

Ugo Moretti

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica

Sezione Farmacologia

Sede: Palazzina di Farmacologia e Medicina Legale (dietro il Policlinico GB Rossi)

Tel. 045-8124245/8027602 – Fax 045-8124876 –

e-mail: ugo.moretti@univr.it

Orario ricevimento:

Previo appuntamento



1

1

Fisiologia applicata all'infermieristica

MODULO	CREDITI	SETTORE DISCIPLINARE
FARMACOLOGIA GENERALE	2	BIO/14-FARMACOLOGIA
SEMEIOTICA E FISIOPATOLOGIA	2	MED/09-MEDICINA INTERNA
INFERMIERISTICA CLINICA	3	MED/45-SCIENZE INFERMIERISTICHE GENERALI, CLINICHE E PEDIATRICHE
PATOLOGIA GENERALE	2	MED/04-PATOLOGIA GENERALE

2

Applicazione dei processi diagnostici e terapeutici

MODULO	CREDITI	SETTORE DISCIPLINARE
FARMACOLOGIA CLINICA	2	BIO/14-FARMACOLOGIA
INFERMIERISTICA APPLICATA AI PERCORSI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI	2	MED/45-SCIENZE INFERMIERISTICHE GENERALI, CLINICHE E PEDIATRICHE
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOPROTEZIONE	1	MED/36-DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA
SCIENZE DIETETICHE	1	MED/49-SCIENZE TECNICHE DIETETICHE APPLICATE

3

Libri di testo

- A. Conforti, L. Cuzzolin, R. Leone, U. Moretti, G. Pignataro, M. Tagliatela, M. Vanzetta. Farmacologia per le professioni sanitarie. Casa Editrice Edilson Gnocchi, GG Sorbona, II Edizione 2019
- Anna Maria DI Giulio, Silvano Gabriele Cella Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie II Edizione 2018
- Rossi Riccardi Cuomo Farmacologia per le professioni sanitarie Minerva medica 2014
- Vanzetta Leone Volterrani. Farmci e Infermiere, un prontuario per la somministrazione McGraw Hill education 2013
- M. Furlanut Farmacologia generale e clinica per le lauree sanitarie III ed, Piccin, ottobre 2012
- Ledonne Calcoli e dosaggi farmacologici Seconda Edizione 2014, CEA editore

4

Dove trovare le diapositive
Sul sito univr.it nella pagina del corso

5

5

The screenshot shows the website for the 'SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA' at the University of Verona. The page is titled 'Offerta formativa attuale' and lists courses for the 2016/2017 academic year. The navigation bar includes 'WWW.UNIVR.IT', 'SCUOLA', 'OFFERTA FORMATIVA', 'SEGRETERIE E STRUTTURE DI SERVIZIO', 'SEDI DIDATTICHE', and 'AVVISI'. A search bar is present with the text 'Cerca...'. The main content area is divided into sections: 'LAUREA', 'Corsi di laurea in professioni sanitarie della prevenzione', 'Corsi di laurea in professioni sanitarie della riabilitazione', 'Corsi di laurea in professioni sanitarie infermieristiche ed ostetriche', 'LAUREA SPECIALISTICA / MAGISTRALE', and 'POST LAUREAM'. Each section lists specific courses and their details, such as 'Laurea in Infermieristica (Bolzano) (abilitante alla professione sanitaria di Infermiere) D.M. 270/04'. A button on the right says 'Consulta l'offerta formativa degli anni accademici precedenti'. The footer contains the text 't/fo/main.js?si finalizzati'.

6

LA FARMACOLOGIA COMPRENDE:

FARMACODINAMICA

Studia i meccanismi d'azione dei farmaci e gli effetti biochimici e fisiologici degli stessi.

FARMACOCINETICA

Studia i movimenti del farmaco nell'organismo.

FARMACOTERAPIA

Studia l'impiego dei farmaci nella prevenzione e trattamento delle patologie.

TOSSICOLOGIA

Studia gli effetti nocivi dei farmaci e più in generale di qualsiasi sostanza chimica.

7

7

Ma la Farmacologia oggi include anche:

BIOTECNOLOGIA

Uso delle tecnologie del DNA ricombinante per costruzione di proteine a uso terapeutico, la diagnosi, la produzione di animali transgenici.

FARMACOGENETICA

Studio dell'influenza genetica nella risposta ai farmaci.

FARMACOGENOMICA

Uso delle informazioni genetiche per guidare la scelta della terapia farmacologica su basi individuali.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Studia gli effetti dei farmaci sulla popolazione.

FARMACOVIGILANZA

Studia le reazioni avverse dei farmaci

8

8

Che cosa è un farmaco?



9

9



10

Che cosa è un farmaco?



Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare o studiare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.

11

11

Farmaco

Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare o studiare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.

Medicinali

Erbe (fitoterapia)

Medicine omeopatiche

Cosmetici

Integratori alimentari

Integratori per attività fisica

Cellule (es. staminali)

12

12

Farmaco (definizione OMS)

Qualunque sostanza usata allo scopo di modificare o studiare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio di chi la riceve.

Placebo

Sostanza farmacologicamente inerte che può provocare un effetto sul paziente, sintomo, malattia.

L'EFFETTO DI UN FARMACO E' LEGATO SIA ALLA SUA ATTIVITA' SPECIFICA CHE ALL'EFFETTO PLACEBO.

13

13

Come si distingue un farmaco da un placebo?



Attività specifica?

Effetto placebo?



14

14

Per **EFFICACIA CLINICA** di un farmaco si intende la sua capacità di modificare in senso positivo, la storia naturale di una malattia, cioè di ridurre la mortalità, la durata di una patologia, di eliminare i sintomi o di migliorare la qualità della vita del paziente. L'efficacia clinica di un farmaco si può determinare solo attraverso le **sperimentazioni cliniche** condotte secondo regole precise.

15

15



- ✓ Dal 1995
- ✓ 28 Stati Membri + Norvegia, Islanda e Lichtenstein
- ✓ Responsabile per la valutazione scientifica e il controllo dei medicinali
- ✓ Include tutte le autorità sanitarie nazionali sui farmaci (sia umani che veterinari)



16

Compiti principali dell'EMA



- ✓ Controllo scientifico sullo sviluppo dei medicinali (7 comitati scientifici)
- ✓ Valutazione dell'immissione in commercio dei farmaci
- ✓ Controllo sulla sicurezza dei farmaci (farmacovigilanza) a livello europeo
- ✓ Fornisce informazioni sui farmaci a pazienti e operatori sanitari nelle diverse lingue

17

What the EMA does not control

- Pricing of medicines
- Access to medicines
- Advertising of medicines
- Patents on medicines
- Medical devices
- Homoeopathic medicines
- Food supplements
- Cosmetics
- Tobacco

18

Stati Membri dell'UE: 28

Lo Spazio Economico Europeo (SEE) è composto dai 28 Stati Membri dell'UE più:

I comitati scientifici dell'EMA

L'EMA dispone di sette comitati scientifici che si occupano di svolgere le sue valutazioni scientifiche:

- comitato per i medicinali per uso umano (CHMP);
- comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC);
- comitato per i medicinali veterinari (CVMP);
- comitato per i medicinali orfani (COMP);
- comitato per i medicinali vegetali (HMPC);
- comitato per le terapie avanzate (CAT);
- comitato pediatrico (PDCO).

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

19

Immissione in commercio dei farmaci

- ✓ Tutti i farmaci per essere venduti devono avere una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)
- ✓ Procedure per l'immissione:
 - ✓ **Centralizzata** - una sola domanda presentata a livello europeo (EMA). Il farmaco entra in commercio nello stesso momento in tutti gli Stati Membri
 - ✓ **Nazionale:**
 - Decentralizzata - domanda presentata contemporaneamente in alcuni Paesi
 - Mutuo Riconoscimento - un farmaco è già disponibile in uno Stato e ne viene chiesto il riconoscimento in altri
 - Nazionale - domanda presentata in un singolo Paese

20

Immissione in commercio dei farmaci

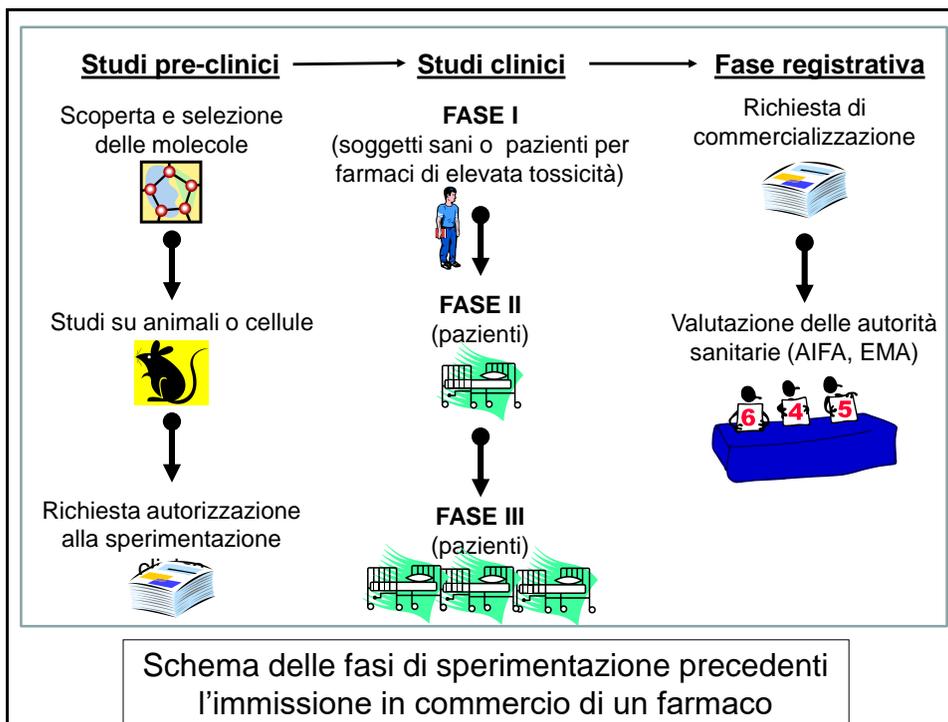
- ✓ I farmaci a procedura centralizzata devono comunque essere approvati dall'autorità nazionale che ne decide Prezzo e rimborsabilità
- ✓ In Italia l'autorità nazionale sui farmaci è l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)



Commissioni scientifiche dell'AIFA

- ✓ Commissione Tecnico Scientifica (CTS)
- ✓ Commissione Prezzi e Rimborsi (CPR)

21



22

Immissione in commercio dei farmaci

Le fasi di una sperimentazione di un farmaco si possono dividere in:

A- Studi pre-clinici in vitro (cellule, organi isolati) e in vivo (animali di laboratorio)

B- Studi clinici (persone) suddivisi in tre fasi

23

Studi clinici

- Fase I – come si comporta il farmaco nell'uomo?
- Fase II – efficacia: aiuterà il paziente?
- Fase III – confronto: esiste qualcosa di meglio?
- **Fase IV** – post-marketing: funziona effettivamente nella popolazione?

24

24

Definizione di "Clinical Trial"

"Qualsiasi forma di esperimento pianificato che coinvolge persone, disegnato per chiarire il trattamento più appropriato per futuri pazienti con una determinata condizione patologica"

25

Sperimentazioni cliniche di fase I

OBIETTIVI

- Tollerabilità nell'uomo
- Dati di farmacocinetica e farmacodinamica
- Schema di dosaggio da impiegare nella fase II

SOGGETTI

- Da 20 a 80 volontari sani (o pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)

DURATA

- 1-2 anni

26

Sperimentazioni cliniche di fase II

OBIETTIVI

- Definizione della efficacia e tollerabilità nei pazienti
- Individuazione del rapporto dose/effetto

SOGGETTI

- 100-200 pazienti, ma anche fino od oltre 500

DURATA

- 1-2 anni

METODOLOGIA

- sia studi comparativi che non comparativi

27

Sperimentazioni cliniche di fase III

OBIETTIVI

- Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione
- Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- Definizione finale del rapporto dose/effetto

SOGGETTI

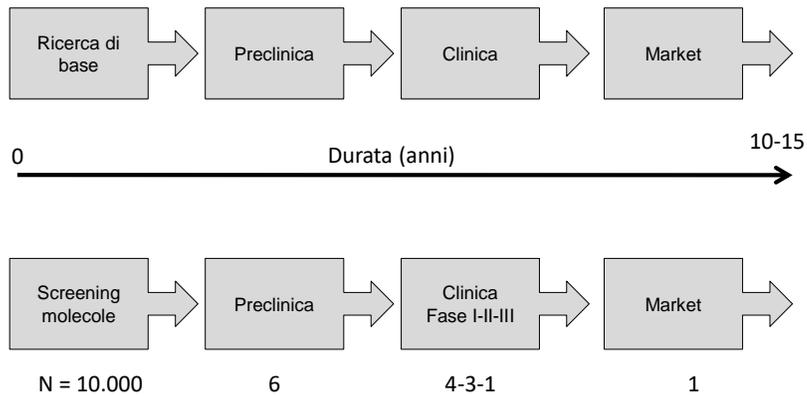
- 1000-3000 pazienti, ma anche fino od oltre 5000

