



<p>NOTA 1</p> <p>Gastroprotettori: - misoprostolo - esomeprazolo - lansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - misoprostolo + diclofenac *</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei; ▪ in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi; <p>purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; ▪ concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; ▪ età avanzata. <p>* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla nota 66</p>
<p>NOTA 2</p> <p>Acidi biliari: - chenourso- desossicolico - taurourso- desossicolico - urso- desossicolico</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cirrosi biliare primitiva; - colangite sclerosante primitiva; - colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare; - calcolosi colesterinica.
<p>NOTA 4</p> <p>- gabapentin - pregabalin - duloxetina</p>	<p>IN MERITO ALLA MODALITA' DI PRESCRIZIONE E DI DISPENSAZIONE DEI MEDICINALI EQUIVALENTI A BASE DI PREGABALIN PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO si rimanda alla lettura di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Comunicato AIFA (13/07/2017)</u> <p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da <i>herpes zoster</i> - neuropatia associata a malattia neoplastica - dolore post-ictus o da lesione midollare - polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace. <p><i>gabapentin, pregabalin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - neuropatia diabetica <p><i>duloxetina, gabapentin, pregabalin</i></p> <p>L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti indicazioni terapeutiche: trattamento della depressione maggiore e disturbo d'ansia generalizzato per <i>duloxetina</i> e della epilessia per <i>gabapentin</i> e <i>pregabalin</i>.</p>
<p>NOTA 8 (P.T.)</p> <p>- Levocarnitina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su <u>scheda di diagnosi e piano terapeutico</u> di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - carenza primaria di carnitina; - carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico.



<p>NOTA 11</p> <p>acido folinico e suoi analoghi</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - recupero (rescue) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico;
<p>EX NOTA 12 (P.T. AIFA)</p> <p><i>(Sostituita dal modello di Piano Terapeutico AIFA)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eritropoietina α - Eritropoietina β - Darbepoietina α - Eritropoietina teta - Eritropoietina Z - Metossipolietileglicole-eritropoietina β 	<p>La nota 12 è sostituita dal modello di piano terapeutico AIFA per prescrizione SSR di eritropoietine aggiornato il 18/11/2010 (GU n.270 del 18-11-2010) in vigore dal 19/11/2010.</p> <p>La prescrizione di eritropoietine, originatori e biosimilari, è a carico del SSN, per le seguenti condizioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti e in soggetti pediatrici* sia in trattamento dialitico che in trattamento conservativo <p>Principi attivi: <i>Eritropoietina alfa, Eritropoietina beta e Darbepoietina alfa, Eritropoietina zeta</i></p> <p>* (per Darbepoietina sono disponibili dati in età pediatrica solo per pazienti con età > 11 anni)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'anemia (Hb < 11 g/dL e suo mantenimento tra 11 e 12 g/dL) associata ad IRC in pazienti adulti <p>Principi attivi: <i>Metossipolietileglicole-eritropoietina beta, eritropoietina teta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL) in pazienti adulti oncologici che ricevono chemioterapia antitumorale; in caso di Hb < 8 mg/dL è indicato il ricorso all'emotrasfusione <p>Principi attivi: <i>Eritropoietina alfa, Eritropoietina beta e Darbepoietina alfa, Eritropoietina teta, Eritropoietina zeta</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento per incrementare la quantità di sangue autologo nell'ambito dei programmi di predonazione con le limitazioni previste in scheda tecnica <p>Principi attivi: <i>Eritropoietina alfa, Eritropoietina beta, Eritropoietina zeta</i></p>
<p>NOTA 13</p>	<p>Precisazioni</p> <p>La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL. Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato <u>solo</u> per i pazienti senza evidenza di malattia.</p> <p>Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²).</p> <p>Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²)."</p>

NOTA 13 Ipolipemizzanti: Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil Statine: - simvastatina - pravastatina - fluvastatina - lovastatina - atorvastatina - rosuvastatina Altri: - PUFA-N3 - Ezetimibe	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da: - ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi[●], e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo			
	Classificazione dei pazienti	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico.	
	CATEGORIE DI RISCHIO *		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
	Pazienti con rischio medio: - score 2 - 3%	Colesterolo LDL <130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**)
	Pazienti con rischio moderato: - score 4 - 5%	Colesterolo LDL <115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**)	
	Pazienti con rischio alto: - score >5% <10%	Colesterolo LDL <100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**) Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
	Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10%	Colesterolo LDL <70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	Atorvastatina § pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina (**) § Rosuvastatina nei pazienti in cui sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)
	PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		Fibrati ▲		

