

farma7

Settimanale di notizie sul mondo farmaceutico

● Il Punto

39

DALLA FASE DEI TAGLI ALL'EFFICIENZA NUOVI AMPI SPAZI PER LA FARMACIA

È stato presentato a Roma il decimo Rapporto Sanità, curato dal consorzio Crea Sanità dell'Università Tor Vergata: un'analisi approfondita dei problemi e delle prospettive del Servizio sanitario nazionale, che delinea interessanti margini di sviluppo per la nostra professione (a pag. 3).

Ripiano sfondamento della spesa 2013 Pronto il ricorso di Federfarma

Legge di Stabilità Le norme e le disposizioni che riguardano le farmacie

Obblighi assicurativi Le convenzioni proposte da Federfarma



Organo ufficiale della **federfarma** (www.federfarma.it)

Io posso

essere orgogliosa di far parte di un team in cui ognuno garantisce la qualità dei nostri prodotti, indipendentemente dal luogo di produzione.

Io posso...

perché

Mylan è una delle maggiori e affermate aziende al mondo produttrici di farmaci equivalenti e specialistici. I nostri team conducono accurati controlli su tutti i medicinali, dal principio attivo alla distribuzione.

In Mylan, la priorità siete voi e i vostri pazienti.

Visitate YourMylan.com

Veronique

Mylan Plant Senior Director

**La nostra
Mylan
è la vostra
Mylan.**

 **Mylan**

Seeing
is believing

SAUVETEUR
DU TR

Il Punto

Presentato a Roma il 10° Rapporto Sanità elaborato da "Crea Sanità"

DALLA FASE DEI TAGLI A QUELLA DELL'EFFICIENZA: NUOVI AMPI SPAZI PER LA FARMACIA

È una lotta di trincea quella che sta affrontando il Servizio sanitario nazionale, impegnato in quest'ultimo anno al "mantenimento dell'esistente", ovvero a resistere alla crisi economica cercando un punto di equilibrio tra risorse disponibili e livelli essenziali di assistenza. È la fotografia offerta da Federico Spandonaro, coordinatore del "Crea Sanità" dell'Università di "Tor Vergata", presentando mercoledì 29 ottobre il 10° Rapporto Sanità. Una preziosa occasione per fare il punto sulla situazione e illustrare alcune proposte per il futuro del Ssn. La struttura del Rapporto, infatti, prevede sia un'analisi statistica del contesto in cui si muove la Sanità, sia i dati di performance (spesa, finanziamento ed equità), sia una verifica dei vari settori assistenziali, favorendo così il dibattito e offrendo stimoli per le future scelte gestionali. Vale la pena, allora, di evidenziare i punti salienti di questo 10° Rapporto, dal titolo emblematico: "Investimenti, Innovazione e Selettività: scelte obbligate per il futuro del Ssn".

Innanzitutto la ricerca dimostra che l'Italia ha una spesa per la Sanità molto inferiore rispetto agli altri Paesi europei, con un gap che nel 2012 era già del -25,2% (per gli over 65 anni sale addirittura al -34,9%) e che continua ad allargarsi. Ma non solo nel raffronto con l'estero si manifestano queste grandi differenze, perché anche tra

Nord e Sud risultano evidenti, dimostrando così il fallimento delle politiche economiche tese al riequilibrio. Un gap che, in ultima istanza, mina la sostenibilità del federalismo. Comunque sia, le razionalizzazioni, attuate per far fronte alla crisi economica, hanno favorito sostanziosi risparmi al Ssn: dal 2005 al 2012 il disavanzo si è ridotto del 79,5% ed è ora ripartito in modo quasi uniforme tra Nord, Centro e Sud. Attenzione però: gran parte dei risparmi ottenuti vanno attribuiti più alle azioni messe in atto nei confronti del privato che alle politiche di accentramento regionale. Rimane il fatto che, superata la fase di mera valutazione dei risparmi ottenuti, bisogna ora passare alla "fase 2", quella dell'efficientamento: valutare cioè fino a che punto i risparmi comportino rinunce alle cure e se il risanamento finanziario s'accompagna all'adeguamento quali-quantitativo dei servizi erogati.

Il 10° Rapporto Sanità si sofferma poi sull'invecchiamento, che "non porterà alla bancarotta del sistema sanitario", perché i tassi di cronicità di alcune patologie si sono ridotti grazie alle nuove tecnologie e alla prevenzione. Diventa, quindi, essenziale non rinunciare agli investimenti in educazione e prevenzione primaria e secondaria, ma bisogna farlo in modo oculato, perché negli ultimi anni gli indicatori dei fattori di rischio (specialmente obesità infantile

e tabagismo) risultano non soddisfacenti. Si registrano, infatti, troppe variabili fra le diverse Regioni nell'adesione agli screening obbligatori, a dimostrazione di come le risorse destinate alla prevenzione siano spesso distolte per compensare sprechi o contenere disavanzi. Si aprono così ampi spazi alla professionalità del farmacista, che ora può ampliare questo suo ruolo di educatore sanitario.

Soffermandosi poi sui farmaci, il Rapporto evidenzia, alla voce razionamento, consumi di nuove specialità radicalmente inferiori rispetto a quelli medi di Francia, Germania, Regno Unito e Spagna (fra il 35 e il 79%, a seconda delle diverse aree terapeutiche), con notevoli differenze anche tra le varie Regioni italiane. Ma le maggiori difformità regionali -che determinano iniquità in Sanità- si evidenziano nelle spese out of pocket, in particolare nelle partecipazioni alla spesa. I farmaci di classe A acquistati direttamente, per esempio, sono cresciuti del 69% fra il 2003 e il 2013, e in generale le partecipazioni farmaceutiche incidono più nel meridione che nel settentrione.

Anche nel campo delle non-autosufficienze, pur essendo il valore di spesa (1,8% del Pil) non dissimile da quello medio europeo, si evidenziano eccessi di frazionamento dei fondi e delle relative responsabilità.

Così le varie prestazioni spesso si sovrappongono o, peggio, sono disomogenee, rischiando così di generare razionamenti in alcune aree e privilegi in altre. Manca, insomma, una visione complessiva e, quindi, un razionale coordinamento, proprio quello che il servizio professionale e capillare della farmacia potrebbe invece garantire. Ma l'elemento che va necessariamente preso in considerazione per garantire l'innovazione, è la selettività negli investimenti, ancor più necessaria in un periodo di crisi economica. Bisogna, insomma, ridefinire le priorità degli investimenti pubblici, selezionando quelli più meritevoli, cioè "quelli che impattano di più sui bilanci delle famiglie e, quindi, possono creare barriere all'accesso dei servizi". E la selettività passa necessariamente per una radicale riforma delle esenzioni e delle compartecipazioni.

Gli stessi tagli hanno colpito finora più i privati (come gli operatori che garantiscono l'assistenza farmaceutica convenzionata),

che voci strutturali come la spesa per "beni e servizi"; neppure la spesa per il personale è diminuita, ma soltanto contenuta con il blocco del turn over.

Ma, a fronte di questo quadro, quali sono le proposte d'intervento suggerite dal 10° Rapporto Sanità? Innanzitutto, bisogna puntare sulla prevenzione, garantendo un vincolo di destinazione delle risorse e un controllo sulla destinazione degli investimenti. Altro intervento è la riforma delle esenzioni e dei ticket, in modo da garantire l'esenzione alle sole famiglie più fragili e diversificando la compartecipazione in base alla condizione economica. Va poi creato un fondo vincolato per l'innovazione, "in particolare quella farmaceutica", così come vanno coordinate le erogazioni per i non-autosufficienti. E ancora il Rapporto sottolinea la necessità di potenziare gli strumenti di valutazione dei servizi e delle performance aziendali (Asl e direttori generali), oltre a un più coordinato investi-

mento nei sistemi informativi per una armonizzazione dei dati a livello nazionale e internazionale.

Certo, è una visione a largo raggio quella proposta dal 10° Rapporto Sanità, ma a ben guardare offre ampi spazi d'intervento per la farmacia, che da una simile visione può trarre stimoli e opportunità. Spazi che, da tempo, Federfarma è impegnata a individuare e colmare. E' stata ampiamente evidenziata l'importanza sia della prevenzione (dove la farmacia ha un ruolo rilevante), sia dell'accesso ai farmaci innovativi, che consentono di ridurre i costosi ricoveri ospedalieri. Anche il coordinamento per l'assistenza ai non autosufficienti va nel senso di un'assistenza domiciliare integrata, che vede la farmacia come risorsa importante sul territorio. Insomma, gli spazi ci sono e, quindi, molte le opportunità che il futuro riserva a quanti sapranno salire sul treno dell'innovazione.

Il Consiglio di Presidenza

**Si comunica ai Signori Farmacisti che è in commercio
una NUOVA FORMULAZIONE di**

ESCITALOPRAM EUROGENERICI SEMPRE IN COMPRESSE MA ORODISPERSIBILI

Confezione: **ESCITALOPRAM EUROGENERICI 28 compresse orodispersibili 10 mg** - N.AIC 042762031

Classe di rimborsabilità: **A/RR**

Prezzo al pubblico: **8,30 €**

Farmaco di riferimento: **ENTACT-CIPRALEX**

Confezione: **ESCITALOPRAM EUROGENERICI 28 compresse orodispersibili 20 mg** - N.AIC 042762157

Classe di rimborsabilità: **A/RR**

Prezzo al pubblico: **16,38 €**

Farmaco di riferimento: **ENTACT-CIPRALEX**

Quando scelgo un generico, chiedo EG®

Ultime notizie da Montecitorio e Palazzo Madama

RIORGANIZZAZIONE DI AIFA, AGENAS E ISS LA POSIZIONE DEL GOVERNO

Il ministro della Salute Beatrice Lorenzin spiega alla Commissione Affari sociali della Camera la direzione in cui dovrebbe procedere la riforma degli enti vigilati dal suo Ministero per accrescerne efficacia, efficienza e trasparenza

È necessaria una riforma che porti a un diverso concetto di “sistema salute” e riveda ruolo e funzionamento degli enti vigilati dal Ministero, per renderli più efficaci ed efficienti e anche sempre più trasparenti: si tratta di un passaggio “imprescindibile” nel percorso di attuazione del nuovo patto per la salute. È questo in estrema sintesi il messaggio che il ministro della Salute **Beatrice Lorenzin** ha lasciato alla XII Commissione Affari sociali della Camera in occasione della sua audizione nell’ambito dell’indagine conoscitiva sul ruolo, l’assetto organizzativo e le prospettive di riforma dell’Agenzia italiana del farmaco, dell’Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) e dell’Istituto superiore di sanità.