DURATA

- 3-4 anni

28

Il processo di ricerca e sviluppo



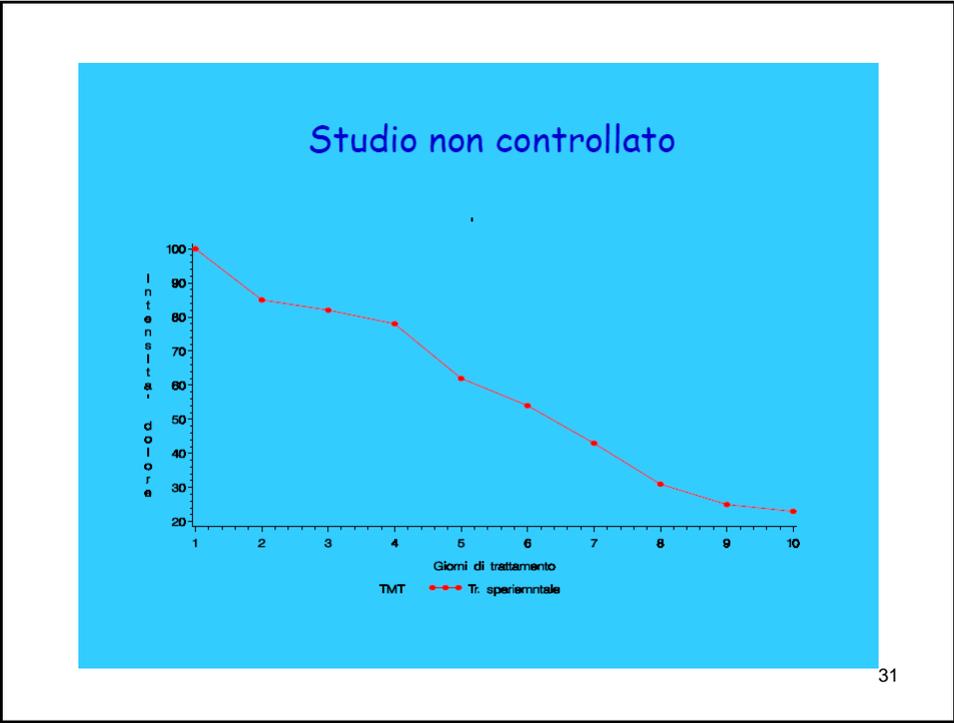
29

REGOLE FONDAMENTALI per una corretta SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata

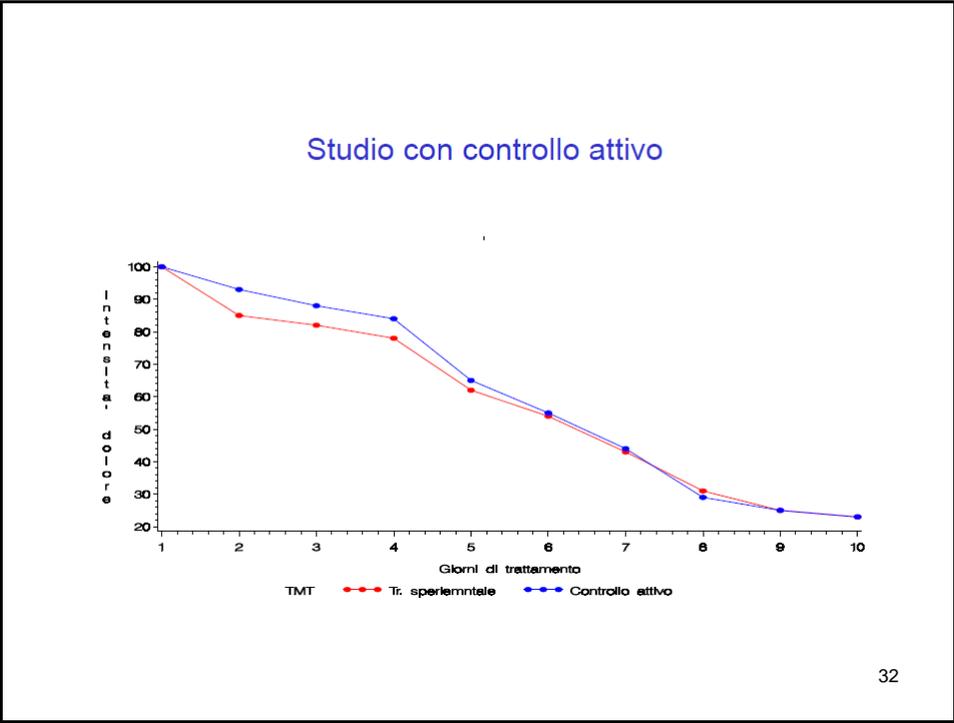
1. Presenza di un gruppo di **CONTROLLO** (al quale si somministra il miglior farmaco già esistente sul mercato o, in mancanza di questo, un placebo)

30

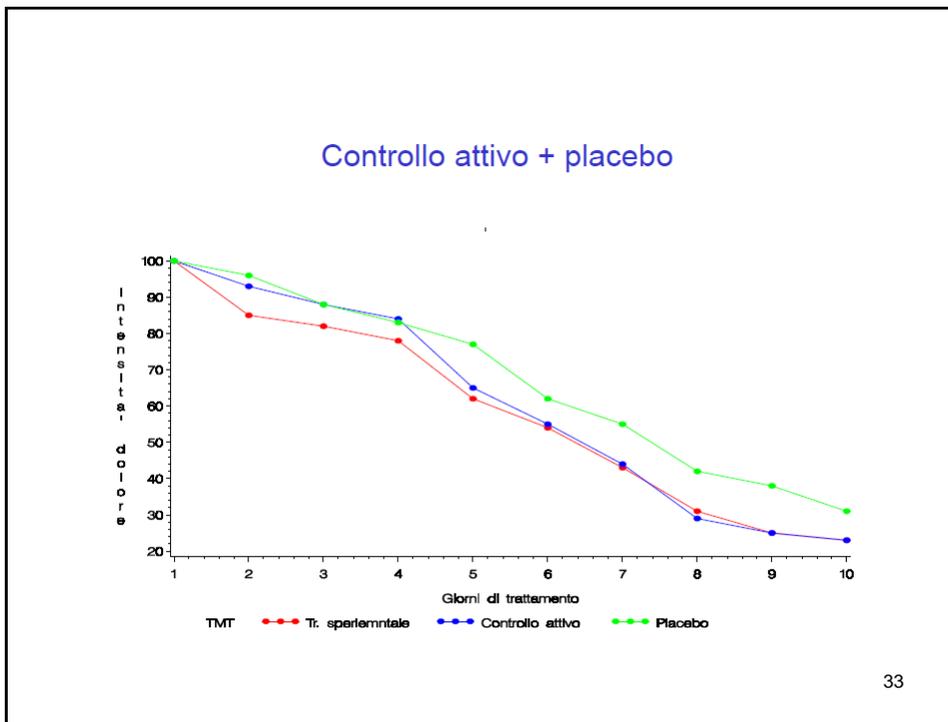
30



31



32



33

Legittimità dell'uso del placebo

- **Non eticità** del placebo quando esistono già trattamenti disponibili per quella indicazione (revisione della dichiarazione di Helsinki)
- **Impiego legittimo** per patologie minori o in assenza di altri rimedi (malattie rare)
- **Impiego inutile** negli studi di superiorità (in termini di efficacia, tollerabilità, compliance)

34

34

**REGOLE FONDAMENTALI per una corretta
SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata**

1. Presenza di un gruppo di **CONTROLLO** (al quale si somministra il miglior farmaco già esistente sul mercato o, in mancanza di questo, un placebo)
2. **RANDOMIZZAZIONE** (distribuzione in maniera casuale) dei pazienti in due gruppi (trattati con il farmaco in sperimentazione e controlli)
3. **CECITÀ** (preferenza per il doppio-cieco: né il medico né il paziente sanno cosa viene somministrato)
4. **RAPPRESENTATIVITA'** del campione rispetto alla popolazione generale che assumerà il farmaco
5. **CONSENSO INFORMATO** (scritto) da sottoporre al paziente in modo che possa decidere in maniera consapevole e libera se partecipare alla sperimentazione

35

35

**REGOLE FONDAMENTALI per una corretta
SPERIMENTAZIONE CLINICA controllata**

6. **ETICITÀ**: per essere eticamente accettabile una sperimentazione deve rispondere sia a criteri scientifici che a clausole di necessità (esigenza terapeutica)
7. Definizione chiara degli **END-POINT** (obiettivi finali) da raggiungere

36

36

Significato etico della sperimentazione

- “Il progresso della medicina si fonda sulla ricerca, che in ultima analisi deve basarsi parzialmente sulla sperimentazione su soggetti umani”
- “Agli interessi del soggetto va sempre accordata la priorità sugli interessi della scienza e della società”

Dichiarazione di Helsinki
sui principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani-1964

37

37

ETICITÀ

Non è etico effettuare una sperimentazione mal pianificata o mal eseguita

Non è etico condurre una sperimentazione che non si preveda possa portare dei benefici reali alla collettività (**etica collettiva**)

Non è etico non assicurare il miglior trattamento a ciascun paziente (**etica individuale**)

Uno degli aspetti più problematici è quello di assicurare un giusto **bilanciamento** tra l'etica collettiva e quella individuale

38

IL COMITATO ETICO

Il Comitato Etico è un **organismo indipendente** al quale sono attribuite le competenze sulla sperimentazione clinica sui medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, generalmente rimessa, per prassi internazionale, alla valutazione dei comitati.

I Comitati Etici hanno la responsabilità di garantire **la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone** in sperimentazione e di fornire **pubblica garanzia di tale tutela**.

Decreto Ministeriale 8/2/2013 - Legge 8/11/2012 n. 189 (Balduzzi)

39

End points

- ✓ **Diretti** → efficacy (mortalità totale, mortalità causa-specifica, eventi non fatali)
- ✓ Indiretti o **surrogati** → variazioni parametri di laboratorio
- ✓ **Hard** → di sicura determinazione, per la verifica dei quali l'errore è minimo (mortalità)
- ✓ **Soft** → possono essere influenzati da imprecisioni o soggettività (es. miglioramento di un quadro sintomatologico)

40

<https://player.vimeo.com/video/69347351>

41

Possibili fattori alla base dell'eccesso di risultati favorevoli ai farmaci delle industrie sponsor degli studi

- Scelta di farmaci di controllo “deboli” o del placebo
- Scelta di end-point surrogati favorevoli
- Publication bias

Lexchin J et al. BMJ 2003; 326: 1167-70

42

Origine dei farmaci: l'evoluzione nella farmacologia

Erbe (molte) e minerali (pochi)



Papiro di Ebers, 1500 aC



VIII secolo
Alchimia



XVII secolo
Protochimica

Le sostanze chimiche

La sintesi chimica dei farmaci



XIX secolo nasce l'industria farmaceutica



Farmaci biotecnologici

XX e XXI secolo: scoperta DNA → Biologia molecolare → Ingegneria genetica → Farmacogenetica

43

Origine dei farmaci

I farmaci possono essere NATURALI o di SINTESI

I naturali possono essere di origine:

- Minerale → es. bicarbonato
- Vegetale → es. digitale
- Animale → es. insulina
- Biologica → es. penicillina

I sintetici possono essere:

Analoghi di sostanze naturali (es. aspirina)

Molecole chimiche non presenti in natura (es. diazepam)

44

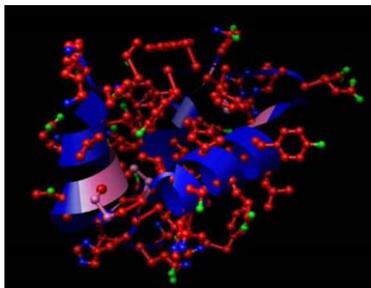
Farmaci biologici e biotecnologici

- ✓ I farmaci biologici sono macromolecole (es. proteine, glicoproteine o polisaccaridi) ottenuti mediante procedimenti di produzione diversi dalla sintesi chimica, estraendo il farmaco da fonti biologiche (es. culture di cellule, plasma)
- ✓ I farmaci biotecnologici sono una sottocategoria dei farmaci biologici ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da cellule/animali che hanno subito un processo di ingegnerizzazione genetica (inserimento del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, anticorpi monoclonali) di varia entità

45

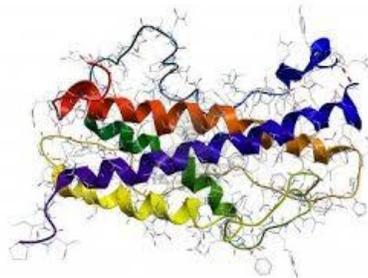
Farmaci biotecnologici

Nel 1982 venne approvato dalla FDA il primo prodotto biotecnologico, l'**insulina umana**, ottenuto ingegnerizzando (rDNA) un sistema vivente (batterico)



Prima (dal 1921) l'insulina si purificava dal pancreas di suini e bovini.

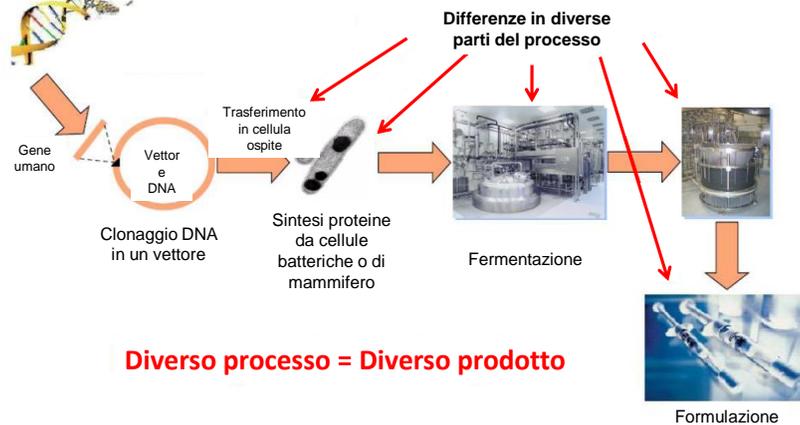
Anche l'**ormone umano della crescita** è stato rapidamente ingegnerizzato.