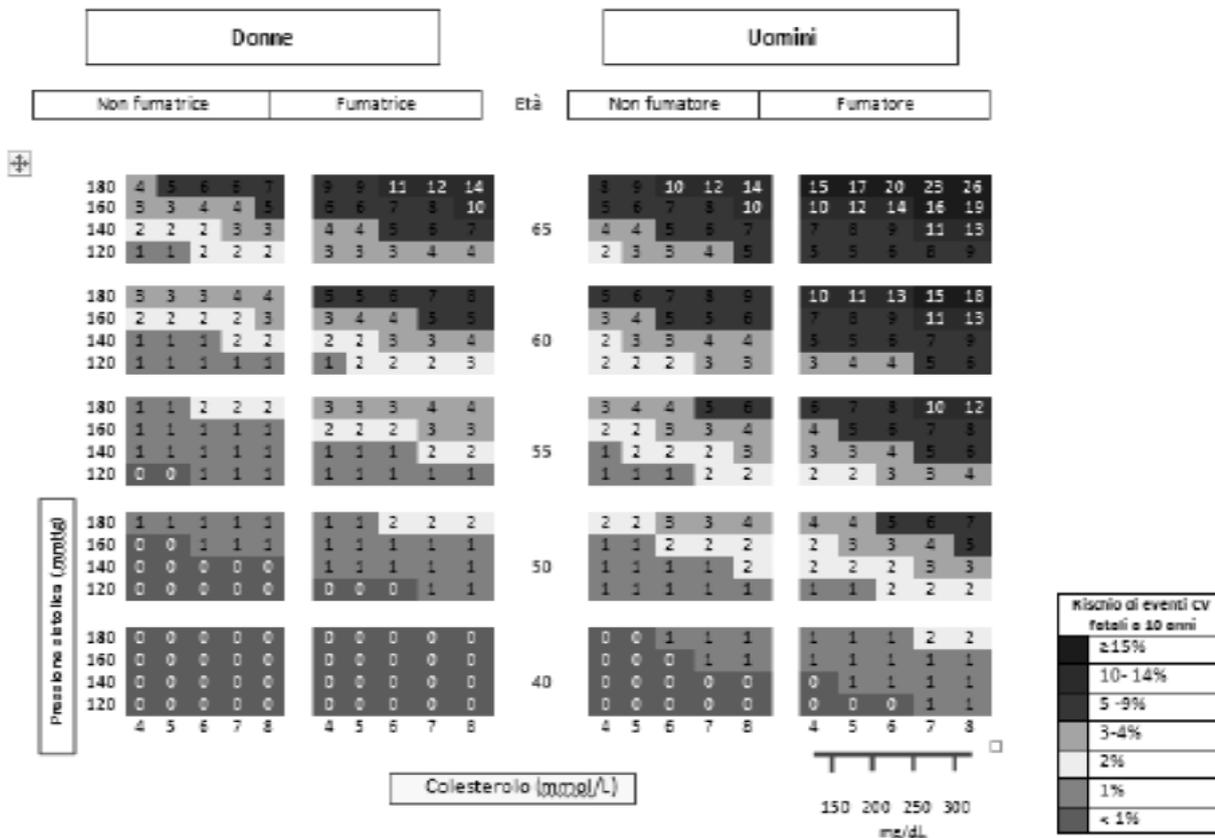
● La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL > 70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL > 100 mg/dL
 (*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0 – 1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.
 (**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia
 § Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascularizzazione



<p>NOTA 13</p> <p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - simvastatina - pravastatina - fluvastatina - lovastatina - atorvastatina - rosuvastatina <p>Altri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PUFA-N3 (***) - Ezetimibe - Sequestranti acidi biliari 	<p>percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥ 40 mg)</p> <p>▲ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.</p> <p>- Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DISLIPIDEMIA</th> <th colspan="3">Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Trattamento di 1° livello</th> <th>Trattamento di 2° livello</th> <th>Trattamento di 3° livello</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)</td> <td>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina (**)</td> <td>ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)</td> <td>Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari</td> </tr> <tr> <td>IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA</td> <td>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)</td> <td>rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>DISBETALIPOPROTEINEMIA</td> <td>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati</td> <td>rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)</td> <td>Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari</td> </tr> <tr> <td>IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE</td> <td>fibrati PUFA-N3</td> <td>fibrati in associazione a PUFA N3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia</p>	DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN				Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello	IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina (**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari	IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)		DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari	IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA-N3	fibrati in associazione a PUFA N3	
	DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																							
		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello																					
	IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina (**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari																					
	IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)																						
	DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari																					
	IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA-N3	fibrati in associazione a PUFA N3																						
	Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave																								
		Farmaci prescrivibili a carico del SSN																							
	• per livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3																							
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I ^a scelta: simvastatina + ezetimibe II ^a scelta: altre statine a minima escrezione renale [*] (-)																								
(*) : vedi linee guida ESC/EAS 2011																									
- Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo																									
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																								
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). Fibrati nel caso sia predominante l'iperTG. Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.																								



L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).



Approfondimenti e basi teoriche della nota

1. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

La tabella in box definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico (TT) e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

Solo dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo) si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. La terapia dovrebbe tuttavia essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL > 70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL > 100 mg/dL.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. E' inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco di prima scelta per la terapia d'ingresso. E' sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del LDL-C e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.



Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.

Per i pazienti con dislipidemia aterogena ($TG > 200$ mg/dl, $HDL < 34$ mg/dl) e per quelli con ipertrigliceridemia i farmaci di seconda linea da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati. Tra questi, il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di LDL-C dal 15% al 22% dei valori di base.