Per quanto riguarda l’Aifa, il ministro ha sottolineato come la riforma debba portare a un’Agenzia che sia scientificamente evoluta e autorevole, in grado di dare risposte in tempi rapidi, dotata di sistemi di controllo per garantire in maniera efficiente la funzione ispettiva su tutti i siti nazionali, dotata di un efficiente sistema di farmacovigilanza e di un evoluto centro di Hta capace di stipulare accordi con le aziende. E ciò può costituire uno straordinario volano per lo sviluppo della ricerca e delle innovazioni. Dunque la struttura va potenziata attraverso il miglioramento della qualità del personale. L’obiettivo è accelerare i procedimenti di valutazione dei dossier dei medicinali e la tempistica delle autorizzazioni.

Rispetto all’attuale modello organizzativo le due commissioni tecnico-consultive andrebbero unificate in una commissione unica, organizzata in due sessioni, che sappia coniugare sia la competenza tecnica nella valutazione dei dossier dei medicinali sia la capacità di negoziazione del prezzo dei farmaci. **Lorenzin** ha anche reso noto che è in fase di attuazione una task force nazionale antifalsificazione per la condivisione dell’informazione sulle attività e i casi di falsificazione con la partecipazione del ministero, dell’Iss, dei carabinieri, dell’Agenzia delle dogane e con la collaborazione degli altri ministeri.

Per quel che concerne l’Agenas, secondo il ministro, è necessario rivederne il ruolo alla luce delle nuove esigenze e dei nuovi obiettivi derivanti dai programmi di revisione della spesa e dal Patto per la Salute. “Agenas è una specie di braccio operativo, che sta a metà tra noi e le Regioni e che ci permette di avviare controlli veloci e trasparenti”, ha spiegato Lorenzin, secondo cui dare la massima efficienza alla struttura e razionalizzare gli uffici per garantire lo snellimento delle procedure è essenziale, così come sistematizzare in modo definitivo i compiti che svolge, per evitare la sovrapposizione tra i compiti dell’Agenas e quelli propri del Ministero.

In merito all’Istituto superiore di sanità, occorre in via prioritaria ristabilire l’equilibrio finanziario mediante il commissariamento, che deve essere anche occasione per avviare un’opera di efficientamento, modernizzazione

e sviluppo dell’istituto. L’Iss deve ritornare alla propria connotazione di massimo ente per la ricerca non solo in Italia ma anche all’estero, in grado di confrontarsi anche con il settore privato, ponendosi come polo di attrazione di investimenti.

UN PREZZO UNICO PER I FARMACI EUROPEI

Con una interrogazione al ministro della Salute il deputato **Anna Miotto** (Pd) ha sollecitato iniziative per far sì che si possa arrivare in ambito europeo a una determinazione unica del prezzo effettivo dei farmaci valevole in tutti i Paesi dell’Unione europea. Spunto per l’interrogazione è la questione del Sofosbuvir, farmaco per la cura dell’epatite C, i cui costi estremamente elevati per il Ssn rischiano di imporre criteri selettivi nell’individuazione dei pazienti che potranno usufruirne. Più in generale, da anni il prezzo dei farmaci di nuova registrazione è in aumento, mentre il basso prezzo dei farmaci di uso consolidato ne provoca l’esportazione all’estero e la conseguente carenza nel nostro Paese. A fronte di questa situazione, **Miotto** chiede interventi urgenti per far sì che si possa arrivare in ambito europeo a una determinazione unica del prezzo dei farmaci nonché per garantire l’accesso al farmaco Sofosbuvir a carico del sistema sanitario nazionale a più pazienti possibile.

FARMACI DI FASCIA C CHIARIMENTI DEL GOVERNO

Il sottosegretario di Stato per la Salute, **Vito De Filippo**, ha risposto in Aula al Senato a un’interrogazione del Movimento 5 Stel-

le, prima firmataria la senatrice **Serenella Fucksia**, riguardante i criteri adottati dall'Aifa nella classificazione dei medicinali di fascia C vendibili con e senza obbligo di ricetta medica.

Il sottosegretario ha chiarito che, per quanto concerne le specialità medicinali di fascia C, da vendersi dietro ricetta ripetibile (RR), per le quali non vi sia l'obbligo di dispensazione a mezzo delle farmacie, l'Agenzia del farmaco ha individuato i criteri secondo cui sarebbe possibile la modifica del loro regime di fornitura in Sop-Otc, consentendone la vendita nei canali commerciali.

Il tema sollevato con l'interrogazione, ha ricordato il sottosegretario, è stato affrontato dalla Corte Costituzionale, che, nella sentenza n. 216 del 9 luglio 2014, ha ribadito la coerenza dell'attività svolta dal Ministero della Salute e dall'Aifa, ai sensi della normativa in vigore, per cui il Ministero, sentita l'Agenzia, indica con un elenco periodicamente aggiornabile i farmaci appartenenti alla fascia C, per

i quali permane l'obbligo di ricetta medica e non è quindi consentita la vendita nelle parafarmacie. "Il Supremo consesso -ha dichiarato **De Filippo-** si è espresso nel senso che non possa essere sollevata alcuna censura di irragionevolezza alla previsione che imponga la prescrizione medica per determinati medicinali e il conseguente divieto di vendita nelle parafarmacie, proprio sulla scorta delle differenze che permangono tra i due esercizi e che l'Agenzia tecnica del Ministero, che è l'Aifa, deve periodicamente verificare e anche aggiornare".

DEMATERIALIZZARE ANCHE IL BOLLINO?

In un'interrogazione al ministro della Salute il deputato **Cosimo Latronico** (FI-Pdl) sollecita interventi volti a risolvere aspetti problematici del processo di dematerializzazione della ricetta medica per i farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale e chiede di cono-

scere quali siano gli attuali costi complessivi, scaricati sul prezzo dei farmaci, per la bollinatura mediante supporto plastico-cartaceo dei medicinali per uso umano.

Chiede inoltre se non si ritenga necessario realizzare un significativo risparmio della spesa farmaceutica sia ricorrendo alla dematerializzazione del bollino farmaceutico, sia ricorrendo a sistemi di codificazione di sicurezza direttamente apposti sull'astuccio sul farmaco che siano in linea con la Direttiva 2011/62.

PRODOTTI PER DIABETICI ANCHE NELLA GDO

Il senatore della Lega Nord **Raffaele Volpi** (Lna) ha presentato un'interrogazione ai ministri della Salute e dello Sviluppo economico per chiedere di incentivare la diffusione e la vendita nella grande distribuzione organizzata di prodotti specifici per soggetti affetti da diabete. (PB)

La **Rassegna di diritto farmaceutico e della salute**, amplia la sua attenzione al diritto della salute e si conferma uno strumento indispensabile di aggiornamento e approfondimento per tutti coloro che operano nel settore della sanità.



Inviare il coupon compilato via fax al n. 02/88.55.62.16

Unitamente a copia d'attestazione di pagamento effettuato tramite:

- versamento su c/c postale n. 56041205 intestato a Secos Srl, via Larga n. 8, Milano
- bonifico bancario intestato a Secos Srl presso Banca Popolare Commercio & Industria, filiale Milano, c.so Italia n. 17 IBAN: IT 71 R 050480167300000008818

BUONO D'ORDINE

DESIDERO ABBONARMI PER L'ANNO 2015 ALLA RIVISTA BIMESTRALE **"RASSEGNA DI DIRITTO FARMACEUTICO E DELLA SALUTE"** al costo di € 230,00 (iva compresa) invece di € 250,00 (iva compresa) offerta valida sino al 31 dicembre 2014 per coloro che sottoscrivono l'abbonamento con il presente coupon

DATI ANAGRAFICI

COGNOME _____

NOME _____

RAGIONE SOCIALE _____

CAP _____ CITTA' _____ PROV. _____

TEL. _____

CELL. _____

E-MAIL _____

PARTITA IVA _____

C.F. _____

Ai sensi del DLgs 196/2003, La informiamo che il trattamento dei dati è limitato alle sole finalità necessarie per la gestione dell'abbonamento e per ricevere informazioni sulle iniziative di Secos Srl. Ai sensi dell'art. 7 del predetto DLgs, Lei ha diritto di conoscere, aggiornare, rettificare o cancellare i suoi dati e di opporsi per motivi legittimi al trattamento.

Regioni&Sanità

Ufficio Rapporti Istituzionali Federfarma

CAMPANIA

Il presidente della Regione Stefano Caldoro ha annunciato l'arrivo nella farmaceutica di nuovi tetti di esenzione totale dei ticket in base alla composizione dei nuclei familiari. I criteri precedenti prevedevano, per i nuclei familiari con redditi superiori a 13.000 euro, 2 euro a ricetta più 1,5 euro a confezione di farmaco con brevetto in corso. Con i nuovi criteri saranno totalmente esenti i nuclei familiari composti da 1 o 2 persone con redditi fino a 15.000 euro, i nuclei familiari composti da 3 persone con redditi fino a 18.000 euro, i nuclei familiari composti da 4 o 5 persone con redditi fino a 22.000 euro e infine i nuclei familiari composti da almeno 6 persone con redditi fino a 24.000 euro. Inoltre, la quota di compartecipazione regionale per l'assistenza specialistica ambulatoriale sarà di 5 euro, ma per le famiglie a basso reddito, a seconda della composizione del nucleo familiare, l'esenzione sarà totale. Infine, anche per i codici bianchi di pronto soccorso è prevista la riduzione del ticket da 50 a 25 euro.