Precedentemente estratto dai cadaveri.

46

Il processo produttivo di un farmaco biologico è complesso



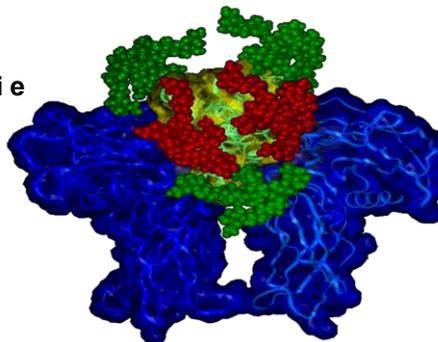
47

I farmaci biologici sono complessi

- Ampio numero di componenti molecolari
- Elevate dimensioni e peso molecolare
- Mancanza di informazioni chimiche dettagliate
- Derivate da organismi viventi e perciò difficili da produrre e replicare
- Ogni linea cellulare è unica



Aspirina



Darbopoietina

48



49

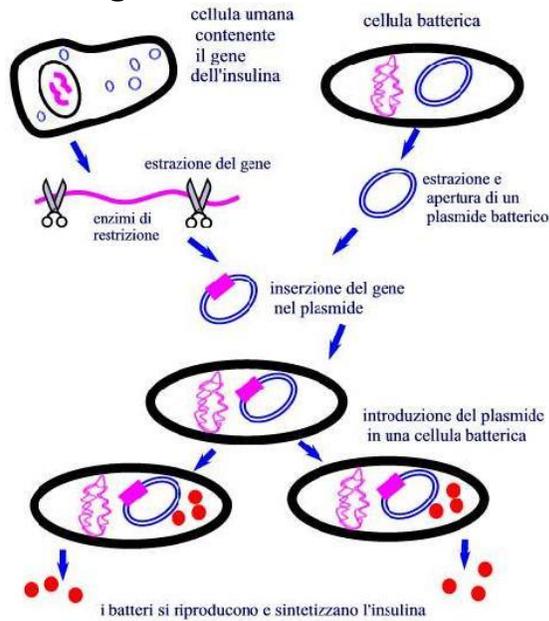
Applicazione terapeutica dei farmaci biologici

- ✓ Ad oggi milioni di pazienti nel mondo hanno già beneficiato di farmaci biologici/biotecnologici approvati per la cura o prevenzione di molte malattie. I più importanti ambiti di applicazione sono:
 - ✓ Oncologia
 - ✓ Malattie autoimmuni
 - ✓ Patologie infiammatorie
 - ✓ Carenze ormonali
 - ✓ Deficit proteici/enzimatici ereditari

- ✓ I farmaci biotecnologici includono enzimi, ormoni, vaccini, anticorpi monoclonali, citochine, ecc.

50

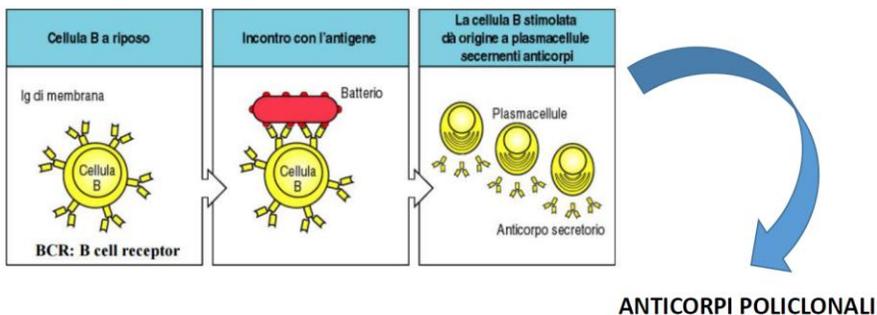
Tecnologia del DNA ricombinante



51

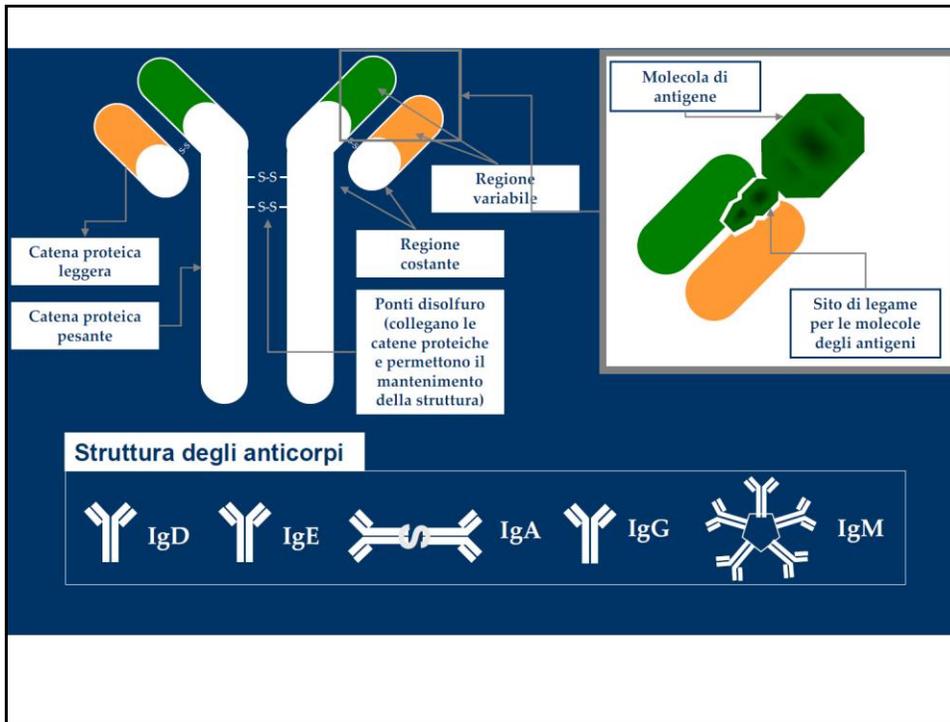
ANTICORPI

Gli anticorpi sono glicoproteine secrete da linfociti B specializzati denominati plasmacellule.

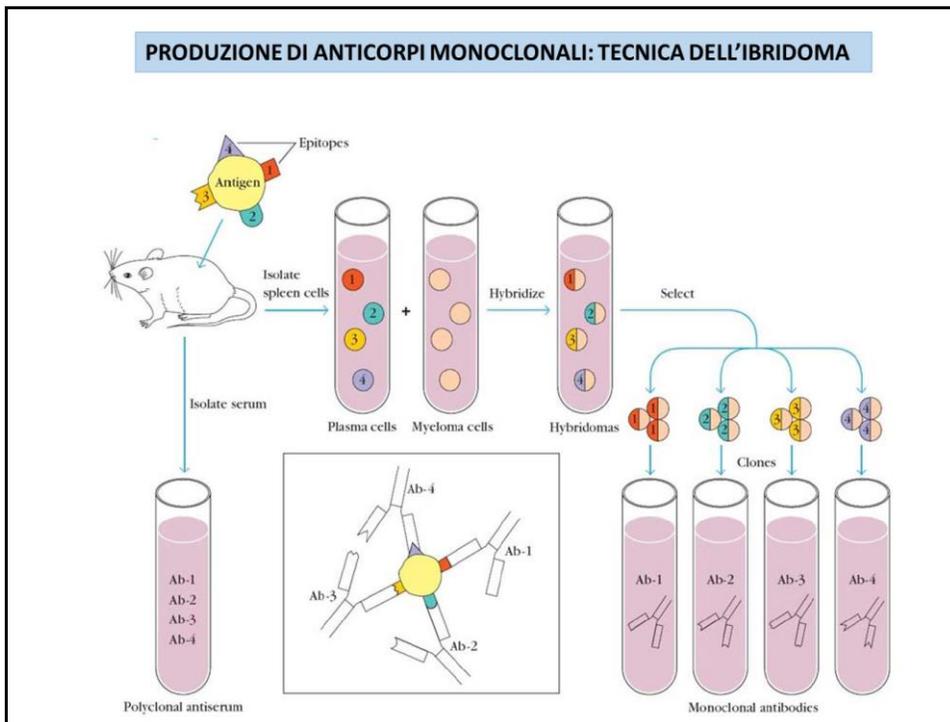


I primi studi sugli anticorpi analizzavano immunoglobuline presenti nel sangue di soggetti immunizzati. Questa metodica, non condusse a grandi conclusioni per la presenza di moltissimi anticorpi differenti fra loro e specifici per porzioni diverse di un antigene (anticorpi policlonali).

52

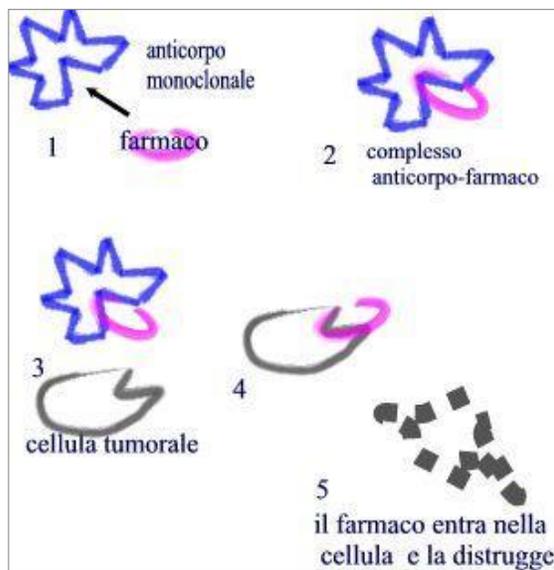


53

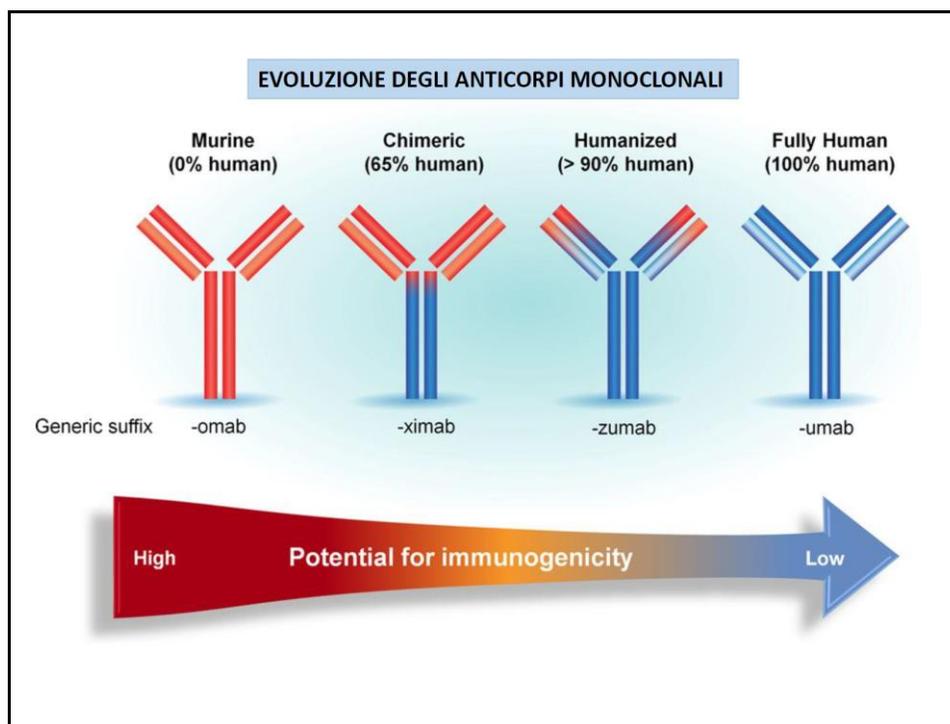


54

L'anticorpo monoclonale può anche essere usato per veicolare un farmaco



55



56



Nomenclature of Monoclonal Antibodies

-mab	monoclonal antibody
-mo-mab	mouse mab
-xi-mab	chimeric mab
-zu-mab	humanized mab
-mu-mab	human mab
-tu-xx-mab	tumor-directed xx mab
-li-xx-mab	immune-directed xx mab
-ci-xx-mab	cardiovascular-directed xx mab
-vi-xx-mab	virus-directed xx mab

Inf-li-xi-mab Beva-ci-zu-mab Ri-tu-xi-mab Pani-tu-mu-mab

57

Primi 30 farmaci per consumo nel 2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*
C	ramipril	61,8	6,3
C	atorvastatina	44,1	4,5
B	acido acetilsalicylico	43,6	4,5
C	amlodipina	26,5	2,7
C	furosemide	24,5	2,5
A	metformina	21,6	2,2
A	pantoprazolo	21,5	2,2
H	levotiroxina	20,3	2,1
A	omeprazolo	16,5	1,7
C	nebulololo	15,0	1,5
A	lansoprazolo	14,5	1,5
C	simvastatina	13,8	1,4
C	valsartan	13,3	1,4
A	esomeprazolo	12,7	1,3
A	colecilferolo	12,3	1,3
C	rosuvastatina	12,2	1,2
C	bisoprololo	10,5	1,1
C	olmesartan	10,2	1,0
G	tamsulosina	10,0	1,0
C	enalapril	9,3	0,9
C	lercanidipina	9,3	0,9
C	valsartan/idroclorotiazide	9,0	0,9
C	telmisartan	8,7	0,9
C	atenololo	8,4	0,9
B	cianocobalamina	8,3	0,9
G	alfuzosina	8,3	0,8
C	candesartan	8,2	0,8
C	irbesartan	8,2	0,8
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,1	0,8
G	dutasteride	7,8	0,8
Totale		498,4	50,9
Totale DDD classe A-SSN		978,8	