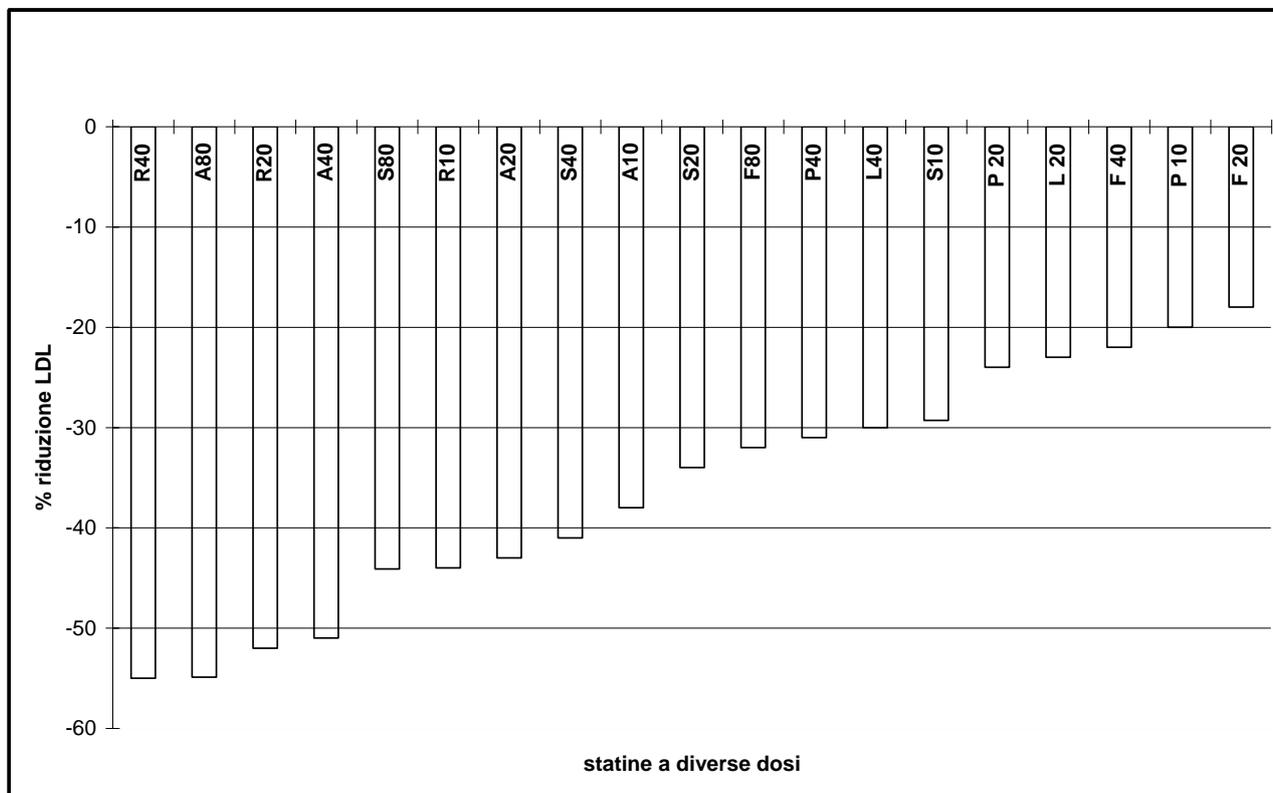
Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione ad una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma preconstituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico.

Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più potenti sono sulla sinistra del grafico

(A= atorvastatina, F=fluvastatina, P=pravastatina, R=rosuvastatina, S=simvastatina, L=lovastatina.

La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)



Classificazione in base al livello di rischio

In accordo con le Linee Guida dell'ESC/EAS per il trattamento della dislipidemia, e dei successivi aggiornamenti (Atherosclerosis, 2012), è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio (e relativa identificazione del TT) come di seguito specificato.

I pazienti con risk score < 1% per CVD fatale a 10 anni (vedi carta del rischio allegata) sono considerati a rischio basso. Il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score \geq 1% e < 4% sono da considerare a rischio moderato; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score 4 - 5% sono considerati a rischio medio.

Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score \geq a 5% e < al 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono infine da considerarsi a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score \geq 10%, i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²)."

Particolari categorie di pazienti

Pazienti di età >65 anni

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

- Per quanto riguarda i pazienti diabetici va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sul TT che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il TT da raggiungere (\leq 80 mg/dl nei pazienti diabetici). L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. IL colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'Apo B, si calcola facilmente dal colesterolo totale (TC) meno HDL-C.

- Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate ad una trigliceridemia >150 mg/dl sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori:

- 1) persistenza in circolo di lipoproteine post/prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi;
- 2) modificazioni compositive che inducono sulle altre lipoproteine in particolare sulle LDL.

Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

- Pazienti con livelli elevati di LP(a) > 50 mg/dl

- Pazienti con HDL basse (< 40 mg/dl M e < 50 mg/dl F). Si consideri a tale proposito che più del 50% dei pazienti con coronaropatia documentata hanno bassi livelli di HDL.