FRIULI VENEZIA GIULIA

La riforma sanitaria è stata approvata: sul B.U.R. n. 43 del 22 ottobre scorso è stata pubblicata la Legge regionale n. 17/2014, che ha ridefinito l'assetto istituzionale e organizzativo del Servizio sanitario regionale e ha rideterminato il numero e l'organizzazione delle Asl. Lo scopo della legge è stato quello di intervenire sull'organizzazione dell'assistenza territoriale e dell'assistenza ospedaliera. Di farmaceutica si occupa l'articolo 19, che ha definito le aree di competenza dell'assistenza distrettuale e le funzioni organizzative dell'assistenza farmaceutica, ovvero: assistenza farmaceutica tramite le farmacie convenzionate con il Servizio sanitario nazionale, assistenza farmaceutica integrativa regionale, relativamente alla distribuzione di farmaci e di presidi sanitari, funzione di farmacia dei servizi, con particolare riferimento alla promozione della salute, anche mediante l'educazione della popolazione ai corretti stili di vita e la gestione attiva e integrata delle patologie croniche prevalenti. Le farmacie svolgeranno le attività previste

dalla normativa sui nuovi servizi, sulla base di accordi convenzionali con i rappresentanti delle farmacie pubbliche e private. L'articolo 45 si occupa invece di formazione del personale e ha previsto, fra l'altro, che la Regione sosterrà l'attività di formazione dei medici di medicina generale per il corso triennale di formazione specifica e quella dei farmacisti operanti nelle farmacie convenzionate del territorio, per quanto riguarda le attività della farmacia dei servizi. La riforma sanitaria rafforza quindi il legame tra il Servizio sanitario regionale e le farmacie del territorio, riconoscendole quali partner fondamentali per la territorializzazione dell'assistenza sociosanitaria.

LAZIO

La Regione, per evitare sprechi e frequenti illeciti, dalle siringhe alle garze e alle protesi, predisporrà un "magazzino unico digitale" per avere la totale copertura sugli acquisti della centrale unica e il controllo della gestione fino all'utilizzo finale. "La tragedia italiana -ha detto il presidente della Regione Zingaretti- non è solo il costo della "famosa" siringa, che varia da Regione a Regione, arrivando a costare anche il doppio in determinati territori, ma da oggi della siringa bisogna preoccuparsi anche dopo il suo acquisto". Finora, infatti, il controllo veniva effettuato solo attraverso specifiche ispezioni da parte delle Asl. Da oggi, invece, utilizzi "strani" di forniture verranno immediatamente segnalati dal "magazzino unico digitale". Il sistema verrà esteso anche ai farmaci, che saranno ora inviati agli ospedali in forma "monodose", così da evitare ulteriori sprechi.

LOMBARDIA

Le farmacie della Regione sono pronte per gestire la ricetta elettronica. Lo ha reso noto Federfarma Lombardia, precisando che appena saranno pronti medici, ospedali e Asl, in Regione si potrà partire. Sono stati infatti, istruiti circa 8.000 farmacisti, che sapranno come operare se un cittadino si presenta in farmacia col promemoria di una ricetta elettronica. "La Regione ci ha chiesto di prepararci in modo che un cittadino con una ricetta elettronica potesse

presentarla in qualunque farmacia -dice Annarosa Racca, presidente di Federfarma- Abbiamo formato tutte le 2.800 farmacie lombarde proprio perché esse svolgeranno un ruolo chiave nell'innovazione digitale, così come definito nel Patto per la Salute". "I vantaggi della ricetta dematerializzata sono significativi -afferma Gianni Petrosillo, presidente di Federfarma Bergamo e amministratore delegato di Promofarma- Semplifica la gestione burocratica della prescrizione, riduce l'attività di controllo delle Asl ed evita errori nella lettura o nella dispensazione". La sperimentazione sta completandosi in alcune farmacie dell'Asl di Bergamo e Como e, con il coordinamento del presidente di Federfarma Lecco, Andrea Braguti, in tutte le farmacie di quest'ultima Asl. Il primo corso si è tenuto in giugno proprio a Lecco, dove la sperimentazione è già partita, con successo.

SICILIA

Grazie al progetto "Ti abbiamo a cuore", patrocinato dall'assessorato regionale alla Salute in collaborazione con il Sues, il servizio di emergenza-urgenza del 118, saranno distribuiti nei luoghi pubblici, entro la fine dell'anno, in tutta la Regione, 310 defibrillatori. L'obiettivo è di avere una diffusione capillare delle tecniche di intervento immediato di rianimazione cardiopolmonare. Per il loro acquisto sono stati utilizzati fondi ministeriali per un importo di 374.979 euro. I corsi di formazione saranno gratuiti e a cura delle 4 centrali operative del 118 e del dipartimento Assistenza sanitaria e Osservatorio epidemiologico dell'assessorato della Salute e coinvolgeranno oltre 1.500 partecipanti, cioè 5 per ogni defibrillatore. Le apparecchiature potranno essere utilizzate, in caso di estrema emergenza "salva vita", in scuole e università, parchi archeologici e teatri, porti e stazioni ferroviarie, case circondariali e istituti penali per minorenni, isole minori, farmacie, uffici regionali e comunali. "La diffusione dei defibrillatori -ha spiegato l'assessore alla Salute, Lucia Borsellino- consentirà un soccorso persino più tempestivo rispetto alle ambulanze e ciò permetterà di salvare molte vite". Tra i luoghi già individuati per la collocazione figurano anche 33 farmacie in maggioranza rurali. (URIS.RR)

Temi farmaceutici e sanitari sulle pagine dei giornali e su internet

SPENDING REVIEW: LE PROPOSTE DELLE REGIONI RILANCIARE GLI INVESTIMENTI, ANCHE IN SANITÀ

Trattative in vista con il Governo per rendere sostenibile la manovra economica e limitare i danni dei tagli alla spesa, che potrebbero investire anche il comparto sanitario. Ma sul tavolo del negoziato pesa anche il parere della Commissione europea

Si tratta di riquilibrare la spesa corrente, dalla sanità alle partecipate, e di rilanciare gli investimenti anche sanitari. I governatori, in attesa della convocazione a Palazzo Chigi, stanno ancora abbottonati, in attesa di capire gli spazi di incontro possibili, ma sanno bene che difficilmente l'entità del taglio sarà attenuata. "Abbiamo messo in fila tutte le nostre proposte - dice il rappresentante dei governatori, Sergio Chiamparino - Ho buone ragioni per ritenere che nei prossimi giorni partirà il tavolo con il Governo e che si possano condividere proposte che rendano la manovra sostenibile per tutti" (*Il Sole 24 Ore*, 31.10.14). "Il processo di riduzione della spesa iniziato nel 2010 è continuato, sono state avviate nuove riforme, ma non è ancora terminato", osserva Carlo Cottarelli alla vigilia del suo rientro al Fondo monetario internazionale, preannunciando che probabilmente non ci sarà un altro commissario, ma "rimarrà nella Pubblica amministrazione la necessità di mantenere un'attenta analisi delle opportunità di spesa" (*Il Sole 24 Ore*, 28.10.14).

LA UE NON ESCLUDE "MISURE ULTERIORI"

La Commissione europea ha annunciato che non intende respingere in toto i bilanci previsionali di Italia e Francia. La decisione è giunta dopo che ambedue i Paesi hanno promesso nuove misure di riduzione del deficit. Il governo italiano ha rivisto il testo, promettendo misure per 4,5 miliardi di euro, tali da

portare l'aggiustamento strutturale dell'anno prossimo a circa lo 0,3% del Pil (*Il Sole 24 Ore*, 29.10.14). La Commissione europea potrebbe però chiedere "misure ulteriori" di risanamento dei conti. La partita italiana, quindi, è tutt'altro che finita. "Sul Paese pesa anche la minaccia di una procedura per squilibrio macroeconomico eccessivo, legato a debito elevato e bassa competitività. Bruxelles deve presentare un rapporto entro fine anno" (*Il Sole 24 Ore*, 30.10.14).

BANCHE: IN CRISI IL CREDITO ALL'ECONOMIA REALE

Gli stress test della Bce raggiungono un risultato quasi paradossale: se da un lato sono stati eseguiti per rafforzare le banche in modo da permettere loro di tornare a erogare credito, dall'altro penalizzano proprio quelle che più si sforzano di sostenere le imprese. Se l'Italia esce sconfitta rispetto ad altri Paesi, è anche (non solo, ovviamente) per questo: le nostre banche hanno la colpa di essere troppo esposte su una economia reale che si deteriora. Paesi come la Germania escono vittoriosi per il motivo opposto: le banche tedesche sono poco esposte sul mercato reale e molto più sui mercati finanziari (*Il Sole 24 Ore*, 28.10.14).

PIEMONTE: FEDERFARMA REPLICA ALLA REGIONE

All'indomani dell'annuncio della Regione Piemonte di poter risparmiare milioni di euro

l'anno, eliminando in prospettiva le farmacie dal circuito della distribuzione dei pannolini, il presidente delle farmacie piemontesi, Massimo Mana, replica con numeri diversi e osserva che, "non essendo mai stati consultati per verificare insieme i conti, non siamo in grado di dire quale sia l'errore, ma è chiaro che qualcosa non torna". L'assessore regionale alla sanità, Antonio Saitta, risponde di applicare le regole della concorrenza e invita Federfarma, se ritiene di essere davvero competitiva, a partecipare alla gara, "che in ogni caso centralizzerà l'acquisto" (*La Stampa*, 25.10.14).

FARMACIE LOMBARDE PRONTE PER LA RICETTA ELETTRONICA

Completato anche l'ultimo corso di formazione, gli 8mila farmacisti lombardi sono pronti per la ricetta elettronica, il cui utilizzo comincerà appena saranno pronti medici, ospedali e Asl. Il risparmio in carta vale 50 milioni l'anno. "La Regione ci ha chiesto di prepararci in modo che il cittadino possa presentare la sua ricetta in qualunque farmacia", spiega Annarosa Racca, presidente di Federfarma (*Corriere della Sera*, 29.10.14). Il presidente di Federfarma Lecco, Andrea Braguti, spiega funzionamento e vantaggi della ricetta elettronica: la formazione dei farmacisti lombardi è ultimata e tutte le farmacie sono pronte a partire. La ricetta elettronica permetterà risparmi alla parte pubblica, per l'eliminazione della stampa delle ricette e per una più agevole gestione dei dati. Inoltre, ci saranno meno equivoci, per esempio, sullo stato di esenzione del paziente, perché la ricetta elettronica attesterà l'eventuale esenzione per patologia o per reddito (*La Provincia di Lecco*, 31.10.14).