Primi 30 farmaci per spesa nel 2018

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*
B	fattore VIII	294,3	2,5
L	adalimumab	288,8	2,4
L	nivolumab	266,6	2,2
L	trastuzumab	245,1	2,1
J	glecaprevir/pibrentasvir	216,4	1,8
L	lenalidomide	214,8	1,8
L	bevacizumab	194,9	1,6
L	pembrolizumab	194,3	1,6
L	etanercept	162,1	1,4
B	apixaban	153,3	1,3
L	tingolimod	137,8	1,2
J	sofosbuvir/velpatasvir	137,3	1,2
L	rituximab	131,3	1,1
B	rivaroxaban	128,4	1,1
L	pertuzumab	125,8	1,1
L	dimetilfumarato	117,6	1,0
L	ibrutinib	111,6	0,9
J	vaccino meningococcico gruppo B	110,8	0,9
L	interferone beta 1a	100,3	0,8
L	abiraterone	96,6	0,8
J	vaccino pneumococcico	96,4	0,8
A	insulina glargine	93,9	0,8
M	nusinersen	92,1	0,8
J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	91,3	0,8
L	natalizumab	89,9	0,8
B	dabigatran	89,2	0,7
B	epoetina alfa	87,8	0,7
L	ustekinumab	87,1	0,7
J	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	85,3	0,7
N	paliperidone	85,0	0,7
Totale		4.326,1	36,2
Totale spesa strutture sanitarie		11.942,2	

58



Con il nome “farmaco” viene indicata dai pazienti la **specialità medicinale**

Specialità medicinali

E' il nome di fantasia con il quale le industrie farmaceutiche mettono in commercio un farmaco.

Una specialità medicinale è costituita dal farmaco o **principio attivo** e da **eccipienti** (sostanze solide o semisolidi quali vaselina, amido, ecc.) o **veicoli** (sostanze liquide, quali acqua, olio, alcool, ecc.)

Gli eccipienti sono farmacologicamente neutri

59

59



Esempi di specialità medicinali

Viamal	Dalmadorm
Moment	Agiolax
Malarone	Normalene
Fluss	Valontan
Fluimucil	Sustenium
Ciproxin	Cardionorm
Augmentin	Tussicalm
Serenase	Vivanza
Menorest	Vitasprint

60

60



Una specialità medicinale può essere presente sul mercato sotto forma di diverse confezioni che differiscono tra loro o per la forma farmaceutica (compresse, supposte, sciroppo, iniezioni, ecc.) e/o per il dosaggio

61

61

AMOXICILLINA (principio attivo):

Alfamox, Amoflux, Amosol, Amox, Amoxillin, Amoxina, Bradimox solutab, Dodemox, Drupox, Genimox, Hydramox, Mopen, Moxiren, Neo-ampiplus, Neotetranase, Oralmox, Pamocil, Simoxil, Simplamox, Sintopen, Velamox, Zimox (specialità medicinali)

ACIDO ACETILSALICILICO (principio attivo):

Acesal, ASA Ratio, Aspirina, Aspirinetta, Aspro, Bufferin, Cardioaspirin, Cemirit, Kilios (specialità medicinali)

62

62

Farmaci antiinfiammatori (principi attivi)

Ibuprofene
Nimesulide
Naproxene
Celecoxib
Diclofenac
Indometacina
Acido niflumico
Piroxicam
Etodolac
Flurbiprofene

63

63

Farmaci antiinfiammatori (principi attivi)

Ibuprofene
Nimesulide
Naproxene
Celecoxib
Diclofenac
Indometacina
Acido niflumico
Piroxicam
Etodolac
Flurbiprofene

64

64

Farmaci antiinfiammatori (principi attivi)

Diclofenac

Algosenac	Novapitina
Dealgic	Pensaid
Deflamat	Solaraze
Diclocular	Topfans
Diclofan	Voltadol
Dicloream	Voltaren
Dolaut	Doroxan
Fenadol	Dropflam
Flogofenac	Diclotears
Itami	Dicloftil
Leviogel	Fender

65

65

Farmaci antiinfiammatori

Diclofenac

Algosenac	Novapitina
Dealgic	Pensaid
Deflamat	Solaraze
Diclocular	Topfans
Diclofan	Voltadol
Dicloream	Voltaren
Dolaut	Doroxan
Fenadol	Dropflam
Flogofenac	Diclotears
Itami	Dicloftil
Leviogel	Fender

66

66

Farmaci antiinfiammatori

Diclofenac - Voltaren

Voltaren

- 10 supp 100 mg
- 21 cpr rivestite 100 mg
- 30 cpr 50 mg
- 30 cpr 75 mg
- Collirio 5 ml 0,1%
- Emulgel 1%
- Fiale per iniezioni 75 mg
- Compresse solubili 50 mg
- Retard cpr 100 mg
- Retard cpr 75 mg

67

67



Farmaci con lo stesso principio attivo, alla stessa dose e con la stessa forma farmaceutica sono da considerare uguali

68

68



Confezioni identiche di Nimesulide
unica differenza nome e talora eccipienti



Algimesil	30 bustine 100 mg
Aulin	30 bustine 100 mg
Domes	30 bustine 100 mg
Efridol	30 bustine 100 mg
Isodol	30 bustine 100 mg
Mesulid	30 bustine 100 mg
Sulidamor	30 bustine 100 mg

69



70

Regione Veneto - I.S.S.S. Venezia
Ospedale S. Biagio
U.O. GERIATRIA - Direttore Dr. P. CHIOATTO

COGNOME e NOME _____

ITA 88 SEZ. A LETTO _____ FOGGIO N° _____

DATA 03/10 6/10 5/10

POSITIVITÀ SIEROLOGICHE: T.C. 6 10 14 18 22 26 10 14 18 22 26 10 14 18 22 26 10 14 18 22 26

ALLERGIE: 417

PROCEDURE ESEGUITE IN F.S.:

Intensità del dolore (scala NRS/Spagna): 0

P.A. mmHg: 130/80 140/90

Dieta: 300 kcal 400 kcal

Alve: 1000

Dieta: O S.N.G. O P.S.G.

Immunizzazione: _____

Grammi capillari negli: _____

INR: _____

Firma del medico di giro: _____

TERAPIA:

Principio Attivo	Orario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Clorace 200 mg																									
CANISIPAZOLO 200 mg																									
LEVOSIPROLOLINA 125 mg																									
FINASTIGILINA 5 mg																									
WARFARIN 5 mg																									
AROXICLANA 100 mg																									
AZITROLOLINA 500 mg																									
QUISUPRINA 200 mg																									
VALNADOLIN 15 mg																									
CALCIO 500 mg																									
CELEXANT 600 mg																									
EXPECAN 100 mg																									
XALAPAN 500 mg																									
UMEDA LASIX 200 mg																									
PERALGAN 100 mg																									
FLUMINIL 200 mg																									
PARACOLIN 100 mg																									
SINIGON 100 mg																									
USOABON 20 mg																									
X-Rep Sclero																									

LEGENDA: O= SOMMINISTRAZIONE EFFETTUATA 0= NON EFFETTUATA 1.Bifido 2.Digoso 3.Vomito 4.Altre -/=- SOSPENSIONE

71

I medicinali possono essere **MONOCOMPOSTI**, cioè contenere un solo principio attivo o **POLICOMPOSTI**, cioè contenere più di un principio attivo. Questi ultimi sono anche detti di **ASSOCIAZIONE**

Esempi di medicinali policomposti:

BACTRIM® (marchio registrato) contiene due principi attivi con attività antibatterica: sulfametoxazolo + trimetoprim

RIFATER® (marchio registrato) contiene tre principi attivi con attività antitubercolare: isoniazide + pirazinamide + rifampicina

BLOPRESID® (marchio registrato) contiene due principi attivi con attività antiipertensiva: candesartan cilexetil + idroclorotiazide

72

Medicinale monocomposto



Medicinale policomposto



73

Ibuprofene

Buscofen – 12 capsule molli 200 mg € 6,20
Moment – 10 capsule molli 200 mg € 5,40
Ibuprofene Mylan– 12 compresse 200mg € 3,50

MomentACT 10 cp molli 400 mg € 9,30 (0,93/cp)
Ibuprofene Myl 12 cp 400 mg € 6,50 (0,54/cp)
Brufen 30 cp 400 mg € 4,64 (0,15/cp)

74



75



76

76



77



78



Quando entra in commercio un farmaco è di proprietà di una industria farmaceutica che ne detiene il **brevetto**

Il brevetto di un farmaco dura 15-20 anni

79

79



Alla termine del periodo coperto dal brevetto il farmaco può essere prodotto anche da altre ditte come **farmaco equivalente (o generico)** con la stessa forma farmaceutica e le stessi indicazioni

80



Il farmaco generico o equivalente viene di solito venduto senza un nome inventato. Il suo nome sarà quello del principio attivo seguito dal nome della ditta produttrice. Nella confezione esterna deve però, in ogni caso, comparire la dicitura «**Medicinale Equivalente**».

81

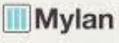
81



Amoxicillina Mylan generics
1 g compresse
Amoxicillina
Medicinale equivalente

1
g

12 compresse | uso orale

 Mylan
 Mylan generics



82

82



Aulin 30 bustine 100 mg
Delfos 30 bustine 100 mg
Noalgos 30 bustine 100 mg
Sulidamor 30 bustine 100 mg
Mesulid 30 bustine 100 mg
Efridol 30 bustine 100 mg

Nimesulide Allen 30 bs 100 mg
Nimesulide Dorom 30 bs 100 mg
Nimesulide EG 30 bs 100 mg
Nimesulide Merck 30 bs 100 mg

83

83

Perché usare un farmaco generico invece di un “griffato”?



84

84

Bioequivalenza

Due medicinali si definiscono bioequivalenti se contengono lo stesso principio attivo e, se dopo la somministrazione della stessa dose in identiche condizioni, i loro profili di concentrazione/tempo (biodisponibilità) sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Gli studi di bioequivalenza si basano sulla **biodisponibilità**.

Gli studi di bioequivalenza sono basati sul confronto di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità:

- **concentrazione plasmatica massima (C_{max})**
- **tempo necessario per raggiungerla (T_{max})**
- **area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC).**

85

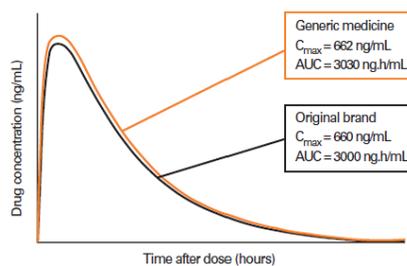
Bioequivalence is then determined by comparing the peak plasma concentration (C_{max}), time to achieve a maximal concentration (T_{max}) and the extent of absorption (area under the concentration-time curve, AUC) of the products.

The same bioequivalence principles apply to new drugs when different formulations of an active ingredient are compared.

Fig. 1

Bioequivalence analysis – a hypothetical bioequivalence study

Mean concentration-time curves for two brands of a drug after single oral doses



The original brand:generic medicine ratio for AUC is 0.99 (90% CI 0.91 to 1.04) and for C_{max} is 0.99 (90% CI 0.92 to 1.07).

C_{max} peak plasma concentration
AUC area under the concentration-time curve
CI confidence interval

Reprinted with permission from NPS News 2006;44:3.

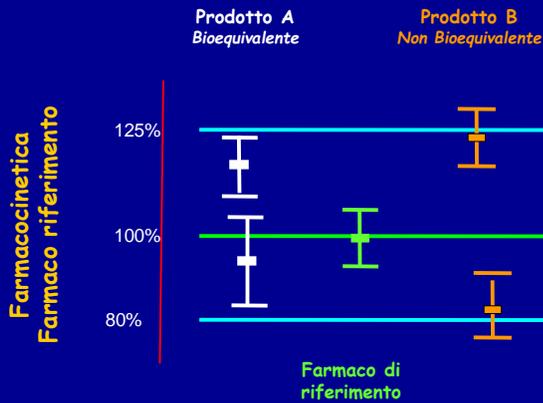
Aust Prescr 2007;30:41-3

86

86

Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA

Il Prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade tra 80% - 125% del farmaco di riferimento



Il Prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento; 90% CI della AUC cade fuori 80% -125% del farmaco di riferimento

87

87

Generic versus brand name: the other drug war

James McCormack PharmD John T. Chmelicek MD CCFP FAAFP FAWM

VOL 60: OCTOBER • OCTOBRE 2014 | *Canadian Family Physician*

Clinical question

Is there any benefit to prescribing brand-name medications rather than generic brands?

Bottom line

According to the best available evidence, generic medications are bioequivalent and produce similar clinical outcomes to brand-name medications.