2. Dislipidemie Familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV. Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed



anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci.

Tra le dislipidemie familiari dominanti e recessive che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3) e recessive, l'iperlipidemia familiare combinata (FCH), la disbetalipoproteinemia e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie, come indicate nel box con il relativo difetto genico. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Rimandando alle Linee Guida dell'ESC/EAS per una descrizione più dettagliata dei criteri diagnostici, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 si riportano di seguito i principali criteri clinici per la diagnosi delle forme familiari più comuni.

- **Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH**

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare (oggi possibili presso centri specializzati), questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure:
- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

- **Iperlipidemia combinata familiare, o FCH**

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più
- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli),

spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

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

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

- **Disbetalipoproteinemia familiare**

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

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

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



3. Iperlipidemie in Pazienti con Insufficienza Renale Cronica (IRC)

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/173m²) è necessario prestare attenzione alla scelta della terapia a seconda del grado di insufficienza renale.

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica, di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale.

Tutte le statine sono prevalentemente escluse attraverso il fegato nelle vie biliari e quindi con le feci nell'intestino. Una parte minore, meno del 13 %, viene eliminata attraverso il rene, in percentuale diversa a seconda della statina (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996, pag.887).

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recente risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

4. Iperlipidemia indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati:

1. nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina,
2. nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.
3. in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%.

Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare. L'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%.

Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

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

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

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello.

Nei pazienti in trattamento con farmaci antiretrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato.

E' stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8 / 9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, se tali inibitori dell'aromatasi sono associati alla rosuvastatina, si può osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina. Essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4 riduce i livelli plasmatici dei su citati inibitori dell'aromatasi.



<p>NOTA 15 (P.T.)</p> <p>Albumina umana</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su scheda di diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica; - grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia.
<p>NOTA 28</p> <p>medrossi-progesterone - megestrolo</p>	<p>La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio; - sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata o da AIDS.
<p>NOTA 30 – 30 BIS (P.T. AIFA)</p> <p><i>(Sostituita dal modello di Piano Terapeutico AIFA)</i></p> <p>- filgrastim - lenograstim - pegfilgrastim - lipegfilgrastim</p>	<p><u>Le note 30 e 30 bis sono sostituite dal modello di piano terapeutico AIFA per prescrizione di fattori di crescita granulocitari (ex nota 30 e 30 bis) aggiornato il 18/11/2010 (GU n.270 del 18-11-2010) in vigore dal 19/11/2010.</u></p> <p>La prescrizione di fattori di crescita granulocitari, originatori e biosimilari, è a carico del SSN, per le seguenti condizioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento della neutropenia febbrile da chemioterapia (<i>filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim</i>) - Nutropenia congenita (<i>filgrastim</i>) - trapianto di midollo osseo (<i>filgrastim, lenograstim</i>) - mobilizzazione di cellule staminali periferiche (<i>filgrastim, lenograstim</i>) - neutropenia HIV correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropennizzante (<i>filgrastim</i>)
<p>NOTA 31</p> <p>Sedativi della tosse:</p> <p>- diidrocodeina - diidrocodeina + acido benzoico - levodropropizina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie.



La prescrizione di interferoni, **originatori e biosimilari**, prevede un **piano terapeutico AIFA per prescrizione SSN di interferoni (Ex Nota 32)** ed è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

Le condizioni cliniche previste dal piano terapeutico AIFA sono le seguenti:

Epatite cronica B:

- **Epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con ipertransaminasemia**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa-2a peghilato; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **Epatite cronica B-Delta (monoterapia)**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

* **nota:** Interferone alfa naturale leucocitario è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica)

Epatite C:

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina, trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia e positività per HCV-RNA, inclusi pazienti con malattia epatica avanzata (cirrosi epatica compensata – Child A) e/o con coinfezione da HIV mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni

Principi attivi: *Interferone alfa-2a peghilato; Interferone alfa-2b peghilato; Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante*

Nota: vi sono evidenze in letteratura di maggiore efficacia degli interferoni peghilati rispetto agli interferoni ricombinanti

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina: trattamento dell'epatite cronica C, senza ipertransaminasemia, in soggetti senza scompenso epatico, positivi per HCV-RNA sierico, mai trattati in precedenza con interferoni o in recidiva dopo precedente trattamento con interferoni

Principio attivo: *Interferone alfa-2a peghilato;*

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina: trattamento dell'epatite cronica C in pazienti che hanno fallito un precedente trattamento di combinazione con interferone alfa (peghilato o non peghilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa.