VARIE

Genova: analisi alla Asl, referti in farmacia. Il cittadino va in un ambulatorio della Asl 3 di Genova e poi a metà pomeriggio passa nella farmacia a lui più comoda e ritira il referto. Il costo di 1,80 euro è compensato dalla mancanza di spostamenti, parcheggi e code e dalla comodità di ritirare i risultati delle analisi senza vincoli di orario. "Tutta la città e l'entroterra sono coperti dal servizio", informa il presidente di Federfarma Genova, Giuseppe Castello (*Il Secolo XIX Genova*, 29.10.14).

Utop: sistema perfettibile, non esperienza fallimentare. Il referente medici dell'Utop Longaronese-Zoldo, nel Bellunese, interviene a seguito di un articolo a firma del presidente di Federfarma Belluno, Roberto Grubissa, sostenendo che l'Utop, giunta al settimo anno di attività, "è tutt'altro che una esperienza fallimentare" e permette di gestire bene i pazienti, anche con visite domiciliari. Il sistema è complesso e perfettibile, anche se ha bisogno di risorse certe, "quelle che in questi ultimi tempi cominciano a mancare" (*Gazzettino Belluno*, 26.10.14).

Revoca dell'autorizzazione a farmacisti esportatori. Almeno una ventina di farmacisti campani "si sono voluti improvvisare grossisti di farmaci grazie a una legge che consente di acquistare direttamente dalle aziende e rivendere anche all'estero grossi quantitativi di prodotti". L'operazione, legale, ha creato

gravi problemi nell'utenza per la irreperibilità -denunciata da Federfarma e dai medici- di tali farmaci nelle farmacie. Ad alcuni farmacisti, dopo i controlli da parte del Nas (Nucleo antisofisticazione dei carabinieri), è stata revocata l'autorizzazione, in quanto operavano senza rispettare le procedure previste dalla legge (*Il Mattino di Napoli*, 25.10.14).

Avastin: il punto di vista di Federanziani. Il presidente di Federanziani, Roberto Messina -replicando a un articolo del *Fatto* sulla richiesta fatta dall'associazione all'Aifa per la sospensione immediata dell'impiego dell'Avastin, a seguito delle segnalazioni arrivate al numero verde appositamente istituito da Federanziani-ribadisce che gli studi su dosaggio e somministrazione del farmaco sono lacunosi. Il quotidiano risponde ricordando che il farmaco è stato inserito nel 2013 dall'Oms nell'elenco dei farmaci indispensabili per la cura della Dms neovascolare; in maggio il Consiglio superiore di sanità ha dichiarato l'equivalenza di efficacia e di sicurezza di Avastin e di Lucentis (molto più costoso); Cochrane Collaboration e il National Institutes of Health hanno recentemente confermato che i due farmaci hanno uguali effetti collaterali, Avastin è usato da tempo in tutto il mondo; gli oculisti italiani hanno dato parere favorevole al suo uso. Risulta quindi difficile capire, osserva la giornalista, perché una associazione di pazienti chieda la sospensione

di un farmaco salvavista e salvaportafoglio (*Il Fatto Quotidiano*, 26.10.14).

Monitor Biomedico 2014: italiani informati, ma insoddisfatti. In sanità il 70% degli italiani si ritiene informato, ma il 55% teme la confusione, il 49% giudica inadeguati i servizi sanitari della propria Regione e la percentuale sale al 72% al Sud. Per il 35% i farmaci garantiti dal Ssn sono insufficienti. Secondo il rapporto -realizzato dal Censis nell'ambito del Forum per la ricerca Biomedica, presentato a Roma dalla responsabile del settore Welfare, Ketty Vaccaro- è molto diffusa la percezione che la qualità dell'assistenza si vada riducendo, con punte di malcontento nelle Regioni meridionali (*www.sanita.ilsole24ore.com*, 27.10.14).

Istat: siamo malati immaginari? Dai dati di una indagine Istat risulta che gli italiani vanno sempre più spesso dal medico, sia di famiglia sia specialista. Da una parte, i cittadini sono bombardati da mille stimoli che li invitano a consumare prestazioni sanitarie, giornate dedicate alle malattie, pubblicità, campagne di sensibilizzazione; dall'altra, la medicina difensiva spinge i medici a richiedere esami e visite inutili per paura di sbagliare. Inoltre, si generano spesso aspettative eccessive nella medicina (*La Repubblica*, 31.10.14). (US.SN - 14428/448 - 4.11.14)

** Gli articoli citati sono disponibili sul sito di Federfarma cliccando i link della circolare*

NL
 newline
 ricerche di
 mercato
 per il
 mondo
 farmaceutico

NewLine Ricerche di Mercato e Qlik®

ti invitano all'evento dedicato a oltre 400 Aziende italiane per presentare le novità di Business Intelligence e Data Discovery.

VISUALIZE YOUR WORLD

**martedì 25
 novembre**

EST END STUDIOS - Studio NOVANTA - Via Mecenate, 90 Milano

Registrati su www.qlik.com/it

SANITÀ ELETTRONICA: IL CITTADINO AL CENTRO

Frutto di un lavoro condotto da rappresentanti di associazioni di pazienti, professionisti sanitari, rappresentanti di società medico-scientifiche e di organizzazioni civiche, è stato presentato oggi a Roma dal Tribunale per i Diritti del malato-Cittadinanzattiva, il documento con le Raccomandazioni per sfruttare pienamente il potenziale della sanità elettronica e della telemedicina, alla cui stesura ha partecipato anche Federfarma.

“Con queste Raccomandazioni -come ha affermato il coordinatore nazionale del Tdm Tonino Aceti- vogliamo contribuire a potenziare gli effetti positivi della informatizzazione in sanità e della telemedicina, ossia migliorare la presa in carico del paziente, garantendogli la continuità assistenziale, il monitoraggio e l'aderenza alla terapia; promuovere una migliore organizzazione dei servizi territoriali e a domicilio e mettere in rete medici e operatori sanitari; produrre informazioni precise ed esaustive sulle patologie, consentendo di programmare al meglio i servizi sanitari in relazione ai bisogni dei pazienti, ottimizzando le risorse a disposizione; incidere positivamente sulla qualità di vita dei pazienti anche sotto il profilo psicologico”.

Tra le principali proposte: prevedere tariffe specifiche per i servizi di telesalute e di telemedicina; promuovere la cultura della valutazione delle tecnologie, per migliorare qualità e appropriatezza; promuovere una governance nazionale delle iniziative per ridurre la frammentazione regionale e andare verso un Fascicolo sanitario elettronico condiviso a livello nazionale; aumentare l'alfabetizzazione digitale per agevolare l'uso degli strumenti di sanità elettronica da parte dei malati e dei care giver, ma anche dei medici stessi, specie di quelli meno giovani; garantire la privacy dei pazienti; agevolare la veicolazione delle informazioni sanitarie (resa talora difficile per l'uso di sistemi diversi); istituire un registro di applicazioni mediche validate ufficialmente (rese quindi disponibili ai medici); definire ruoli e responsabilità di tutti gli attori che partecipano ai percorsi di telemedicina.

Le esperienze di informatizzazione in sanità e di telemedicina illustrate nel corso della mattinata da medici, operatori e dagli stessi pazienti (interessanti le video-interviste con il loro vissuto) sono molto positive. Perché allora l'informatizzazione procede lentamente? Tra i motivi la scarsità di risorse economiche, carenze culturali, difficoltà a innovare l'organizzazione esistente e scelte gestionali troppo diversificate, effettuate non solo a livello regionale, ma addirittura di singola azienda sanitaria. Con il risultato che le varie esperienze fanno fatica a parlarsi tra di loro e l'innovazione non diventa sistema. Basterebbero 3 miliardi di investimento in e-health, è stato ribadito, per dare al Ssn in due/tre anni ri-

sparmi di 10/14 miliardi di euro. L'utilizzo di monitoraggio a distanza di pazienti (per esempio, cardiopatici) consente una enorme riduzione di costi per visite ambulatoriali e per accesso al pronto soccorso. Il problema però, anche nel parlare di continuità delle cure ospedale-territorio, non è solo creare comunicazione tra le due entità, bensì operare una forte integrazione tra i due sistemi e per farlo è necessario ripensare in modo digitale l'intero processo delle cure. Da un punto di vista culturale, dopo la seconda guerra mondiale il problema era l'alfabetizzazione della popolazione, ora si tratta di combattere l'analfabetismo digitale. La digitalizzazione della sanità costituisce una grande sfida e richiede investimento economico e culturale ma può dare grandi risultati. (SN)

ANTITRUST: SANZIONI PER IMMUN'ÂGE

Con provvedimento pubblicato sul proprio sito il 24 settembre, l'Autorità Antitrust ha inflitto una multa di 250.000 euro, per pratiche commerciali sleali, alla società Named per l'integratore Immun'Âge (ottenuto da biofermentazione di Carica Papaya).

Secondo il battage pubblicitario -diffuso dal 2007 al luglio di quest'anno- l'assunzione di tale integratore garantiva la possibilità di contrastare i fattori che favoriscono l'invecchiamento, di bloccare gli attacchi virali, di aiutare la concentrazione e combattere lo stress e la stanchezza, di coadiuvare il trattamento di patologie quali il Parkinson, l'Alzheimer, l'Aids, il tumore, il diabete, eccetera. All'interno delle FAQ presenti sul sito dell'azienda si arrivava a sostenerne l'utilità terapeutica anche per il morbo di Crohn e il morbo di Wegener.

