni allergiche o di tipo anafilattico incluso lo shock.
Quando si somministrano preparati medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non può essere totalmente escluso il rischio di trasmissione di malattie infettive dovute alla trasmissione di agenti infettivi. Ciò si applica anche ai patogeni di natura finora sconosciuta. Per quanto riguarda il rischio di trasmissione di agenti infettivi viene effettuata una selezione dei donatori e delle donazioni con mezzi idonei. Ogni unità di plasma usata per la produzione di questo emoderivato è controllata per l'assenza dell'HBsAg, degli anticorpi anti-HIV_1, anti-HIV_2 e anti-HCV e sottoposta a screening per il contenuto di ALT; il plasma pool è stato inoltre controllato per la presenza di HCV-RNA mediante tecnica di amplificazione genica ed è risultato non reattivo. Durante la produzione vengono effettuate procedure di rimozione e di inattivazione. Il prodotto è virus inattivato con metodo solvente/detergente (TNBP/sodio colato). Sono rare vere risposte allergiche all'immunoglobulina umana anti-D somministrata per via intramuscolare come prescritto. Nel caso di shock il trattamento deve seguire le prescrizioni per la terapia dello shock. In casi molto rari di deficit di IgA, quando il paziente abbia anticorpi anti-IgA, si può verificare una intolleranza alle immunoglobuline. Dopo la somministrazione i pazienti dovrebbero essere osservati per almeno 20 minuti. Il sospetto di reazioni allergiche o di tipo anafilattico richiede l'immediata sospensione dell'iniezione.

- **Controindicazioni**
  Intolleranza al sangue o agli emoderivati dovuta ad ipersensibilità alle immunoglobuline omologhe. Reazioni allergiche ad uno dei componenti.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Questa specialità medicinale viene usata durante la gravidanza. Non sono conosciuti effetti dannosi sul decorso della gravidanza, sul feto e sul neonato.

Libro PHT Farmacisti.indd 277 10/10/13 17.45

IPERFOSFATEMIA IN EMODIALISI O DIALISI

L'iperfosfatemia è una condizione patologica caratterizzata da un aumento della concentrazione plasmatica di fosfato al di sopra di 4,5 mg/dl (1,46 mmol/l). L'iperfosfatemia è generalmente il risultato di una riduzione dell'escrezione renale di ioni PO_4^{3-}. Un'insufficienza renale di grado avanzato (GFR < 20 ml/min) determina una riduzione dell'escrezione sufficiente a provocare un aumento dei livelli plasmatici di PO_4^{3-}. Difetti dell'escrezione renale di PO_4^{3-} in assenza di insufficienza renale si verificano inoltre nello pseudoipoparatiroidismo e nell'ipoparatiroidismo. Iperfosfatemia si può anche osservare in seguito all'eccessiva somministrazione orale dI PO_4^{3-} e occasionalmente a causa dell'uso esagerato di clisteri contenenti fosfato. Un'iperfosfatemia può anche verificarsi come risultato di un movimento transcellulare del PO_4^{3-} verso lo spazio extracellulare. Ciò si verifica con maggior frequenza nella chetoacidosi diabetica (nonostante la deplezione corporea totale di PO_4^{3-}), nei traumi da schiacciamento e nella rabdomiolisi non traumatica, così come nelle infezioni sistemiche e nella sindrome da lisi tumorale. L'iperfosfatemia svolge inoltre un ruolo decisivo nello sviluppo dell'iperparatiroidismo secondario e dell'osteodistrofia renale nei pazienti sottoposti a dialisi cronica. La maggioranza dei pazienti con iperfosfatemia è asintomatica, sebbene possano presentarsi sintomi di ipocalcemia, compresa la tetania, nel caso in cui essa sia contemporaneamente presente. Le calcificazioni dei tessuti molli sono comuni nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, specialmente se il prodotto delle concentrazioni plasmatiche del Ca e del PO_4^{3-} si mantiene superiore a 70 (in mEq/l) per un tempo prolungato. Il cardine del trattamento dell'iperfosfatemia nei pazienti con insufficienza renale cronica consiste nella riduzione dell'apporto di PO_4^{3-}. Ciò si ottiene solitamente evitando gli alimenti ad alto contenuto di PO_4^{3-} e assumendo insieme ai pasti antiacidi che legano il fosfato. In passato, ai pazienti dializzati venivano frequentemente prescritti grandi quantitativi di antiacidi contenenti alluminio da assumere con i pasti proprio per questo scopo. In conseguenza delle preoccupazioni sull'insorgenza di osteomalacia da alluminio, il carbonato di calcio ha sostituito altri composti come chelante di prima scelta del PO_4^{3-}.

Sevelamer carbonato: Renvela®

ATC: V03AE02
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Farmaci per il trattamento di iperkaliemia ed iperfosfatemia
Principio attivo: Sevelamer carbonato

Renvela®: *compresse rivestite con film da 800 mg*

- **Impiego terapeutico**
  Sevelamer carbonato viene utilizzato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale, nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienticon patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico >=1,78 mmol/l. Il farmaco va utilizzato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D 3 o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

- **Meccanismo d'azione**
  I pazienti con gravi malattie renali non sono in grado di eliminare il fosfato dall'organismo. Questo

Libro PHT Farmacisti.indd 278 10/10/13 17.45

porta all'iperfosfatemia che, nel lungo periodo, può causare complicazioni, quali malattie cardiache. Sevelamer carbonato è un agente legante del fosfato. Quando viene assunto con i pasti, le molecole di sevelamer contenute nel sevelamer carbonato si legano al fosfato degli alimenti all'interno dell'intestino, prevenendone l'assorbimento nell'organismo. Questo contribuisce a ridurre i livelli di fosfato nel sangue.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose iniziale raccomandata per sevelamer carbonato è 2,4 g o 4,8 gal giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo. Assumere tre volte al giorno, con i pasti. Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione deve avvenire grammo per grammo,con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.
  Titolazione e mantenimento: si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio. I pazienti che assumonoil medicinale devono attenersi alle diete prescritte. Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base alle esigenze di controllare i livelli di fosfatemia; la dose prevista sarà in media circa 6g al giorno. Non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni. Modo di somministrazione: la polvere deve essere dispersa in 60 ml di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni, possibilmente o probabilmente correlati a sevelamer, rientravano tutti nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistema e per organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata. Le patologie gastrointestinali comprendono nausea, vomito, dolore addominale superiore, stipsi, diarrea, dispepsia, flatulenza e dolore addominale. Sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, occlusione intestinale, ileo/subileo e perforazione intestinale in pazienti in trattamento con sevelamer.

- **Controindicazioni**
  Sevelamer è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo, di ipofosfatemia e di occlusione intestinale.

- **Gravidanza ed allattamento**
  Non vi sono dati riguardanti l'uso di sevelamer in donne in gravidanza e allattamento.

Lantanio carbonato: Foznol®

ATC: V03AE03
Gruppo anatomico: Vari
Gruppo terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo chimico: Farmaci per il trattamento di iperkaliemia ed iperfosfatemia
Principio attivo: Lantanio carbonato

$$La_2(CO_3)_3$$

Foznol®: *compresse masticabili da 750 mg*

Libro PHT Farmacisti.indd 279 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**
  Il lantanio carbonato è indicato come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

- **Meccanismo d'azione**
  L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato contenuto nella dieta. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il lantanio carbonato deve essere somministrato per via orale. Le compresse devono essere masticate e non ingerite intere. Il carbonato di lantanio è dotato di una scarsa solubilità in acqua (<0,01 mg/ml a pH 7,5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che la biodisponibilità orale assoluta nell'uomo sia <0,002%. Dopo somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio, il lantanio non si accumula nel plasma nell'uomo o negli animali. La piccola frazione assorbita di lantanio somministrato oralmente si lega alle proteine plasmatiche in notevole quantità (>99,7%) e in studi su animali si evidenzia l'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in particolare nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine sugli animali, le concentrazioni di lantanio in vari tessuti, compreso il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, sono aumentate nel corso del tempo fino a livelli di vari ordini di grandezza superiori a quelli plasmatici. Un apparente steady-state è stato ottenuto in alcuni tessuti, ad es. nel fegato, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le modificazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo la sospensione del trattamento sono variati a seconda del tessuto. Una quota relativamente alta di lantanio è stata trattenuta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione della somministrazione.Il lantanio non viene metabolizzato. Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e soltanto lo 0,000031% circa della dose orale viene escreto attraverso le urine (clearance renale pari a circa 1ml/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale). Negli animali, in seguito a somministrazione endovenosa, il lantanio viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose) sia attraverso la bile sia per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale rappresenta una via minore.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali del lantanio carbonato comprendono:

Infezioni e infestazioni	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia
Patologie endocrine	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea, alterazione del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini
Patologie gastrointestinali	Eruttazione, indigestione, sindrome dell'intestino irritabile, secchezza delle fauci, esofagite, stomatite, feci molli, disturbi odontoiatrici, disturbi gastrointestinali non altrimenti specificati

Libro PHT Farmacisti.indd 280 10/10/13 17.45

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, pizzicore, prurito, eruzioni eritematose, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Disordini generali	Astenia, dolore toracico, sensazione di stanchezza, senso di malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di alluminio nel sangue, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

- **Controindicazioni**
  Il trattamento con lantanio carbonato è controindicato in casi di ipersensibilità al principio attivo ed in caso di ipofosfatemia.

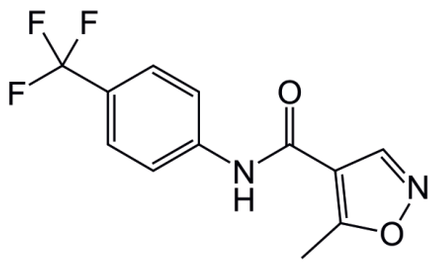
- **Gravidanza ed allattamento**
  Non esistono dati adeguati relativi all'uso di lantanio carbonato in donne in stato di gravidanza.Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e peso ridotto nella prole a dosaggi elevati. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. L'uso del farmaco non è raccomandato durante la gravidanza. Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte umano. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione in merito alla prosecuzione o all'interruzione dell'allattamento al seno o della terapia con lantanio carbonato dovrebbe essere presa con cautela, tenendo in considerazione il beneficio potenziale per il bambino legato all'allattamento al seno e il beneficio potenziale per la madre derivante dalla terapia.

Libro PHT Farmacisti.indd 281 10/10/13 17.45

ARTRITE

L'Artrite è un'infiammazione articolare di cui esistono oltre 100 tipologie. Fra i vari sintomi che caratterizzano l'artrite ritroviamo i più comuni quali calore, tumefazione, rigidità, dolore, arrossamento. Le cause possono essere di origine metabolica, traumatica, infettiva, autoimmune, idiopatica.

Leflunomide: Arava®



ATC: L04AA13
Gruppo anatomico: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
Gruppo terapeutico principale: Immunosoppressivi
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Immunosoppressivi
Sottogruppo chimico: Immunosoppressivi ad azione selettiva
Principio attivo: Leflunomide

Arava®: *compresse rivestite con film da 20 mg.*

- **Impiego terapeutico**
  La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:
  - artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia.
  - artrite psoriasica attiva.

- **Meccanismo d'azione**
  Il metabolita attivo della leflunomide (A771726) inibisce l'enzima diidroorotato deidrogenasi umano (DHODH) e mostra un'attività antiproliferativa.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il trattamento deve essere iniziato e controllato da specialisti esperti nel trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.
  Normalmente l'effetto terapeutico si manifesta dopo 4-6 settimane di trattamento e può ulteriormente incrementare entro 4-6 mesi.
  Arava non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poichè l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile (ARJ) non sono state stabilite. Alanina aminotransferasi (ALT) (o glutammico piruvico transaminasi sierica SGPT) e un test ematologico completo, inclusa una formula leucocitaria differenziata e una conta piastrinica, devono essere controllati simultaneamente e con la stessa frequenza:
  - prima dell'inizio della terapia con leflunomide,
  - ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di terapia, e
  - successivamente ogni 8 settimane.

  La terapia con leflunomide deve essere avviata con una dose iniziale di 100 mg una volta al giorno, per 3 giorni.

Libro PHT Farmacisti.indd 282 10/10/13 17.45

La dose di mantenimento raccomandata per l'artrite reumatoide è leflunomide da 10 a 20 mg una volta al giorno. I pazienti possono iniziare con 10 mg o 20 mg di leflunomide in funzione della gravità (attività) della malattia. La dose di mantenimento raccomandata è di 20 mg una volta al giorno per i pazienti con artrite psoriasica.Non è previsto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza renale lieve. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore ai 65 anni.
Le compresse di Leflunemide devono essere assunte intere con sufficiente quantità di liquido. Il grado di assorbimento della leflunomide non è influenzato dall'assunzione di cibo.