Principio attivo: *interferone alfa-2a peghilato; interferone alfa-2b peghilato.*

- **in combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: trattamento di pazienti con malattia epatica avanzata (cirrosi epatica compensata – Child A) e/o con coinfezione da HIV che hanno fallito un precedente trattamento di combinazione con interferone alfa (peghilato o non peghilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa. Il trattamento deve essere limitato a 12 settimane in caso di mancata risposta virologica completa.**

Principi attivi; *Interferone alfa-2b peghilato.*

- in combinazione con ribavirina o in monoterapia, se esistono controindicazioni alla ribavirina: trattamento dell'epatite cronica C in pazienti adulti con ipertransaminasemia, e positività per HCV-RNA; da riservare a pazienti con problemi di intolleranza agli interferoni

**EX NOTA 32
(P.T. AIFA)**

*(Sostituita dal
modello di Piano
Terapeutico AIFA)*

- Interferoni



(presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica).

Non utilizzare nei pazienti non responders a precedenti cicli di trattamento con interferoni.

Principi attivi: *Interferone alfa naturale leucocitario*

Altre patologie

- **leucemia a cellule capellute**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **leucemia mieloide cronica**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS o ad altre condizioni cliniche di immunodepressione**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **linfoma non-Hodgkin follicolare**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **melanoma maligno**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **carcinoma renale avanzato**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **linfoma cutaneo a cellule T**

Principi attivi: *Interferone alfa 2a ricombinante;*

- **mielosa multiplo**

Principi attivi: *Interferone alfa 2b ricombinante; Interferone alfa naturale leucocitario**

- **tumore carcinoide**

Principi attivi: *Interferone alfa 2b ricombinante;*

- **micosi fungoide**

Principi attivi: *Interferone alfa naturale leucocitario**

* **nota:** da impiegare solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (in presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mmc e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mmc, che compaiano in corso di terapia con altri interferoni, e che ne impediscano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica)

EX NOTA 32 (P.T. AIFA)

*(Sostituita dal
modello di Piano
Terapeutico AIFA)*

- **Interferoni**



<p>EX NOTA 32 bis (P.T. AIFA) <i>(Sostituita dal modello di Piano Terapeutico AIFA)</i></p> <p>- Lamivudina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN di lamivudina prevede un piano terapeutico AIFA, per prescrizione SSR di lamivudina è limitata alle condizioni cliniche previste dal piano terapeutico approvato con determinazione AIFA del 26/11/09 (Supplemento Ordinario n. 229 alla G.U. n. 286 del 9-12-09) in vigore dal 10/12/2009.</p> <p>La prescrizione di lamivudina è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, con malattia avanzata (con stadio di fibrosi \geq F 2 o diagnosi clinica di cirrosi) in cui l'interferone sia controindicato, o non tollerato o inefficace, come terapia soppressiva senza limiti temporali né di associazione - epatite cronica B HBV-DNA-positiva, senza malattia avanzata, come terapia di durata definita e senza limiti di associazione - Riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi o a trapianto di midollo o di organo solido, senza limiti temporali né di associazione
<p>NOTA 36 (P.T.)</p> <p>Ormoni androgeni:</p> <p>- testosterone</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su scheda di diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazione del tono dell'umore);



La prescrizione a carico del SSN, su [diagnosi e piano terapeutico](#) di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

Primi 2 anni di vita

Al di sotto di 2 anni di vita non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia.

Età evolutiva

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

Parametri clinico – auxologici:

- statura < -3DS

oppure

- statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1,0 DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno nei bambini di età superiore a due anni.

oppure

- Statura inferiore a -1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno \leq -2 DS o \leq -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi.

oppure

- velocità di crescita/anno \leq -2 DS o \leq -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

oppure

- e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associate a

Parametri di laboratorio

- a) risposta di GH < 8 μ g/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti
- b) risposta di GH < 20 μ g/L nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica:

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria, e non affetti da obesità severa (definita con BMI > 95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata;
- bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA – Small for Gestational Age)

Per accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita - 2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Bertino

e/o

- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile

NOTA 39

Ormone della crescita (Somatotropina)



<p>NOTA 39</p> <p>Ormone della crescita (somatotropina)</p>	<p><u>Età di transizione</u></p> <p>Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Turner; - insufficienza renale cronica - soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA). - soggetti con alterata funzione del gene SHOX. <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - deficit di GH causato da mutazione genetica documentata - panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <p style="text-align: center;">oppure</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina. <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina <4.1 µg/L dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH <p><u>Età adulta</u></p> <p>E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI <29.9 kg/m²), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 µg/L oppure dopo test GHRH + arginina < 9 µg/L; per pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere < 4 µg/L.</p> <p>Per</p> <ol style="list-style-type: none"> a) ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni); b) ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan. c) pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata. <p style="text-align: center;">Background (MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI)</p> <p><u>Età evolutiva</u></p> <p>In soggetti con statura < -3 DS oppure statura < -2 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e con normale secrezione di GH, la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia. Il dosaggio non dovrà superare 50µg/kg/die (raccomandazione EMA). Nei casi autorizzati dalla Commissione regionale, ma non compresi nelle indicazioni contenute nella presente nota AIFA, l'uso è da ritenersi off-label ed è, pertanto, soggetto alla normativa in materia. Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, è consigliabile effettuare il re-testing durante il periodo puberale, prima del</p>
---------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