Dall'istruttoria dell'Antitrust risulta che il Ministero della Salute avesse richiesto, già nel 2003, informazioni e integrazioni documentali sulla composizione del prodotto e sul relativo obiettivo nutrizionale, chiedendone nel 2013 la conformità con le disposizioni normative vigenti in materia di etichettatura e di indicazioni salutistiche. Come è ormai noto, la veridicità

di tale ultimo aspetto (i cosiddetti claim) deve invece passare al vaglio della competente Autorità europea (l'Efsa). E proprio in relazione alle indicazioni sulle presunte proprietà antiossidanti del prodotto, l'Efsa si esprime negativamente nel 2011; mentre per il resto delle proprietà non risulta esser stata inoltrata all'Efsa alcuna richiesta di autorizzazione.

Secondo l'Antitrust, i vantati salutistici attribuiti al prodotto non fanno che assimilarne sostanzialmente gli effetti alle funzioni proprie di un farmaco. In realtà, “il prodotto in questione è un integratore alimentare antiossidante ... rispetto al quale non risultano confermate (o meglio in totale assenza di qualsiasi validazione scientifica) le amplissime proprietà salutistiche vantate ...”. La grave ingannevolezza di tali pratiche commerciali si concretizza anche nel mancato rispetto sia dei divieti stabiliti dall'Efsa sia dei richiami inoltrati dal Ministero.

Alla luce di tali motivazioni, l'Antitrust ha deciso di attribuire una sanzione piuttosto elevata a una società di medie dimensioni come la Named, forte di un fatturato pari, nel 2012, a 33,5 milioni di euro. (ML)

LEGGE DI STABILITÀ 2014 LE NORME CHE RIGUARDANO LA FARMACIA

Il 23 ottobre 2014 è stato presentato alla Camera dei deputati il Ddl "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (Legge di Stabilità 2015)" - AC 2679, che ora inizia il suo iter parlamentare. Di particolare interesse per la farmacia è l'articolo 39 concernente "Attuazione del Patto per la Salute 2014-2016", che contiene misure riguardanti il settore sanitario.

Nell'evidenziare che tutte le misure contenute nel citato articolo 39 sono applicative o attuative, a loro volta, di previsioni contenute nel Patto per la Salute, Federfarma formula le seguenti considerazioni.

- Il **comma 2** fissa il livello di finanziamento del Ssn a cui concorre lo Stato per l'anno 2015 in 112 miliardi e 62 milioni di euro mentre per il 2016 il livello di finanziamento salirà a 115 miliardi e 444 milioni di euro, mentre il **comma 3** stabilisce che eventuali risparmi nella gestione del Servizio sanitario nazionale effettuati dalle Regioni rimangano nella disponibilità delle Regioni.

- Il **comma 31** attribuisce all'Aifa il compito di provvedere, entro il 31 dicembre 2015, all'aggiornamento del Prontuario farmaceutico dei farmaci rimborsabili sulla base del criterio costo-efficacia ed efficacia terapeutica, prevedendo anche dei prezzi di riferimento per

categorie terapeutiche omogenee.

- Viene poi prevista al **comma 32** l'emanazione da parte del Ministero della Salute di un decreto per definire l'attivazione di una rete dedicata alla dispositivo-vigilanza per lo scambio tempestivo di informazioni concernenti incidenti che coinvolgono dispositivi medici.

- Il **comma 34** delinea per i farmaci l'applicazione di valutazioni Hta, Health technology assessment, volte a favorire e promuovere un accesso equo e omogeneo dei pazienti alle terapie, valutando l'efficacia comparativa tra alternative terapeutiche e il loro costo-efficacia.

Eventuali e ulteriori misure potrebbero, infine, derivare dall'analisi delle proposte formulate dalle Regioni per individuare nuovi strumenti per la copertura di circa 4 miliardi di euro. In seguito al confronto che su tali proposte si è aperto tra le Regioni e il Governo, quest'ultimo potrebbe presentare un emendamento nel quale confluiranno le eventuali nuove modalità di riallocazione relative a tale importo. Parallelamente a tali valutazioni, il Governo presenterà un altro emendamento volto a dare concretezza alla richiesta proveniente dalla Commissione europea che ha chiesto misure aggiuntive per un importo di circa 3,5 miliardi di euro. (UE.AA - 14455/450 - 4.11.14)

OBBLIGHI ASSICURATIVI

Le convenzioni di Federfarma

Federfarma, come da deliberato assembleare, ha approntato con Zurich Insurance Plc tre convenzioni assicurative per la copertura della responsabilità civile nelle farmacie.

Precedenti: circolari Federfarma prot. n. 368 del 10/9/2014, n. 346 del 21/8/2014, n. 338 del 7/8/2014, n. 276 del 5/7/2013.

Come più volte ricordato con precedenti circolari, per il settore sanitario sono entrati in vigore, sulla base di normative diverse, nuovi obblighi assicurativi:

- dal 15/8/2014 tutti i professionisti sanitari sono tenuti a stipulare un'idonea assicurazione per eventuali danni derivanti al cliente dall'esercizio dell'attività professionale (Rcp)

- dal 19/8/2014 tutte le strutture sanitarie pubbliche o private -quindi, anche le farmacie- sono obbligate a dotarsi di una copertura assicurativa per responsabilità civile verso terzi (Rct) e verso i prestatori d'opera (Rco), a tutela dei pazienti e dello stesso personale.

Le citate normative, dunque, prevedono analoghi obblighi

assicurativi per responsabilità civile, anche se a tutt'oggi non è stato chiarito se e come le stesse siano tra loro collegabili, né è stato emanato alcun decreto attuativo dell'obbligo previsto dall'articolo 5 del Dpr n. 137/2012.

Nelle more, Federfarma si è attivata per individuare soluzioni in grado di agevolare al massimo le farmacie sotto il profilo economico e operativo e, come è noto, **l'Assemblea nazionale del 16/10 ha approvato una proposta della Zurich Insurance Plc**, la medesima compagnia con la quale Federfarma ha in essere la polizza contro gli eventi catastrofali, per un pacchetto assicurativo, articolato in tre convenzioni.

Le convenzioni

La documentazione con i testi delle convenzioni è disponibile sul sito www.federfarma.it. Riepiloghiamo le proposte.

1) Convenzione Base, con decorrenza dal 1° novembre 2014 e scadenza al 31 dicembre 2015, a **copertura della Rcp delle 16.500 farmacie associate, con un massimale di euro 250.000 per sinistro/farmacia** e costo totalmente a carico di Federfarma nazionale. In relazione alla possibilità di modifiche della normativa,

è stata espressamente prevista la **possibilità di recesso a ogni scadenza trimestrale**.

2) Convenzione Integrativa 1: riservata alle Associazioni provinciali, con decorrenza dal 1° gennaio 2015 e scadenza al 31 dicembre 2015, sarà **operativa solo se le adesioni supereranno la soglia del 30% delle Associazioni provinciali, a copertura della Rcp** delle farmacie associate alle Associazioni provinciali aderenti, con **massimale di euro 250.000 per sinistro/farmacia aggiuntivo a quello della Convenzione "base"**; per un costo di **euro 10 per farmacia a carico delle Associazioni provinciali aderenti. A tale proposito, le Associazioni interessate sono invitate a comunicare al più presto e, comunque entro il 30 novembre 2014, la propria adesione a Federfarma a mezzo e-mail all'indirizzo box@federfarma.it**. In relazione alla possibilità di modifiche della normativa, è stata espressamente **prevista la possibilità di recesso a ogni scadenza trimestrale**.

3) Convenzione Integrativa 2, che **le farmacie interessate potranno sottoscrivere, a copertura della Rcp-Rct/o** delle farmacie aderenti. Per la copertura Rcp, la polizza integra il **massimale delle precedenti polizze fino a concorrenza di euro 1.000.000**. Per quanto riguarda invece le altre garanzie, il **massimale per sinistro ammonta a euro 1.000.000 sia per la copertura Rct, sia per la Rco. Il premio a carico della farmacia**

aderente, è di euro 210 (che scende a 200 in presenza della polizza Integrativa 1 sottoscritta dalla Associazione provinciale di riferimento). Le farmacie interessate saranno contattate direttamente da Assifarma Insurance Broker, che modulerà la presente polizza sia in relazione all'esistenza/assenza della Integrativa 1 sia alle varieguate realtà assicurative della farmacia stessa.

Per tutte e tre le coperture Rcp la compagnia mette a disposizione degli assicurati, gratuitamente, un ulteriore massimale pari a quello contrattualmente previsto, qualora il primo dovesse esaurirsi a seguito di sinistro.

Le polizze

Nel rinviare alla lettura delle polizze, che si raccomanda per una compiuta conoscenza della estensione delle relative coperture assicurative, Federfarma ritiene, tuttavia, utile evidenziarne sin d'ora alcuni articoli di particolare interesse.

• **Per quanto riguarda la Rcp, la Convenzione base prevede la copertura per le somme che il titolare e i collaboratori farmacisti siano tenuti a pagare a titolo di risarcimento. Il titolare è coperto anche per fatti del personale laureato del cui agire debba rispondere a norma di legge.**

• **Relativamente alla Farmacia dei servizi, il titolare è coperto**

TEOFARMA S.r.l.

informa i Signori Farmacisti che i prodotti:

ATITEN Gocce 15 ml (AIC 005713019)

DIAGRAN Minerale 30 cpr (AIC 013478021)

FOLINA IM 5 Fiale (AIC 002309033)

MIONEVRASI IM Fiale (AIC 011125034)

TETRAMIL Collirio 10 ml (AIC 017863010)

TETRAMIL Monodose (AIC 017863034)

VITEF Crema 50 g (AIC 005137017)

sono regolarmente disponibili presso i Grossisti

per quanto riguarda la pratica di “Prestazioni analitiche di prima istanza”, di “Servizi di secondo livello erogabili con dispositivi strumentali”, di “Attività di prenotazione delle prestazioni di assistenza specialistica e ambulatoriale, pagamento delle relative quote di partecipazione alla spesa a carico del cittadino e ritiro dei referti”. Inoltre, la copertura sussiste anche per responsabilità derivanti dalla consegna a domicilio di medicinali o altri prodotti e dall'utilizzo di apparecchi medicali e dei presidi medico-chirurgici dati in uso a terzi.