- **Effetti collaterali**
  Di norma, gli effetti indesiderati più frequentemente riportati con leflunomide sono: modesto aumento della pressione arteriosa, leucopenia, parestesia, cefalea, vertigini, diarrea, nausea, vomito, alterazioni della mucosa orale (ad esempio stomatite aftosa, ulcerazioni della bocca), dolore addominale, incremento della perdita dei capelli, eczema, rash (incluso rash maculopapulare), prurito, pelle secca, tenosinovite, incremento dei valori di CPK, anoressia, perdita di peso (generalmente non significativa), astenia, reazioni allergiche lievi ed aumento degli enzimi epatici (transaminasi (specialmente le ALT), meno spesso gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).

- **Controindicazioni**
  Il trattamento farmacologico con Leflunomide è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo (specialmente precedenti di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme), in pazienti con insufficienza epatica, in pazienti affetti da immunodeficienza grave (ad esempio AIDS), in pazienti con funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica,in pazienti con infezioni serie, in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, perché in tale gruppo di pazienti non sono disponibili sufficienti esperienze cliniche, in pazienti con ipoproteinemia grave, ad esempio nella sindrome nefrosica.

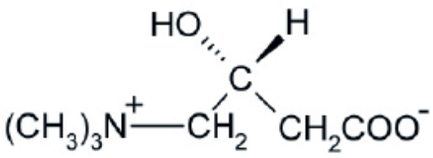
- **Gravidanza e allattamento**
  Il metabolita attivo di leflunomide, A771726, si ritiene possa causare gravi anomalie congenite se somministrato durante la gravidanza.Il farmaco è controindicato in gravidanza. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 2 anni dopo il trattamento o fino a 11 giorni dopo il trattamento. La paziente deve essere informata che, in presenza di qualsiasi ritardo del flusso mestruale o di qualsiasi altra ragione che faccia sospettare una gravidanza in atto, deve immediatamente informarne il medico che provvederà a prescriverle un test di gravidanza. Se questo risulta positivo, il medico e la paziente dovranno discutere i rischi eventualmente connessi con questa situazione. È possibile che la rapida riduzione della concentrazione di metabolita attivo nel sangue (attuando la procedura di eliminazione del farmaco descritta più oltre), realizzata al primo ritardo del flusso mestruale, possa diminuire i rischi per il feto derivanti dalla leflunomide. In caso di donne trattate con leflunomide e che desiderano intraprendere una gravidanza, si raccomanda una delle seguenti procedure al fine di assicurare che il feto non sia esposto a concentrazioni tossiche di A771726 (concentrazione di riferimento inferiore a 0,02 mg/l). Studi condotti nell'animale indicano che la leflunomide o i suoi metaboliti passano nel latte materno. Le donne che allattano non devono pertanto assumere leflunomide.

Libro PHT Farmacisti.indd 283 10/10/13 17.45

CARENZA DI CARNITINA

L'aminoacido carnitina è un derivato metilato e poi ulteriormente modificato, della lisina; è necessario per il trasporto nei mitocondri degli esteri dell'acetil-coenzima A a catena grassa lunga (CoA). La carnitina palmitoiltransferasi catalizza la transesterificazione del gruppo grasso acetilico dal CoA sulla carnitina, che viene poi trasportata attraverso le membrane interne del mitocondrio. Una seconda transesterificazione all'interno del mitocondrio rigenera l'acetil CoA a catena grassa per la b-ossidazione. I cibi animali sono ricchi di carnitina perché le cellule animali la possono sintetizzare. Il fabbisogno umano di carnitina è quindi soddisfatto, in parte, dalla biosintesi endogena e, in parte, dall'assunzione alimentare. Una dieta ordinaria fornisce circa 100-300 mg/die mentre la biosintesi ne fornisce altri 300-600 mg/die. Il deficit di carnitina può causare necrosi muscolare, mioglobinuria, miopatia da accumulo di lipidi, ipoglicemia, steatosi epatica e iperammoniemia con dolore muscolare, fatica e confusione. Il deficit di carnitina può essere causato da una ridotta capacità di biosintesi; da ridotti livelli di carnitina-palmitoiltransferasi; dalla alterazione dei meccanismi cellulari che permettono il trasporto della carnitina; dall'eccessiva perdita di carnitina con la diarrea, la diuresi o l'emodialisi; dalle aumentate richieste di carnitina negli stati di chetosi e dall'elevato fabbisogno per l'ossidazione dei grassi e dall'inadeguato apporto durante una NPT a lungo termine. Alcune carenze sono causate da mutazioni geniche che interessano gli enzimi necessari per la biosintesi, il trasporto o il metabolismo della carnitina (es., la carenza di carnitina-palmitoiltransferasi, la metilmalonilaciduria, la propionilacidemia e l'isovalerilacidemia) e possono essere corrette con la somministrazione di L-carnitina, 25 mg/kg PO q 6 h. Anche la diminuita sintesi causata dalle gravi epatopatie e le eccessive perdite dovute alla dialisi nell'insufficienza renale cronica, possono ridurre i livelli di carnitina. L'ipoglicemia e la debolezza muscolo-scheletrica, associate all'evidenza biochimica di un deficit di carnitina durante la NPT a lungo termine, sono reversibili con la terapia a base di carnitina.

Levocarnitina: Carnitene®



ATC: A16AA01
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Tutti gli altri prodotti terapeutici
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Amminoacidi e derivati
Principio attivo: Levocarnitina

Carnitene®: *soluzione iniettabile, soluzione orale, compresse masticabili, soluzione per infusione*.

- **Impiego terapeutico**
  La Levocarnitina è indicato nella profilassi e nel trattamento delle carenze primarie e secondarie di carnitina.

- **Meccanismo d'azione**
  Levocarnitina è un derivato aminoacidico sintetizzato al livello epatico a partire da lisina e metionina in presenza di vitamine del gruppo B. Se in condizioni fisiologiche la quantità presente nell'organismo

Libro PHT Farmacisti.indd 284 10/10/13 17.45

è sufficiente a soddisfare il fabbisogno di questa molecola, in alcune condizioni patologiche, come la cardiomiopatia dilatativa e la sindrome di Reye's, le concentrazioni di carnitina scendono in maniera significativa, compromettendone l'attività biologica. La sua importanza, dal punto di vista metabolico, è infatti da ricondurre principalmente al ruolo di carrier degli acidi grassi a lunga catena attraverso la membrana mitocondriale e quindi al relativo trasporto verso l'ambiente mitocondriale nel quale si realizza il processo di beta ossidazione. (serie di reazioni necessarie a demolire gli acidi grassi per creare energia). Carenze di questa sostanza compromettono pertanto l'aspetto metabolico di tessuti vitali come il cuore e fondamentali come quello muscolare. Fortunatamente l'integrazione anche orale con carnitina è in grado di migliorare la sintomatologia, nonostante la biodisponibilità del prodotto si attesti pari al 10 - 20 % della totale dose assunta, data l'imponente attività catabolica della flora intestinale.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Il dosaggio di carnitina orale da utilizzare nel trattamento degli stati deficitari varia sensibilmente in base all'età del paziente, alle sue caratteristiche fisiche e alla gravità del quadro clinico. Solitamente si utilizzano dai 2-4 gr di carnitina giornaliera negli adulti, 75 mg/kg nei bambini da 6 a 12 anni e 100 mg/kg nei bambini da 2 a 6 anni, seppur la definizione del dosaggio preciso deve necessariamente essere formulata dal proprio medico. Levocarnitina in soluzione iniettabile è solitamente riservata al trattamento di pazienti sottoposti ad emodialisi.

- **Effetti collaterali**
  L'assunzione di Levocarnitina, soprattutto quando effettuata a dosaggi elevati, potrebbe determinare la comparsa di disturbi gastro-intestinali come bruciori, nausea, dolori addominali, diarrea e vomito. In rari casi si sono osservati anche segni neurologici come irrequietezza, nervosismo, insonnia e nei casi più gravi convulsioni.

- **Controindicazioni**
  L'utilizzo di Levocarnitina è controindicato in pazienti ipersensibili al principio attivo o ad uno dei suoi eccipienti.

- **Gravidanza e allattamento**
  Levocarnitina può essere utilizzato durante la gravidanza e nel successivo periodo di allattamento, purchè tutto il trattamento venga supervisionato dal proprio medico.

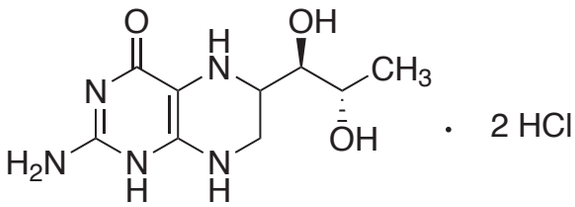
Libro PHT Farmacisti.indd 285 10/10/13 17.45

IPERFENILALANINEMIA

L'iperfenilalaninemia è una malattia causata da aumentate concentrazioni ematiche di un amminoacido chiamato fenilalanina, derivante dalle proteine contenute negli alimenti.
La fenilalanina si accumula a causa di una ridotta attività della fenilalanina idrossilasi, un enzima localizzato nel fegato che ha la funzione di metabolizzare la fenilalanina in un secondo amminoacido, la tirosina, importante per la sintesi di molecole che trasmettono gli impulsi nervosi (neurotrasmettitori) e melanina, che tra gli altri effetti regola la colorazione della pelle.
L'iperfenilalaninemia si può presentare in forme gravi, chiamate fenilchetonuria classica, con varia intensità fino a forme benigne che possono non richiedere una specifica terapia.

Sapropterina dicloridrato: Kuvan®

ATC: A16AX07
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Principio attivo: Sapropterina dicloridrato.



Kuvan®: *compresse solubili da 100mg*

- **Impiego terapeutico**
  Il farmaco è utilizzato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA, alti livelli di fenilalanina nel sangue) in pazienti con i disturbi genetici fenilchetonuria (PKU) o carenza di tetraidrobiopterina (BH4). I pazienti affetti da questi disturbi non riescono a convertire l'amminoacido fenilalanina (che si trova nelle proteine alimentari) in tirosina (un altro aminoacido). Questo provoca un accumulo di fenilalanina nel sangue che può causare problemi al cervello e al sistema nervoso. La sapropterina dicloridrato è indicata per l'uso nei bambini con HPA dovuta a PKU che abbiano compiuto almeno i quattro anni d'età. Il medicinale non è stato studiato nei bambini con HPA dovuta a PKU di età inferiore ai quattro anni; può essere utilizzato nei bambini di tutte le età con HPA dovuta a carenza di BH4. Il trattamento con tale farmaco deve essere continuato solo nei pazienti che rispondono in maniera adeguata al medicinale. Poiché il numero di pazienti con HPA è basso, la malattia è considerata 'rara' e il farmaco è stato designato 'medicinale orfano' (medicinale usato per le malattie rare).
- **Meccanismo d'azione**
  Gli alti livelli di fenilalanina nel sangue dipendono da un problema di conversione della fenilalanina in tirosina da parte dell'enzima 'fenilalanina idrossilasi'. I pazienti con PKU hanno una versione difettosa dell'enzima e i pazienti con carenza di BH4 hanno bassi livelli di BH4, un 'cofattore' che serve

Libro PHT Farmacisti.indd 286 10/10/13 17.45

all'enzima per funzionare correttamente. La sapropterina dicloridrato è una copia sintetica del BH4. Nella PKU, agisce potenziando l'attività dell'enzima difettoso, e nella carenza di BH4 sostituisce il cofattore mancante. Questo contribuisce a ripristinare la capacità dell'enzima di convertire la fenilalanina in tirosina, riducendo i livelli di fenilalanina nel sangue.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La terapia con la sapropterina dicloridrato deve essere avviata e tenuta sotto controllo da un medico esperto nel trattamento della PKU e della carenza di BH4. È necessario monitorare la quantità di fenilalanina e di proteine presenti nell'alimentazione del paziente per assicurarsi che i livelli di fenilalanina nel sangue e l'equilibrio nutrizionale siano sotto controllo. Il farmaco è indicato per l'impiego a lungo termine. La dose di medicinale dipende dal peso del paziente. I pazienti con PKU devono iniziare con 10 mg per chilogrammo di peso corporeo, assunti una volta al giorno, mentre i soggetti con carenza di BH4 devono iniziare con 2–5 mg/kg una volta al giorno. Dopo una settimana, la dose può essere aumentata fino a 20 mg/kg una volta al giorno, se il paziente non ha risposto al trattamento. Per risposta soddisfacente s'intende una riduzione dei livelli di fenilalanina nel sangue di almeno il 30% oppure ad un livello stabilito dal medico. Se trascorso un mese si ottiene questo risultato, il paziente viene classificato come "responsivo" e può proseguire nell'assunzione del medicinale. La sapropterina dicloridrato deve essere assunta in concomitanza di un pasto ogni giorno alla stessa ora, di preferenza al mattino. Le compresse vanno sciolte in un bicchiere d'acqua e quindi bevute. Per alcuni pazienti con carenza di BH4, potrebbe essere necessario ripartire il dosaggio su due o tre assunzioni nell'arco della giornata, per ottenere l'effetto migliore.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali più comuni del medicinale comprendono mal di gola, congestione nasale o naso tappato, tosse, diarrea, vomito, mal di stomaco e livelli di fenilalanina nel sangue troppo bassi.

