

Domande&Risposte

Q: Un medico ospedaliero chiede informazioni sulla farmacocinetica del Ferroso Glicina Solfato (NIFIREX®).

Parole Chiave: ferroso-glicina solfato; farmacocinetica

R: La specialità medicinale Niferex® contiene in ciascuna cps 567,7 mg di un complesso di ferro solfato con l'aminoacido glicina (Ferroso Glicina Solfato, FGS), equivalente a 100 mg di Fe²⁺. Prima dell'introduzione in commercio di questa specialità i preparati antianemici contenenti Fe²⁺ erano sottoforma di gluconato ferroso o di solfato ferroso. I primi, disponibili in compresse, buste o flaconcini orali a diversi dosaggi, rilasciavano, per unità posologica, un quantitativo di ferro elementare al massimo di 80 mg. Solo le compresse di solfato ferroso (Ferro-grad®), rilasciano un quantitativo maggiore, pari a 105 mg di ferro elementare e sono, fra l'altro, le uniche in classe A.

Tutti gli altri composti, compreso Niferex®, sono in classe A nota 76, ad eccezione dei flaconcini orali, che sono tutti in classe C e presentano un quantitativo di ferro elementare più basso (37,5 mg). I sali ferrosi hanno solo differenze marginali per quanto riguarda l'assorbimento del ferro, mentre i sali ferrici sono assorbiti in proporzione minore.

Biodisponibilità e Farmacocinetica: Niferex capsule rigide contiene granuli gastroresistenti. Il guscio della capsula si scioglie nello stomaco. I granuli rimangono intatti fino a quando non raggiungono il duodeno, dove il ferroso glicina solfato viene rapidamente rilasciato. Nei pazienti con riserve di ferro esaurite, la biodisponibilità relativa è del 95% rispetto ad una soluzione acquosa di ferro solfato presa come riferimento. Questo è equivalente a un assorbimento dello ione Fe²⁺ di circa il 15%.

A causa della sua natura organica il ferroso glicina solfato è in genere meglio tollerato rispetto al ferroso solfato. L'altro vantaggio è dato dalla biodisponibilità relativamente alta in presenza di cibo. È stato teorizzato, infatti, che i chelati prevengano la precipitazione nel piccolo intestino del ferro come idrossido ferrico insolubile oppure il suo legame con le sostanze ingerite. La stabilità a pH acido è migliore. Tuttavia anche se in vitro la biodisponibilità del FGS è più elevata rispetto al ferroso solfato, in vivo non sono state riscontrate grosse differenze in termini di biodisponibilità tra le due forme. Risultati simili sono stati osservati confrontando l'assorbimento dei diversi composti del ferro (compreso il ferroso glicina solfato) utilizzando ferro marcato.

Bibliografia

- Niferex®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Brise H, Hallberg L Absorbability of different iron compounds. Acta Med Scand 1962;171:(suppl.376)2337.

Q: Un farmacista chiede se la specialità Forsteo è prescrivibile a soggetti di sesso maschile in regime SSN

Parole chiave: teriparatide; farmaci a carico del SSN

R: Ad oggi la specialità medicinale Forsteo a base di teriparatide per l'indicazione: "Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad aumentato rischio di frattura" non è rimborsata dal SSN, in quanto per tale indicazione approvata dall'EMA nel giugno 2007, la ditta titolare dell'Autorizzazione per l'Immissione al Commercio (AIC), non ha ancora fatto richiesta di ammissione alla rimborsabilità.

Si sottolinea inoltre che le nuove indicazioni terapeutiche approvate successivamente all'ammissione alla rimborsabilità di farmaci di autorizzazione EMA non sono da considerare rimborsate fino ad emanazione di una specifica determinazione AIFA al riguardo.

Riferimenti:

Comunicato AIFA. Rimborsabilità dei farmaci con autorizzazione centralizzata EMA e nuove indicazioni terapeutiche. Pubblicato su G.U. n. 265/2005.

Q: Un medico di medicina generale chiede quali sono le modalità per effettuare prescrizioni per indicazioni non riportate in scheda tecnica.

Parole chiave: off-label; farmaci a carico del SSN

La necessità che la prescrizione di un farmaco sia correlata alle indicazioni terapeutiche riconosciute ufficialmente e autorizzate a livello ministeriale è stata più volte ribadita da leggi, decreti e circolari. Tuttavia, in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, utilizzare un farmaco per un' indicazione (o modalità o via di somministrazione) diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia stata già approvata quella indicazione terapeutica (o quella modalità o via di somministrazione).

Tale impiego, inoltre, dovrà essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. (D.L. n°23/98 art. 3, comma 2, coordinato con la Legge di conversione n°94/98). Occorre, però evidenziare, che il farmaco così prescritto non potrà essere a carico del SSN.

Q: Un farmacista chiede informazioni sull'Aldara® e sul suo regime di rimborsabilità.

Parole Chiave: imiquimod; farmaci a carico del SSN

R: Aldara è una crema a base di imiquimod un modificatore della risposta immunitaria con attività antivirale. Il suo utilizzo è indicato per il trattamento topico dei condilomi acuminati esterni genitali e perianali (Condyloma acuminata) nei pazienti adulti. Avvertenze Evitare la cute sana (cioè applicare solo sui condilomi), cute infiammata e ferite aperte; non indicato per verruche genitali interne; maschi non circoncisi (rischio di fimosi o restrizione del prepuzio); gravidanza . Effetti indesiderati Reazioni locali compresi prurito, dolore, eritema, erosioni, edema ed escoriazioni; di rado ulcerazione locale e croste; segnalate ipopigmentazione o iperpigmentazione permanente. Posologia Applicare un leggero strato 3 volte la settimana durante la notte, fino alla risoluzione delle lesioni (massimo 16 settimane); bambini: uso sconsigliato. Importante: bisognerebbe frizionare il farmaco e lasciarlo sull'area da trattare per 6-10 ore, poi lavare con acqua e un sapone delicato (i maschi non circoncisi che trattano verruche sotto il prepuzio dovrebbero lavare la zona ogni giorno). La crema dovrebbe essere risciacquata prima di un rapporto sessuale.

Per quanto riguarda la concedibilità in regime SSN si precisa che è Aldara è concedibile in regime di SSN nel rispetto delle indicazioni autorizzate, con ricetta ripetibile su diagnosi e piano terapeutico di uno specialista.

Bibliografia:

- Guida all'uso dei Farmaci 3, Agenzia Italiana del Farmaco Ed 2005
- Bancadati Farmadati
- Banca dati : MICROMEDEX® Healthcare Series

Q: Un Medico di Medicina Generale chiede se il farmaco Ciproterone Acetato può essere prescritto ad un soggetto di sesso femminile a carico del SSN.

Parole Chiave: ciproterone acetato; farmaci a carico del SSN

R: Il farmaco ciproterone acetato (specialità medicinale Androcur) è ampiamente utilizzato nella pratica clinica nel trattamento di patologie femminili quali acne e irsutismo.

Tuttavia, benché l'uso terapeutico in tali patologie sia molto diffuso, il farmaco non risulta essere autorizzato per queste indicazioni, anzi sulla scheda tecnica del farmaco è addirittura riportata l'avvertenza "non indicato nelle donne". Queste disposizioni trovano ragione dal fatto che in letteratura mancano dati chiari ^(1, 2) che valutano l'efficacia del ciproterone in monoterapia nel trattamento di patologie femminili quali irsutismo e acne. Quasi tutti gli studi presenti valutano l'efficacia del ciproterone associato ad altri principi attivi (es. etilestradiolo) ⁽¹⁻⁹⁾. Anche se questi studi hanno mostrato una certa efficacia, i dati non sono tutti uniformi sia per i protocolli terapeutici (in quanto in alcuni degli studi il ciproterone è associato anche ad altri principi ^(2, 9) attivi quali spironolattone e finasteride), sia per il dosaggio di ciproterone utilizzato.

Sono necessari ulteriori studi condotti su un numero di pazienti più ampio per chiarire quale sia il ruolo terapeutico del ciproterone in monoterapia o in associazione sia il suo profilo di sicurezza. In questi casi, quando i dati di efficacia sono carenti o discordanti, la scelta del trattamento andrà effettuata in base ad una valutazione del profilo rischio/beneficio.