Viceversa, “è esclusa la responsabilità civile imputabile al personale sanitario segnalato o messo a disposizione dalla farmacia”.

• Per quanto riguarda la Rct (la responsabilità per fatti non ricadenti nella Rcp e di cui comunque deve rispondere il titolare) e la Rco (la responsabilità verso i prestatori d'opera), le relative coperture sono contenute nella polizza prevista dalla Convenzione Integrativa 2, ad adesione volontaria da parte delle singole farmacie.

Ulteriori coperture

Come si evince anche da quanto sopra riportato, le polizze sopra descritte, sin da quella Base fornita gratuitamente a tutte le farmacie associate a Federfarma, prevedono ampie coperture.

Tuttavia, come già evidenziato nel corso dell'Assemblea nazionale del 16 ottobre, le singole Associazioni e/o le singole farmacie, valutate le rispettive necessità, possono, con oneri a proprio carico, chiedere ulteriori coperture, sia per rischi non ricompresi tra quelli in polizza, sia per massimali più elevati, rivolgendosi direttamente ad Assifarma Insurance Broker.

A tale proposito, recependo espresse esigenze manifestate dai partecipanti all'Assemblea nazionale, è stato chiesto alla compagnia di valutare la possibilità di integrare le coperture della polizza “eventi catastrofali” nazionale a livello territoriale (di provincia e/o singola farmacia). La Zurich Insurance Plc si è riservata di riesaminare tale richiesta a fine anno, dopo il consolidamento della situazione sinistri del 2014.

(UL.AC-UTP.LC-AGAP.DR - 14298/446 - 30.10.14)

RIPIANO SFONDAMENTO DI SPESA

Pronto il ricorso di Federfarma

Precedenti: circolare Federfarma prot. n. 13428/421 del 15 ottobre 2014.

È stata pubblicata sulla G.U. n. 254 del 31 ottobre 2014 la Determinazione Aifa 30 ottobre 2014 recante “Ripiano dello sfondamento del tetto dell'11,35 della spesa farmaceutica territoriale 2013, ai sensi della Legge n. 222/2007 e ss.mm.ii.” in vigore dal 1° novembre 2014. **Federfarma comunica che ha già dato mandato ai propri legali di presentare ricorso al Tar contro tale delibera perché ritiene che tale provvedimento dia applicazione a criteri contrari ai basilari principi giuridici, oltre a prevedere diversi elementi di illegittimità sul versante delle procedure operative.**

Tale determina rappresenta la prima applicazione della norma recata dalla Legge 222/07, che impone alla filiera (industria, grossisti e farmacie) di ripianare l'intero sforamento eventualmente registratosi rispetto al tetto di spesa farmaceutica territoriale.

Nel rinviare alla circolare Federfarma 421/2014 il commento sulle procedure adottate dall'Aifa e sugli elementi di criticità individuati, si conferma che, in seguito all'avvenuta pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina, per un periodo di 6 mesi a decorrere dal 1° novembre 2014 e fino al 30 aprile 2015, la partecipazione di farmacie e grossisti al ripiano dello sfondamento del tetto di spesa 2013 avverrà, per i soli farmaci erogati a carico del Ssn in regime di dispensazione convenzionale, attraverso il meccanismo che prevede l'incremento dello sconto, presente in distinta, dallo 0,64% allo 0,74%, sul prezzo di vendita al pubblico comprensivo di Iva.

Tuttavia, al momento, tale disposizione presenta forti elementi di criticità anche applicativa, in quanto il testo della determina non stabilisce l'entità della ripartizione dello 0,74% tra farmacie e grossisti, diversamente da quanto previsto nell'allegato 2 alla determina, laddove al punto 6, recante “Fasi del procedimento di ripiano a carico dei farmacisti e dei grossisti”, viene chiaramente previsto che l'Aifa “una volta individuata la nuova percentuale di sconto, provvederà a comunicare le quote di spettanza distintamente per i farmacisti e per i grossisti temporaneamente rideterminate fino al termine dell'efficacia individuata nel provvedimento di ripiano”.

Ferma restando la presentazione del ricorso da parte di Federfarma, sarà inevitabilmente necessario attendere la divulgazione da parte dell'Aifa di tale indispensabile passaggio prima di poter dare attuazione alla determina.

(UE.AA - 14483/453 - 5.11.14)

FARMACI VETERINARI

Partito l'iter Ue per il nuovo Codice

La Commissione Ue ha presentato una proposta di Regolamento in materia di medicinali veterinari che sostituirà la normativa prevista dalla Direttiva 2001/82 recepita in Italia dal D.lgs. 193/2006. Tale proposta contiene almeno un paio di criticità che Federfarma evidenzierà a livello nazionale ed europeo: la vendita di farmaci veterinari on line e la possibilità per i medici veterinari di prescrivere e vendere antibiotici.

Il 10 settembre è stata ufficialmente presentata dalla Commissione Ue una proposta di Regolamento (*consultabile su www.federfarma.it*) relativa ai medicinali veterinari (comprese le preparazioni magistrali), che modificherà il Codice farmaceutico veterinario Ue (Direttiva 2001/82, recepita con Decreto legislativo n. 193/2006). Trattandosi di un “regolamento” (e non di una “direttiva”), non ci sarà bisogno di recepimento, pur se l'effettiva applicazione sarà, salvo talune eccezioni, posticipata di due anni rispetto alla pubblicazione in Gazzetta. Nelle prossime settimane la proposta sarà assegnata alla competente commissione parlamentare al fine di iniziare l'iter di approvazione di Strasburgo. Successivamente, il Consiglio dei ministri dell'Unione vaglierà il testo approvato in prima lettura al fine di trovare un consenso con l'Europarlamento, secondo quanto previsto dalla cosiddetta procedura di codecisione.

La proposta di Regolamento si prefigge i seguenti obiettivi:

- 1. Aumentare la disponibilità dei farmaci veterinari
- 2. Ridurre gli oneri amministrativi

- 3. Stimolare la competitività e l'innovazione
- 4. Migliorare il funzionamento del mercato interno
- 5. Affrontare il problema della resistenza antimicrobica.

Tali obiettivi sono stati declinati in una serie di disposizioni normative che andremo ad analizzare, riconducendo di volta in volta la norma agli obiettivi enumerati sopra.

Nell'ambito delle disposizioni sull'autorizzazione all'immissione in commercio, si ridurranno le informazioni obbligatorie da inserire su imballaggio ed etichettatura, introducendo pittogrammi e abbreviazioni armonizzate (da decidere con successivo atto amministrativo). La validità delle Aic, oggi quinquennale, sarà illimitata. Viene stabilito un elenco di farmaci veterinari per i quali è obbligatoria la procedura centralizzata. Tale elenco potrà essere in seguito modificato grazie a un semplice atto amministrativo (ob. 2).

Per la prima volta si introduce la definizione di farmaco veterinario generico e viene stabilito che il richiedente l'Aic non sarà tenuto a dimostrare l'innocuità e l'efficacia del farmaco in parola, potendo basare la sua domanda sui dati forniti per il prodotto di riferimento. Sarà, infine, possibile presentare domanda di Aic a Londra (procedura centralizzata) anche per i veterinari generici autorizzati a livello nazionale (ob. 2, 3 e 4).

Al fine di allargare lo spettro terapeutico a più specie animali si estenderà la protezione brevettuale di un anno per ogni estensione ad altra specie, per un massimo di estensione possibile pari a 18 anni. Mentre, per incentivare la ricerca per farmaci destinati alle specie minori viene aumentata la protezione brevettuale a 14 anni, ai quali si potranno aggiungere altri 4 anni in caso di estensione a un'altra specie minore. Sempre a 14 anni è fissata la protezione per nuovi antibiotici (ob. 1).

Viene introdotta una ricetta veterinaria Ue standard, in quanto le nuove ricette nazionali dovranno contenere un elenco di elementi obbligatori fissati dall'articolo 110. Tale nuova ricetta nazionale avrà validità in tutta l'Unione europea, a differenza della ricetta per farmaco a uso umano che ha validità transfrontaliera solo utilizzando un modello ad hoc.

Sono confermate la possibilità per il veterinario di derogare alle disposizioni che limitano l'impiego a determinate specie e a specifiche indicazioni terapeutiche e la possibilità di utilizzare eccezionalmente farmaci a uso umano. Tale possibilità viene garantita anche per la prescrizione di antibiotici, anche se viene dato il potere alla Commissione Ue, previo parere dell'EmA, di escludere o limitare la suddetta flessibilità per un elenco determinato di antimicrobici (ob. 1, 4 e 5)

Infine, le disposizioni sulla vendita al dettaglio dei farmaci veterinari. Viene sostanzialmente confermata la disciplina della pubblicità dei farmaci, permessa solo per i farmaci senza ricetta e purché indichi chiaramente l'intento di promuovere la vendita, non

CAMPAGNA "MI STA A CUORE" Attiva collaborazione delle farmacie

Federfarma, nell'ambito della collaborazione avviata con il Tribunale per i diritti del malato - Cittadinanzattiva, ha accolto la richiesta di sostenere l'iniziativa "Mi sta a cuore" (vedi Farma 7 n. 37-38/2014, a cui era allegata la relativa locandina da esporre in farmacia). La campagna, realizzata grazie al contributo non condizionato di Bayer, intende sensibilizzare i cittadini ad adottare stili di vita salutari e promuovere una maggiore consapevolezza sui rischi che possono determinare patologie cardiovascolari e cerebrovascolari.

Federfarma, in tale ottica, ha collaborato alla stesura di un opuscolo informativo su tale argomento, che dal mese di novembre è scaricabile dal sito www.cittadinanzattiva.it e che verrà diffuso dalle sedi del Tribunale per i diritti del malato, oltre che attraverso 20 iniziative pubbliche organizzate tra novembre e dicembre sul territorio nazionale.