	<p>raggiungimento della statura definitiva.</p> <p><u>Età adulta</u></p> <p>Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualità di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.</p> <p>Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.</p> <p>Il test GHRH + arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test (vedi sopra).</p> <p>Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.</p> <p><u>Sorveglianza</u></p> <p>L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. La registrazione delle prescrizioni è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province autonome.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



NOTA 41 - calcitonina	La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione: <ul style="list-style-type: none"> - Morbo di Paget.
NOTA 42 Bifosfonati: - acido etidronico - acido clodronico	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni <ul style="list-style-type: none"> - Morbo di Paget: <i>acido etidronico</i>; - trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo: <i>acido clodronico</i>.
NOTA 48 Farmaci antiulcera: Anti H2: - cimetidina - famotidina - nizatidina - ranitidina - roxatidina, Inibitori di pompa: - esomeprazolo - lansoprazolo - omeprazolo - pantoprazolo - rabeprazolo	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane): <ul style="list-style-type: none"> ▪ ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori); ▪ per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione; ▪ ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio); ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio); - durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sindrome di Zollinger-Ellison; ▪ ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa recidivante; ▪ malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante). <p>Se la malattia da reflusso gastroesofageo è associata a infezione da H. pylori, l'eradicazione del batterio può essere indicata se il reflusso è associato a ulcera peptica o a gastrite cronica grave istologicamente documentata o se il controllo dei disturbi richiede trattamento ininterrotto con dosi elevate di inibitori di pompa protonica (es: omeprazolo, dosi pari o superiori a 20 mg/die).</p> <p>Il trattamento eradicante va effettuato solo nei casi di dispepsia associata a presenza di ulcera gastrica o duodenale. La prescrizione dei farmaci antiulcera non è rimborsata dal SSN in caso di dispepsia non ulcerosa e per altre indicazioni autorizzate.</p>



<p>NOTA 51 (P.T.)</p> <p>Analoghi del LHRH: - buserelina - goserelina - leuprorelina - triptorelina</p> <p>Modulatori selettivi del Recettore del Progesterone: - ulipristal acetato</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su scheda di diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma della prostata: <ul style="list-style-type: none"> ○ buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina; • carcinoma della mammella: <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina; • endometriosi: <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina; • fibromi uterini non operabili: <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina; • trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva <ul style="list-style-type: none"> ○ ulipristal acetato • trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva <ul style="list-style-type: none"> ○ goserelina, leuprorelina, triptorelina <ul style="list-style-type: none"> ✓ durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica ✓ durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica ○ ulipristal acetato <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini - pubertà precoce: <ul style="list-style-type: none"> ○ leuprorelina, triptorelina; <p>Testo completo della NOTA 51 pubblicato in G.U. n. 259 del 05/11/2016</p>
<p>NOTA 55</p> <p>Antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero: - ceftazidime* - cefepime* - mezlocillina* - piperacillina* - ampicillina+ sulbactam - piperacillina+ tazobactam* - amikacina* - gentamicina* - netilmicina* - tobramicina</p> <p>* cfr Evidenze disponibili</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari; - trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi. <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">Principi attivi eliminati con determinazione 22/09/2009 (GU n. 238 del 13/10/2009)</p> <p style="text-align: center;">Cefamandolo, cefonicid, ceftazidolo, cefurossima, cefmetazolo, cefotetan, cefoxitina, cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, ceftiozoxima, ceftriaxone, ticarcillina+ac, clavulanico</p> </div>



<p>NOTA 56 Antibiotici per continuità ospedale- territorio - aztreonam - imipinem+ - cilastatina - rifabutina - teicoplanina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. al trattamento iniziato in ambito ospedaliero 2. al trattamento iniziato dal Medico di Medicina Generale solo se sostenuto da una adeguata indagine microbiologica <p>1. La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.</p> <p>2. Qualora il trattamento sia iniziato dal MMG è subordinato alla documentata efficacia del farmaco e all'assenza di alternative terapeutiche.</p> <p>La limitazione della prescrivibilità all'ambito ospedaliero o da parte del medico di Medicina Generale con il supporto di indagini microbiologiche è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p align="center">Principi attivi eliminati con Determinazione 07/06/2011 (GU n. 150 del 30/06/2011)</p> <p>Meropenem, Ertapenem.</p> </div>
<p>NOTA 65</p> <p>Farmaci per la sclerosi multipla: - Glatiramer acetato - Interferone beta-1a - Interferone beta -1b - Teriflunomide - Dimetilfumarato - Peginterferone beta-1a</p>	<p>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011):</p> <p align="center"><i>glatiramer acetato</i> <i>interferone beta-1a ricombinante</i> <i>interferone beta-1b ricombinante</i> <i>teriflunomide</i> <i>dimetilfumarato</i> <i>peginterferone beta-1a</i></p> <p>Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive :</p> <p align="center"><i>interferone beta-1b ricombinante</i></p> <p>Al seguente link il testo della G.U. n. 65 del 18/03/2016 per un approfondimento clinico e la definizione dei criteri di McDonald-Polman (2010)</p>