- **Controindicazioni**
  La sapropterina di cloridrato è controindicata in caso di ipersensibilità al farmaco.

- **Gravidanza e allattamento**
  Per il farmaco non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppopost-natale. I livelli di fenilalanina nel sangue materno devono essere sottoposti a rigidi controlli prima e durante la gravidanza. Se i livelli di fenilalanina nel sangue materno non sono rigidamente controllati prima e durante la gravidanza, possono essere dannosi per la madre ed il feto. In questo gruppo di pazienti la prima scelta terapeutica è la limitazione della fenilalanina assunta mediante dieta alimentare sotto la supervisione di un dottore prima e durante la gravidanza. L'utilizzo del farmaco deve essere preso in considerazione qualora la semplice gestione del regime alimentare non conduca ad un'adeguata riduzione del livello di fenilalanina nel sangue. E' necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza. Non si è in possesso di informazioni circa la presenza di sapropterina dicloridrato o dei suoi metaboliti nel latte materno umano. Il farmaco non deveessere somministrato durante l'allattamento al seno.

Libro PHT Farmacisti.indd 287 10/10/13 17.45

DISTURBI DEL CICLO DELL'UREA

I disturbi del ciclo dell'urea sono caratterizzati da un'anomalia ereditaria che può causare problemi con la rimozione dei rifiuti dal corpo tramite le urine. Il ciclo dell'urea è un processo in cui vengono rimossi gli scarti dal corpo. Quando si mangia il corpo scompone le proteine in aminoacidi. L'ammoniaca è prodotta dai residui degli aminoacidi, e deve essere rimossa dal corpo. Il fegato produce diverse sostanze chimiche (enzimi) che si trasformano in una forma chiamata urea, che il corpo può rimuovere con le urine. Se questo processo è disturbato, i livelli di ammoniaca cominciano a salire. Diverse condizioni ereditarie possono causare problemi con questo processo. Le persone con un disturbo del ciclo dell'urea mancano di un gene che produce gli enzimi necessari per abbattere l'ammoniaca nel corpo. Queste malattie sono:

- Aciduria argininosuccinica;
- Carenza di arginasi;
- Deficienza di carbamil fosfato sintetasi (CPS);
- Citrullinemia;
- Carenza di n-acetil glutammato sintetasi (NAGS);
- Carenza di ornitina transcarbamilasi (OTC).

Questi disturbi si verificano in un neonato su 30.000. La carenza di ornitina transcarbamilasi è la causa più comune di questi disturbi. I maschi sono più spesso colpiti da carenza di ornitina transcarbamilasi rispetto alle ragazze. Quando le femmine sono colpite hanno sintomi più lievi e sviluppano la malattia più tardi nella vita. Per gli altri tipi di disturbi, è necessario ricevere una copia non funzionante del gene da entrambi i genitori. A volte i genitori non sanno di essere portatori del gene fino a che non notano il problema nel loro bambino.Di solito il bambino nasce apparentemente normale. Tuttavia, nel corso del tempo, sviluppa scarso appetito, vomito e sonnolenza che possono essere così profondi che diventa difficile svegliarlo. Ciò si verifica di solito entro la prima settimana dopo la nascita. I sintomi includono: confusione, diminuzione nell'assunzione di cibo,antipatia dei cibi contenenti proteine, aumento della sonnolenza, difficoltà di risveglio, nausea e vomito. Il medico spesso diagnostica questi disturbi quando il paziente è ancora un bambino. I segni possono includere: acidi aminoacidi anomali nel sangue e nelle urine; livello anormale di acido orotico nel sangue o nelle urine; alto livello di ammoniaca nel sangue; livello normale di acido nel sangue. Limitare le proteine nella dieta può contribuire a trattare questi disturbi, riducendo la quantità di rifiuti che il corpo produce. Speciali alimenti a basso contenuto proteico sono disponibili. E' importante che un medico insegni come assumere le proteine, in modo che il bambino possa crescere normalmente senza causare sintomi. E' estremamente importante per le persone con questi disturbi evitare il digiuno.

Sodio fenilbutirrato: Ammonaps®

ATC: A16AX03
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Sottogruppo chimico: Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo
Principio attivo: Sodio fenilbutirrato

Ammonaps®: *compresse da 500mg e granulati da 940mg/g.*

Libro PHT Farmacisti.indd 288 10/10/13 17.45

- **Impiego terapeutico**

Il sodio fenilbutirrato è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica. Il medicinale è anche indicato per tutti i pazienti con comparsa neonatale (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). e in pazienti con manifestazione tardiva della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

- **Meccanismo d'azione**

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato.Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si combina con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto. Sulla base di studi dell'escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

Il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Circa l'80-100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato,fenilacetilglutamina.

- **Effetti collaterali**

Le reazioni avverse più comuni comprendono:

- Diminuizione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato. Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio.
- Aumento ponderale.
- Patologie cardiache: edema e aritmia.
- Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi, anemia aplastica e ecchimosi.
- Patologie del sistema nervoso: sincope e mal di testa.
- Patologie gastrointestinali: dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia, pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite.
- Patologie renali e urinarie: acidosi tubolare renale.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash ed odore anomalo della cute.
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione : acidosi metabolica, alcalosi e diminuzione dell'appetito.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: amenorrea e mestruazioni irregolari.
- Disturbi psichiatrici: depressione e irritabilità.

- **Controindicazioni**

Il sodio fenilbutirrato è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo.

- **Gravidanza e allattamento**

La sicurezza d'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non è stata stabilita. Studi su animali

Libro PHT Farmacisti.indd 289 10/10/13 17.45

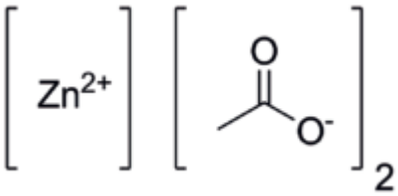
da laboratorio hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva, ovvero effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto. L'esposizione prenatale di neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha causato lesioni a livello del sistema nervoso. La significatività di questi dati per le donne in gravidanza non è nota, pertanto l'uso del medicinale durante la gravidanza è controindicato. Non è ancora stato stabilito se il fenilacetato venga escreto nel latte umano, per cui l'uso del farmaco è controindicato anche durante l'allattamento.

Libro PHT Farmacisti.indd 290 10/10/13 17.45

MORBO DI WILSON

La Malattia di Wilson, o degenerazione epatolenticolare, è un disordine genetico trasmesso in modo autosomico recessivo che determina l'accumulo di rame nei tessuti; i sintomi si manifestano a livello neurologico-psichiatrico e soprattutto a livello del fegato. La cura prevede l'utilizzo di farmaci che riducono l'assorbimento di rame e ne rimuovono l'eccesso dall'organismo, ma occasionalmente è necessario anche un trapianto di fegato. La condizione è dovuta ad una mutazione nella proteina della malattia di Wilson (gene ATP7B). Una singola copia anomala del gene è presente in una persona su cento, senza determinare alcun sintomo (si tratta di portatori sani della malattia). Se un individuo eredita il gene da entrambi i genitori, è a rischio di manifestare la malattia. I sintomi appaiono in genere tra i 6 ed i 20 anni, anche se in alcuni casi sono stati descritti primi sintomi in pazienti molto più anziani. La malattia prende il nome da Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), neurologo inglese che per primo descrisse la condizione nel 1912.

Zinco acetato: Wilzin®



ATC: A16AX05
Gruppo anatomico: Apparato gastrointestinale e metabolismo
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo
Sottogruppo chimico: Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo
Principio attivo: Zinco acetato

Wilzin®: *capsule da 25 e 50mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Lo zinco acetato è utilizzato per il trattamento del morbo di Wilson, una malattia ereditaria rara. I pazienti affetti dal morbo di Wilson sono privi di un enzima necessario per eliminare il rame contenuto nel cibo, quindi accumulano una quantità eccessiva di questa sostanza nell'organismo. Il rame si accumula dapprima nel fegato e successivamente in altri organi come l'occhio e il cervello. Ciò produce una serie di effetti, tra cui malattie epatiche e danni al sistema nervoso.

- **Meccanismo d'azione**
  Il catione di zinco (zinco con carica positiva) blocca l'assorbimento del rame contenuto negli alimenti. Il farmaco induce la produzione di metallotioneina, una proteina che lega il rame prevenendone il trasferimento nel sangue. Il rame legato viene quindi eliminato nelle feci. La riduzione della quantità di rame nell'organismo migliora i sintomi della malattia.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  Lo zinco acetato costituisce una terapia permanente. Non esistono differenze nella posologia fra pazienti sintomatici e presintomatici. Negli adulti la dose consueta è di 50 mg 3 volte al giorno, con una dose massima di 50 mg 5 volte al giorno.
  I dati sono molto limitati nei bambini al di sotto dei 6 anni d'età, ma dato che la patologia è totalmente

Libro PHT Farmacisti.indd 291 10/10/13 17.45

penetrante, il trattamento profilattico va preso in considerazione il prima possibile.

- **Effetti collaterali**
  L'effetto collaterale più comune è l'irritazione gastrica. Questa è generalmente peggiore dopo la prima dose del mattino e scompare dopo i primi giorni di terapia. Tale effetto può essere alleviato ritardando la prima dose a metà mattina o assumendo la dose con una piccola quantità di alimenti contenenti proteine (per esempio, carne). Tra gli altri effetti indesiderati è stato segnalato un aumento di taluni enzimi ematici.

- **Controindicazioni**
  Lo zinco acetato è controindicato in caso di ipersensibilità al medicinale.

- **Gravidanza e allattamento**
  È estremamente importante che le pazienti incinte affette dal morbo di Wilson continuino la terapia durante la gravidanza. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per garantire che il feto non sia affetto da carenza di rame e un attento monitoraggio del paziente è essenziale. Lo zinco viene escreto nel latte materno umano e può verificarsi carenza del rame indotta dallo zinco nel bambino allattato al seno; perciò l'allattamento dovrebbe essere evitato durante la terapia con il farmaco.

Libro PHT Farmacisti.indd 292 10/10/13 17.45

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

La broncopneumopatia cronica ostruttiva è un'affezione cronica polmonare caratterizzata da una ostruzione bronchiale, con limitazione del flusso aereo per niente o solo parzialmente reversibile,lentamente progressiva,causata da un'infiammazione cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare.L'origine della malattia è una infimmazione di carattere cronico che perdura da anni e interessa le vie respiratorie nell'individuo. Essa comporta una graduale perdita delle funzioni dei polmoni con una disfunzione non completamente reversibile anche se trattata. Il fumo di sigaretta è il maggiore fattore di rischio e di mortalità per lo sviluppo dell'enfisema e della bronchite cronica, che sono comprese nella definizione di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Si sospetta un contributo anche da parte del fumo passivo. L'iperattività bronchiale (broncocostrizione) in risposta a diversi stimoli esterni, per esempio istamina, è un fattore di rischio per la BPCO oltre che per l'asma. L'esposizione occupazionale a sostanze contenenti cadmio, polveri di carbone, silicio e oro favoriscono l'ostruzione bronchiale cronica e una riduzione di FEV_1 e si sospettano essere un fattore di rischio per questa patologia, anche se nel complesso pesano certamente meno del fumo di sigaretta. Le infezioni respiratorie sono potenziali fattori di rischio per la BPCO, ma il loro contributo non è stato confermato. Di certo, sono un rischio per la sua riacutizzazione. L'inquinamento ambientale delle aree urbane è un potenziale fattore di rischio in quanto coloro che abitano in aree fortemente urbanizzate hanno una maggiore predisposizione allo sviluppo di BPCO rispetto a coloro che abitano in aree rurali a causa, si pensa, dell'inquinamento dell'aria e all'esposizione a una varietà di fumi.
La correlazione tra BPCO e inquinamento atmosferico non è però confermata. Il deficit di α_1-antitripsina (una glicoproteina che inibisce un ampio numero di proteasi. A livello polmonare inibisce la elastasi neutrofila, una proteasi che causa danni agli alveoli polmonari. Una insufficienza di alfa-1-antitripsina funzionante fa sì che si abbia una mancanza del suo ruolo difensivo e predispone allo sviluppo di enfisema polmonare) è un fattore di rischio genetico per la BPCO. Inoltre è da diverso tempo sospettata una predisposizione genetica alla malattia, questo spiegherebbe l'insorgere in date persone a differenza delle altre con pari fattori di rischio, infatti, in queste, si registra una carenza di α1-antitripsina. L'entità nosologica BPCO è definita come un insieme variabile di enfisema polmonare e bronchite cronica. La BPCO spesso si associa a scompenso cardiaco (definito in questo caso cuore polmonare cronico) e naturalmente ad altre patologie tipiche dell'età avanzata (es. ipertensione, diabete, ecc.) Il paziente affetto da BPCO può presentare infine una serie di problemi sistemici (es calo ponderale, atrofia muscolare, ecc.) che in parte sono da attribuirsi allo stato infiammatorio generalizzato del soggetto. I sintomi compaiono dopo anni di consumo abituale di sigarette: studi sui fumatori hanno riscontrato che nelle persone che hanno fumato almeno 20 sigarette al giorno per 20 anni si manifesta una forma di tosse spesso produttiva a carattere compulsivo intorno alla quarta decade di vita. Altri sintomi, oltre alla tosse, sono: dispnea progressiva causata dall'alterazione della capacità dell'apparato respiratorio; ipercapnia; ipossiemia; cianosi; poliglobulia; torace a botte; perdita di peso; nei casi molto gravi sono presenti il segno di Hoover e il respiro paradosso
Il primo intervento è agire sui fattori di rischio: ridurre l'esposizione ad inquinanti domestici e/o esterni, smettere di fumare, che porta (in una percentuale variabile nei casi e negli studi) ad un arresto nella sua progressione a distanza di 1-3 anni.
I provvedimenti più prettamente medici attualmente disponibili includono:

- beta 2 agonisti short acting al bisogno o long acting in terapia cronica
- corticosteroidi
- vaccini anti influenza e pneumococco
- teofillina
- immunomodulatori
- antiossidanti
- mucolitici

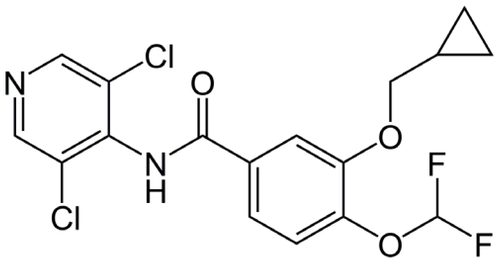
Libro PHT Farmacisti.indd 293 10/10/13 17.45

Altre terapie includono:

- Fisioterapia respiratoria
- Interventi chirurgici in casi altamente selezionati che comprendono: riduzione del volume polmonare - riduce l'iperinflazione polmonare; Bollectomia - rimozione di una bolla enfisematosa; trapianto polmonare

Tutte queste risorse vanno utilizzate a seconda dello stadio della malattia.