Promuovere e diffondere la conoscenza di questi temi attraverso le farmacie è un'occasione per fornire ai cittadini una informazione corretta, capillare e diffusa sul territorio. Federfarma ha quindi garantito la disponibilità delle farmacie a partecipare attivamente alla promozione di questa iniziativa, sensibilizzando i cittadini sui messaggi della campagna, ma anche offrendo un controllo gratuito di altezza, peso e pressione arteriosa ai soggetti potenzialmente a rischio.

Federfarma invita quindi le organizzazioni territoriali a sensibilizzare le farmacie riguardo all'esigenza di partecipare attivamente alla campagna "Mi sta a cuore", esponendo la locandina per i mesi di novembre e dicembre, sollecitando i cittadini ad adottare corretti stili di vita, fornendo la propria disponibilità al controllo gratuito di peso, altezza e pressione arteriosa e collaborando con i referenti del Tribunale per i diritti del malato - Cittadinanzattiva.
(URIS.PB - 13816/433 - 22.10.14)

sia ingannevole e non induca a un consumo eccessivo.

L'articolo 108 consente, a coloro che hanno il diritto di dispensare farmaci veterinari, la vendita via internet di tali medicinali, con e senza prescrizione. Gli Stati membri potranno adottare disposizioni più rigorose per motivi di sanità pubblica. Chi voglia vendere on line tali farmaci dovrà dotarsi di un logo comune europeo progettato dalla Commissione Ue tramite successivo atto amministrativo. Tutti i requisiti previsti per la vendita on line di farmaci veterinari sono uguali a quelli previsti per la vendita on line di farmaci a uso umano. Sembra, pertanto, che le farmacie con siti internet dediti all'e-commerce di farmaci senza ricetta, per uso sia umano sia veterinario, dovranno dotarsi di due diversi loghi europei.

Acquisti e vendite di **tutti i farmaci** veterinari dovrebbero essere annotati in un apposito registro, con le indicazioni previste dall'articolo 107.3; tali registri rimarranno a disposizione a fini ispettivi per 3 anni. Attualmente è previsto soltanto che le farmacie conservino le ricette spedite.

Per quanto riguarda, invece, il cosiddetto impiego dei farmaci veterinari (Capo VII, Sezione 3) si stabilisce che **il veterinario possa vendere al dettaglio farmaci antibiotici**, ma solo per gli animali affidati alle sue cure e nella quantità necessaria per il trattamento in questione.

Federfarma ha già provveduto a inviare al Ministero le proprie osservazioni sulle parti del provvedimento che non incontrano l'apprezzamento della categoria (*il testo è reperibile sul sito della Federazione*).
(URI.ML-UL.AC - 13873/435 - 22.10.14)

UK: CON LA FARMACIA SI RISPARMIA

Se, anziché rivolgersi al pronto soccorso o al proprio medico di famiglia, i pazienti colpiti da piccoli disturbi come tosse o mal di gola si recassero in farmacia, decongestionerebbero le strutture e farebbero risparmiare al servizio sanitario britannico fino a 1,4 miliardi di euro. Lo dimostra una ricerca inglese durata due anni e recentemente pubblicata dalla Royal Pharmaceutical Society: il trattamento di tali patologie in farmacia costa circa 37 euro a malato, contro i 186 euro del pronto soccorso e i 104 del medico di base. Di conseguenza, continua la ricerca, se soltanto il 3% di tutti gli accessi al pronto soccorso e il 5,5% delle visite mediche si spostassero verso le farmacie territoriali, si riuscirebbe a fare a meno di 650.000 interventi d'emergenza e di 18 milioni di consulti medici. In termini monetari, significa un risparmio pari proprio a 1,4 miliardi di euro.

Per ottenerli, la Royal Pharmaceutical Society ha proposto alla sanità pubblica di allocare nelle farmacie un servizio strutturato per il trattamento delle patologie minori. Secondo tale progetto, le farmacie garantirebbero ai pazienti che godono di esenzioni l'accesso gratuito ai trattamenti. (ML)

FRANCIA: L'ANTITRUST SANZIONA CEGEDIM

Nel numero di ottobre del bollettino dello European competition network è stata riportata la decisione dell'Antitrust francese di sanzionare, per 5,7 milioni di euro, la società Cegedim per aver abusato della sua posizione dominante nella gestione dei suoi database contenenti informazioni sanitarie di interesse commerciale per le industrie farmaceutiche.

Cegedim, leader di mercato in Francia, gestisce due strumenti utili alle imprese farmaceutiche per ottimizzare il lavoro dei propri informatori scientifici nei confronti di medici e farmacie. Il primo strumento riguarda alcuni database contenenti informazioni sanitarie e i contatti dei medici, il secondo è invece un software per la gestione della rete clienti. Cegedim era in grado di sfruttare una posizione

di mercato dominante in quanto era l'unica in grado di fornire sia i database sia il gestionale per i rapporti con la clientela.

Il caso arrivò all'attenzione dell'Antitrust francese nel momento in cui un concorrente di Cegedim, Euris, la cui offerta si limitava a un software per la gestione della rete clienti, accusò Cegedim di abusare della propria posizione dominante rifiutandosi di vendere i propri database alle industrie che utilizzavano il software di Euris.

Secondo l'Antitrust, i database di Cegedim avevano una quota di mercato superiore al 75% e nessun altro concorrente era in grado di competere con tali database in termini di qualità, profondità, completezza e frequenza nell'aggiornamento. L'Antitrust aveva anche rilevato significative barriere di mercato per eventuali competitori che volessero offrire un prodotto concorrente a quello di Cegedim.

Pur in presenza di un contesto obiettivamente sfavorevole per i concorrenti di Cegedim, l'Antitrust non ha ritenuto di considerare i database dell'impresa dominante nella vendita di dati sanitari in Francia come un'"infrastruttura" indispensabile, il cui accesso non può essere negato ai suoi competitor. Tuttavia, l'Autorità della concorrenza francese ha ugualmente deciso di imporre una pesante sanzione a Cegedim a causa della decisione di discriminare arbitrariamente le industrie che si servivano del software di Euris, che, proprio a causa di tale comportamento discriminatorio, perse il 70% dei suoi clienti tra il 2008 e il 2013. (ML)

LIBERE PROFESSIONI PRONTI I FONDI UE

Sono finalmente disponibili i 32,2 miliardi di euro che la Ue ha destinato al finanziamento degli accordi di partenariato, i fondi che l'Unione europea eroga per sostenere imprese e settori produttivi. A dare il via libera è l'intesa raggiunta l'altro ieri da Ue e Italia, attesa con trepidazione anche dai liberi professionisti, perché per la prima volta pure loro potranno accedere ai contributi, mediante specifici bandi di gara emanati dalle Regioni. Prima però è indispensabile che ogni amministrazione rediga il proprio Por (Programma operativo regionale) e infatti all'accordo sot-

toscritto da Bruxelles e Roma sono già allegati 17 Por. Ne mancano tre, quelli di Sicilia, Campania e Calabria, che con Puglia e Basilicata costituiscono il gruppo che si aggiudica la fetta più sostanziosa del fondo (il 72%). Secondo quanto specificato da un funzionario della Commissione Ue, la chiusura definitiva del negoziato scatterà solo con l'accettazione dei 3 Por mancanti, ma l'intenzione di Bruxelles è comunque quella di chiudere per fine anno, al fine di far partire i finanziamenti prima della metà del 2015.

Federfarma nazionale e le unioni regionali si preoccuperanno di monitorare i futuri bandi di gara per evidenziare quelli di maggiore interesse per la categoria. (ML)

EMA: CONTRO EBOLA PROCEDURE PIÙ VELOCI

L'ema agevolerà ricercatori e aziende che stanno lavorando a un vaccino contro il virus Ebola con una procedura velocizzata di registrazione. In sostanza, il nuovo medicinale potrà essere classificato come farmaco orfano: ciò consentirà l'accesso a una gamma di incentivi che stimolano la ricerca e accelerano l'ingresso del vaccino sul mercato. Tra tali agevolazioni, la possibilità di disporre di consulenze gratuite da parte dell'ema, l'esenzione dai diritti di registrazione e un'esclusiva di 10 anni dal momento in cui il farmaco viene autorizzato.

La designazione di farmaco orfano garantisce anche un quadro di riferimento che facilita un dialogo costante tra ricercatori e funzionari dell'ema sin dai primi stadi della ricerca. Inoltre, le domande di autorizzazione verranno trattate con priorità assoluta e con l'impegno a garantire un percorso accelerato per la loro valutazione. Infine, l'ema ha deciso di lavorare congiuntamente con la Fda al fine di portare avanti un'autorizzazione in parallelo per velocizzare ulteriormente il processo regolatorio. In realtà, la decisione dell'ema non risulta una deroga alle norme vigenti, considerando che per poter usufruire della designazione di farmaco orfano è necessario che la malattia cui il farmaco è destinato colpisca dalle 5 alle 10.000 persone nella Ue: è la stessa cifra che arriva da una stima della possibile diffusione del virus in Europa. (ML)

SCLEROSI SISTEMICA: CAMPAGNA IN FARMACIA

La Lega italiana sclerosi sistemica onlus ha presentato a Milano la campagna nazionale "Mani fredde", realizzata in collaborazione con il coordinamento Donne delle Acli e a cui Federfarma ha dato il proprio patrocinio. Si tratta di una iniziativa di informazione e prevenzione dedicata alle donne, italiane e straniere (testi e messaggi sono proposti in versione multilingue). L'obiettivo è favorire la diagnosi precoce della sclerosi sistemica, malattia reumatica autoimmune che può essere riconosciuta dal sintomo delle mani fredde. Spiega Manuela Aloise, presidente della onlus: "il nostro messaggio è quello

di ascoltare le mani, un consiglio importante per riconoscere e arginare lo sviluppo di situazioni patologiche irreversibili. Infatti, il sintomo primo della sclerosi sistemica progressiva è il fenomeno di Raynaud, causato dal restringimento delle piccole arterie a livello delle dita di mani e piedi, di naso orecchie e lingua".