Le ricordiamo che il medico non può prescrivere un farmaco al di fuori delle indicazioni approvate e se lo fa deve assumersene la "responsabilità". (D.L. n° 23/98 art. 3, comma 2, coordinato con la Legge di conversione n° 94/98). Egli dovrà informare il paziente ed ottenere dallo stesso il

consenso a praticare il trattamento. Inoltre la sua decisione dovrà essere supportata da dati presenti in letteratura o comunque condivisi dalla comunità scientifica. Il farmaco così prescritto non potrà essere a carico del SSN, ma sarà a carico totale del paziente.

Bibliografia

1. Jurzyk RS, Spielvogel RL, & Rose LI: Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. Am Fam Phys 1992; 45:1803-1806.
2. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RML, et al: Comparison of sequential **cyproterone** acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:1008-1013.
3. Anon: Endocrine treatment in hirsutism. Br Med J 1975; 1:461.
4. Ismail AAA, Davidson DW, Souka AR, et al: The evaluation of the role androgens in hirsutism and the use of a new anti-androgen **cyproterone** acetate for therapy. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39:81-95.
5. [Prelevic GM](#) et al. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome. [Gynecol Endocrinol](#). 1989; 3(4):269-80
6. Venturoli S et al. Contraceptive and therapeutic effectiveness of two low-dose ethinylestradiol and cyproterone acetate regimens in the treatment of hirsute patients. Eur J Contracept Reprod Health Care 1998; 3: 29-33.
7. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, et al: Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, estrogen-**cyproterone** acetate, and combined treatment. Br Med J 1985a; 291:1231-1235.
8. Greenwood R, Burke B, Brummitt L, et al: Cyclic **cyproterone**/ethinyl oestradiol for acne (letter). Lancet 1983; 2:796.
9. Sahin Y, Dilber S, & Kelestimur F: Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. Fertil Steril 2001; 75(3):496-500.

Q: Un farmacista chiede se l'epoetina beta è prescrivibile in pazienti che ricevono ribavirina con interferone e quale è il dosaggio da utilizzare per tale indicazione.

Parole chiave: *epoetina, dosaggio*

R: La nota 12 prevede l'utilizzo delle eritropoietine nel trattamento dell'anemia indotta da ribavirina (associata ad interferone). Anche se tale indicazione non è riportata sulla scheda tecnica di nessuno dei farmaci in commercio è stato chiarito che questi farmaci possano essere somministrati a pazienti con questo tipo di problemi (Nota Direzione Sanità Prot. N. 9948/8/997 del 14/04/2005).

Per quanto riguarda i dosaggi, pur non essendoci delle linee guida ufficiali, si può far riferimento ai diversi studi clinici effettuati in pazienti con epatite C che ricevano una terapia a base di interferone e ribavirina. Dall'analisi della letteratura è emerso che attualmente l'epoetina alfa è l'unica eritropoietina che è stata valutata nei clinical trial per il trattamento dell'anemia in pazienti con HCV(1-10).

Questi dati hanno dimostrato che l'epoetina alfa è efficace quando vengono raggiunti livelli di emoglobina di 12 g/dl negli uomini e 11 g/dl nelle donne (8). Se dopo 4 settimane di trattamento con 40.000 UI di epoetina alfa alla settimana per via sottocutanea, non c'è un miglioramento la dose può essere aumentata fino a 60.000 UI se i livelli di emoglobina del paziente non aumentano di almeno 1 mg/dl dopo 4 settimane di trattamento (11).

In uno studio aperto randomizzato di pazienti con HCV che hanno sviluppato anemia durante le prime 24 settimane di trattamento con IFN- /Ribavirina, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoetina alfa (40.000 UI/sett s.c. una volta la settimana e un trattamento non farmacologico dell'anemia (riduzione di ribavirina o trasfusione) Dopo 2, 4, 8, 12 e 16 settimane, i livelli di emoglobina erano più elevati nel gruppo che faceva epoetina alfa che nel gruppo che non faceva il trattamento (8).

Bibliografia

1. Dieterich DT, Spivak JT. Hematologic Disorders Associated with Hepatitis C Virus Infection and Their Management. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:533–41.
2. Abergel A, Bonny C, Casanova S, et al: Treatment of ribavirin-induced anemia by erythropoietin [abstract]. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 2):578a.
3. Ahmed A, Nguyen M, Keswani RN, et al: The role of recombinant human erythropoietin (**epoetin** alfa) in the management of ribavirin (RBV)-induced anemia [abstract].. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (9 Suppl):S104.
4. Carey E, Rosati M, Khatib MA, et al: Use of erythropoietin allows for optimal ribavirin dosing during therapy for hepatitis C virus with pegylated interferon and ribavirin [abstract].. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 2):604a.
5. Dieterich DT, Pockros PJ, & Schiff ER: **Epoetin** alfa (Procrit®) once weekly maintains ribavirin dose in hepatitis C virus (HCV)-infected patients treated with combination therapy: interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study.. *Hepatology* 2002; 36(4 Part 2):286a.
6. Gergely AE, Lafarge P, Fouchard-Hubert I, et al: Treatment of ribavirin/interferon-induced anemia with erythropoietin in patients with hepatitis C [letter]. *Hepatology* 2002; 35:1281-2.
7. Lebray P, Pichard AV, Broissand C, et al: Usefulness of erythropoietin and G-CSF during treatment for chronic hepatitis C with pegylated interferon: a clinical descriptive analysis [abstract].. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 2):574a.
8. Sulkowski MS, Wasserman R, Brau N, et al: Once-weekly recombinant human erythropoietin (**epoetin** alfa) facilitates optimal ribavirin (RBV) dosing in hepatitis C virus (HCV)-infected patients receiving interferon-a-2b (IFN)/RBV therapy.. Poster/abstract presented at the Hepatitis Single Topic Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Chicago, Illinois., 2001b June 15.
9. Talal AH, Weisz K, Hau, et al: A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon-a [letter].. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2802-4.
10. Weisz K, Kreiswirth S, McMeeking M, et al: Erythropoietin use for ribavirin/interferon induced anemia in patients with hepatitis C [abstract].. *Hepatology* 1998; 28:228A.
11. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al: **Epoetin** alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1302-1311.

Q: Un cittadino chiede come poter avere a carico del SSN il farmaco tacrolimus per il trattamento della sindrome nefrosica cortico resistente.

Paole chiave: tacrolimus, farmaci a carico del SSN

R: La specialità medicinale Prograf (principio attivo tacrolimus) non ha l'indicazione per la patologia indicata. La revisione della letteratura scientifica sull'argomento evidenzia che l'impiego del tacrolimus nella sindrome nefrosica corticoreistente è ancora molto preliminare, anche se, in alcuni pazienti selezionati, l'utilizzo del tacrolimus può risultare vantaggioso rispetto alla terapia standard con ciclosporina, l'unico farmaco che attualmente presenta questa indicazione (1-4).

La necessità che la prescrizione di un farmaco sia correlata alle indicazioni terapeutiche riconosciute ufficialmente e autorizzate a livello ministeriale è stata più volte ribadita da leggi, decreti e circolari. Tuttavia, in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, utilizzare un farmaco per un'indicazione (o modalità o via di somministrazione) diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia stata già approvata quella indicazione terapeutica (o quella modalità o via di somministrazione). Tale impiego, inoltre, dovrà essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. (D.L. n° 23/98 art. 3, comma 2, coordinato con la Legge di conversione n° 94/98). Il farmaco così prescritto non potrà però essere a carico del SSN. Il nuovo testo della finanziaria, inoltre, stabilisce che le terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN sono consentite solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche e sono vietate se si configurano come terapie diffuse quali alternative terapeutiche per pazienti per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento (Legge n°296/06).

Bibliografia

1. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Staezl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-90.

2. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 : 281-7.
3. Sairam VK, Kalia A, Rajaraman S, Travis LB. Secondary resistance to cyclosporin A in children with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 : 842-6.
4. Schweda F, Liebl R, & Riegger GAJ: Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2433-2435.