Roflumilast: Daxas®



ATC: R03DX07
Gruppo anatomico: Sistema respiratorio
Gruppo terapeutico principale: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie aeree
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie aeree per uso sistemico
Sottogruppo chimico: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie aeree per uso sistemico
Principio attivo: Roflumilast

Daxas®: *compresse rivestite con film da 50mg.*

- **Impiego terapeutico**
  Roflumilast viene impiegato nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave negli adulti affetti da bronchite cronica (infiammazione cronica delle vie aeree) e con frequenti esacerbazioni della BPCO.
  La BPCO è una malattia cronica in cui le vie aeree e gli alveoli polmonari sono danneggiati o bloccati, con conseguente difficoltà di inspirazione ed espirazione dell'aria dai polmoni. Roflumilast non viene usato da solo ma in 'aggiunta' al trattamento con broncodilatatori (medicinali che allargano le vie aeree dei polmoni).

- **Meccanismo d'azione**
  Roflumilast appartiene a un gruppo di medicinali chiamati 'inibitori della fosfodiesterasi di tipo 4 (PDE4)'. Blocca l'azione dell'enzima PDE4 che partecipa al processo infiammatorio che porta alla BPCO. Bloccando l'azione del PDE4, roflumilast riduce l'infiammazione nei polmoni aiutando ad alleviare i sintomi del paziente o a prevenirne il peggioramento.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La dose raccomandata di roflumilast è una compressa una volta al giorno. Le compresse devono essere assunte con un po' d'acqua ogni giorno alla stessa ora. I pazienti potrebbero dover assumere il farmaco per diverse settimane prima che cominci a fare effetto.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti indesiderati più comuni di roflumilast comprendono riduzione del peso e dell'appetito, insonnia, mal di testa, diarrea, nausea e dolore addominale (mal di stomaco).
  Poiché i pazienti che assumono il farmaco possono perdere peso, è consigliabile che controllino regolarmente il peso. Il medico potrebbe interrompere il trattamento con roflumilast se il paziente perde troppo peso.

Libro PHT Farmacisti.indd 294 10/10/13 17.45

- **Controindicazioni**
  Roflumilast non deve essere usato in persone che potrebbero essere ipersensibili. Non deve essere utilizzato in pazienti con problemi moderati o gravi al fegato. Roflumilast è sconsigliato nei pazienti con malattie che indeboliscono gravemente il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). Poiché ci sono stati casi rari di pazienti che assumevano Roflumilast che sviluppavano pensieri suicidi, il medicinale è inoltre sconsigliato nei pazienti che hanno sofferto di depressione con pensieri suicidi.

- **Gravidanza e allattamento**
  Roflumilast non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Nelle donne gravide è stato dimostrato che roflumilast passa attraverso la placenta.
  Dati disponibili di farmacocinetica negli animali hanno dimostrato l'escrezione di roflumilast o dei suoi metaboliti nel latte. Non si può escludere un rischio per il lattante. Roflumilast non deve essere usato durante l'allattamento.

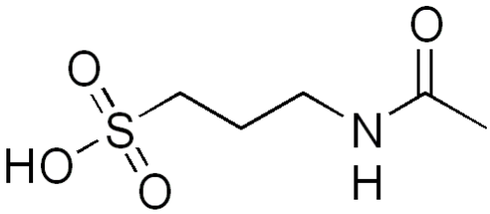
Libro PHT Farmacisti.indd 295 10/10/13 17.45

ALCOLISMO

L'alcolismo è una sindrome patologica determinata dall'assunzione acuta o cronica di grandi quantità di alcol. A partire dalla fine del ventesimo secolo, l'alcolismo è stato considerato un disturbo correlato alla dipendenza. È caratterizzato da un consumo compulsivo e incontrollato di alcol, solitamente a scapito della salute del bevitore, delle sue relazioni e della sua posizione sociale.
Come per altre dipendenze da droghe, l'alcolismo è considerato una malattia curabile. Il termine alcolismo è ampiamente usato ed è stato coniato nel 1849 da Magnus Huss, ma in medicina il termine è stato sostituito dal concetto di "abuso di alcol" e "dipendenza da alcol" come specificato nel DSM III del 1980. Allo stesso modo, nel 1979, un comitato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha consigliato l'abbandono dell'uso del termine "alcolismo" come entità diagnostica, preferendo la categoria di "sindrome da dipendenza da alcool".
I meccanismi biologici alla base dell'alcolismo sono incerti, tuttavia, fattori di rischio includono l'ambiente sociale, lo stress, la salute mentale, la predisposizione genetica, l'età, l'etnia e il sesso. L'abuso a lungo termine di alcool produce cambiamenti fisiologici nel cervello, come la tolleranza e la dipendenza fisica. Tali cambiamenti, relativi alla chimica del cervello, portano l'alcolista all'incapacità compulsiva di smettere di bere. I danni dall'abuso di alcol colpiscono quasi ogni organo del corpo, compreso il cervello, causando una serie di disturbi fisici e psichici.
L'alcolismo è la presenza costante della tolleranza, dell'astinenza e dell'uso eccessivo di alcol. L'incapacità del bevitore di controllarne l'assunzione, nonostante la consapevolezza del proprio danno alla sua salute, indica che la persona potrebbe essere un alcolizzato. La diagnosi è realizzabile grazie a dei questionari e la disintossicazione avviene per mezzo di terapie di gruppo e con l'utilizzo di farmaci come le benzodiazepine, utilizzate per la cura dei sintomi dell'astinenza. Spesso gli alcolisti risultano dipendenti anche da altre sostanze, per la maggior parte da benzodiazepine; ciò può richiedere ulteriori cure mediche. Rispetto agli uomini, le donne sono più sensibili all'alcol e più inclini a subire i deleteri effetti fisici, cerebrali e mentali. Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità parlano di 140 milioni alcolisti in tutto il mondo.
Una serie complessa di fattori genetici e ambientali influenzano il rischio di incorrere nell'alcolismo. I geni che controllano il metabolismo dell'alcol sono anch'essi responsabili nell'aumentare il rischio di svilupparlo, ciò può essere indicato da una storia familiare di dipendenza.
Uno studio ha individuato che l'uso di alcol in età precoce può influenzare l'espressione dei geni che ne aumentano il rischio. Gravi traumi infantili sono altresì associati ad un aumento generale del rischio di dipendenza da sostanze. Anche la mancanza di sostegno da parte della famiglia e degli amici è un fattore negativo. La predisposizione genetica e l'età adolescenziale sono associate ad una maggiore sensibilità agli effetti neurotossici dell'abuso cronico di alcol.
I trattamenti per l'alcolismo sono molteplici. La maggior parte di essi si concentra su come aiutare le persone ad interrompere l'assunzione di alcol, dalla modifica dello stile di vita e dal sostegno sociale, al fine di aiutarli a resistere a un ritorno al consumo di prodotti alcolici. Dal momento che l'alcolismo coinvolge molteplici fattori che favoriscono una persona a continuare a bere, tutti questi devono essere affrontati al fine di prevenire una ricaduta.
Un esempio di questo tipo di trattamento di disintossicazione può essere strutturato da una combinazione di terapia di supporto con la partecipazione a gruppi di auto aiuto e dal continuo sviluppo della forza di volontà. Le comunità di trattamento per l'alcolismo, generalmente sostengono l'astinenza totale con un approccio di tolleranza zero verso gli alcolici, ma ve ne sono alcune che promuovono una progressiva riduzione.

Libro PHT Farmacisti.indd 296 10/10/13 17.45

Acamprosato: Campral®



ATC: N07BB03
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci del sistema nervoso
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Farmaci usati nel disturbo da disuassefazione
Sottogruppo chimico: Farmaci usati nella dipendenza da alcol
Principio attivo: Acamprosato

Campral®: *compresse rivestite gastroresistenti da 333mg.*

- **Impiego terapeutico**
  L'acamprosato è indicato per il mantenimento dell'astinenza nel paziente alcoldipendente. Deve essere associato ad un sostegno psicologico.

- **Meccanismo d'azione**
  L'acamprosato (acetilomotaurinato di calcio) ha una struttura simile a quella degli aminoacidi neurotrasmettitori quali la taurina o l'acido gamma-amino butirrico (GABA). Comporta un'acetilazione che permette il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica.
  È stato dimostrato che l'acamprosato stimola la neuromediazione inibitrice GABAergica e antagonizza l'azione degli aminoacidi eccitatori, in particolare quella del glutammato.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**
  La posologia è di 6 compresse al giorno ripartite in 3 somministrazioni (2 compresse al mattino, 2 a mezzogiorno e 2 alla sera), per un soggetto di un peso superiore a 60 kg.
  La posologia è di 4 compresse al giorno ripartite in 3 somministrazioni (2 compresse al mattino, una a mezzogiorno e una alla sera), per un soggetto di peso inferiore a 60 kg.
  La durata di trattamento raccomandata è di un anno.

- **Effetti collaterali**
  Gli effetti collaterali dell'acamprosato comprendono:
  - Patologie gastrointestinali: diarrea, dolori addominali, nausea, vomito, flatulenza.
  - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, eritema maculo-papuloso, eruzioni vescicolo-bollose.
  - Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria, angioedema o reazioni anafilattiche.
  - Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: frigidità o impotenza.
  - Disturbi psichiatrici: diminuzione della libido, aumento della libido.

- **Controindicazioni**
  Acamprosato è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al farmaco ed in pazienti con compromissione renale.

- **Gravidanza e allattamento**
  Non vi sono dati adeguati sull'uso di acamprosato in donne in gravidanza. Gli studi nell'animale non hanno messo in evidenza alcuna feto-tossicità né alcun effetto teratogeno. Durante la gravidanza

Libro PHT Farmacisti.indd 297 10/10/13 17.45

l'acamprosato deve pertanto essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio qualora la paziente non riesca ad astenersi dal bere alcol senza essere trattata con il farmaco e qualora sussista pertanto il rischio di fetotossicità o teratogenicità dovuta all'alcol. Non è noto se l'acamprosato sia escreto nel latte materno. Non vi sono dati adeguati sull'uso dell'acamprosato nei lattanti. L'acamprosato non deve perciò essere utilizzato nelle donne che allattano.Se una donna che allatta non riesce ad astenersi dal bere alcol senza essere trattata con acamprosato, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la donna.

Libro PHT Farmacisti.indd 298 10/10/13 17.45

XEROSTOMIA

Il termine xerostomia (anche nota come secchezza delle fauci) indica la sensazione soggettiva di bocca secca a causa della mancanza di saliva. La xerostomia può causare difficoltà nel parlare e mangiare. In molti casi può comportare anche alitosi e un importante aumento di carie dentali dal momento che uno degli effetti protettivi della saliva, cioè la rimineralizzazione dello smalto, non è più presente. In molti casi la xerostomia può rendere la mucosa del tessuto parodontale e della bocca più vulnerabile alle infezioni.