<p>NOTA 66</p>	<p>La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artropatie su base connettivtica; - osteoartrosi in fase algica o infiammatoria; - dolore neoplastico; - attacco acuto di gotta. <p>○ <i>aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina guacile; celecoxib; cinnoxamicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; etoricoxib; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte <p>○ <i>nimesulide</i></p>
<p>NOTA 74 (P.T.) Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corifollitropina alfa - Coriogonadotropina alfa - Follitropina alfa - Follitropina alfa/Lutropina alfa - Follitropina beta - Lutropina alfa - Menotropina - Urofollitropina 	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml • trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml • preservazione della fertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente. <ul style="list-style-type: none"> - <i>Corifollitropina alfa</i> - <i>Coriogonadotropina alfa</i> - <i>Follitropina alfa</i> - <i>Follitropina beta</i> - <i>Menotropina</i> - <i>Urofollitropina</i> <p>01: testo completo nota 74 pubblicato in G.U. n. 201 del 29/08/2016 02: Nota di Regione Lombardia prot. n. G1.2016.0027570 del 02/09/2016.</p>



<p>NOTA 75 Farmaci per la disfunzione erettile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alprostadil - avanafil - sildenafil - tadalafil - vardenafil 	<p>La prescrizione di inibitori della PDE5 (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico, di origine traumatica, infiammatorio/degenerativa o iatrogena (in seguito a chirurgia o radioterapia della regione pelvica), secondo un piano terapeutico redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) afferenti al SSN.</p> <p>La prescrizione di alprostadil per iniezione intracavernosa a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni complete del midollo spinale, e ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico qualora vi sia mancata risposta, intolleranza o contro-indicazione agli inibitori della PDE5, secondo un piano terapeutico redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) afferenti al SSN.</p> <p>Testo completo della Nota 75 (GU n. 7 del 10/01/2017)</p>
<p>NOTA 78 (P.T.) Colliri antiglaucoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - apraclonidina - brimonidina - brinzolamide - dorzolamide - latanoprost - travoprost - bimatoprost - bimatoprost + timololo - brimonidina + timololo - dorzolamide + timololo - latanoprost + timololo - travoprost + timololo 	<p style="text-align: center;">ABOLIZIONE NOTA 78</p> <p>Con Determinazione 18 novembre 2010 pubblicata sulla G.U. n. 284 del 4/12/2010, in vigore dal 5 dicembre 2010, l'AIFA ha abolito la nota AIFA 78 per i colliri antiglaucoma.</p> <p style="text-align: center;">RACCOMANDAZIONI AIFA RELATIVE ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI ANTIGLAUCOMA - (EX NOTA 78)</p> <p>In data 10 gennaio 2011 sul sito www.agenziafarmaco.it l'AIFA ha pubblicato delle RACCOMANDAZIONI SU EX NOTA 78 per la prescrizione di farmaci antiglaucoma.</p>
<p>NOTA 79</p>	<p>Sulla G.U. n. 115 del 20/05/2015 è stata pubblicata la nuova nota AIFA n.79 in vigore dal 21/05/2015.</p> <p>Sul sito www.ats-brescia.it nella sezione riservata agli operatori è reperibile il testo della nota AIFA n. 79 aggiornata e relativa flow-chart.</p> <p>Con la nuova nota sono identificate specifiche condizioni cliniche nelle quali è possibile la prescrizione a carico del SSN.</p> <p>(Testo completo della Nota 79 (G.U. n. 75 del 30/03/2017)</p>



<p>NOTA 82</p> <p>Antileucotrienici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - montelukast - zafirlukast 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nel trattamento di “seconda linea” dell’asma moderato persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con $\beta 2$ agonisti; - nella profilassi dell’asma da sforzo. <p>Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di “seconda linea”. Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β-2 agonisti a lunga durata d’azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrienici.</p>
<p>NOTA 83</p> <p>Sostituti lacrimali</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (<i>sindrome sicca</i> su base autoimmune), poiché non è disponibile una terapia di tipo causale della malattia.
<p>NOTA 84</p> <p>Farmaci attivi sui virus erpetici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aciclovir - brivudin - famciclovir - valaciclovir 	<p>La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Virus Herpes Simplex:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento delle infezioni genitali acute <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir, famciclovir, valaciclovir; - profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir, famciclovir, valaciclovir; - cheratite erpetica: <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir; - trattamento della stomatite in età pediatrica: <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir; <p>Virus Varicella-Zoster:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento della varicella: <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir; - trattamento delle infezioni da H. Zoster cutaneo <ul style="list-style-type: none"> o aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudin. <p>La prescrizione dei farmaci attivi sui virus erpetici è rimborsata dal SSN anche per altre indicazioni autorizzate nei pazienti immunocompromessi.</p>
<p>NOTA 85 (P.T.)</p> <p>Farmaci per Alzheimer (inibitori dell’acetilcolinesterasi):</p> <ul style="list-style-type: none"> - donepezil - galantamina - rivastigmina <p>Antagonisti del recettore per il glutammato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - memantina 	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a:</p> <p>pazienti con malattia di Alzheimer</p> <ul style="list-style-type: none"> - di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 <ul style="list-style-type: none"> o donepezil, rivastigmina, galantamina - di grado moderato, con MMSE tra 10 e 20 <ul style="list-style-type: none"> o (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina). <p>Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.</p> <p><i>Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.</i></p> <p>La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall’inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l’aggiustamento del piano terapeutico; - a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; - ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.