Q: Un pediatra di libera scelta chiede quali evidenze ci sono per l'utilizzo nei bambini della lamotrigina nel trattamento dell'epilessia refrattaria ad altri trattamenti.

Paole chiave: lamotrigina, bambini

R: La lamotrigina non è indicata nei bambini al di sotto dei 12 anni. Tuttavia ci sono alcune evidenze dell'efficacia della lamotrigina in una coorte di bambini e di giovani adulti (dai 3 ai 25 anni) con epilessia refrattaria severa e parziale (frequenza media degli attacchi 3,6 volte al giorno). Tutti i pazienti arruolati avevano mostrato resistenza verso i principali antiepilettici. Diciotto pazienti sono stati trattati con la lamotrigina da 12 a 48 mesi di follow-up. Una riduzione degli attacchi maggiore del 50% è avvenuta in 15 pazienti (34%) ($p < 0,00006$), 6 soggetti, invece, sono rimasti senza attacchi. In altri 3 soggetti l'uso continuativo della lamotrigina ha determinato un miglioramento dell'umore, anche se la frequenza degli attacchi è rimasta inalterata. I livelli di risposta più elevati si sono avuti nei soggetti con epilessia criptogenica ed epilessia sintomatica a malformazione cerebrale. Un aggravamento degli attacchi è stato riscontrato in 9 pazienti; rash transitorio si è sviluppato in due pazienti (entrambi con lo stesso dosaggio). La lamotrigina è stata iniziata alla dose di 0,2-2,5 mg/kg portata nel giro di due settimane alla dose di mantenimento di 0,75-1 mg/kg. Il dosaggio è stato quindi aggiustato sulla base di una risposta clinica fino ad un massimo di 1,8-15 mg/kg/die; il dosaggio medio è stato di 48 mg/kg/die diviso in due dosi ¹.

In un trial aperto, 16/63 bambini ha avuto una risposta completa alla lamotrigina ². I bambini avevano attacchi multipli che includevano spasmi infantili, attacchi parziali, attacchi tonico-clonici, miocloni, assenza tipica di spasmi, assenza atipica di spasmi. Una risposta completa è stata riscontrata in 16 bambini e altri 6 hanno ottenuto una riduzione del 50-90%.

In un trial prospettico aperto i sintomi di 30 dei 56 bambini con epilessia generalizzata sono migliorati con 1-15 mg/kg/die ³; la dose media è stata di 6 mg/kg/die divisa in due dosi.

Bibliografia

1. Parmeggiani L, Belmonte A, Ferrari AR, et al: Add-on lamotrigine treatment in children and young adults with severe partial epilepsy: an open, prospective, long-term study. *J Child Neurol* 2000; 15:671-674.
2. Buoni S, Grosso S, & Fois A: Lamotrigine treatment in childhood drug resistant epilepsy. *J Child Neurol* 1998; 13:163-167.
3. Farrell K, Connolly MB, Munn R, et al: Prospective, open-label, add-on study of lamotrigine in 56 children with intractable generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 16:201-205.

Q: Un medico di medicina generale chiede se una tireotossicosi può essere correlata all'assunzione di amiodarone.

Paole chiave: amiodarone, reazioni avverse da farmaci

R: I pazienti trattati con amiodarone possono avere un alterato profilo tiroideo senza tuttavia disfunzione tiroidea, oppure presentare un ipotiroidismo farmaco-indotto o una tireotossicosi.

L'ipotiroidismo indotto dall'Amiodarone prevale in aree ad elevata presenza di iodio nella dieta e può essere controllato con la sospensione del farmaco o con la somministrazione di ormone tiroideo. All'opposto la tireotossicosi indotta dall'Amiodarone si presenta principalmente in aree con scarsa presenza di iodio nella dieta o è causata da eccessiva sintesi di ormone tiroideo indotto dallo iodio (Tipo I) o da una tiroidite (Tipo II) (1).

Uno studio retrospettivo ha valutato l'incidenza di disfunzioni tiroidee nei pazienti trattati con Amiodarone per un lungo periodo. Novanta pazienti, di età media 71 anni, sono stati tenuti sotto osservazione per 48 mesi. Il dosaggio giornaliero di Amiodarone, dopo il dosaggio di carico iniziale, nel corso dell'ospedalizzazione per fibrillazione atriale, era di 200 mg . Il periodo di trattamento è stato di 33 +/- 19 mesi.

L'ipotiroidismo si è presentato con un'incidenza del 5,5% e con scarse manifestazioni cliniche. L'ipertiroidismo è risultato invece più frequente (12,2%) con manifestazioni clinicamente sintomatiche ed aritmie sopraventricolari ricorrenti nel 36% dei casi. L'incidenza di disturbi tiroidei con l'Amiodarone , somministrato per lungo periodo è elevata interessando circa 1 paziente su 5 trattati. (2).

L'ipertiroidismo può essere spiegato con l'assunzione di iodio contenuto nelle molecole di Amiodarone. L'accresciuta incidenza di ipertiroidismo con il tempo fa pensare ad un accumulo del farmaco (2).

La tireotossicosi indotta dall'Amiodarone può presentarsi in presenza di una sottostante malattia tiroidea (tipo I) o nella tiroide apparentemente normale (tipo II). Quella di tipo II, indotta da amiodarone, è una tiroidite distruttiva, spesso risponde in modo favorevole ai glucocorticoidi. Recentemente è stato riportato che l'Acido Iopanoico ripristina l'eutiroidismo nei pazienti con tireotossicosi indotta dall'Amiodarone di tipo II.

Uno studio compiuto su 12 pazienti con tireotossicosi indotta dall'Amiodarone di tipo II ha valutato l'effetto terapeutico dell'Acido Iopanoico e dei glucocorticoidi. Tutti i pazienti dopo trattamento sono diventati eutiroidei ed hanno ottenuto la normalizzazione dei livelli plasmatici sia di FT4 che di FT3.

Tuttavia i pazienti trattati con glucocorticoidi hanno presentato una risposta più rapida (43 +/- 34 giorni versus 221 +/- 111 giorni; $p < 0.002$).

Gli Autori hanno concluso affermando che i glucocorticoidi dovrebbero essere considerati farmaci di scelta per il trattamento della tireotossicosi indotta dall'Amiodarone di tipo II, per la loro rapidità d'azione. (3).

Bibliografia:

1. Loh K.C. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. Postgrad Med J 2000; 76: 133-140;
2. Rouleau F et al, Incidence and timing of thyroid dysfunction with long-term amiodarone therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 2001; 94: 39-43 ;
3. Bogazzi F et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1999-2002.

Q: Un cittadino chiede di conoscere gli effetti collaterali rilevanti e durata media del trattamento dei seguenti farmaci: AVODART® 0,5 mg; PROSCAR® 5 mg; OMNIC® 0,4 mg

Parole chiave:farmaci per iperplasia prostatica benigna; reazioni avverse da farmaci

R: I tre farmaci Avodart (principio attivo dutasteride), Proscar (principio attivo finasteride) e Omnic (principio attivo tamsulosina) trovano indicazione nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna. Gli effetti collaterali rilevanti dei primi due farmaci sono principalmente: impotenza, diminuzione della libido, disturbi dell'eiaculazione, tensione mammaria e ginecomastia. La dutasteride si associa, rispetto al placebo, a una incidenza leggermente superiore di disfunzione erettile (4,7% vs 1,7%), ridotta libido (3 vs 1,4%), disfunzione dell'eiaculazione (1,4 vs 0,5%) e ginecomastia (0,5 vs 0,2%). L' Omnic (tamsulosina) appartiene ad un'altra classe di farmaci, gli alfabloccanti, che agiscono rilassando la muscolatura liscia della vescica provocando un aumento del flusso urinario e un miglioramento della sintomatologia ostruttiva. Gli effetti collaterali più rilevanti sono in questo caso: ipotensione ortostatica, cefalea, astenia, congestione nasale. Questi farmaci non sono stati associati ad alterazioni della libido o disfunzione erettile ma sono stati riportati casi di disturbi dell'eiaculazione (eiaculazione retrograda, ridotto volume dell'eiaculato, o eiaculazione dolorosa). E' necessario comunque ribadire che sono ancora poco sviluppati i mezzi obiettivi di valutazione della funzione eiaculatoria, per cui gli effetti di questi disturbi sulla funzione sessuale e sulla qualità della vita sono ampiamente inesplorati.