Il termine xerostomia deriva dalla lingua greca xeros, secco e stoma, bocca. Diffusa particolarmente nelle persone anziane, prevalentemente donne, con un'incidenza di circa un quarto della popolazione. In linea di massima la xerostomia è causata da una insufficiente produzione di saliva oppure da una eliminazione eccessiva (come avviene ad esempio dalla eccessiva respirazione attraverso la bocca). Fra le cause ricordiamo: iposalivazione, sindrome di Sjögren, sindrome di Lambert-Eaton, diabete mellito in cattivo controllo metabolico, stati d'ansia, abuso di alcolici, traumi coinvolgenti le ghiandole salivari, i dotti o la loro innervazione, radio o chemioterapia per tumori localizzati nella regione del cranio/collo, abuso di Metanfetamina, cannabis, eroina, disidratazione (varie cause in particolare febbre o diarrea profusa), farmaci (antidepressivi ed ansiolitici; antistaminici; decongestionanti; antiipertensivi; miorilassanti; farmaci per l'incontinenza urinaria; farmaci per il morbo di Parkinson).

Molti soggetti anziani riferiscono di provare una sensazione più o meno grave di xerostomia, tuttavia alcuni studi sembrano indicare che la produzione di saliva da parte delle ghiandole salivari maggiori non si riduce in modo clinicamente significativo con il progredire dell'età.

[1] Secondo un altro studio la produzione di saliva delle ghiandole salivari maggiori è indipendente da età, sesso e razza. Pertanto i segni e sintomi di secchezza della bocca negli anziani non possono essere considerati una normale conseguenza dell'invecchiamento. È opportuno ricordare che gli anziani hanno maggiori probabilità di soffrire di problemi di salute che potenzialmente possono causare xerostomia e che essi assumono spesso molti farmaci in grado di determinare bocca secca. Il trattamento consiste nel trovare le cause correggibili e, se possibile, rimuoverle.

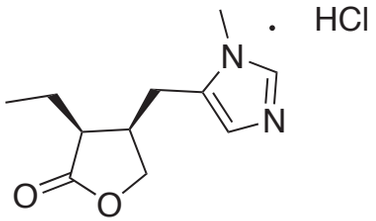
In molti casi non è possibile correggere la xerostomia, pertanto il trattamento si deve concentrare sulla possibilità di alleviarne i sintomi e prevenirne le sequele, ad esempio il formarsi di carie dentali. I pazienti con xerostomia devono evitare l'uso di decongestionanti ed antistaminici, e prestare grande attenzione all'igiene orale. Il sorseggiare frequentemente liquidi non gassati né zuccherati, il masticare gomma contenente xilitolo, e utilizzare sostitutivi della saliva a base di carbossimetilcellulosa o di idrossietilcellulosa può aiutare.

La pilocarpina (un agonista colinergico) può essere prescritta per il trattamento della xerostomia. La cevimelina (Evoxac) è stata autorizzata in alcuni paesi per il trattamento della secchezza delle fauci associata alla sindrome di Sjogren. Come la pilocarpina, anche la cevimelina è un agonista colinergico. I sostituti della saliva sono spesso il trattamento di scelta per i pazienti con xerostomia. Alcuni prodotti commerciali basati su soluzioni elettrolitiche che imitano la saliva naturale hanno dimostrato una buona efficacia sintomatica nel ridurre i disturbi della xerostomia in pazienti con sindrome di Sjogren ed anche in pazienti con secchezza della bocca causata da farmaci. Si tratta di soluzioni elettrolitiche contenenti calcio, fosfato, bicarbonato, cloruro ed altre sostanze, progettate per essere sciolte in acqua ed utilizzate in risciacqui orali.

Queste soluzioni facilitano il mantenimento del normale equilibrio del pH nella cavità orale. L'utilizzo da parte dei pazienti di prodotto enzimatici per l'igiene del cavo orale sembra non avere "alcun effetto sulla colonizzazione orale da parte di germi appartenenti alla specie Candida ed alla microflora orale in grado di provocare" e non determinerebbe "conte significativamente più basse di batteri quali Streptococcus mutans e Lactobacilli".

Libro PHT Farmacisti.indd 299 10/10/13 17.45

Pilocarpina cloridrato: Salagen®



ATC: N07AX01
Gruppo anatomico: Sistema nervoso
Gruppo terapeutico principale: Altri farmaci del sistema nervoso
Sottogruppo terapeutico farmacologico: Parasimpaticomimetici
Sottogruppo chimico: Altri parasimpaticomimetici
Principio attivo: Pilocarpina cloridrato

Salagen®: *compresse rivestite con film da 5mg.*

- **Impiego terapeutico**

  La pilocarpina cloridrato è indicata per:
  - Riduzione della sintomatologia da ipofunzione della ghiandola salivare in pazienti con xerostomia grave dopo irradiazione per neoplasie cervico cefaliche.
  - Trattamento della sintomatologia da secchezza della bocca e da secchezza della congiuntiva nei pazienti affetti dalla sindrome di Sjógren.

- **Meccanismo d'azione**

  La pilocarpina è un agente colinergico parasimpaticomimetico che esercita un vasto spettro di effetti farmacologici con predominante azione muscarinica. La pilocarpina, a dosaggio appropriato, può aumentare la secrezione da parte delle ghiandole esocrine, come quelle sudoripare, salivari, lacrimali, gastriche, pancreatiche ed intestinali e delle cellule mucose del tratto respiratorio.
  La stimolazione dose-correlata della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale può avere delle conseguenze per l'aumentato tono e l'aumentata motilità ed indurre spasmi e tenesmo. Sono possibili un aumento del tono della muscolatura liscia bronchiale, del tono e della motilità della muscolatura liscia dell'apparato urinario, della cistifellea e del dotto biliare.
  La pilocarpina può esercitare un effetto paradosso sul sistema cardiovascolare. L'effetto tipico di un agonista muscarinico è la vasodepressione, tuttavia la somministrazione di pilocarpina può indurre ipertensione a seguito di un breve episodio di ipotensione. Sono state riferite bradicardia e tachicardia associate all'uso di pilocarpina.

- **Posologia ed aspetti farmacocinetici**

  La dose orale iniziale di pilocarpina cloridarato raccomandata nell'adulto è di 1 compressa da 5 mg tre volte al giorno. Le compresse devono essere assunte con un bicchiere di acqua durante o subito dopo i pasti. L'ultima di queste deve essere presa sempre in corrispondenza del pasto serale. L'effetto terapeutico massimale si ottiene normalmente dopo un periodo tra 4 e 8 settimane di terapia. Per pazienti che non hanno risposto in modo sufficiente dopo 4 settimane di trattamento e che tollerano la dose di 5 mg tre volte al giorno, si possono prendere in considerazione dosi fino ad un massimo di 30 mg al giorno. Tuttavia, dosi giornaliere maggiori sono probabilmente accompagnate da un aumento degli effetti indesiderati legati al farmaco. La terapia deve essere interrotta se non viene notato alcun miglioramento nella xerostomia dopo 2 - 3 mesi di terapia.

- **Effetti collaterali**

  Molti degli effetti indesiderati osservati durante il trattamento sono conseguenza di una stimolazione parasimpaticomimetica eccessiva. In genere sono dose-dipendenti e di solito moderati ed auto-limitanti. Si possono tuttavia manifestare occasionalmente effetti gravi, pertanto è consigliato un attento

Libro PHT Farmacisti.indd 300 10/10/13 17.45

monitoraggio del paziente. Per pazienti affetti da neoplasie cervico cefaliche: la sudorazione di media o moderataintensità è stata l'effetto indesiderato prevalente. Sono stati anche osservati: rinite (12%), cefalea (12%), aumentata frequenza della minzione (11%), nausea (9%), vertigini (9%), vasodilatazione (arrossamento) (9%), brividi (8%), dispepsia (8%), astenia (7%), diarrea (6%), lacrimazione (6%) e dolori addominali (5%). Effetti indesiderati che sisono verificati con frequenza inferiore al 5% sono stati: vomito, visione offuscata, ipertensione, costipazione e visione anormale. Gli effetti si sono verificati con frequenza maggiore nelle donne. Pazienti affetti dalla sindrome di Sjogren: la sudorazione di media o moderata intensità è stata l'effetto indesiderato prevalente (riscontrato nel 43% dei pazienti). Altri effetti sono stati: nausea (10%), aumentata frequenza della minzione (9%), cefalea (7%), vasodilatazione (arrossamento) (8%), rinite (7%), dispepsia (6%) e brividi (6%). Effetti indesiderati che si sono verificati con frequenza da 1 a 5% sono stati: aumentata salivazione, diarrea, vertigini, palpitazioni, visione offuscata,astenia, dolori addominali, sindrome influenzale, vomito, costipazione, urgenza nella minzione e flatulenza. Tali effetti indesiderati non sono stati considerati effetti di seria entità e non vi sono indicazioni di differenze fra pazienti giovani e di età più avanzata ai quali è stato somministrato Salagen, fatta eccezione per le vertigini, chehanno avuto incidenza di gran lunga maggiore fra pazienti di oltre 65anni di età. Sulla base della farmacovigilanza della pilocarpina altri possibili effetti indesiderati sono: stress respiratorio, spasmo gastrointestinale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia, bradicardia,aritmie cardiache, ipotensione, shock, confusione mentale e tremori.

- **Controindicazioni**

La pilocarpina cloridrato è controindicata nei pazienti con malattia cardiorenale clinicamente significativa, non controllata, asma non controllata ed altre malattie croniche, per le quali la somministrazione di agonisti colinergici comporti un rischio.
Il farmaco è controindicato anche nei casi in cui una miosi sia indesiderata, come in caso di iriti acute.

- **Gravidanza e allattamento**

La sicurezza di questo farmaco per l'uso durante la gravidanza non è stata stabilita. Non si conoscono dati ottenuti nell'uomo relativi agli effetti della pilocarpina sulla sopravvivenza e sullo sviluppo del feto. Tuttavia studi pre- e post-natali effettuati nei ratti hanno dimostrato una certa tossicità. La pilocarpina cloridrato non deve essere somministrata a donne in gravidanza, a meno che i rischi ed i benefici del trattamento non siano stati attentamente valutati da parte del medico. Studi su animali hanno evidenziato l'escrezione della pilocarpina nel latte materno a concentrazioni simili a quelle viste nel plasma. Non è noto se la pilocarpina sia secreta nel latte umano. È necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con il farmaco.

Libro PHT Farmacisti.indd 301 10/10/13 17.45

Quadro Sinottico

La regionalizzazione dell'Assistenza sanitaria ha, per certi versi, consentito di personalizzare le varie modalità di dispensazione dei medicinali inclusi nel PHT, al fine di ridisegnare il sistema di distribuzione del farmaco a tutto vantaggio del cittadino.

Questo manuale fornisce un apporto fondamentale in termini di dati e chiavi di interpretazione: nella fattispecie la Tabella riassuntiva di seguito riportata vuole essere uno strumento efficace e maneggevole messo a disposizione dei professionisti, selezionando i dati necessari affinché il farmacista possa gestire correttamente il farmaco PHT.

Nella Tabella che segue in particolare sono riportate le seguenti informazioni aggiornate alla data del 31 maggio 2013: l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è inserito nel Prontuario PHT ovvero per le indicazioni riportate in PHT; il nome commerciale; la denominazione del principio attivo; l'eventuale nota AIFA; la documentazione necessaria per la prescrizione (es. Piano Terapeutico e/o L.I.T.). Infine, sono indicati i medici prescrittori del farmaco.

Si tratta, certo, di un passo piccolo eppure indispensabile per la condivisione di un criterio di assistenza sanitaria che - nel contemperare i principi dell'efficienza ed efficacia - si propone di essere sempre più prossima ai concreti bisogni degli utenti.