88

Generic versus brand name: the other drug war

James McCormack PharmD John T. Chmielec MD CCFP FAAFP FAWM VOL 60: OCTOBER • OCTOBRE 2014 | Canadian Family Physician

- ✓ Tra il 1996 e il 2007 2070 studi di bioequivalenza su singoli farmaci hanno mostrato una differenza tra farmaci generici e di marca molto inferiore a quanto previsto dalla normativa
- ✓ Una revisione sistematica di 38 studi su farmaci cardiovascolari (JAMA 2008) non ha mostrato differenze tra farmaci generici e branded per farmaci molto usati quali beta bloccanti, antiaggreganti, statine e altri
- ✓ Una revisione più recente di 11 studi sul warfarin (Pharmacotherapy 2011) ha confermato l'assenza di differenze tra generici e branded
- ✓ Se ci fossero differenze clinicamente rilevanti tra generici e branded le aziende farmaceutiche potrebbero dimostrarlo con studi appropriati risparmiando milioni di dollari. Questo in realtà non avviene, anzi una ditta è stata condannata negli USA per aver cercato di nascondere dati che dimostravano la non inferiorità nell'efficacia di un generico rispetto al proprio farmaco

89

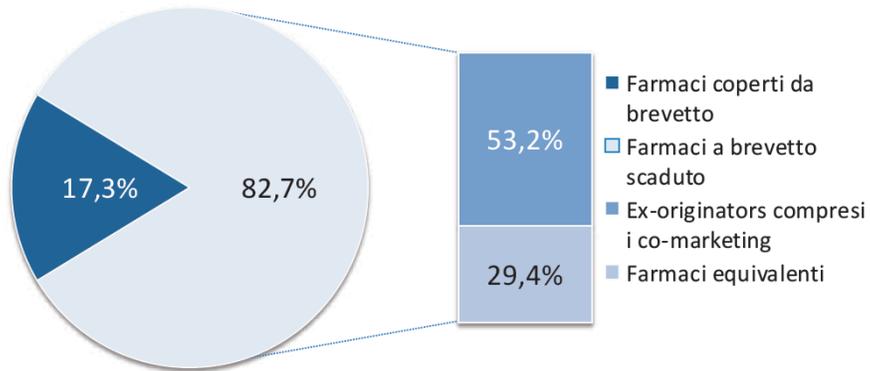
Tabella 1.7.1. Principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale durante il 2015 e la relativa riduzione di prezzo applicata ai medicinali equivalenti

Principio attivo	Decorrenza riduzione di prezzo	Riduzione prezzo
<i>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima del 1/12/2014</i>		
Aceclofenac 40 cpr 100 mg	15/05/2015	45%
Acido folico 20 cpr 5 mg	15/02/2015	25%
Acido folico 28 cpr 5 mg	15/04/2015	25%
Desmopressina	15/07/2015	32%
Duloxetina	15/09/2015	65%
Eplerenone	15/09/2015	22%
Oxcarbazepina	15/02/2015	32%
Prednisone	15/02/2015	22%
Pregabalin (no dolore neuropatico scadenza brevetto 16/02/2017)	15/09/2015	65%
Quetiapina 60 cpr retard 150 mg	15/07/2015	57%

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015

90

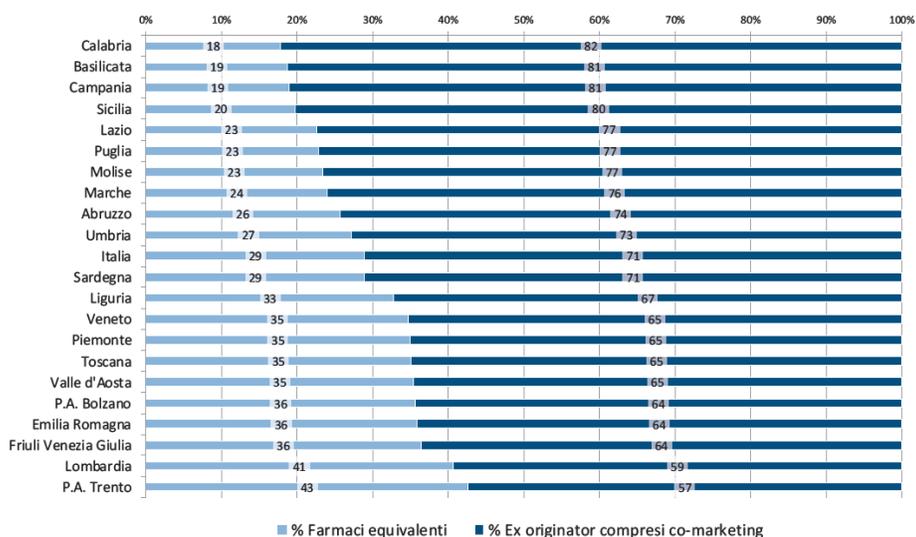
Figura 5.3.2 Consumo dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2018



L'uso dei
Farmaci
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2018

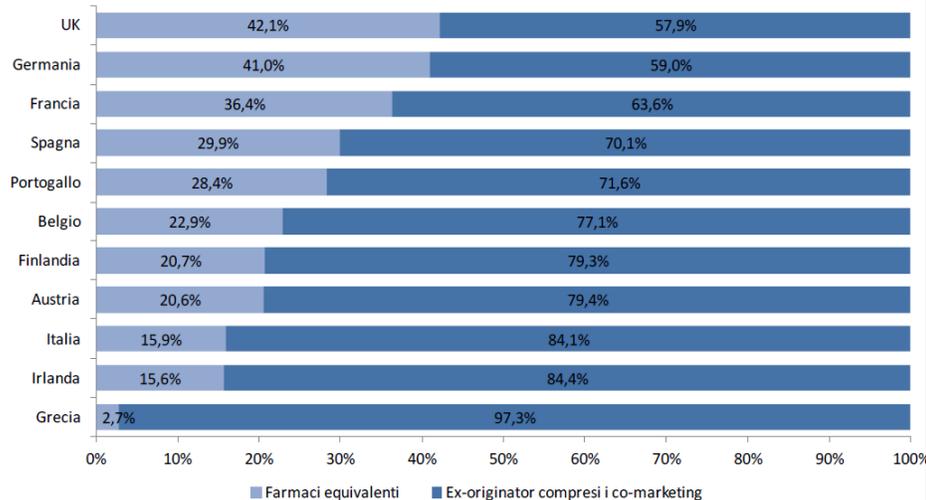
91

Figura 5.3.5 Composizione per Regione della spesa in regime di assistenza convenzionata 2018 per i farmaci a brevetto scaduto di classe A-SSN



92

Figura 7.3.9. Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale* 2015 per i farmaci a brevetto scaduto



* Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC). Fonte: IMS/Midas

93



Anche i farmaci biologici perdono il brevetto. Possono quindi essere prodotti da altre ditte ma **devono rifare parte degli studi di efficacia** (la produzione è più complessa). Possono però essere venduti con un **nuovo nome di specialità medicinale**. I generici dei farmaci biologici si chiamano **biosimilari**

94



Simile ma non identico



- ❖ **Le versioni generiche dei prodotti biotecnologici non più protetti da brevetto sono denominate biosimilari**
 - Sono cioè una nuova versione di un farmaco biotecnologico esistente, che usa lo **stesso meccanismo d'azione** ed ha le **stesse indicazioni terapeutiche** del farmaco originatore

95

95

- La **variabilità** che caratterizza le varie fasi del **processo di biosintesi** e l'**elevata complessità strutturale** dei prodotti biotecnologici rendono **molto difficili**:
 - La **riproducibilità** del prodotto
 - La **dimostrazione**, attraverso i metodi utilizzati per i farmaci chimici, che un biosimilare sia **biologicamente** e **funzionalmente equivalente** all'originatore



Copie esatte sono impossibili

Genazzani AA et al. (2007) *Biodrugs* 21: 351

96

FARMACOLOGIA per le lauree triennali e magistrali

Tabella 1.2. Prodotti biologici per i quali sono attualmente presenti in commercio in Italia medicinali biosimilari.

Farmaco biologico	Indicazioni terapeutiche
Adalimumab	Artrite reumatoide; artrite idiopatica giovanile; spondiloartrite assiale; artrite psoriasica; psoriasi; psoriasi a placche pediatrica; idrosadenite suppurativa; malattia di Crohn; colite ulcerosa; uveite
Epoetina alfa	Trattamento anemia in pazienti: con insufficienza renale cronica, in terapia antitumorale, che necessitano di trasfusioni di sangue, in programma di predonazione per la produzione di sangue autologo
Etanercept	Artrite reumatoide; artrite idiopatica giovanile; artrite psoriasica; spondiloartrite assiale; psoriasi a placche

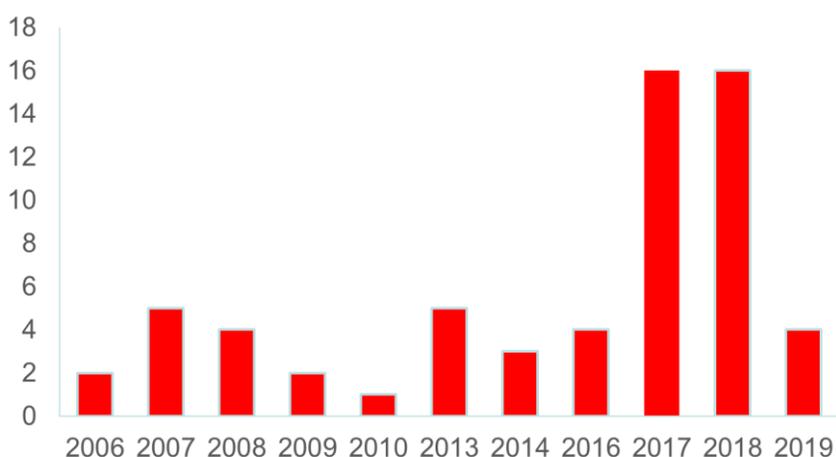
Filgrastim	Neutropenia: in pazienti trattati con chemioterapia citotossica o sottoposti a terapia mieloablattiva; in pazienti con infezione da HIV
Follitropina alfa	Anovulazione; stimolazione dello sviluppo follicolare; induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo
Infliximab	Artrite reumatoide; malattia di Crohn; colite ulcerosa; spondilite anchilosante; artrite psoriasica; psoriasi
Insulina glargine	Trattamento del diabete mellito
Rituximab	Linfoma non-Hodgkin; leucemia linfatica cronica; artrite reumatoide; granulomatosi con poliangeite e poliangeite microscopica
Somatropina	Terapia sostitutiva dell'ormone della crescita

CG
IDELSON-GNOCCHI



97

Biosimilari approvati in Europa fino al 25/10/2019



62 Biosimilari autorizzati (5 ritirati) per 16 principi attivi

98



Il risparmio!



Chemical drugs

Biological products

Generics:
70% less

Biosimilars:
20-30 % less

99

La normativa europea e nazionale in materia di farmaco prevede che i medicinali immessi in circolazione nella Comunità Europea siano accompagnati da **un'etichetta e da un foglio illustrativo** contenenti informazioni, comprensibili agli utenti, per consentire l'uso appropriato e sicuro del medicinale.



100

Il foglietto illustrativo

- ✓ Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento che contiene tutte le informazioni utili per un impiego sicuro e corretto di un farmaco;
- ✓ Le informazioni riportate nel FI sono in linea con le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP); tali informazioni rappresentano l'insieme delle caratteristiche proprie del farmaco come documentato nel dossier presentato dalle Aziende farmaceutiche alle Autorità Competenti ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco;

101



102



103

Il foglietto illustrativo include informazioni su:

Il nome commerciale del medicinale, la composizione (principio attivo+eccipienti), il dosaggio e la forma farmaceutica

Servono a identificare univocamente il prodotto e non correre il rischio di assumere un farmaco o un dosaggio errato. Inoltre l'elenco degli eccipienti consente di evitare il rischio di reazione allergica a uno di loro.

La categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività e le indicazioni terapeutiche

Indicano le diverse malattie (o i gruppi di malattie) per cui il farmaco è indicato.

104

104

Il **foglio illustrativo** include informazioni su:

Le controindicazioni

Indicano le condizioni per le quali il farmaco non deve essere assunto.

Le precauzioni d'uso

Indicano in quali casi il farmaco può essere assunto ma con attenzione.

Le interazioni con altri medicinali e sostanze

Indicano quali medicinali o alimenti possono modificare l'effetto del medicinale.

Le avvertenze speciali

Informazioni sull'utilizzo in casi particolari.

105

105

Il **foglio illustrativo** include informazioni su:

La posologia, il modo e il tempo di somministrazione

Indicano il dosaggio, la frequenza e la durata della somministrazione. Talvolta, se necessario, è espresso anche il momento appropriato in cui il medicinale può o deve essere somministrato (prima o dopo i pasti, per esempio).

Sovradosaggio

Vengono descritti i sintomi per riconoscere gli effetti dell'assunzione di una dose eccessiva di farmaco e le misure di primo soccorso.

Effetti indesiderati

Indicano i possibili effetti negativi che si possono verificare anche con il normale uso del medicinale e le misure da adottare

106

106

Il foglio illustrativo include informazioni su:

Scadenza e conservazione

Informazioni sulla modalità di conservazione del farmaco (temperatura, umidità, etc). E' opportuno controllare sempre la data di scadenza stampata sulla confezione che si riferisce al farmaco integro, correttamente conservato.