Per quanto riguarda la durata media del trattamento, che è funzione del quadro clinico e della patologia riscontrata, rimandiamo al parere del medico curante.

Bibliografia:

1. Guida all'uso dei Farmaci 3, Agenzia Italiana del Farmaco Ed 2005

2. Iperplasia Prostatica Benigna AURO.IT ED 2006
3. Banca dati : MICROMEDEX® Healthcare Series

Q: Un MMG chiede quando poter prescrivere il farmaco Folidex® in regime SSN.

Parole chiave: acido folinico; indicazioni terapeutiche

R: Le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo del farmaco Folidex® (acido folico) prevedono:

Profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile, che stanno pianificando una gravidanza.

Per questa indicazione il medicinale Folidex è classificato in fascia A ovvero a carico del SSN. I dubbi relativi alla prescrivibilità sono rivolti soprattutto al significato da assegnare al termine "pianificazione". In realtà l'obiettivo della supplementazione vitaminica di acido folico è quello di far arrivare all'embrione fin dai primi giorni del concepimento e per tutto il periodo organogenetico (primo trimestre) una quantità ottimale di acido folico. L'assunzione, quindi, deve avvenire nel periodo periconcezionale che inizia nel momento in cui la donna è aperta alla procreazione e termina alla fine del periodo organogenetico. Ne consegue che per prevenire un primo episodio di difetto del tubo neurale, bisogna consigliare alle donne che programmano una gravidanza di assumere l'acido folico come farmaco oppure come supplemento alla dieta alla dose di 400 µg al giorno da prima del concepimento fino alla 12° settimana di gravidanza. Le donne che non assumono tale supplemento e che sospettano di essere incinte, dovrebbero cominciare al più presto l'assunzione della vitamina e continuare fino alla 12° settimana di gravidanza.

Va sottolineato il fatto che le prove di efficacia dell'uso dell'acido folico per la riduzione delle malformazioni congenite in particolare di difetti del tubo neuronale quali anencefalia e spina bifida e quelle relative ad altre malformazioni, cardiopatie, difetti del tratto urinario, onfalocela e atresia anale (gli studi in quest'ultimo caso sono soprattutto epidemiologici) mostrano la validità del trattamento nei primi tre mesi di gravidanza. Infatti, anche se l'assunzione prolungata di acido folico non procura alcun effetto collaterale, non sono a tutt'oggi disponibili studi sufficienti a supporto dell'utilizzo dell'acido folico dopo il primo trimestre di gravidanza.

Bibliografia:

1. Farmaci e gravidanza: " La valutazione del rischio teratogeno basato sulle prove di efficacia". Agenzia Italiana del Farmaco Ed 2005
2. Guida all'uso dei Farmaci 3, Agenzia Italiana del Farmaco Ed 2005
3. Banca dati : MICROMEDEX® Healthcare Series

Q: Un farmacista chiede informazioni circa gli effetti collaterali della Rokitamicina, con particolare riferimento alla possibilità di effetti avversi a carico del SNC in età pediatrica.

Parole chiave: rokitamicina; bambini

R: La Rokitamicina è un antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi autorizzato per l'uso pediatrico. Gli effetti avversi riportati in letteratura sono prevalentemente: · di tipo dermatologico (prurito, orticaria, rash maculo-papulare ed eritematoso, porpora), · di tipo gastrointestinale (gastralgia, nausea, vomito, diarrea, distensione addominale), · di tipo epatico (variazione degli indici di funzionalità epatica). Raramente si sono verificati casi di visione offuscata. Dalla consultazione del data base Micromedex non sono segnalati eventi avversi di tipo centrale, tuttavia, considerando che la rokitamicina è un macrolide, non è possibile escludere che anche questa molecola possa determinare effetti quali vertigini, acufeni e stati confusionali che sono

presenti in tutta la classe dei macrolidi. Altri effetti di tipo centrale si possono verificare come conseguenza dell'interazione di Rokitamicina con Carbamazepina e con Fentanil per competizione sul citocromo P450. Gli studi clinici condotti su pazienti pediatriche utilizzando la formulazione in sospensione (sciroppo) hanno rilevato reazioni avverse prevalentemente di tipo dermatologico e gastrointestinale pertanto, il profilo di sicurezza sembra sovrapponibile a quello rilevato nella popolazione adulta.

Q: Un Medico Ospedaliero chiede un approfondimento sulla controindicazione all'uso di Tramadolo in paziente epilettico.

Parole chiave: tramadolo; reazioni avverse da farmaci

R: Il Tramadolo è un analgesico di sintesi che esplica la sua azione attraverso un duplice meccanismo: · quello primario basato sull'interazione selettiva con i recettori m per gli oppiacei; · quello secondario, addizionale e sinergico, conseguente all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina a livello simpatico cerebrale che determina una stimolazione noradrenergica e serotoninergica centrale. Il tramadolo è controindicato in soggetti affetti da epilessia in quanto, sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti in terapia con tramadolo. Attualmente, non è ancora chiaro se il tramadolo sia in grado di indurre direttamente (e da solo) convulsioni, in quanto, in tutti gli studi effettuati e nei casi segnalati, il rischio aumentato di convulsioni è "possibilmente" correlato a condizioni predisponenti quali comorbidità o farmaci concomitanti o assunzione di una terapia continuata con tramadolo. Inoltre, non può essere escluso, che esista un piccolo sottogruppo di popolazione che, esposta al farmaco, possa risultare a rischio di convulsioni a causa di variazioni individuali del metabolismo (es. polimorfismo genetico del citocromo P450). Studi osservazionali post-marketing indicano che l'incidenza delle convulsioni aumenta soprattutto con dosi di tramadolo superiori a quelle raccomandate, mentre il rischio di convulsioni aumenta in pazienti che assumono farmaci che possono potenziarne l'azione noradrenergica o serotoninergica, come gli antidepressivi triciclici, gli inibitori della ricaptazione della serotonina, gli inibitori della MAO, i neurolettici oppure farmaci che riducono la soglia convulsiva come gli analgesici ad azione centrale e gli anestetici locali. Il rischio di convulsioni, inoltre, aumenta in pazienti epilettici e in quelli con storia di attacchi convulsivi (trauma cranico, disordini metabolici, astinenza da alcool e da farmaci, infezioni del SNC). Poiché il tramadolo è metabolizzato dall'isoenzima 2D6 del citocromo P450 (CYP) dando un metabolita attivo, una terapia concomitante con inibitori dell'isoenzima porta ad un aumento della concentrazione di tramadolo e riduce la concentrazione del metabolita. Le conseguenze cliniche di questo effetto non sono state completamente investigate, ma sulla scheda tecnica sono raccomandate precauzioni in caso di concomitante somministrazione di inibitori del CYP2D6 (es amitriptilina, Carbamazepina).

Q: Un Pediatra chiede qual è il profilo di efficacia e di sicurezza relativo alle Eparine a Basso Peso Molecolare in pediatria?