Libro PHT Farmacisti.indd 302 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
DISTR.TE RR.	LEGGE 648/96	1	Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento	Trattamento dell'Ipecalcemia indotta da iperpatiroidismo secondario in pazienti portatori di trapianto renale	Cinacalcet	MIMPARA		Mod.648		Endocrinologia Nefrologia e Dialisi Oncologia
DPC					Cinacalcet	MIMPARA		SI	SI	
					Paracalcitolo	ZEMPLAR				
PHT		2	Ipogonadismo ipogonadotropo, pubertà precoce		Testosterone	ANDRIOL - TESTO ENANT - TESTOVIS	36			Endocrinologia - Urologia - Andrologia - Pediatria
DPC		3	Criptorchismo monolaterale e bilaterale		Gonadorelina	KRYPTOCUR				Endocrinologia Ginecologia Ostetricia Oncologia
DPC		4	Infertilità maschile e femminile		Menotropina	MENOGON-MEROPUR	74	SI - AIFA	SI	Centri per la cura dell'infertilità di cui all'ordinanza ministeriale 5.3.1997 Endocrinologia Ginecologia Urologia
					Urofollitropina	FOSTIMON				
					Follitropina Alfa	GONAL F				
					Follitropina Beta	PUREGON				
					Corigonadotropina alfa	OVITRELLE				
			Stimolazione ovarica controllata in associazione a un antagonista del GnRH per lo sviluppo follicolare multiplo nelle donne che partecipano a un programma di Tecniche di Riproduzione Assistita		Corifollitropina alfa	ELONVA				
			Stimolazione follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH		Lutropina alfa	LUVERIS				
					Follitropina Alfa/ Lutropina alfa	PERGOVERIS				
DPC		5	Neutropenia		Filgrastim (R-Methug-Csf)	RATIOGASTRIM-ZARZIO (BIOSIMILARE)-GRANULOKINE (ORIGINATOR)	Ex30	SI - AIFA	SI	Ematologia Immunologia clinica e allergologia Malattie infettive Oncologia Radioterapia
					Pegfilgrastim	NEULASTA				
					Lenograstim (R-Hug-Csf)	MYELOSTIM-GRANOCYTE 34				
PHT		6	Prevenzione della tossicità a carico del tratto urinario in pazienti trattati con ifosfamide e ciclofosfamide		Mesna	UROMITEXAN	PRODOTTO REVOCATO			Ematologia Oncologia
DPC		7	Carcinoma della prostata,della mammella, endometriosi, fibroma ut., pubertà precoce.		Buserelina	SUPREFACT	51	SI	SI	Centri con competenze auxologiche Endocrinologia Endocr. Pediatrica Ginecologia-Ostetricia Oncologia Radioter. oncologica Urologia
					Leuprorelina	ENANTONE-ELIGARD				
					Goserelina	ZOLADEX				
					Triptorelina	DECAPEPTYL-GONAPEPTYL				
			Trattamento di pazienti maschi adulti con tumore della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato		Degarelix	FIRMAGON		SI		Endocrinologia Oncologia Radioterapia oncologica Urologia
Fascia A-DPC			Carcinoma della prostata		Flutamide	FLUTAMIDE				
					Bicalutamide	CASODEX-BICALUTAMIDE-SAFEDEX (GENERICO)				
DISTR.TE RR.	LEGGE 648/96		Acromegalia .Trattamento dei sintomi clinici dei tumori carcinoidi, endocrini, gastroenteropancreatici	Diarrea secretoria refrattaria da sindrome dell'intestino corto e da pregressi interventi chirurgici sullo stomaco; Ipotensione ortostatica grave in disfunzioni generalizzate del Sistema Nervoso Vegetativo; Fistole pancreatiche Angiomatosi non suscettibile di altri trattamenti farmacologici e/o di asportazione chirurgica	Octreotide	LONGASTATINA - SANDOSTATINA - SAMILSTIN - OCTREOTIDE (GENERICO)		Mod.648		Endocrinologia Oncologia Gastroenterologia
DPC					Octreotide	LONGASTATINA - SANDOSTATINA - SAMILSTIN - OCTREOTIDE (GENERICO)	40	SI - AIFA	SI	
					Lanreotide	IPSTYL				
PHT			Trattamento sintomatico del carcinoma corticosurrenalico avanzato (non resecabile, metastatico o recidivo).		Mitotano	LYSODREN		SI		Oncologia-Medicina interna
DISTR.TE RR.	LEGGE 648/96			Sindrome Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)				Mod.648		

Libro PHT Farmacisti.indd 303 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
PHT		8	Il medicinale e' indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con calcio folinato.		Tagafur/Uracile	UFT	PRODOTTO REVOCATO			Oncologia-Medicina interna
			Terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III. Trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato in combinazione con un regime a base di platino. In associazione a docetaxel: trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. In monoterapia: trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per le quali non e' indicata un'ulteriore terapia con antracicline		Capecitabina	XELODA		SI		
			Il farmaco e' indicato per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee		Sodio Ibandronato Monoidrato	BONDRONAT		SI		Medicina Interna - Ortopedia - Oncologia
PHT		9	Trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule recidivante per i quali non e' considerato appropriato un ulteriore trattamento con il regime terapeutico di prima linea.		Topotecan Cloroidrato	HYCAMTIN		SI		Oncologia
			Carcinoma polmonare non a piccole cellule. Carcinoma mammario metastatico.		Vinorelbina Bitartrato	NAVELBINE				Oncologia - Medicina Interna - Ematologia
PHT		10	Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare.		Fludarabina Fosfato	FLUDARA		SI		Oncologia - Medicina Interna - Ematologia
DPC		11	Trattamento topico dei condilomi acuminati di genitali esterni e pianali.Carcinomi bas.sup.AK non ipertrofiche		Imiquimod	ALDARA		SI	SI	Dermatologia Ginecologia Oncologia
PHT			Inibisce la crescita delle cellule leucemiche. E' anche indicato per il trattamento dei tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) maligni		Imatinib Mesilato	GLIVEC				Oncologia - Medicina Interna - Ematologia
			Nel trattamento delle manifestazioni cutanee nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, refrattari ad almeno un trattamento sistemico precedente.		Bexarotene	TARGRETIN				
			E' indicato nel trattamento di pazienti con: glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.		Temozolomide	TEMODAL				Oncologia - Medicina Interna
DPC		12	Morbo di Alzheimer di grado lieve-moderato		Donepezil	MEMAC	85	SI - AIFA	SI	U.V.A - Neurologia - Geriatria - Psichiatria
					Rivastigmina	EXELON-PROMETAX				
					Memantina	EBIXA				
					Galantanmina	REMYNIL				
DPC		13	Trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano flutt. motorie giornaliere di fine dose che non sono stabilizzati con il trattamento a base levodopa/inibitori della DDC		Levodopa/carbidopa/entacapone	STALEVO		SI	SI	Geriatria Neurologia
PHT		13	E' indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose		Rasagilina Mesilato	AZILECT		SI		Geriatria Neurologia
DPC		13	Morbo di Parkinson in pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose		Entacapone	COMTAN		SI - AIFA	SI	Geriatria Neurologia
			Morbo di Parkinson		Tolcapone	TASMAR		SI		
PHT		14	Trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un' appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si e' dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o e' risultata non tollerata.		Somatropina	GENOTROPIN - HUMANOTROPE - NORDITROPIN - NUTROPINE - OMNITROPE - SAIZEN - ZOMACTON	39	SI	SI	Centri regionali individuati per il trattamento del deficit di GH (DD.G.R n. 111 del 12/12/89; n. 23-27768 del 12/07/99; n. 60-7737 del 18/11/02,n.14-5609 del 02/04/07)
PHT		15	Narcolessia. Sindrome da ipopnea		Modafinil	PROVIGIL		SI	SI	Neurologia Neuropsichiatria

Libro PHT Farmacisti.indd 304 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
DPC		16	Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore o dopo intervento di chirurgia generale maggiore.					SI		Ortopedia
					Dalteparina	FRAGMIN				
					Enoxaparina	CLEXANE				
					Nadroparina	SELEPARINA				
					Parnaparina	FLUXUM				
					Reviparna	CLIVARINA				
					Bemiparina	IVOR				
DPC		16	Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale, quali pazienti sottoposti a chirurgiaaddominale per patologie tumorali. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del trattoST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non e' indicato. Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazientiche sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.		Fondaparinux	ARIXTRA				
DPC		16	Infarto miocardico (da alcuni giorni fino a meno di 35 giorni), ictus ischemico (da 7 gg fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia periferica accertata. - Sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onda Q), inclusi quei pazienti che devono sottoporsi al posizionamento di uno stent con un intervento coronarico percutaneo, in combinazione con acido acetilsalicilico (ASA). - Infarto miocardico acuto con elevazione del segmento ST, in combinazione con ASA nei pazienti in trattamento medico idonei ad una terapia trombo litica. Pazienti affetti da inf.mioc. art.perif.documentata,sindrome coron.acuta senza innalz.del tratto ST		Clopidogrel	PLAVIX - CLOPIDROGREL GENERICO				Cardiologia-Neurochirurgia
Fascia A-DPC		16	Sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo Sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica		Clopidogrel / Acido Acetilsalicilico	DUOPLAVIN				Cardiologia
DPC		16	Prevenzione di eventi ischemici su base aterotrombotica, in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio o sottoposti ad intervento coronarico percutaneo primario o ritardato.		Prasugrel	EFIENT		SI	SI	Cardiologia
DPC		16	In co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]),compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG)		Ticagrelor	BRILIQUE		SI	SI	Cardiologia Cardiochirurgia Chirurgia vascolare Geriatria Medicina interna Medicina d'urgenza
PHT		16	Il medicinale e' indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti a rischio con trombocitemia essenziale (TE), i qualimostrano intolleranza nei riguardi della loro attuale terapia, oppurela cui conta piastrinica elevata non possa essere ridotta a un livello accettabile con l'attuale terapia		Anagrelide	XAGRID		SI		Ematologia-Medicina interna

Libro PHT Farmacisti.indd 305 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
DPC		17	Prevenzione episodi trombo embolici venosi negli adulti a seguito di un'operazione di sostituzione dell'anca o del ginocchio.		Apixaban	ELIQUIS		RNRL		Ematologia-Ortopedia-Medicina interna-Anestesiologia-Neurologia-Cardiologia
				Prevenzione di ictus e di embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio: 1) precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica; 2) frazione di eiezione del ventricolo sinistro minore del 40%; 3) insufficienza cardiaca sintomatica, maggiore oppure uguale a Classe 2 della classificazione della NYHA: 4) età >= 75 anni; 5) età >=65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.	Dabigatran etexilato	PRADAXA 75mg		SI		
						PRADAXA 110mg / 150mg				
					Rivaroxaban	XARELTO				
DPC		18	Psicosi grave: pazienti seguiti da servizi psichiatrici ed igiene mentale. Schizofrenia		Clozapina	LEPONEX-CLOZAPINA			SI	Dipartimenti salute mentale Geriatria Neurologia Neuropsichiatria infantile Psichiatria Sert con competenze psichiatriche U.V.A. (per il trattamento dei disturbi non cognitivi dei pazienti dementi)
					Paliperidone	INVEGA				
					Olanzapina	ZYPREXA-OLANZAPINA GENERICO				
					Quetiapina	SEROQUEL-QUETIAPINA GENERICO				
					Risperidone	RISPERDAL-RISPERIDONE GENERICO				
					Aripiprazolo	ABILIFY				
					Ziprasidone	ZELDOX				
DPC		18	Trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare		Asenapina	SYCREST		SI		Dipartimenti salute mentale Neurologia Psichiatria
DPC		19	Sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con interferone-beta.		Fingolimod	GILENYA		SI		Neurologia
PHT			Pazienti che hanno manifestato un eprimo episodio clinico ben definito e che sono considerati essere ad alto rischio di sviluppare sclerosi multipla clinicamente definita. Indicato per ridurre la frequenza delle recidive in pazienti deambulanti affetti da sclerosi multipla recidivante, con fasi di remissione.		Glatiramer acetato	COPAXONE	65	SI		Neurologia
PHT		20	E' indicato per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica SLA		Riluzolo	RILUTEK		SI		Medicina interna-Neurologia
DPC		21	Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti riceventi trapianto allogenico di fegato, rene o cuore. Trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.		Tacrolimus	PROGRAF- TACNI		SI	SI	Centri trapianti Gastroenterologia Nefrologia
DPC		21	Profilassi antirigetto del trapianto allogenico di fegato - rene - cuore		Tacrolimus	ADVAGRAF				
PHT		21	Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici. Trattamento della dermatite atopica, da moderata a grave nei bambini (dai 2 anni di eta' in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali quali i corticosteroidi topici. Trattamento di mantenimento della dermatite atopica da moderata a severa per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento degli intervalli liberi da esacerbazioni in pazienti con riacutizzazioni molto frequenti (4 o piu' volte l'anno) che abbiano manifestato una risposta iniziale a un trattamento di un massimo di 6 settimane con tacrolimus unguento due volte al giorno.		Tacrolimus uso topico	PROTOPIC		RRL	SI	Allergologia Dermatologia Pediatria
DPC		21	Profilassi antirigetto del trapianto allogenico di rene o cuore		Everolimus	CERTICAN		SI		Centri trapianti Gastroenterologia Nefrologia
DPC		21	Profilassi antirigetto del trapianto allogenico di rene		Sirolimus	RAPAMUNE				
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96	21	Profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapiantorenale, cardiaco o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi	Malattia "trapianto verso ospite", nella forma sia acuta che cronica, resistente o intollerante al trattamento di 1^ e 2^ linea, dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoetiche	Micofenolato Mofetile	CELLCEPT-MYFENAX-MICOFENOLATO GENERICO		Mod.648		Pediatria-Immunologia -Medicina interna-Ematologia
PHT					Micofenolato Mofetile	CELLCEPT-MYFENAX-MICOFENOLATO GENERICO		SI		
					Micofenolato Sodico	MYFORTIC				
PHT		22	Trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica con una capacita' vitale forzata (CVF) superiore al 40% di quella prevista e con piu'di 5 anni di eta.		Dornase alfa	PULMOZYME				Cardiologia - Pneumologia - Medicina interna - Gastroenterologia
PHT		22	Terapia di lungo periodo dell'infezione polmonare cronica dovuta a Pseudomonas aeruginosa nei pazienti di eta' non inferiore ai 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC). Deve essere tenuta in considerazione la linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.		TOBRAMICINA	BRAMITOB-TOBI		SI		Medicina interna - Infettivologia - Pneumologia - Pediatria