Data di ultima revisione

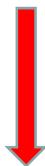
Ultima data di revisione del foglietto da parte dell'Agenzia del farmaco. Tutti i foglietti illustrativi vengono periodicamente rivalutati e aggiornati dall'autorità regolatoria

I foglietti illustrativi dei farmaci sono consultabili su internet (sito dell'AIFA, EMA, o siti privati come Torrinomedica, mypersonal trainer o altri)

107

107

Principio attivo (circa 1500)



Specialità medicinale (circa 5000)



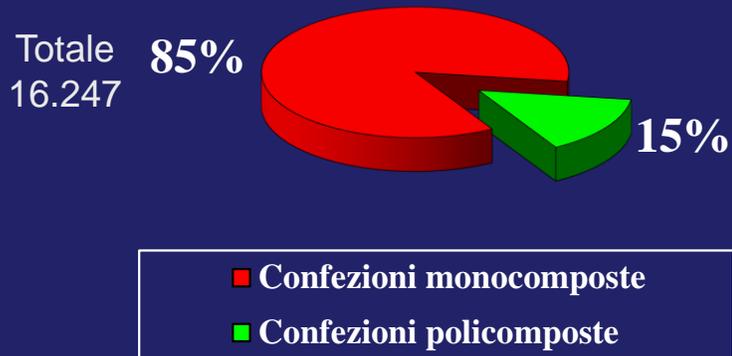
Confezione di specialità medicinale (circa 10.000)



108

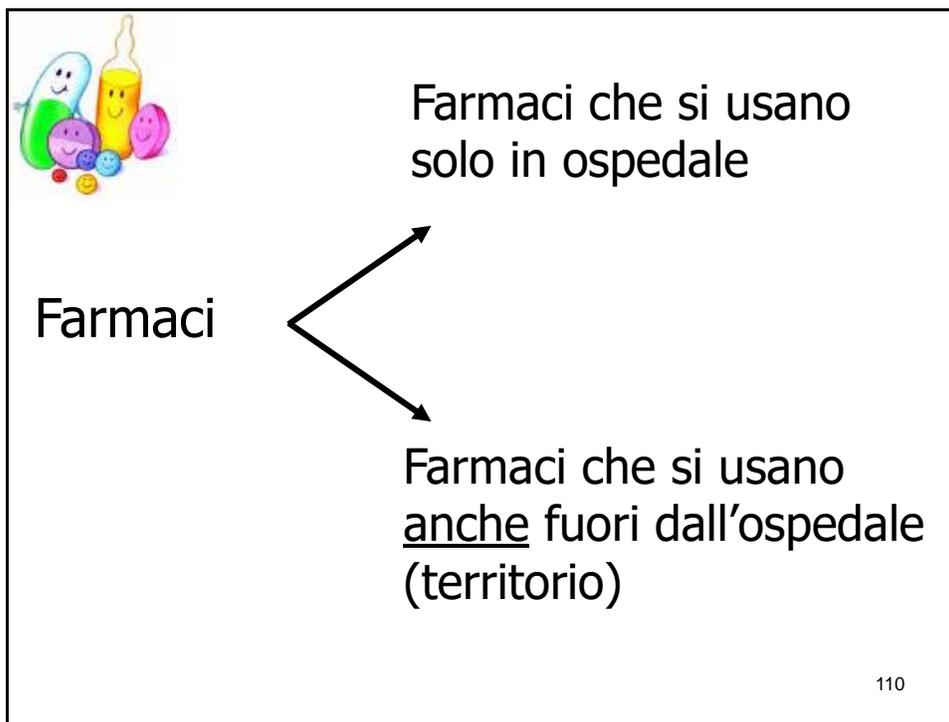
108

N. di confezioni di medicinali in commercio in Italia nel 2015



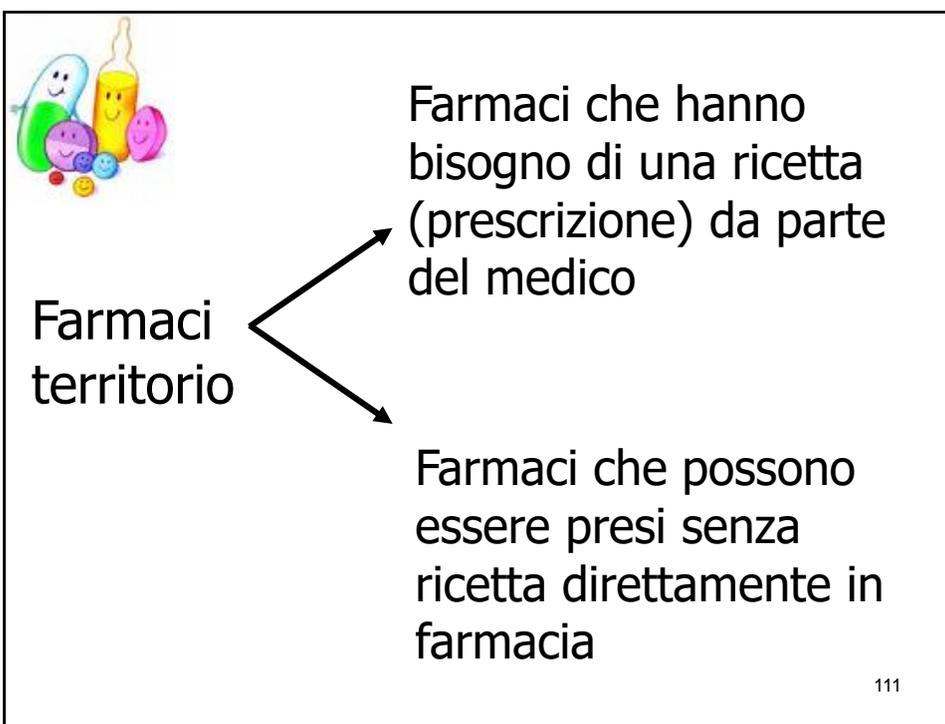
AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015

109



110

110



111



OTC= Over The Counter
(letteralmente “sopra il bancone”)
è l’espressione inglese per i farmaci da banco vendibili senza prescrizione medica, sono i tipici farmaci da automedicazione;

112

112



I farmaci OTC

- ✓ in condizioni normali di utilizzo non devono presentare pericoli rilevanti per la salute
- ✓ non devono contenere sostanze dagli effetti ancora poco conosciuti
- ✓ non possono essere somministrati per iniezione intramuscolare o endovenosa
- ✓ possono essere consigliati dal farmacista

113



I farmaci OTC

- ✓ I farmaci di automedicazioni riportano sulla scatola un bollino



Farmaci di automedicazione.
L'unica ricetta è l'attenzione.

114

I farmaci OTC

- ✓ I farmaci OTC sono gli unici per i quali è possibile fare pubblicità al pubblico
- ✓ La pubblicità è soggetta ad una specifica regolamentazione



Farmaci di automedicazione.
L'unica ricetta è l'attenzione.

115

La pubblicità dei farmaci

(DL aprile 2006)

Art. 114 Principi fondamentali

La pubblicità di un medicinale:

- ✓ a) deve favorire l'uso razionale del medicinale, presentandolo in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà
- ✓ b) non può essere ingannevole

116

La pubblicità dei farmaci

(DL aprile 2006)

- ✓ Art. 116 Contenuto minimo
- ✓ prodotto chiaramente identificato come medicinale
- ✓ denominazione del medicinale e la denominazione comune della sostanza attiva; l'indicazione di quest'ultima non è obbligatoria se il medicinale è costituito da più sostanze attive
- ✓ invito esplicito e chiaro a leggere attentamente le avvertenze nel foglio illustrativo o sull'imballaggio esterno; nella pubblicità scritta l'invito deve risultare facilmente leggibile dal normale punto d'osservazione

117

La pubblicità dei farmaci

(DL aprile 2006)

- ✓ Art. 117 Contenuti pubblicitari non consentiti
 - fa apparire superflui la consultazione di un medico
 - induce a ritenere l'efficacia del medicinale priva di effetti indesiderati o superiore o pari ad un altro trattamento o ad un altro medicinale
 - induce a ritenere che il medicinale possa migliorare il normale stato di buona salute del soggetto
 - comprende una raccomandazione di scienziati, di operatori sanitari o di persone largamente note al pubblico
 - assimila il medicinale ad un prodotto alimentare, ad un prodotto cosmetico o ad un altro prodotto di consumo
 - induce a ritenere che la sicurezza o l'efficacia del medicinale sia dovuta al fatto che si tratta di una sostanza «naturale»
 - fa riferimento in modo improprio, impressionante o ingannevole a attestazioni di guarigione

118

<https://www.youtube.com/watch?v=lgMRkaQz3zk>

<https://www.youtube.com/watch?v=JyApsNEPo5M>

<https://www.youtube.com/watch?v=bpzN5oV-gjY>

https://www.youtube.com/watch?v=z8szRXcs_w8

<https://www.youtube.com/watch?v=l-vpaWDH09c>

<https://www.youtube.com/watch?v=87hEAbHt0ZU>

119



Farmaci con ricetta

Rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (**fascia A e H**)

Non rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (**fascia C** – ricetta su carta intestata del medico)

120

120



Farmaci con ricetta – regime di fornitura

- ✓ **Ricetta ripetibile (RR)** – ricetta vale 6 mesi, può essere usata più volte, il paziente non viene identificato e la ricetta non viene conservata
- ✓ **Ricetta non ripetibile (RNR)** – ricetta vale 30 giorni, può essere usata più volte, il paziente viene identificato e la ricetta deve essere conservata
- ✓ **Ricetta limitativa (RL)** – la ricetta può essere fatta solo da medici specialisti identificati dal SSN

121

121



Farmaci con ricetta Rimborsabilità

Rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (**fascia A**)

- L'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) decide quali farmaci sono in fascia A
- Il paziente paga solo il ticket
- In molti casi il farmaco è in fascia A solo se il paziente ha determinate patologie (**note**)
- Se un principio attivo è in fascia A lo sono (quasi) tutte le specialità medicinali che lo contengono

122

122

Come mai un farmaco va in fascia A e non in fascia C?

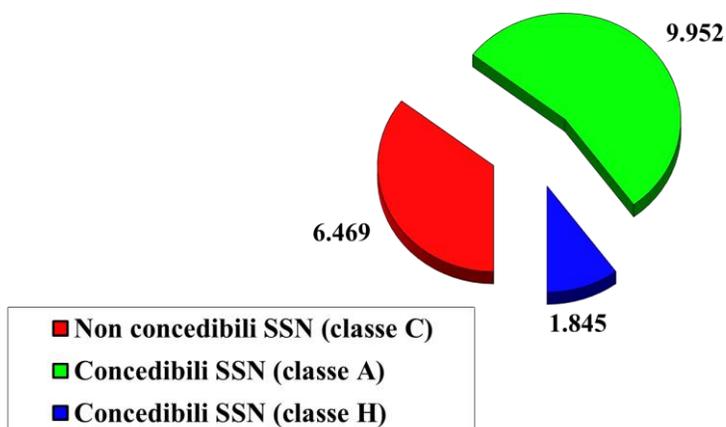
- Patologie croniche e/o gravi
- Eventuali alternative più o meno costose e/o efficaci
- Pressioni industriali



125

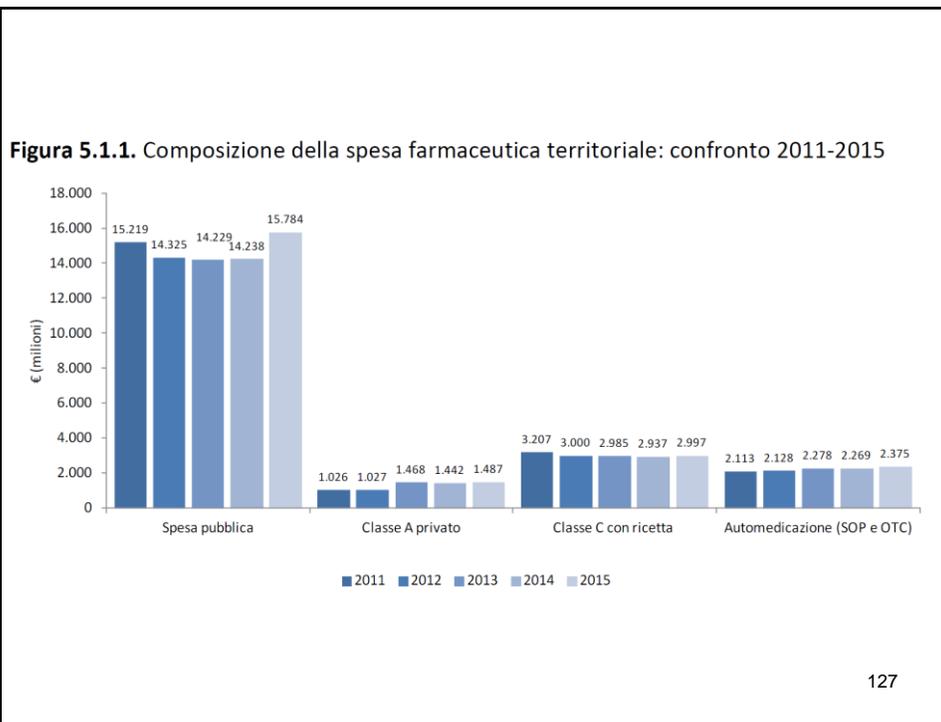
125

Ripartizione dei medicinali in Italia nel 2018 secondo la classificazione del SSN



AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2018

126



127

Criteri di scelta dei farmaci

Beneficio/rischio

Costo/beneficio

128

Disease mongering

Nota come Disease mongering, o mercificazione della malattia, questa pratica estrema del marketing funziona in modo abbastanza semplice: basta abbassare i valori di una grandezza misurabile (diabete, pressione arteriosa, colesterolo ecc.), o diagnosticare come disturbo una presunta anomalia del comportamento (tristezza, ansia, timidezza) e il numero di malati cresce automaticamente.