Parole chiave: eparine a basso peso molecolare; bambini

R: La prevenzione e il trattamento delle complicanze tromboemboliche in popolazioni pediatriche specifiche richiede una terapia antitrombotica. Tuttavia le raccomandazioni per questo tipo di terapia sono state estrapolate dalle raccomandazioni disponibili per l'età adulta. Questo sia perché gli eventi tromboembolici in età pediatrica sono abbastanza rari, sia perché reclutare bambini negli studi clinici non risulta molto semplice per svariati problemi. Nonostante ciò ci sono diversi dilemmi su come intervenire in questo tipo di pazienti, anche perché paradossalmente in questi ultimi anni c'è stato un incremento dei bambini che richiedono una terapia antitrombotica. Le evidenze disponibili in letteratura sono scarse se no addirittura assenti in alcuni casi, inoltre per la maggior parte si tratta di studi non controllati e in aperto (1,2). Uso clinico delle EBPM in pediatria Le eparine in commercio in Italia presentano diverse indicazioni (vedi allegato). Solo le schede tecniche della clivarina e della bemiparina riportano in maniera esplicita la controindicazione in pediatria per mancanza di studi clinici, per quanto riguarda la dalteparina, invece, la specialità che è attualmente in Italia non deve essere usata nei minori di 2 anni per la presenza di acido benzilico nella formulazione. Le EBPM sono diventate rapidamente gli agenti anticoagulanti di scelta in molti pazienti pediatriche per il trattamento e la profilassi dei disordini tromboembolici, nonostante la scarsità di evidenze in questo campo. I vantaggi principali di

questo tipo di terapia, non trascurabili in pediatria, includono la necessità di effettuare un monitoraggio minimo (importantante in pediatria per i pazienti con un accesso venoso povero o non esistente), l'assenza di interazioni con altri farmaci o con alimenti (come avviene, invece, per gli anticoagulanti orali), il ridotto rischio di trombocitopenia eparino-indotta. Tuttavia la prevedibilità di un effetto antitrombotico con una dosaggio aggiustato per il peso risulta molto verosimilmente ridotta rispetto agli adulti a causa di un legame plasmatici alterato (3,4) Disordini tromboembolici nei bambini-studi di efficacia delle EBPM L'enoaparina è risultata efficace e sicura nel trattamento e nella profilassi del disordine tromboembolico in uno studio prospettico, non controllato. In questo studio 177 pazienti (età media 3,5 anni, con un range di età che va da 1-18 anni) sono stati trattati con eparina (146 pazienti per il trattamento del tromboembolismo, 31 per la profilassi). La remissione clinica si è avuta nel 94% dei pazienti con tromboembolia; il 96% che faceva profilassi, invece, non ha avuto sintomi di nuovi o ricorrenti episodi di tromboembolia. Il dosaggio medio per il trattamento del tromboembolismo è stato di 1,76 mg/kg ogni 12 ore per i bambini di età < di 2 mesi, e 1,05 mg/kg ogni 12 ore in quelli di età 2 mesi-18 anni. La dose profilattica media è stata di 0,83 mg/kg ogni 12 ore nei bambini a basso rischio di età < 2 mesi e 0,62 mg/kg nei bambini di età tra 2 mesi-18 anni. Episodi emorragici maggiori sono stati documentati in 7/146 bambini (5%) in trattamento. Episodi minori nel 17% dei pazienti in trattamento (9). In uno studio pilota, 23 pazienti sono stati trattati con enoxaparina (1 mg/kg) ogni 12 ore con successivo aggiustamento della dose per ottenere un livello anti fattore Xa a 4 ore pari a 0,5-1 U/ml (a seconda del tipo di disturbo tromboembolico). Sei bambini su sette (di età < 2 mesi) hanno richiesto un dosaggio pari a 1,64 mg/kg 2 ogni 12 ore. La durata del trattamento varia tra un minimo di 10 giorni ad un massimo di 60 giorni ed oltre (9). Uno studio condotto in 48 bambini per la profilassi e/o il trattamento della trombosi arteriosa o venosa, così come della patologia polmonare vascolare ostruttiva (Pulmonary Vascular Obstructive Disease-PVOD) o dell'ipertensione polmonare, ha dimostrato l'efficacia della dalteparina (8). Il gruppo sul quale è stata dimostrata l'efficacia per la profilassi del tromboembolismo era costituito da 10 bambini a rischio (obesi, deficit di proteina C, carcinoma e due pazienti ad che avevano subito un intervento cardiaco). A questo gruppo è stata somministrata dalteparina per la profilassi dell'immobilizzazione. Nessun evento tromboembolico è stato riscontrato in questo gruppo. [NB. Negli altri gruppi sono stati dimostrati gli altri outcome]

Bibliografia: 1. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71:265-269 2. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, et al. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr* 1995; 127:389-394 3. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108(suppl):506S-522S 4. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114:489S-510S 5. Massicotte MP, Adams M, Leaker M, et al. A normogram to establish therapeutic levels of the low molecular weight heparin (LMWH), clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE) [abstract]. *Thromb Haemost* 1997; 78(suppl):282 6. Nohe N, Flemmer A, Rumler R, et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 4 cases. *Eur J Pediatr* 1999; 158:S134-S139 7. Kuhle S, Massicotte MP, Andrew M, et al. A dose-finding study of tinzaparin in pediatric patients [abstract]. *Blood* 2002; 100:279a 8. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128:313-318 9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al: The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136:439-445.

Q: Un pediatra di libera scelta chiede se sia possibile una correlazione tra aumento asintomatico di CPK e utilizzo di ranitidina e domperidone in un bambino di 4 mesi in terapia per reflusso gastroesofageo.

Parole chiave: ranitidina; bambini

R:Gentile dottore, riguardo la segnalazione avversa da Lei segnalata -incremento delle CPK in assenza di sintomatologia alcuna, riscontrata in un bambino di è stata fatta una revisione dei dati di letteratura per valutare la possibile correlazione con i farmaci da lei indicati. La ranitidina, come riportato in scheda tecnica (1), può dare rare manifestazioni di artralgia ma non appare chiaro quale sia la patogenesi di questi disturbi e se questi siano correlati ad un amento di CPK (2). È stato documentato, inoltre, il caso clinico di una paziente in trattamento concomitante con ranitidina e cimetidina nella quale è stata riscontrata una reazione di infiammazione artritica, clinicamente simile alla gotta. La paziente aveva già una storia di artrite gottosa. Il rechallenge effettuato con ciascuno dei due farmaci, ha dato un risultato positivo in quanto in seguito a

risomministrazione dei due farmaci la reazione si è ripresentata. Gli autori suggeriscono che una terapia alternativa con antiacidi, sucralfato o carbenoxalone (gli inibitori di pompa protonica non erano ancora in commercio nel 1985) potrebbero essere preferibili nei pazienti con ulcera e problemi di gotta artritica (3,4). Si segnala, inoltre, una recente review in cui la polimiosite e altri tipi di miopatie sono indicati, quali possibili reazioni avverse associate all'uso di inibitori di pompa (PPI). La polimiosite, secondo gli autori, potrebbe essere causata da una malattia autoimmune indotta dai PPI (5). Lo stesso meccanismo sarebbe implicato nella mialgia associata agli antagonisti del recettore H2. Si può ipotizzare infatti che questi farmaci, sopprimendo la secrezione acida gastrica per lunghi periodi di tempo, alterino i livelli di alcuni ormoni (per es. la gastrina) determinando l'induzione degli anticorpi autoimmuni (6). Tuttavia le reazioni autoimmuni indotte dai farmaci anti-ulcera devono essere confermate (7). Per quanto riguarda il domperidone è stato documentato un caso di aumento di CPK associato però a ipertermia, rigidità muscolare e stato comatoso. Questo ha permesso di effettuare una diagnosi di Sindrome Neurolettica Maligna (NMS). La paziente stava assumendo domperidone al dosaggio di 30 mg tre volte al giorno per il trattamento di una gastroparesi diabetica. La paziente ha risposto bene al trattamento con dantrolene. Poiché il domperidone non attraversa il SNC in maniera apprezzabile, è stato ipotizzato che la NMS sia stata causata da un effetto ipermetabolico diretto sulla muscolatura scheletrica piuttosto che da un meccanismo a livello centrale. La sindrome neurolettica maligna è una rara complicanza del trattamento con farmaci neurolettici o farmaci con proprietà neurolettiche ed è stata descritta anche in seguito al trattamento con farmaci quali la metoclopramide (8,9) e la proclorperazina (10). Come i neurolettici questi due farmaci bloccano i recettori della dopamina a livello centrale, anche il domperidone agisce sui recettori dopaminergici ma a differenza della metoclopramide ha una scarsa azione a livello centrale (11).