Libro PHT Farmacisti.indd 306 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
DPC		23	Terapia agg. per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni portatori di sindrome di Lennox-Gastaut e che siano refrattari a tutti gli altri medicinali antiepilettici		Felbamato	TALOXA				Pediatria - Neurologia - Neuropsichiatria
DPC		24	Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale che abbiano una controindicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti		Ivabradina	CORLENTOR-PROCORALAN		SI	SI	Allergologia Geriatria Medicina interna Pneumologia
DPC		24	Terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano.		Ranolazina	RANEXA		SI	SI	Cardiologia Geriatria Medicina interna
DPC		25	Inf vir.da VZV,HSV, HS recidivante, CMV in trapianti d'organo		Valaciclovir	TALAVIR-ZELITREX	84			
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96	25	Retinite da CMV Prevenzione malattie da CMV in pazienti CMV negativi	Trattamento 'preemptive' dell'infezione da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di cellule staminali emopoietiche	Valganciclovir	VALCYTE-DARILIN		Mod.648		
DPC					Valganciclovir	VALCYTE-DARILIN		SI	SI	Centri trapianti Malattie infettive-Oncologia
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96	25	Epatite cronica B Malattia epatica scompensata, e al.	Profilassi della recidiva di epatite HBV correlata dopo trapianto fegato, in pazienti HBV-DNA positivi prima del trapianto, in associazione con Ig G specifiche; Profilassi della riattivazione dell'epatite B in portatori inattivi di HBsAg in corso di terapia immunosoppressiva e di soggetti HBsAg-negativi e anti-HBc positivi candidati a terapie fortemente immunosoppressive, in quanto a rischio significativo di epatite B occulta passibile di riattivazione; Profilassi dell'epatite B in riceventi di trapianto epatico da donatori HBsAg negativi e anti-HBc positivi	Lamivudina	ZEFFIX-LAMIVUDINA GENERICO		Mod.648		
DPC		25			Lamivudina	ZEFFIX-LAMIVUDINA GENERICO		SI - AIFA	SI	
DPC		25	Epatite cronica C. Epatite cronica B. Neoplasie del sistema linfatico ed emopoietico. Neoplasie solide. Condilomi acuminati		Interferone Alfa Naturale	ALFAFERONE	Ex 32	SI - AIFA	SI	Centri trapianti di fegato Malattie infettive-Dermatologia-Dermatologia-Ematologia-Gastroenterologia-Immunologia-Nefrologia-Oncologia
					Interferone Alfa 2a	ROFERON-A				
					Interferone Alfa 2b	INTRON-A				
					PegInterferone Alfa 2b	PEG-INTRON				
					PegInterferone Alfa 2a	PEGASYS				
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96	25		1) L'interferone alfa ricombinante (IFN alfa-2a, 2b) è usato nel trattamento della trombocitemia essenziale in pazienti per i quali non è possibile adottare le terapie farmacologiche disponibili sul mercato; in questo gruppo rientrano anche pazienti in gravidanza (farmaco erogabile dal SSN ai sensi della legge 648/96) (Determinazione AIFA, 2007; GU, 2007); 2) l'interferone alfa ricombinante (IFN alfa-2a, 2b) è utilizzato nel trattamento delle forme refrattarie della malattia di Behcet (farmaco erogabile dal SSN ai sensi della legge 648/96) (GU, 1997 e 1999a); 3) l'interferone alfa ricombinante (IFN alfa-2a, 2b) può essere impiegato nel trattamento dell'epatite C acuta (farmaco erogabile dal SSN ai sensi della legge 648/96) (GU, 2009); 4) l'interferone alfa ricombinante (IFN alfa-2a, 2b) può essere impiegato nel trattamento di particolari angiomi che per la loro posizione o dimensione compromettono il corretto funzionamento di strutture vitali o provocano complicanze con rischio per la vita (farmaco erogabile dal SSN ai sensi della legge 648/96) (GU, 1997 e 1999); 5) l'interferone alfa-2b ricombinante può essere somministrato come terapia per la micosi fungoide nei pazienti che non possono disporre di una valida alternativa terapeutica. I pazienti che possono accedere alla terapia con interferone non devono aver superato i 70 anni di età e devono presentare micosi fungoide in stadio IB, IIA, IA recidivati post-UVA (farmaco erogabile dal SSN ai sensi della legge 648/96) (GU, 2003);	Interferone Alfa 2b	INTRON-A		Mod.648		Centri trapianti di fegato Malattie infettive-Dermatologia-Dermatologia-Ematologia-Gastroenterologia-Immunologia-Nefrologia-Oncologia
PHT		25	Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o piu' esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; il farmaco rallenta la progressione delladisabilita' e diminuisce la frequenza delle recidive. >>Pazienti conun singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento e' di gravita' tale da rendere necessario iltrattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se e' stato accertato che i pazienti sono ad altorischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita. Deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva		Interferone Beta 1a	AVONEX - REBIF	65	SI		Neurologia
					Interferone Beta 1b	EXTAVIA				

Libro PHT Farmacisti.indd 307 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
PHT		25	E' indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza direplicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi. Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi, pazienti mai trattati prima con nucleosidici e pazienti con epatite B resistenti alla lamivudina.		Entecavir	BARACLUDE		SI		Malattie infettive-Medicina interna Gastroenterologia
PHT		25	Trattamento di bronchioliti virali gravi da virus sinciziale respiratorio nei primi giorni di infezione		Ribavirina	VIRAZOLE		SI		
			Trattamento dell'epatite cronica C, anche in pazienti adulti con cirrosi compensata; uso esclusivo in associazione con peginterferone alfa-2a o con interferone alfa-2a. Non deve essere usato in monoterapia. L'associazione con peginterferone alfa-2a e' indicata anche in pazienti che presentano una co-infezione da HIV clinicamente stabile, compresi i pazienti con cirrosi compensata. I regimi di associazione sono indicati in pazienti non trattati in precedenza nonche' in pazienti con recidiva dopo interruzione della terapia con interferone alfa.			COPEGUS		SI		
			Trattamento dell'epatite cronica C utilizzato esclusivo in terapia combinata con peginterferone alfa-2b (adulti) o interferone alfa-2b (adulti, bambini (3 anni o piu' di eta') e adolescenti). Non deve essere utilizzato in monoterapia. L'associazione con peginterferone alfa-2b e' indicata anche in pazienti adulti che presentano una co-infezione da HIV clinicamente stabile. I regimi di associazione sono indicati in pazienti non trattati in precedenza, nonche' in pazienti adulti non responder a trattamento in monoterapia con interferone alfa o in associazione con ribavirina, in caso di recidiva dopo interruzione della terapia con interferone alfa.			REBETOL-RIBAVIRIN (generico)		SI		
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96	25		Terapia della recidiva da HCV in pazienti già sottcposti a trapianto di fegato per epatopatia cronica C, in combinazione con interferone alfa ricombinante o pegilato o in monoterapia se esistono controindicazioni o intolleranza agli interferoni; Terapia dell'epatite cronica e della cirrosi compensata da virus dell'epatite C, in combinazione con gli interferoni pegilati, nei pazienti con talassemia major o talassemia intermedia che necessitano di terapia trasfusionale	Ribavirina	VIRAZOLE COPEGUS REBETOL-RIBAVIRIN (generico)		Mod.648		Malattie infettive-Medicina interna Gastroenterologia
PHT		25	E' indicato per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale,con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.		Telbivudina	SEBIVO		SI		Malattie infettive-Medicina interna Gastroenterologia
PHT		25	Trattamento dell'epatite C cronica da genotipo 1 in associazione con altri due medicinali: peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a una precedente terapia		Boceprevir	VICTRELIS		RNRL		
PHT		25	Trattamento dell'epatite C cronica in associazione con altri due medicinali, peginterferone alfa e ribavirina. Il medicinale è utilizzato nei pazienti adulti con epatopatia compensata , compresa la cirrosi , che non sono mai stati trattati in precedenza o che sono stati precedentemente trattati con interferone alfa.		Telaprevir	INCIVO		RNRL		
PHT		25	Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con: epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica; epatopatia scompensata.		Adefovir dipivoxil	HEPSERA		SI		Malattie infettive-Medicina interna Gastroenterologia
PHT		25	Terapia di mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti immunocompromessi, inclusi quelli affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS),in cui la retinite stessa risulti stabilizzata dopo appropriata terapia iniziale; per la prevenzione delle infezioni da CMV, in pazienti HIV-sieropositivi a rischio di sviluppare una patologia da CMV e in pazienti trapiantati d'organo.		Ganciclovir	CITOVIRAX		SI		Malattie infettive-Medicina interna Gastroenterologia
PHT		25	Polmonite da Pneumocystis carinii in pazienti debilitati o immuno-depressi, come ad esempio in caso di AIDS. La pentamidina isetionato è in particolare utile nei pazienti allergici ai sulfamidici e nei casi di intolleranza o resistenza al co-trimoxazolo. Leishmaniosi (viscerale e cutanea) compresi i casi resistenti alla terapia con composti pentavalenti dell'antimonio. Tripanosomiasi africana: malattia del sonno da Trypanosoma gambiense.		Pentamidina	PENTACARINAT		SI		Centri trapianti Malattie infettive

Libro PHT Farmacisti.indd 308 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
PHT		26	Viene utilizzato per il trattamento di infezioni micotiche gravi causate da Aspergillus, Scedosporium, Fusarium e Candida.		Voriconazolo	VFEND		SI		Medicina Interna - Infettivologia - Ematologia
PHT		26	Aspergillosi invasiva in pazienti intolleranti o con malattia resistente ad amfotericina B o ad itraconazolo; fusariosi in pazienti intolleranti o con malattia resistente ad amfotericina B ; cromoblastomicosi e micetoma in pazienti intolleranti o con malattia resistente a itraconazolo; coccidioidomicosi in pazienti intolleranti o con malattia resistente ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo; candidiasi orofaringea, come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, con aspettativa di scarsa risposta ad una terapia topica Profilassi di infezioni fungine invasive: in pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.		Posaconazolo	NOXAFIL		SI		Malattie infettive Medicina interna Ematologia
DPC		27	Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura.		Teriparatide	FORSTEO	79	SI		Endocrinologia e Malattie Ricambio Medicina malattie metaboliche dell'osso Recupero e rieducazione funzionale Reumatologia
DPC		27	Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio		Denosumab	PROLIA		SI		Medicina Interna - Ortopedia - Reumatologia - Fisiatria - Geriatria - Endocrinologia
DPC		28	Alternativa all'amiodarone per la Prevenzione di una recidiva di fibrillazione atriale. Per diminuire la frequenza di risposta ventricolare in corso di FA non permanente		Dronedarone	MULTAQ		SI	SI	Cardiologia Cardiochirurgia Medicina d'urgenza
PHT		29	Anemia associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti e pediatrici in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoniale		Metosipolietilenglicole-Epoetina Beta	MIRCERA	Ex12	SI - AIFA	SI	Anestesia-Chirurgia Ematologia Medicina trasfusionale Medicina Interna Nefrologia-Oncologia Pediatria
					Epoetina Alfa	EPREX-BINOCRIT(BIOSIMILARE)				
					Epoetina Beta	NEORECORMON				
					Epoetina theta	BIOPOIN-EPORATIO				
					Epoetina Zeta	RETACRIT				
					Darbepoetina Alfa	ARANESP				
PHT			Malattie neoplastiche. Terapie di supporto. Anemie gravi		Metosipolietilenglicole-Epoetina Beta	MIRCERA	Ex12	SI - AIFA	SI	
					Epoetina theta	BIOPOIN-EPORATIO				
DPC					Epoetina Alfa	EPREX-BINOCRIT(BIOSIMILARE)				
					Epoetina Beta	NEORECORMON				
					Epoetina Zeta	RETACRIT				
					Darbepoetina Alfa	ARANESP				
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96			Sindromi mielodisplastiche (MDS); Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA)	Epoetina Alfa	EPREX		Mod.648		
					Epoetina Beta	NEOREORMON				
PHT		30	Trattamento dell'iperammonemia dovuta alla deficienza di N-acetilglutammato sintasi		Acido carglumico	CARBAGLU		SI		Medicina Interna - Pediatria - Neurologia
PHT		31	Trattamento di pazienti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacita' fisica e dei sintomi		ILOPROST	VENTAVIS		SI		Cardiologia - Pneumologia - Reumatologia - Dermatologia
DISTR.TERR.	LEGGE 648/96		Trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (PAH) classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III, per migliorare la capacita' di esercizio.	Trattamento dell'Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile	Bosentan Monoidrato	TRACLEER		Mod.648		
PHT					Bosentan Monoidrato	TRACLEER		SI		
					AMBRISENTAN	VOLIBRIS				
					Tadalafil	ADCIRCA - CIALIS				
					Vardenafil	Levitra				
					Sildenafil	VIAGRA				
					SITAXENTAN SODICO	THELIN				
					SILDENAFIL CITRATO	REVATIO				
PHT		32	Trattamento aggiuntivo dell'omocistinuria, che comporta deficit o difetti di: cistationina beta-sintasi (CBS); 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR); metabolismo del cofattore cobalamina (cbl)		BETAINA	CYSTADANE		SI		Medicina interna-Pediatria-Epatologia - Nefrologia