<p>NOTA 87</p> <p>Antispastici urinari: - ossibutinina</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da incontinenza urinaria, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (<i>es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla</i>).
<p>NOTA 88</p> <p>Cortisonici per uso topico</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da patologie gravi e croniche (<i>ad es. psoriasi, dermatite atopica</i>).
<p>NOTA 89</p> <p>Antistaminici</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave (<i>rincongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica</i>) per trattamenti prolungati (superiori ai 60 giorni).
<p>NOTA 90</p> <p>- Metilnaltrexone - Naloxegol</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN e' limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno di 2 settimane; - resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni. <p>(Testo completo della Nota 90 (G.U. n. 74 del 29/03/2017))</p>
<p>NOTA 91</p> <p>Febuxostat</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti.
<p>NOTA 92</p> <p>Benzatilpenicillina</p>	<p>La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di centri specializzati, Universitari e delle aziende sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Profilassi della malattia reumatica in soggetti con infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da streptococchi del gruppo A. Profilassi delle recidive della malattia reumatica. 2. Sifilide. <p>Regione Lombardia prot. 0018022 del 07/06/2012: Elenco dei prescrittori autorizzati a prescrivere a carico del SSR i medicinali contenenti Benzatilpenicillina</p>
<p>NOTA 93</p> <p>Limitatamente ai seguenti principi attivi:</p> <p>- Midazolam oromucosale</p> <p>Siringhe pre-riempite da 2,5, 5, 7,5 e 10 mg per uso oromucosale</p>	<p><i>La prescrizione del farmaco Buccolam a carico del SSN é limitata alle seguenti condizioni patologiche:</i></p> <p>Limitatamente alle seguenti indicazioni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età pediatrica con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico <p>- Forme idiopatiche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sindrome di Dravet - Sindrome di Panayiotopoulos <ol style="list-style-type: none"> 2) Trattamento acuto delle crisi nelle altre epilessie dell'età pediatrica, dopo un precedente episodio di crisi prolungata (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico <p>- Forme idiopatiche - Forme sintomatiche a varia eziologia</p>



<p>NOTA 94</p> <p>* N3 PUFA (con contenuto di EPA+DHA Esteri Etilici 85% minimo pari a 850 mg/g)</p>	<p>La prescrizione di N3 PUFA* è a carico del SSN solo se rispondente a una delle seguenti condizioni:</p> <p>Ricovero per sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE)</p> <hr/> <p>Sofferta sindrome coronarica acuta con o senza innalzamento del tratto ST (sindrome coronarica acuta SCA-STE, sindrome coronarica acuta SCA-NSTE) nei precedenti 90 giorni</p> <hr/> <p><i>SCA-STE= sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST;</i> <i>SCA-NSTE= sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST;</i></p> <p>Nei pazienti con SCA-STE è necessaria la presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di recente (<24ore) insorgenza • alterazioni di biomarcatori indicativi di danno miocardico <p>Nei pazienti con SCA-NSTE è necessaria la presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alterazione di biomarcatori indicativi di danno miocardico <p>La durata del ciclo di trattamento rimborsabile è di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 mesi nei pazienti con frazione di eiezione alla dimissione ospedaliera >40% • 18 mesi nei pazienti con frazione di eiezione <40% alla dimissione ospedaliera.
<p>NOTA 95</p> <p>Farmaci per:</p> <p>la cheratosi attinica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diclofenac 3% in ialuronato di sodio <p>la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imiquimod crema 3,75% - Ingenolo mebutato gel 	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6.</p> <p>Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] • Imiquimod 3,75% • Ingenolo mebutato* <p>Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] • Ingenolo mebutato* <p>[#] non devono essere applicati più di 8 g al giorno [*] ogni singolo trattamento può interessare al massimo 2 superfici non contigue ognuna di dimensioni fino a 25 cm²</p> <p>La scelta di iniziare un trattamento farmacologico in alternativa ad un trattamento fisico (crioterapia e curettage) dovrà tener conto della possibilità di una corretta somministrazione e gestione degli eventi avversi. Non sono attualmente disponibili confronti diretti tra i trattamenti farmacologici topici che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro; la scelta del trattamento dovrà considerare le caratteristiche dei pazienti in rapporto ai criteri di reclutamento degli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili, le criticità e i tempi della somministrazione in termini di modalità di utilizzo e in rapporto all'obiettivo clinico.</p> <p>I Pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comunicazione Regionale Individuazione prescrittori Nota 95 - G.U. Nota 95