Bibliografia 1. Product Information: Zantac(R), ranitidine hydrochloride. GlaxoSmithKline, Inc, Research Triangle Park, NC, 2001. 2. Bannwarth B. Drug induced myopathies. Expert Opin Drug Saf 2002; 65-70 3. Einarson TR, Turchet EN, Goldstein JE, et al: Gout-like arthritis following cimetidine and ranitidine. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19:201-2. 4. Thomson Micromedex database Physicians' Desk Reference-versione online (Ultimo accesso Ottobre, 2006). 5. Clark DWJ, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 473-9. 6. Sivakumar K, Dalakas MC. Autoimmune syndrome induced by omeprazole. Lancet. 1994;344:619-20. 7. Burlinson B, Morriss SH, Gatehouse DG, Tweats DJ. Genotoxicity studies of gastric acid inhibiting drugs. Lancet. 1990;335:419-20. 8. Friedman LS, Weinrauch LA, D'Elia JA: Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome. Arch Intern Med 147:1495-1497, 1987 9. Robinson MB, Kennett RP, Harding AE, Legg NJ: Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48:1304, 1985 10. Bernstein WB, Scherokman B: Neuroleptic malignant syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Acta Neurol Scand 73:636-637, 1986 11. Mitchell JS, Chan W, Thieberg M, Sachar DB. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced by Domperidone. Digestive Diseases and Sciences, 1992, 37; 946-8.

Q: Esistono interazioni tra Methergin® e Clexane®?

Parole chiave: interazioni tra farmaci

R: In merito alla richiesta effettuata se esistono interazioni tra il Methergin (metilergometrina) e Clexane (enoxaparina) si precisa quanto segue. In letteratura non è riportata alcuna interazione tra i due farmaci citati. In letteratura ci sono buone evidenze dell'interazione tra questo farmaco (e altri derivati dell'ergot) e succo di pompelmo, che potrebbe determinare un aumento del rischio di ergotismo (nausea, vomito e ischemia vasospastica). La comparsa dei sintomi è rapida ed è probabilmente correlata all'inibizione del citocromo P -450 3A4 (che media il metabolismo dell'ergot) da parte di sostanze contenute nel pompelmo).

Bibliografia: • Product Information: Cafergot(R), ergotamine tartrate and caffeine. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2002. • Thomson Micromedex database Physicians' Desk Reference-versione online (Ultimo accesso Novembre, 2006).

Q: Un farmacista chiede informazioni sulla durata della terapia con Linezolid e appropriatezza d'uso.

Parole chiave: linedolid; indicazioni d'uso

R: Relativamente alla prescrizione della specialità medicinale Zyvoxid intrapresa per il trattamento di infezione di artroprotesi si precisa quanto segue. Il linezolid (Zyvoxid) è un antibiotico con uno spettro di attività antibatterica sostanzialmente limitato ai Gram-positivi, compresi i cocci resistenti a penicillina, cefalosporine, oxacillina e vancomicina. Il linezolid,

inoltre, presenta una buona distribuzione nel tessuto osteoarticolare con una biodisponibilità per la formulazione orale del 100%. Zyvoxid è autorizzato per il trattamento delle seguenti infezioni, sospette o accertate causate da batteri Gram positivi sensibili. Polmonite nosocomiale; polmonite acquisita in comunità; infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Se viene accertata o sospettata la presenza concomitante di un patogeno Gram-negativo sarà necessaria una terapia combinata. A causa del rapporto rischio beneficio non del tutto favorevole e dei costi elevati, il linezolid dovrebbe essere riservato al trattamento di infezioni complicate di cute e tessuti molli solo quando i test microbiologici hanno accertato che l'infezione è sostenuta da Gram-positivi sensibili e resistenti agli altri antibiotici. Anche se è auspicabile intraprendere il trattamento sulla base di un antibiogramma, la scheda tecnica del farmaco non esclude la possibilità di effettuare una terapia empirica sulla base delle informazioni sulla prevalenza e sulla resistenza agli agenti antibatterici in ambiente ospedaliero. La durata del trattamento varia da 10-14 giorni consecutivi, con una durata massima del trattamento di 28 giorni. La sicurezza e l'efficacia di linezolid non sono state, infatti, stabilite per periodi di trattamento superiori a 28 giorni.

Q: Un farmacista chiede un confronto riguardo all'indicazione per il trattamento del carcinoma delle cellule renali per i due farmaci di recente immissione sul mercato: Sutent e Nexavar

Parole chiave: sunitinib; sorafenib; efficacia comparativa

R: Sunitinib (SUTENT) è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2. Sorafenib (NEXAVAR) è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia. Benché le indicazioni autorizzate per ciascun farmaco possano sembrare assai simili, dall'analisi di quanto riportato in scheda tecnica si rileva quanto segue: -

STUDI CLINICI con Sunitinib: è stato condotto uno studio di fase 2 in 60 pazienti refrattari ad una precedente terapia a base di citochine trattati con interleuchina-2 o interferone. L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di risposta obiettiva. E' stato inoltre condotto uno studio di conferma in aperto, con braccio singolo, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di Sutent in 106 pazienti con MRCC (carcinoma a cellule renali metastatico) refrattari ad una precedente terapia a base di citochine. Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita come "approvazione condizionata". Ciò significa che sono attese ulteriori evidenze su questo medicinale, in particolare per quanto concerne l'effetto di Sutent in termini di sopravvivenza senza progressione per l'indicazione MRCC.

NEXAVAR: la tollerabilità e l'efficacia di Nexavar nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) sono state studiate in due studi clinici. Lo Studio 1 era uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto in 903 pazienti. Gli endpoint primari erano la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza senza progressione. Lo Studio 2 era uno studio di Fase II con interruzione randomizzata del trattamento in pazienti con tumore metastatico, compreso l'RCC.

Q: Un medico ambulatoriale chiede se è possibile l'utilizzo del Buscopan® Fiale per via sottocutanea?

Parole chiave: scopolamina; cure palliative; indicazioni d'uso

R: La Scopolamina per via sottocutanea è utilizzata nel riantico terminale, o comunque in caso di abbondanti secrezioni tracheo-bronchiali, che determinino dispnea, nella scialorrea, nell'ostruzione intestinale inoperabile, sfruttando l'effetto antimuscarinico (antisecretorio /antispastico. La dose utilizzata è in genere di 20-60 mg/24 ore (importante: questa dose di scopolamina butilbromuro non deve essere confusa con la dose molto minore di scopolamina bromidrato). Criticità: le indicazioni proposte non sono comprese nella scheda tecnica del farmaco; la scheda tecnica non prevede per la forma iniettabile la via di somministrazione s.c. Tuttavia anche se l'utilizzo è off-label questa via di somministrazione trova un utilizzo clinico relativamente diffuso in quanto - come evidenziato dai dati di letteratura reperibili sull'argomento - da quest'ultimo possono trarre vantaggio pazienti in condizioni critiche come quelli terminali.

Bibliografia:

- AIFA. Guida all'uso dei farmaci 2005.
- Palliative cancer care – secretions. PRODIGY (http://www.cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_secretions/view_whole_topic_review)
- Prescribing in palliative care. British National Formulary 52, September 2006, pag. 14-18.
- Palliative care – nausea/vomiting/malignant bowel obstruction. PRODIGY. (http://www.cks.library.nhs.uk/palliative_care_nausea_vomit/view_whole_guidance)
- Tscheng DZ. Sialorrhea – therapeutic drug options. Ann Pharmacother 2002; 36: 1785-90.
- Bennett M. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. J Pain Symptom Manage 1996; 12:229-33. –
- Bennett M et al. Using antimuscarinic drugs in the management of death rattle: evidence based guidelines for palliative care. Palliative Medicine 2002; 16:120
- Mercadante S et al. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2007; 33:217-23.
- Tassinari D et al. Treating sialorrhea with transdermal scopolamine. Supportive Care Cancer 2005; 13:559-61.