Libro PHT Farmacisti.indd 309 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
PHT		33	Trattamento sostitutivo nella dipendenza da oppioidi		Naltrexone cloridrato	ANTAXONE,NALOREX		SI		SERT
					BUPRENORFINA/NALOXONE	SUBOXONE				
PHT		34	Malattie da accumulo di ferro o alluminio		Deferoxamina	DESFERAL		SI		Ematologia
			Trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemiamaggiore, per i quali la terapia con la deferossamina e' controindicata.		DEFERASIROX	EXJADE				
					DEFERIPRONE	FERRIPROX				
PHT		35	Polmonite nosocomiale		LINEZOLID	ZYVOXID		SI		Malattie infettive - Medicina interna - Ematologia
PHT		36	E'indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta		MERCAPTAMINA BITARTRATO	CYSTAGON		SI		Pediatria-Nefrologia
PHT		37	Per la malattia i Gaucher di tipo 1 con sintomatologia da lieve a moderata. Puo' solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non e' appropriata		Miglustat	ZAVESCA		SI		Pediatria-Neurologia -Medicina interna-
PHT		38	Emofilia A lieve e moderata - Malattia di von Willebrand di tipo I; preparazione ad interventi chirurgici di pazienti emofilici e con malattia di von Willebrand; preparazione di pazienti uremici (con allungamento del tempo di emorragia) a manovre invasive.		Desmopressina	EMOSINT		SI		Ematologia - Immunoematologia Servizi trasfusionali e di immunoematologia
PHT		38	Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da Emofilia B		Fattore VIII di coagulazione naturale e ricombinante, Fattore IX di coagulazione naturale e ricombinante C1-inibitore, Complesso protrombinico umano, Complesso protrombinico antiemofilico umano, Desmopressina, Fattore VII di coagulazione naturale, Fibrinogeno umano, Moroctocog alfa, Nonacog alfa, Octocog alfa	BENEFIX-ADVATE-HELIXATE-KOGENATE-REFACTO-ALPHAFENATE-UMAN COMPLEX-FEIBA-PROVERTIN-NONAFACT		SI		Ematologia Servizi di Immunoematologia e Trasfusionale
DPC		39	Diabete		Glimepiride + pioglitazone	TANDEMACT				Malattie metaboliche e diabetologia
					Exenatide	BYETTA		SI - AIFA		
					Saxagliptin	ONGLYZA				
					Sitagliptin	JANUVIA - XELEVIA - TESAVEL				
					Sitagliptin+metformina	EFFICIB - VELMETIA - JANUMET				
					Liraglutide	VICTOZA				
					Rosiglitazone + glimepiride	AVAGLIM		SI		
					Insulina glargine	LANTUS				
					Insulina Detemir	LEVEMIR				
					Pioglitazone + Metformina	COMPETACT				
					Vildagliptin / Metformina	EUCREAS		SI - AIFA		
					Vildagliptin	GALVUS				
					Pioglitazione	ACTOS				
PHT		40	Trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattivita' (ADHD) nei bambini a partire dai 6 anni di eta' e negli adolescenti come parte di un programma di trattamento multimodale		Metilfenidato	RITALIN		SI		Neuropsichiatria Infantile - Pediatria - MMG
DPC			Trattamento del Disturbo da Deficit dell'attenzione e Iperattività (ADHD)		Atomoxetina	STRATTERA		SI - AIFA	SI	
PHT		41	Profilassi della immunizzazione anti-D (Rho) in donne Rh negative (Rho, d) e in donne Du positive		Immunoglobulina umana anti-D (Rh)	IMMONORHO-IGAMAD-PARTOBULIN		SI	SI	Ematologia Servizi di Immunoematologia e Trasfusionale Ginecologia e ostetricia
DPC		42	Iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).		Lantanio carbonato	FOZNOL		SI	SI	Nefrologia e Dialisi
			Iperfosfatemia in dializzati		Sevelamer	RENAGEL-RENVELA				
PHT		43	Trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug), artrite psoriasica attiva		Leflunomide	ARAVA-LEFLUNOMIDE(Generico)		SI	SI	Riabilitazione Reumatologica Ortopeutica
DPC		44	Carenza primaria e secondaria di carnitina		Levocarnitina	CARNITENE	8	SI	SI	Nefrologia e Dialisi

Libro PHT Farmacisti.indd 310 10/10/13 17.45

Canale	LEGGE 648/96	Ordine	PATOLOGIA	Indicazione Terapeutica	PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO	NOTA	P.T	L.I.T	PRESCRITTORE
PHT		45	Kuvan è indicato per il trattamento dell''iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici al di sopra dei 4 anni di età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento		SAPROPTERINA DICLORIDRATO	KUVAN		SI		Pediatria - Neuropsichiatria Infantile - Endocrinologia
PHT		46	Terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica. Per tutti i pazienti con comparsa neonatale (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). Pazienti con manifestazione tardiva della malattia (carenza enzimatica parziale, che sipresenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.		SODIO FENILBUTIRRATO	AMMONAPS		SI		Medicina Interna - Pediatria - Neurologia
PHT		47	Blocca l'assorbimento del rame dall'intestino, prevenendone il trasferimento nel sangue e il successivo accumulo nel corpo. Il rame non assorbito viene quindi eliminato nelle feci. Il morbo di Wilson persiste per tutta la vita del paziente e per questo e' necessario proseguire iltrattamento per tutta la vita.		ZINCO ACETATO	WILZIN		SI		Medicina Interna - Pediatria - Epatologia - Neurologia - Neuropsichiatria
DPC		48	Terapia di mantenimento nella BPCO associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore		Roflumilast	DAXAS		SI		Allergologia Geriatria Medicina interna Pneumologia
PHT		49	Per il mantenimento dell'astinenza nel paziente alcoldipendente		Acamprosato	CAMPRAL		SI		SERT
PHT		50	Riduzione della sintomatologia da ipofunzione della ghiandola salivarein pazienti con xerostomia grave dopo irradiazione per neoplasie cervico cefaliche. Trattamento della sintomatologia da secchezza della bocca e da secchezza della congiuntiva nei pazienti affetti dalla sindrome di Sjogren.		PILOCARPINA CLORIDRATO	SALAGEN		SI		Oncologia- Oculistica Medicina interna - Gastroenterologia
PHT		51	Terapia di seconda linea in pazienti intolleranti ai farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa in combinazione con un inibitore periferico della decarbossilasi.		Cabergolina	CABASER		solo per l'indicazione Morbo di Parkinson validità max del PT: 6 mesi		Geriatria Neurologia Neuropsichiatria Psichiatria
Fascia A-DPC		52	Prevenzione dell'epatite B in caso di esp.acc.in sogg. Non immunizati. Immunoprofilassi dell'epatite B in pazienti in emodialisi		*Immunoglobilina epatitica B*	IGANTIBE 1000UI/5ml IMMUNOHBS IM ZUTECTRA SC 5SIR 1ML 500UI				

Libro PHT Farmacisti.indd 311 10/10/13 17.45

Libro PHT Farmacisti.indd 312 10/10/13 17.45

Ringraziamenti:

Si desidera ringraziare il Prof. Francesco Frecentese, la Dott.ssa Emanuela Feola, la Dott.ssa Elisa Magli ed il Dott. M. Santomauro che hanno contribuito con esperienza e professionalità alla realizzazione di quest'opera.

Libro PHT Farmacisti.indd 313 10/10/13 17.45

Libro PHT Farmacisti.indd 314 10/10/13 17.45

Indice

Iperparatiroidismo *pag. 10*

Ipogonadismo ed ipogonadotropo *pag. 14*

Criptorchidismo *pag. 16*

Infertilità maschile e femminile *pag. 19*

Malattie neoplastiche: *pag. 31*

- **Riduzione della neutropenia nei pazienti trattati con chemioterapia o sottoposti a trapianto di midollo osseo** *pag. 32*
- **Prevenzione della tossicità a carico del tratto urinario in pazienti trattati con ifosfamide e ciclofosfamide** *pag. 36*
- **Riduzione degli effetti tossici nei pazienti trattati con antifolici** *pag. 38*
- **Terapie ormonali** *pag. 40*
- **Trattamento del carcinoma prostatico** *pag. 49*
- **Trattamento del carcinoma corticosurrenalico avanzato** *pag. 55*
- **Trattamento dei tumori del colon-retto, gastrici e mammari** *pag. 57*
- **Trattamento dei tumori ovarici e polmonari** *pag. 62*
- **Trattamento della leucemia linfatica cronica** *pag. 65*
- **Trattamento della leucemia mieloide cronica e della leucemia linfoblastica acuta** *pag. 68*
- **Condilomi acuminati e carcinomi vaso cellulari** *pag. 71*
- **Trattamento del glioblastoma multiforme e del glioma maligno** *pag. 73*
- **Trattamento del linfoma cutaneo a cellule T** *pag. 75*

Morbo di Alzheimer *pag. 78*

Morbo di Parkinson *pag. 84*

Epilessia *pag. 92*

Nanismo ipofisario, Sindrome di Turner, deficit di ormone della crescita *pag. 95*

Narcolessia *pag. 99*

Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, della Sindrome Coronarica Acuta, dell'Angina Instabile e dell'IMA *pag. 101*

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia dell'anca o del ginocchio *pag. 121*

Psicosi *pag. 125*

Sclerosi Multipla Recidivante *pag. 136*

Sclerosi Laterale Amiotrofica *pag. 140*

Trapianto d'organo *pag. 143*

Fibrosi cistica *pag. 151*

Infezione da Pseudomonas in pazienti con Fibrosi Cistica *pag. 153*

Sindrome di Lennox-Gastaut *pag. 155*

Angina Pectoris *pag. 157*

Infezioni virali: *pag. 161*

- **Infezioni erpetiche** *pag. 161*
- **Epatite cronica** *pag. 164*

Trattamento dell'epatite B cronica *pag. 170*

Trattamento dell'epatite C cronica *pag. 174*

Terapia delle infezioni da CMV *pag. 177*

Infezioni virali e fungine in pazienti immunocompromessi o affetti da HIV *pag. 179*

Infezioni Fungine *pag. 184*

Osteoporosi *pag. 188*

Fibrillazione atriale *pag. 191*

Agenti emopoietici *pag. 193*

Deficit di N-acetil glutammato Sintasi *pag. 203*

Ipertensione Polmonare Arteriosa *pag. 205*

Trattamento dell'omocistinuria *pag. 215*

Dipendenza da oppioidi *pag. 217*

Libro PHT Farmacisti.indd 316 10/10/13 17.45

Anemia mediterranea *pag. 222*

Trattamento delle Polmoniti Nosocomiali *pag. 228*

Trattamento della Cistinosi Nefropatica *pag. 231*

Trattamento della Malattia di Gaucher e della Malattia di Nieman-Pick *pag. 233*

Coagulopatie gravi *pag. 235*

Diabete *pag. 246*

Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) *pag. 270*

Malattia Emolitica Neonatale *pag. 275*

Iperfosfatemia in emodialisi o dialisi *pag. 278*

Artrite *pag. 282*

Carenza di carnitina *pag. 284*

Iperfenilalaninemia *pag. 286*

Disturbi del Ciclo dell'Urea *pag. 288*

Morbo di Wilson *pag. 291*

BPCO *pag. 293*

Alcolismo *pag. 296*

Xerostomia *pag. 299*

Libro PHT Farmacisti.indd 317 10/10/13 17.45

Il testo è stato realizzato dall'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Napoli in collaborazione con Federfarma Napoli e con il patrocinio delle seguenti Aziende / Enti:

Bristol-Myers Squibb

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

FARVIMA
MEDICINALI
IN FARMACIA, UN PARTNER TANTE RISPOSTE.

Federfar.Na

GUACCI SPA
Distribuzione Farmaceutica dal 1946
Qualità e trasparenza al servizio del farmacista

Pfizer

PIAM
FARMACEUTICI

rdifarm
arredamento per farmacie
www.rdifarm.it

Libro PHT Farmacisti.indd 318 14/10/13 11.27

Le informazioni relative ai medicinali contenute nel presente manuale costituiscono un estratto parziale dei dati di letteratura. Per informazioni più dettagliate e per una valutazione completa delle indicazioni terapeutiche, della posologia e del rapporto rischio/beneficio si invita il lettore a prendere visione della bibliografia ufficiale relativa alle specifiche specialità medicinali, ivi compresi i foglietti illustrativi.

La presente pubblicazione è stata redatta dalla Commissione Formazione Professionale dell'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Napoli. I testi pubblicati sono sottoposti alla legislazione italiana (L. 18/09/2000, n.248), ed internazionale sul diritto d'autore e proprietà intellettuale. Tutti i diritti di riproduzione sono riservati. Ogni riproduzione, anche parziale, è strettamente vietata senza preventiva autorizzazione scritta, tranne che per uso privato senza alcuno scopo commerciale.

Libro PHT Farmacisti.indd 319 10/10/13 17.45

Finito di stampare
nel mese di Ottobre 2013

Libro PHT Farmacisti.indd 320 10/10/13 17.45