129

Satisfaying sexual events

Original Investigation | April 2016

Efficacy and Safety of Flibanserin for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women A Systematic Review and Meta-analysis

Loes Jaspers, MD¹; Frederik Feys, MSc, PhD²; Wichor M. Bramer, BSc³; Oscar H. Franco, MD, PhD¹; Peter Leusink, MD⁴; Ellen T. M. Laan, PhD⁵

[\[+\] Author Affiliations](#)

JAMA Intern Med. 2016;176(4):453-462. doi:10.1001/jamainternmed.2015.8565.

Text Size: [A](#) [A](#) [A](#)

Conclusions and Relevance Treatment with flibanserin, on average, resulted in one-half additional SSE per month while statistically and clinically significantly increasing the risk of dizziness, somnolence, nausea, and fatigue. Overall, the quality of the evidence was graded as very low. Before flibanserin can be recommended in guidelines and clinical practice, future studies should include women from diverse populations, particularly women with comorbidities, medication use, and surgical menopause.

130



Se nei Paesi ricchi abbiamo il problema del consumismo farmacologico, nei Paesi poveri abbiamo il problema opposto: la **manca** **dei** **farmaci** **essenziali**

131



Secondo l' OMS i farmaci essenziali:

Farmaci che soddisfano i bisogni della maggioranza della popolazione in materia di cure sanitarie e devono quindi essere disponibili in quantità sufficiente e sotto forma farmaceutica appropriata.

132

132

ATC

Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica

Nasce ai primi anni '70 in seguito all'attività del Norwegian Medicinal Depot (NMD) che contestualmente, allo scopo di avere una standardizzazione della misura del consumo, introdusse anche la DDD (Defined Daily Dose)

Il Nordic Council on Medicines, fondato nel 1975 per il coordinamento tra i paesi scandinavi (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia), collaborò con il NMD nello sviluppo del sistema ATC/DDD, pubblicando la prima codifica nel 1976.

Nel 1981 l'OMS raccomanda l'uso di questa codifica per gli studi di farmacoutilizzazione e crea l'anno seguente un ente responsabile della preparazione e della diffusione della codifica, il WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. L'ente ha sede presso il Norwegian Medicinal Depot (NMD) che ha una grande esperienza nell'uso di tale metodo, ed è finanziato dal governo norvegese.

133

133

ATC

Codice alfanumerico di massimo 7 caratteri

1° LIVELLO - Gruppo Anatomico principale (una lettera)

2° LIVELLO - Gruppo Terapeutico principale (due cifre)

3° LIVELLO - Sottogruppo Terapeutico (una lettera)

4° LIVELLO - Sottogruppo Chimico/Terapeutico (una lettera)

5° LIVELLO - Sottogruppo Chimico (due cifre)

134

134

ATC

Primo livello

- A – Apparato gastrointestinale e metabolismo
- B – sangue ed organi emopoietici
- C – Sistema cardiovascolare
- D – Dermatologici
- G – Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
- H – Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
- J – Antimicrobici generali per uso sistemico¹³⁵

135

ATC

Primo livello

- L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
- M – Sistema muscolo-scheletrico
- N – Sistema nervoso
- P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti
- R – Sistema respiratorio
- S – Organi di senso
- V - Vari

136

136

ATC

esempio

Diazepam - N05BA01

N Sistema Nervoso
05 Psicolettici
B Ansiolitici
A Derivati benzodiazepinici
01 Diazepam
02 Clordiazepossido
03 Medazepam
ecc

137

137

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo A - APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO

STOMATOLOGICI (sodio fluoruro, clorexedina, benzidamina)
ANTIACIDI (magnesio idrossido, alluminio ossido, magaldrato)
ANTIULCERA PEPTICA • Antagonisti dei recettori H2 (ranitidina, famotidina) • Prostaglandine (misoprostolo)
• Inibitori della pompa protonica (omeprazolo, pantoprazolo) • Altri (sucralfato, acido alginico)
ANTIMETEORICI (simeticone)
ANTISPASTICI (scopolamina butilbromuro, trimebutina, otilonio bromuro, tiropramide)
PROCINETICI (metoclopramide, domperidone)
ANTIEMETICI ED ANTINAUSEA (ondansetron, ganisetron)
TERAPIA BILIARE ED EPATICA (acido ursodesossicolico, silimarina, ademetonina)
LASSATIVI • Di contatto (bisacodil, senna, cascara) • Di volume (ispaghula, polycarbofil) • Osmotici (magnesio, lattulosio, macrogol) • Clismi (glicerolo, sodio fosfato, docusato sodico)
ANTIDIARROICI (loperamide)
ANTIMICROBICI INTESTINALI (paranomicina, neomicina, miconazolo)
ANTIINFIAMMATORI INTESTINALI (budesonide, sulfasalazina, mesalazina)
FARMACI CONTRO L'OBESITÀ • Ad azione centrale (sibutramina) • Ad azione periferica (orlistat)
DIGESTIVI (enzimi pancreatici, pepsina, betaina)
FARMACI USATI NEL DIABETE • Insuline e analoghi (ad azione rapida, ad azione intermedia, ad azione lenta)
• Ipoglicemizzanti orali (clorpropamide, metformina, glibenclamide, acarbosio)
VITAMINE (A, B1, B6, B12, C, D, E)
INTEGRATORI MINERALI (calcio, potassio)
TONICI (arginina, cianocobalamina, levoglutamide)
ANABOLIZZANTI SISTEMICI (nandrolone)
STIMOLANTI DELL'APPETITO (assenzio, rabarbaro)

138

138

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo B - SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI

ANTITROMBOTICI

- Anticoagulanti (warfarin, eparina)
- Antiaggreganti piastrinici (ac. acetilsalicilico, ticlopidina)
- Trombolitici (streptochinasi)

ANTIEMORRAGICI (acido tranexamico, vitamina K)

ANTIEMORRAGICI (ferroso solfato bivalente, acido folico, eritropoietina)

SUCCEDANEI DEL SANGUE E SOLUZIONI PERFUSIONALI (albumina, aminoacidi, soluzioni elettrolitiche)

Gruppo C – SISTEMA CARDIOVASCOLARE

GLICOSIDI CARDIACI (digitalici, strofantinici)

ANTIARITMICI (chinidina di classe I, flecainide di classe II, amiodarone di classe III)

STIMOLANTI CARDIACI (dopamina, dobutamina, adrenalina, isoprenalina, noradrenalina)

VASODILATATORI USATI NELLE MALATTIE CARDIACHE (nitrat)

ANTIPERTENSIVI (clonidina, doxazosina, minoxidil)

DIURETICI (idroclorotiazide, clortalidone, indapamide, furosemide, ac. etacrinico, spironolattone)

VASODILATATORI PERIFERICI (bufloamedil, pentoxifillina)

VASOPROTETTORI (idrocortisone e lidocaina come antiemorroidali, eparina come antivaricoso)

BETABLOCCANTI (atenololo, metoprololo, labetalolo, carvedilolo)

CALCIOANTAGONISTI (amlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem)

SOSTANZE AD AZIONE SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (captopril, enalapril, losartan)

SOSTANZE IPOLIPEMIZZANTI (statine come la simvastatina, e atorvastatina, fibrati come il gemfibrozil)

139

139

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo D - DERMATOLOGICI

ANTIMICOTICI PER USO DERMATOLOGICO (econazolo, miconazolo, griseofulvina)

EMOLLIENTI E PROTETTIVI (zinco ossido, acido salicilico e zinco ossido)

PREPARATI PER IL TRATTAMENTO DI FERITE ED ULCERAZIONI (acido ialuronico)

ANTIPRURIGINOSI, INCLUSI ANTISTAMINICI E ANESTETICI (antistaminici come la prometazina, anestetici locali come la lidocaina, antipruriginosi come il levomentolo+ talco)

ANTIPSORIASICI (calcipotriolo, metoxsalene, acitretina)

ANTIBIOTICI PER USO DERMATOLOGICO (clortetraciclina, neomicina)

CORTICOSTEROIDI PREPARAZIONI DERMATOLOGICHE (idrocortisone, betametasona, desametasona)

ANTISETTICI E DISINFETTANTI (clorexidina, povidone-iodio, benzalconio cloruro)

ANTIACNE (ictammolo, benzoile perossido idrato, isotretinoina)

Gruppo G - SISTEMA GENITO-URINARIO ED ORMONI SESSUALI

ANTIMICROBICI ED ANTISETTICI GINECOLOGICI (metronidazolo, econazolo, povidone-iodio)

OXITOCICI (ergometrina, dinoprostone)

TOCOLITICI (ritodrina)

INIBITORI DELLA PROLATTINA (bromocriptina)

CONTRACCETTIVI ORMONALI SISTEMICI (levonorgestrel ed etinilestradiolo, gestodene ed etinilestradiolo, desogestrel ed etinilestradiolo)

ANDROGENI (testosterone)

ESTROGENI (estradiolo, etinilestradiolo)

PROGESTINICI (medrossiprogesterone, progesterone)

GONADOTROPINE ED ALTRI STIMOLANTI L'OVULAZIONE (gonadotropina corionica, follitropina alfa e beta)

UROLOGICI • Antispastici urinari (flavoxato, oxibutina) • Solventi dei calcoli biliari (kalcitrato) • Farmaci usati nelle disfunzioni dell'erezione (sildenafil, alprostadil) • Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (terazosina, 140 finasteride)

140

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo H - PREPARATI ORMONALI SISTEMICI ESCLUSI ORMONI SESSUALI

ORMONI IPOFISARI, IPOTALAMICI ED ANALOGHI (ormoni ipofisari come la ACTH-adrenocorticotropina, e la vasopressina, ormoni ipotalamici come la somatostatina)

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI (mineralcorticoidi come il desossicortone, ed i glucocorticoidi come il cortisone ed il betametasone)

TERAPIA TIROIDEA • Preparati tiroidei (levotiroxina sodica) • Preparati antitiroidei (tiamazolo)

• Terapia iodica (iodiocaseina+tiamina)

ORMONI PANCREATICI (glucagone)

CALCIO-OMEOSTATICI (calcitonina)

Gruppo J - ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

ANTIBATTERICI (classi di farmaci: tetraciline, penicilline, cefalosporine, sulfamidici, macrolidi, antibiotici aminoglicosidici, fluorochinoloni, antibiotici glicopeptidici)

ANTIMICOBATTERICI (isoniazide, rifampicina)

ANTIVIRALI (aciclovir, zidovudina)

SIERI IMMUNI ED IMMUNOGLOBULINE (come sieri il siero antiviperico Pur.Nism, e come immunoglobuline le Ig-gamma, le IGM, antitetanica, ecc.)

VACCINI

• Batterici (vaccini dell'*Hemophilus influenzae* tipo B, vaccino meningococcico tetravalente, vaccino difterico-tetanico-pertosse)

• Virali (vaccino dell'influenza, dell'epatite A e B, vaccino del morbillo-parotite-rosolia, vaccino poliomielitico)

141

141

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo L - ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI

ANTINEOPLASTICI (ciclofosfamide, metotrexato, fluorouracile, paclitaxel, cisplatino, ecc)

TERAPIA ENDOCRINA

• Ormoni (ormoni progestinici come il medrossiprogesterone, analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine come la buserelina)

• Antagonisti degli ormoni (antiestrogeni come il tamoxifene, ed antiandrogeni come la flutamide)

IMMUNOSTIMOLANTI (citochine come la filgrastim e gli interferoni)

IMMUNOSOPPRESSIVI (ciclosporina, tacrolimus)

Gruppo M - SISTEMA MUSCOLO-SCHELETRICO

FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (nimesulide, diclofenac, ibuprofene, rofecoxib, celecoxib)

SOSTANZE ANTIREUMATICHE SPECIFICHE (sali d'oro)

FARMACI PER USO TOPICO PER DOLORI ARTICOLARI E MUSCOLARI (ketoprofene, diclofenac)

MIORILASSANTI (atracurio besilato, baclofene, tiocolchicoside, dantrolene)

ANTIGOTTOSI (allopurinolo, colchicina)

FARMACI CHE AGISCONO SULLA MINERALIZZAZIONE (acido clodronico acido alendronico)

142

142

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo N – SISTEMA NERVOSO

ANESTETICI GENERALI (isoflurano, sevoflurano, propofol, tiopentale)

ANESTETICI LOCALI (bupivacaina, lidocaina, mepivacaina)

ANALGESICI OPIOIDI (morfina, buprenorfina, fentanil, tramadolo)

ALTRI ANALGESICI E ANTIPIRETTICI

- Acido salicilico e derivati (acido acetilsalicilico, diflunisal)

- Pirazoloni (metamizolo, propifenazone)

- Anilidi (paracetamolo)

ANTIEMICRANICI (diidroergotamina, sumatriptan)

ANTIPILETTICI (fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina, acido valproico)

ANTIPARKINSONIANI (levodopa+benserazide, levodopa+carbidopa)

PSICOLETTICI

ANTIPSIKOTICI (clorpromazina, aloperidolo, clozapina, litio, risperidone)