Q: Un farmacista si rivolge al centro per chiedere informazioni riguardo a due specialità estere, di cui non conosce le rispettive specialità in commercio in Italia. I principi attivi delle specialità richieste sono il buspirone cloridrato e la tianeptina.
Parole chiave: buspirone cloridrato; tianeptina; meccanismo d'azione

R: Il primo principio attivo è in commercio in Italia (Buspar 10mg), mentre l'altro principio attivo no. Inoltre la Tianeptina è una molecola di recente scoperta di cui però il meccanismo d'azione non è ancora ben conosciuto. Essa infatti mostra effetti sull'immagazzinamento e sul rilascio della serotonina e può facilitare la sua ricaptazione in vivo¹. Non vi sono attualmente in commercio in Italia analoghi della Tianeptina, si consiglia quindi al paziente di rivolgersi al medico che deciderà quale prescrizione sostitutiva effettuare.

Bibliografia:

- Goodman & Gilman "Le basi farmacologiche della Terapia" Decima Edizione **Interazione**
- Banca dati : MICROMEDEX® Healthcare Series

Q: Un farmacista chiede informazioni sul farmaco Avastin® nella degenerazione maculare e nelle patologie vascolari retiniche.
Parole chiave: bevacizumab; indicazioni d'uso

R: L'Avastin (Bevacizumab) è un anticorpo monoclonale che si lega al VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) determinando una inibizione dell'angiogenesi ed è autorizzato per il trattamento dei tumori metastatici del colon-retto. Recentemente sono stati pubblicati una serie di studi sulla somministrazione di Bevacizumab per il trattamento della degenerazione maculare umida e di altre patologie essudative e neovascolari della retina. Più precisamente, la somministrazione intravitreale di bevacizumab è stata associata ad un miglioramento a breve termine della acuità visiva⁽¹⁻⁴⁾ e dello spessore della vena centrale della retina⁽²⁻⁴⁾ in pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale secondaria a degenerazione maculare correlata all'età. In questi studi, non sono stati rilevati eventi avversi sull'occhio⁽¹⁻⁴⁾, (es. nessun aumento significativo della pressione intraoculare né progressione della cataratta), tuttavia, uno studio retrospettivo⁽⁴⁾ condotto su 266 pazienti, ha evidenziato 4 eventi tromboembolici (2 attacchi ischemici e 2 infarti del miocardio). Nonostante gli studi fino ad ora condotti abbiano fornito risultati interessanti, va precisato che risultano ancora insufficienti per stabilire il reale profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco in campo oculistico, in quanto le condizioni di utilizzo nelle malattie dell'occhio sono sensibilmente diverse sia per quanto riguarda le caratteristiche cliniche dei pazienti trattati (condizioni di salute migliori) sia nella via di somministrazione scelta (intravitreale, cioè locale) sia nel dosaggio impiegato (molto più basso). Va anche considerato che attualmente sono in corso studi volti all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con l'indicazione specifica per l'oculistica, di altri due inibitori del VEGF: il Pegaptanib (già in commercio negli USA) e il Ranibizumab (una molecola ottenuta dal bevacizumab ma di dimensioni minori) e, probabilmente, per tale motivo non ci sono studi sperimentali per tale indicazione sponsorizzati dalla casa farmaceutica dell'Avastin. Di contro, ci sono numerosi studi clinici "spontanei" (non sponsorizzati) che sono stati già approvati o sono in corso di

approvazione da parte dei comitati etici di numerosi ospedali italiani. Per quanto sopra esposto, in assenza di una documentazione circa la sicurezza del Bevacizumab nelle patologie oculari, ed essendo disponibili altre terapie di impiego consolidato, tale trattamento dovrebbe essere eseguito all'interno di una sperimentazione clinica approvata e, a tale scopo, si allega l'elenco dei centri coordinatori presso i quali la sperimentazione è già stata sottoposta all'approvazione del comitato etico e che potrebbero essere contattati per agevolare le procedure di autorizzazione locale.

Bibliografia: 1. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(3):363-372. 2. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al: Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(1):1-9. 3. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(5):495-511. 4. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al: Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(4):383-390.

Q: Una paziente in ADI affetta da tumore alla mammella, in terapia con Xeloda, avverte dolori muscoloscheletrici generalizzati e intermittenti, richiede informazioni sugli effetti collaterali del farmaco.

Parole chiave: capecitabina; reazioni avverse da farmaci

R: Xeloda è un farmaco contenente il principio attivo capecitabina, un agente citostatico utilizzato per bloccare la crescita delle cellule tumorali. Le reazioni avverse correlate al trattamento che sono state riportate con maggior frequenza sono: i disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite), l'affaticamento e la sindrome mano-piede. Effetti avversi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico quali: dolore alle estremità, dolore al dorso, dolore agli arti, sono riportati come meno frequenti (2%-3%). Poichè, come tutti i medicinali impiegati nel trattamento dei tumori, Xeloda può provocare diversi effetti collaterali, si consiglia di seguire la terapia in stretto contatto con il medico e di annotare e riferire tutte le reazioni avverse.

Q: Uno specialista richiede il Propycil per il trattamento di una paziente in gravidanza affetta da morbo di Basedow.

Parole chiave: propiltiuracile; farmaci in gravidanza

R: il Propycil (propiltiuracile) è un farmaco non in commercio in Italia autorizzato dalla FDA per il trattamento dell'ipertiroidismo. Come il metimazolo, è classificato in base al rischio in gravidanza in categoria D (ci sono evidenze positive di rischio per il feto, ma i benefici derivanti dall'uso nelle donne in gravidanza può essere accettabile rispetto al rischio teratogeno). L'Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC) classifica il propiltiuracile come categoria C (farmaci che hanno causato o possono causare effetti dannosi sul feto o sul neonato senza causare malformazioni. Gli effetti possono essere reversibili). In uno studio retrospettivo di confronto tra propiltiuracile e metimazolo, l'incidenza di malformazioni congenite maggiori non è stata significativamente differente rispetto al valore normale (dal 2 al 5%). Tuttavia andrebbero eseguiti studi su una popolazione più ampia per poter meglio definire il profilo di sicurezza e di efficacia comparativa dei due farmaci (Wing et al, 1994) somministrati in donne in gravidanza. Il propiltiuracile, sebbene possa determinare gozzo fetale e nell'1%-5% dei nati esposti ipotiroidismo transitorio è considerato farmaco di scelta in gravidanza (AIFA-Farmaci e Gravidanza). Per quanto sopra esposto, a seguito della richiesta della Società Italiana di Endocrinologia di rendere disponibile in Italia il medicinale Propiltiuracile per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza e nei pazienti allergici o con intolleranza al metimazolo, con determinazione AIFA/UAO/16416/P/I.1/3 del 21.02.2006 l'Agenzia Italiana del Farmaco, ha autorizzato la ditta SOLVAY PHARMA ad importare in Italia la specialità medicinale PROPYCIL 50 mg 60 cpr, al prezzo di 1 euro/confezione, per la fornitura delle strutture sanitarie locali ed ospedaliere con l'indicazione: cura dell'ipertiroidismo. La richiesta va formulata con assunzione di responsabilità del medico dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente.

Q: Un medico ospedaliero chiede informazioni circa gli effetti collaterali del farmaco Lyrica®, con particolare riferimento all'insorgenza di edema periferico e disfunzione erettile.

Parole chiave: pregabalin; reazioni avverse da farmaci

R: In riferimento alla sua richiesta di informazioni circa gli effetti collaterali del farmaco Lyrica, Le allego la valutazione pubblica europea (EPAR) del farmaco in oggetto aggiornata alla data della seconda revisione avvenuta il 13/09/06, nella quale la disfunzione erettile è riportata come evento avverso comune (< 1/100, >1/10). Dall'analisi della letteratura e dalla consultazione della banca dati internazionale Micromedex, è emerso che l'insorgenza di edema periferico è stata riscontrata in una percentuale non trascurabile di pazienti (fino al 19%) con un meccanismo che sembrerebbe dose-dipendente (BIF n.4 del 2005).

Q: Un pediatra chiede informazioni sull'uso della melatonina in età pediatrica ed in particolare si richiede per l'utilizzo in una bambina di 3 mesi per i disturbi del sonno.

R: Ad oggi la melatonina viene utilizzata principalmente per il trattamento del malessere da fuso orario, dei disturbi del sonno e dell'insonnia cronica. Inoltre è stata somministrata nella terapia di tumori solidi, per un presunto effetto immunostimolante e citotossico, e si è ipotizzato anche un impiego contraccettivo. Prurito, sedazione affaticamento, confusione, mal di testa, disforia in soggetti depressi e tachicardia sono gli effetti collaterali noti, ma che risultano piuttosto rari. E' comunque necessario disporre di ulteriori studi. Gli studi finora condotti forniscono dati insufficienti, se non inconsistenti, per sostenere alcun impiego specifico della melatonina in terapia. Recentemente è stato pubblicato il risultato di una ricerca che voleva verificare i reali effetti e l'efficacia della melatonina sui disturbi del sonno (1). Si tratta di una revisione di studi randomizzati che hanno arruolato oltre 1200 pazienti affetti da disturbi secondari del sonno, oppure da disturbi causati da carenza di sonno. Secondo i risultati di questa ricerca non c'è evidenza che la melatonina sia efficace nel trattare i disturbi secondari del sonno o quei disturbi causati da un ridotto numero di ore di sonno, come la differenza di fuso orario che provoca il noto jet lag o i turni di lavoro notturni. Peraltro, non sono stati osservati rischi associati all'uso della melatonina nel breve termine. Permangono comunque alcuni dubbi sulla presunta sicurezza della melatonina in quanto è stata riscontrata una possibile interazione della melatonina con la warfarina, noto farmaco anticoagulante, oltre a possibili danni causati a bambini con forme severe di epilessia (2). Per quanto riguarda l'uso in pediatria, uno studio effettuato su 20 bambini con disabilità dello sviluppo (es. ADHD, autismo) ha dimostrato che i piccoli pazienti ai quali è stata somministrata melatonina si addormentano più facilmente senza avere un aumento della durata del sonno e del risveglio notturno (3). Un secondo studio di dimensioni leggermente più ampie (effettuato su 46 bambini), con disturbi nello sviluppo nervoso, il sonno è migliorato in 34 bambini senza che siano stati riscontrati effetti collaterali (4). Solo pochi studi hanno mostrato l'uso della melatonina in bambini non disabili. Ad esempio, uno studio effettuato su 40 bambini di età scolare, senza disturbi neurologici ma con disturbi nell'induzione del sonno, nel corso delle 4 settimane la melatonina si è dimostrata non solo sicura ma anche più efficace del placebo nell'induzione del sonno. Degno di nota è che dai test di attenzione effettuati su questi bambini, emerge che a fronte di un miglioramento del sonno l'attenzione non risulta diminuita. Bisogna, inoltre, notare che gli studi disponibili sono di breve durata (massimo 1 mese) e che focalizzano l'attenzione su bambini più grandi e adolescenti, piuttosto che sui bimbi più piccoli o sui lattanti. Inoltre mentre si ha un modesto miglioramento del sonno, bisogna dire che i miglioramenti riscontrati non essendo legati a cambiamenti nell'igiene del sonno, potrebbero essere transitori (5).

Possiamo quindi concludere che la melatonina è una sostanza le cui funzioni sono in gran parte ignote. E' quindi importante, da un lato ampliare la conoscenza sul suo meccanismo d'azione, e dall'altro condurre nuovi studi controllati e su campioni più ampi, per definire se e quale potrà essere il suo ruolo in terapia.

Bibliografia: 1. Buscemi N et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. B.M.J. 2006; 332:385-393 2. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. Lancet. 1998; 351:1254. 3. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. J Child Neurol. 2001;16:581-584. 4. Ross C, Davies P, Whitehouse W. Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. Dev

Med Child Neurol. 2002;4:339-344. 5. <http://www.medscape.com/viewarticle/448467> (consultato il 13/06/2006) 6. www.medscape.com/viewarticle/464854 (consultato il 13/06/06).

Q: Un farmacista chiede informazioni sul Darilin ® e se particolare se il farmaco è prescrivibile a carico del SSN per il trattamento di infezione da Citomegalovirus in paziente trapiantato di fegato CMV negativo da donatore CMV positivo.

R: Il Darilin (valganciclovir) presenta le seguenti indicazioni: - trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti con sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS). - prevenzione della malattia da CMV in pazienti CMV negativi, sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo. Le infezioni sono una delle principali cause di mortalità in seguito a trapianto. Complessivamente l'incidenza di infezione sintomatica da CMV nella popolazione trapiantata è compresa fra il 30% e il 50%. Al fine di prevenire l'infezione da CMV, si raccomanda una terapia precoce nei soggetti ad alto rischio che vengono sottoposti a trapianto. L'infezione da CMV nei trapiantati, sia nel caso di infezione primaria che di riattivazione, è in grado di determinare una malattia che può assumere un aspetto aspecifico di sindrome citomegalica (con quadri di tipo simil-mononucleosico) o di interessamento d'organo. In quest'ultimo caso il CMV determina un'invasione diretta dei tessuti, con quadri clinici di polmonite interstiziale, epatite, miocardite, interessamento del tratto gastrointestinale. Esistono effetti indiretti causati da CMV, legati alla liberazione di antigeni e citochine ed all'immunomodulazione, in grado di determinare a loro volta lesioni d'organo e rigetto, sia in forma acuta che cronica, tramite questi meccanismi indiretti, il CMV svolgerebbe un ruolo nello sviluppo della malattia linfoproliferativa posttrapianto (PTLD) legata al virus di Epstein-Barr (EBV). Data la scarsa biodisponibilità (6%) di ganciclovir somministrato per os era necessario ricorrere ad elevati dosaggi (1.000 mg 3 volte/die). Valganciclovir, L-estere valinico del ganciclovir, è un profarmaco che dopo somministrazione orale viene rapidamente e largamente metabolizzato a ganciclovir dalle esterasi epatiche e pancreatiche, raggiungendo la concentrazione massima dopo 1 ora dalla somministrazione. La biodisponibilità di ganciclovir a partire da valganciclovir è pari al 60%. Valganciclovir, già in commercio per il trattamento della retinite da CMV nei pazienti affetti da AIDS, viene ora autorizzato anche per la prevenzione della malattia da CMV in pazienti CMV negativi sottoposti a trapianto d'organo solido da donatore CMV positivo. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in un RCT vs ganciclovir su 364 soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. Valganciclovir è risultato non inferiore a ganciclovir in termini di insorgenza di malattia da CMV (end point primario). Il profilo di sicurezza dei due trattamenti è risultato simile. Tuttavia nel medesimo studio è riportato che nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, l'incidenza di malattia da CMV con invasione tissutale è significativamente maggiore nei trattati con valganciclovir⁶, e pertanto il trattamento di elezione rimane il ganciclovir. FDA, contrariamente a quanto è avvenuto in Italia, non ha esteso l'autorizzazione all'impiego di valganciclovir alla profilassi delle infezioni da CMV nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato. In Italia dopo la commercializzazione di valganciclovir, Roche, che detiene l'AIC sia di ganciclovir che di valganciclovir, ha sospeso la commercializzazione di ganciclovir cps (in esaurimento scorte da giugno 2004). A seguito di tale decisione, in commercio la sola alternativa disponibile è rappresentata da ganciclovir ev. Data la minore efficacia dimostrata da valganciclovir vs ganciclovir, nel caso di trapianto di fegato viene a mancare il farmaco somministrabile per os più efficace per questa indicazione.

Bibliografia : • Fishman JA et al. Infection in organtransplant recipients. New Engl J Med 1998; 338: 1741-51. • Alexander BD et al. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation. www.utdol.com • Vimalachandra D et al. Interventions for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Protocol). The Cochrane Library Database of Systematic Reviews 2002; 3. • Pescovitz MD et al. Valganciclovir results in improved oral adsorption of oral valganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2811-5. • Paya C et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Am J Transpl 2004; 4: 611-20. • FDA Center fo Drug Evaluation and Research – Application n° 21 – 304/S – 001. Medical Review. www.fda.org (accesso del 11.03.2005).

Rokitamicina (ADR)
Sutent vs Nexavar (Eff. comparativa)
Tramadolo (ADR)
Capecitabina (ADR)
Clofarabina (off-label)

Tobramicina (Eff. comparativa)