ANSIOLITICI (benzodiazepine come il diazepam, lorazepam, alprazolam)

IPNOTICI E SEDATIVI (benzodiazepine come il flurazepam, triazolam, midazolam)

PSICOANALETTICI

ANTIDEPRESSIVI

- Triciclici non selettivi della monoammina ricaptazione (amitriptilina, clomipramina)

- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina, citalopram, paroxetina)

- Altri (trazodone, venlafaxina)

PSICOSTIMOLANTI E NOOTROPI (piracetam, citicolina, acetilcarnitina)

FARMACI ANTIDEMENZA (donepezil, rivastigmina)

FARMACI USATI NEI DISTURBI DA DISSUEFAZIONE (nella dipendenza da nicotina: nicotina; nella dipendenza da

alcool: disulfiram; nella dipendenza da oppioidi:metadone)

PREPARATI ANTIVERTIGINE (betaistina, flunarizina)

143

143

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo P – FARMACI ANTIPARASSITARI, INSETTICIDI E REPELLENTI

ANTIPROTOZOARI (contro l'ameba ed altre affezioni il metronidazolo, contro la malaria la cloroquina)

ANTIEMICRANICI (mebendazolo, niclosamide)

ECTOPARASSITICIDI, COMPRESI ANTISCABBIA, INSETTICIDI E REPELLENTI (prodotti contenenti zolfo o cloro)

Gruppo R - SISTEMA RESPIRATORIO

PREPARATI RINOLOGICI (oximetazolina, nafazolina, beclometasone, betametazone)

PREPARATI PER IL CAVO FARINGEO (dequalinio cloruro, alcool diclorobenzilico, cetilpiridinio cloruro)

ANTIASMATICI

ADRENERGICI PER AREOSOL • Agonisti dei recettori beta2-adrenergici (salbutamolo, salmeterolo)

ALTRI ANTIASMATICI PER AREOSOL • Glicocorticoidi (beclometasone, flunisolide, fluticasone)

- Anticolinergici (ipratropio bromuro)

- Sostanze antiallergiche (acido cromoglicico, nedocromil)

ADRENERGICI PER USO SISTEMICO (efedrina, salbutamolo, clenbuterolo)

DERIVATI XANTINICI (teofillina, aminofillina, bamifillina)

ANTAGONISTI DEI RECETTORI LEUCOTRIENICI (montelukast, zafirlukast)

PREPARATI PER LA TOSSE E LE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO

ESPETTORANTI (associazioni tra guaifenesina o solfoguaiacolo con eucaliptolo, canfora, timo)

MUCOLITICI (acetilcisteina, carbocisteina, ambroxolo, sobrerolo)

SEDATIVI DELLA TOSSE (destrometorfano, codeina in associazione con edera o feniramina, diidrocodeina,

clobutinolo, oxalamina)

ANTISTAMINICI PER USO SISTEMICO (difenidramina, desclorfeniramina, loratadina, ketotifene)

SURFATTANTI POLMONARI (colfosceril palmitato, poractant alfa)

STIMOLANTI RESPIRATORI (pretcamide, metacolina cloruro)

144

144

Classificazione ATC dei farmaci

Gruppo S – ORGANI DI SENSO

OFTALMOLOGICI

ANTIMICROBICI (cloramfenicolo, gentamicina)

ANTINFIAMMATORI (corticosteroidi: desametasone, fluorometolone; Fans: diclofenac)

PREPARATI ANTIGLAUCOMA E MIOTICI (pilocarpina, timololo)

MIDRIATICI E CICLOPLEGICI (atropina, tropicamide)

DECONGESTIONANTI ED ANTIALLERGICI (nafazolina, ketotifene)

DIAGNOSTICI (fluorescina)

OTOLOGICI

ANTIMICROBICI (neomicina e polimixina B)

CORTICOSTEROIDI (flumetasone, desametasone in associazione con antimicrobici)

ANALGESICI ED ANESTETICI (fenazone+procaina)

Gruppo V - VARI

ALLERGENI ANTIDOTI

DIAGNOSTICI • Tests per il diabete (glucosio) • Tests di funzionalità ipofisaria (sermorelina) • Tests di funzionalità epatica (bromosolfotaleina sodica) • Diagnostici della tubercolosi (tubercolina) • Tests per la funzionalità renale (fenolsolfotaleina) • Tests per la funzionalità tiroidea (tireotropina alfa) • Tests allergologici

AGENTI NUTRIZIONALI (proteine, aminoacidi come la lisina, treonina, tiroxina)

SOLVENTI, DILUENTI E DETERGENTI (acqua per le preparazioni iniettabili)

MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI • Iodati (iodamide, ioexolo, iopamidolo) • Non iodati (bario solfato)

MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA (acido gadopentetico, acido gadoterico)

MEZZI DI CONTRASTO PER ULTRASONOLOGIA (octofluoropropano)

RADIOFARMACEUTICI DIAGNOSTICI • Sistema nervoso centrale (tecnezio e iodio) • Sistema renale (tecnezio) •

Sistema cardiovascolare (tecnezio) • Rilevazione di tumori (tecnezio e indio)

RADIOFARMACEUTICI TERAPEUTICI (trattamento palliativo del dolore) (samario lexidronam)

145

145

UNITÀ DI MISURA DEL CONSUMO DI FARMACI

Defined **D**aily **D**ose
(dose definita giornaliera)

unità tecnica di misura stabilita dal
**WHO International Working Group on
Drug Statistics Methodology**

Definizione: dose media del farmaco assunta giornalmente
per l'indicazione principale in un paziente adulto

La DDD non va considerata un "valore esatto", ma un
compromesso internazionale basato sulla documentazione
disponibile

146

146

Acido acetilsalicilico DDD= 3 gr.

Aspirina

Acesal

Aspro

Bufferin

Cemirit

Kilios

147

147

Acido acetilsalicilico DDD= 3 gr.

Aspirina 20 cpr 0,5 g

$20 \times 0,5 = 10 \text{ gr}$ 3,33 DDD

Cemirit ad 30 cpr 800 mg

$30 \times 0,8 = 24 \text{ gr}$ 8 DDD

148

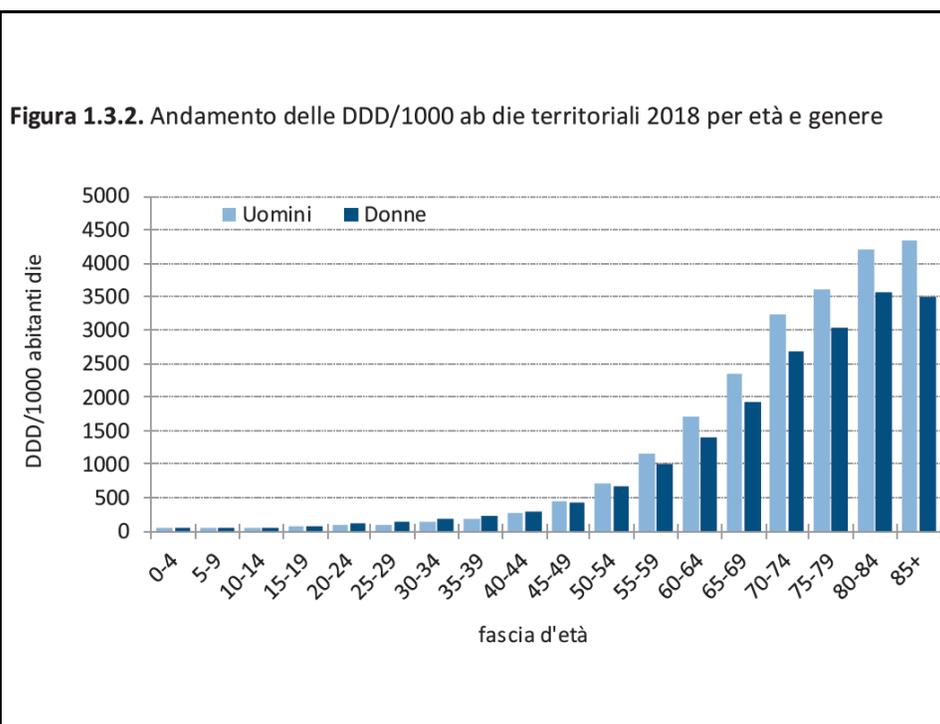
148

OSMED

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali

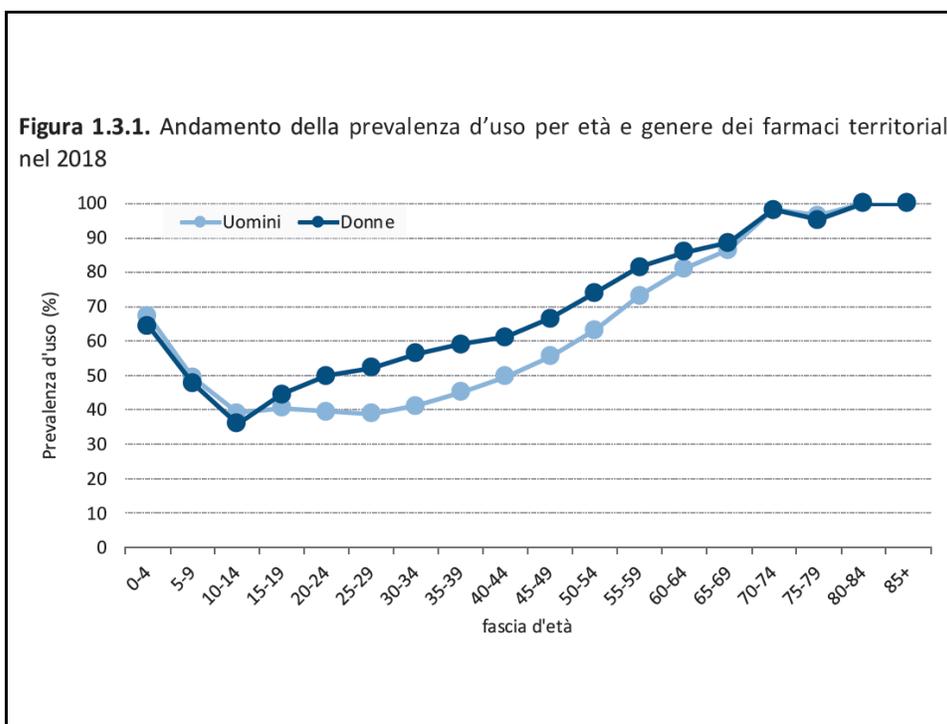
- I Rapporti nazionali OsMed, annuali e periodici, rendono disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia.
- Disponibili sul sito dell'Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA – www.aifa.gov.it)

149



150

Figura 1.3.1. Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali nel 2018



151

Primi 30 farmaci per consumo nel 2018

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*
C	ramipril	61,8	6,3
C	atorvastatina	44,1	4,5
B	acido acetilsalicilico	43,6	4,5
C	amlodipina	26,5	2,7
C	furosemide	24,5	2,5
A	metformina	21,6	2,2
A	pantoprazolo	21,5	2,2
H	levotiroxina	20,3	2,1
A	omeprazolo	16,5	1,7
C	nebulololo	15,0	1,5
A	lansoprazolo	14,5	1,5
C	simvastatina	13,8	1,4
C	valsartan	13,3	1,4
A	esomeprazolo	12,7	1,3
A	colecalfierolo	12,3	1,3
C	rosuvastatina	12,2	1,2
C	bisoprololo	10,5	1,1
C	olmesartan	10,2	1,0
G	tamsulosina	10,0	1,0
C	enalapril	9,3	0,9
C	lercanidipina	9,3	0,9
C	valsartan/idroclorotiazide	9,0	0,9
C	telmisartan	8,7	0,9
C	atenololo	8,4	0,9
B	cianocobalamina	8,3	0,9
G	alfuzosina	8,3	0,8
C	candesartan	8,2	0,8
C	irbesartan	8,2	0,8
C	olmesartan/idroclorotiazide	8,1	0,8
G	dutasteride	7,8	0,8
Totale		498,4	50,9
Totale DDD classe A-SSN		978,8	

Primi 30 farmaci per spesa nel 2018

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*
B	fattore VIII	294,3	2,5
L	adalimumab	288,8	2,4
L	nivolumab	266,6	2,2
L	trastuzumab	245,1	2,1
J	glecaprevir/pibrentasvir	216,4	1,8
L	lenalidomide	214,8	1,8
L	bevacizumab	194,9	1,6
L	pembrolizumab	194,3	1,6
L	etanercept	162,1	1,4
B	apixaban	153,3	1,3
L	tingolimod	137,8	1,2
J	sofosbuvir/velpatasvir	137,3	1,2
L	rituximab	131,3	1,1
B	rivaroxaban	128,4	1,1
L	pertuzumab	125,8	1,1
L	dimetilfumarato	117,6	1,0
L	ibrutinib	111,6	0,9
J	vaccino meningococcico gruppo B	110,8	0,9
L	interferone beta 1a	100,3	0,8
L	abiraterone	96,6	0,8
J	vaccino pneumococcico	96,4	0,8
A	insulina glargine	93,9	0,8
M	nusinersen	92,1	0,8
J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	91,3	0,8
L	natalizumab	89,9	0,8
B	dabigatran	89,2	0,7
B	epoetina alfa	87,8	0,7
L	ustekinumab	87,1	0,7
J	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	85,3	0,7
N	paliperidone	85,0	0,7
Totale		4.326,1	36,2
Totale spesa strutture sanitarie		11.942,2	

152