La campagna è rivolta alle cittadine, perché circa il 90% dei pazienti è rappresentato da donne nella fascia di età prevalente 45-64 anni. La sclerosi sistemica progressiva è una malattia che colpisce il tessuto connettivo, dovuta a un'alterazione del sistema

immunitario. Coinvolge vasi sanguigni, pelle e numerosi organi interni (cuore, polmoni, reni, tratto gastro-esofageo), che nel tempo perdono la loro funzione primaria.

Oltre a Federfarma, hanno dato il loro patrocinio anche Expo 2015, Provincia di Milano, Fondazione Zoè (Zambon Open Education) e Onda-Osservatorio nazionale sulla salute della donna. La campagna durerà sino ad aprile 2015. Le farmacie esporranno la locandina della campagna e forniranno ai cittadini il materiale informativo predisposto dalla Lega sclerosi sistemica; inoltre, i farmacisti saranno a disposizione per consigli e chiarimenti. Per maggiori informazioni: www.sclerosistemica.info

BELLUNO: LE ELEZIONI PER IL 2015-2017

L'Associazione dei titolari di Belluno ha scelto i propri rappresentanti per il triennio 2015-2017. Le cariche sociali sono state così distribuite: presidente Roberto Grubissa; vicepresidente Federico Ricci; segretario Marco Fassa; tesoriere Pietro Mattiuzzi; consiglieri Paolo Dal Rin, Alfonso Liotta, Gianfranco Venturelli; probiviri Luigi Coran, Roberto Graser, Adriano Zampol D'Ortia; sindaci revisori Domingo Arrigoni, Carlo Ribauda, Antonio Zandonà, Graziella De Bona (supplente), Francesca Giardina Papa (supplente).

IL FUTURO DEL FARMACO CONVEGNO A MILANO

A Milano, il 12 novembre, (presso l'Hotel Enterprise di corso Sempione 91 alle 11) il convegno "Over the Horizon", promosso da Ims Health per fotografare le "dinamiche globali e nazionali legate al settore farmaceutico" e delineare le prospettive dei prossimi cinque anni. In particolare, per il 2018 Ims Health stima una crescita globale del settore tra il 4 e il 7%, in un mercato che vedrà la metà delle prime venti posizioni in classifica presidiate da Paesi emergenti, con il Brasile al quinto posto. Al convegno interverranno: Sergio Liberatore,

general manager di Ims Health; Antonella Levante (senior principal, South Europe & Middle East, Ims Health), con una relazione sullo scenario farmaceutico italiano nel 2014, caratterizzato dalle grandi potenzialità dei farmaci innovativi da un lato e dalle difficoltà di bilancio del sistema sanitario dall'altro; Graham Lewis (vicepresidente Global Pharma Strategy, Ims Health), con un intervento sull'evoluzione del settore a livello mondiale e sulle differenti situazioni dei Paesi più avanzati e di quelli in ascesa. Per informazioni: 02.45495838.

LABORATORIO FARMACIA: CORSO SUL "BUDGET"

"Costruiamo il budget 2015 della tua Farmacia" è il titolo del corso che il "Laboratorio Farmacia" organizza dal 14 al 16 novembre presso il Convento di San Cerbone

(Lucca). Il dottor Franco Falorni, insieme con i suoi collaboratori e con esperti del settore, guiderà i partecipanti alla conoscenza di un fondamentale strumento di programmazione, controllo e coordinamento dell'azienda. Il budget, infatti, è lo strumento per orientare l'attività futura della farmacia e dei propri collaboratori, per individuare gli obiettivi da perseguire e per programmare le azioni necessarie al loro raggiungimento.

Il corso prevede la partecipazione al massimo di 25 partecipanti (quota di partecipazione 750 euro + Iva, tutto compreso: corso, materiale didattico, alloggio da giovedì 13 sera, pasti, attività serali). Per maggiori informazioni visitare il sito info@laboratoriofarmacia.it, o telefonare alla Segreteria del corso (Cecilia, 340.5073186). E', inoltre, prevista la partecipazione di accompagnatori (450 euro + Iva tutto compreso), con un programma giornaliero di visite guidate delle città di Pisa, Firenze e Lucca.

GESTIONE IN SANITÀ: MASTER LUISS-EMPHA

Partirà il prossimo 11 dicembre la settima edizione dell'Executive master in healthcare and pharmaceutical administration (Empha), organizzato dalla Luiss Business school di Roma. Si tratta di un master universitario di secondo livello, che intende fornire le competenze necessarie alla "efficace gestione delle organizzazioni pubbliche e private che operano nella filiera della salute", tra le quali, naturalmente, le farmacie. Il corso ha una durata di dodici mesi e conferisce 60 crediti formativi universitari. Per maggiori informazioni: 06.85222309 e www.empha.luiss.it

Notiziario economico

Ufficio Rapporti Economici Federfarma

RITIRO LOTTI DI BIEUGLUCON

La società Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite Spa, con nota del 27 ottobre 2014, ha comunicato la propria decisione di **ritirare volontariamente dal commercio i lotti nn. 00674, 00679, 00680, 00681, 00682, 00683, 00684 e 00685 della specialità medicinale Bieuglucon m*40cpr riv 400+2,5 - Aic 028359014** prodotti dalla ditta Patheon Italia SpA. Il provvedimento si è reso necessario in quanto due lotti hanno evidenziato un valore fuori specifica relativamente al test di dissoluzione dei principi attivi durante la stabilità. Pertanto la distribuzione di tali lotti è sospesa con effetto immediato ed eventuali giacenze in possesso delle farmacie potranno essere inviate ad Assinde seguendo una specifica procedura che verrà comunicata a breve dalla stessa Assinde.
(UE.CA - 14091/440 - 28.10.14)

RITIRO LOTTI DI AMISULPRIDE SANDOZ

La società Sandoz, con nota del 28 ottobre 2014, ha comunicato la propria decisione di **ritirare in via cautelativa dal commercio i sottoelencati lotti della specialità medicinale Amisulpride San*12cpr 50mg - Aic 039929029: lotto n. DM3443 scad. 1/2016 - lotto n. DV4039 scad. 1/2016 - lotto n. DF9210 scad. 8/2015 - lotto n. EC5734 scad. 1/2017 - lotto n. EH3234 scad. 1/2017.** La gestione dei resi avverrà tramite Assinde. Per qualsiasi informazione è a disposizione il numero **800.900233**.
(UE.CA - 14150/442 - 28.10.14)

RITIRO LOTTI DI CYCLOVIRAN

La società Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite Spa, con nota pervenuta il 24 ottobre 2014, ha comunicato la propria decisione, a seguito di un problema di qualità, di **ritirare volontariamente dal commercio i lotti n. 3M941 scad. Gennaio 2016 e n. 4E916 scad. Maggio 2016 della specialità medicinale Cycloviran*ung oft 4,5g 3% - Aic 025299049.** Alle farmacie che hanno acquistato direttamente dalla società Avantgarde SpA, Sigma-Tau chiede di bloccare immediatamente le vendite dei lotti coinvolti e di inviarli ad Assinde Servizi.
(UE.CA - 13969/437 - 24.10.14)

CARENZE DI FARMACI

In applicazione del protocollo d'intesa sottoscritto tra Federfarma, Farmindustria e le altre Associazioni della filiera distributiva concernente la temporanea carenza di farmaci sul territorio, si ha cura di trasmettere le segnalazioni pervenute a Federfarma relative alla temporanea carenza dei farmaci sottoindicati.

AIC	Farmaco	Periodo presumibile di carenza	Presunto ripristino forniture
015148137	FARLUTAL*OS SOSP 30FL 500MG/5M (Pfizer Italia)	Dal 22.10.2014	20.11.2014
033007028	TORVAST*30CPR RIV 10MG (Pfizer Italia)	Dal 29.10.2014	Fine 11.2014
033007408	TORVAST*30CPR MAST 10MG (Pfizer Italia)	Dal 29.10.2014	Fine 12.2014
033007016	TORVAST*10CPR RIV 10MG (Pfizer Italia)	Dal 29.10.2014	12.2014
041443197	ATORVASTATINA PF*30CPR RIV10MG (Pfizer Italia)	Dal 29.10.2014	Fine 11.2014
027753033	ZOLOFT*15CPR RIV 50MG (Pfizer Italia)	Dal 29.10.2014	4.11.2014
035572027	PREMIA*28CPR RIV 0,30MG+1,5MG (Pfizer Italia)	Dal 31.10.2014	14.11.2014
025859036	STARCEF*IM 1F 1G+1F 3ML (Firma)	Dal 5.2014	1.2015
025859024	STARCEF*IM 1F 500MG+F 1,5ML (Firma)	Dal 5.2014	1.2015
039038296	GLICLAZIDE KRKA*30CPR 60MG RM (Krka Farm. Milano)	Dal 22.10.2014	14.11.2014
022571018	CAPILLAREMA*30CPS 75MG (Laboratori Baldacci)	2 mesi	12.2014
008366015	CLOROCINA*30CPR RIV 250MG (Bayer)	Dal 22.9.2014	-
017651035	CORTIFLUORAL*SOLUZ ODONT 10ML (Bayer)	Dal 3.10.2014	19.11.2014
026667028	SYSCOR*24CPR RIV 10MG (Bayer)	Dal 20.10.2014	30.10.2014
002922060	TESTOVIRON*IM F 250MG 1ML RP (Bayer)	Dal 23.10.2014	17.11.2014
036774038	TESTIM*GEL 30TUBI 5G 1DOSE50MG (Ferring)	Da metà 11.2014	Metà 12.2014
022584066	PRAXILENE*25CPR RIV 200MG RM (Grunenthal Italia)	Da fine 10.2014	1.2015

COMUNICAZIONI DALLE AZIENDE

La società Grunenthal Italia Srl ha comunicato che, unitamente al sistema tradizionale di distribuzione, al fine di garantire la massima disponibilità di alcuni prodotti sul territorio nazionale, ha deciso di mettere a disposizione dei farmacisti un servizio aggiuntivo di distribuzione tramite call center chiamando il numero verde 800.373555. Pertanto, in caso di necessità, si può contattare il citato numero verde per ordinare le seguenti confezioni del farmaco **Palexia**:

- **Palexia*30cpr 100mg rp - Aic 040422545**
- **Palexia*30cpr 150mg rp - Aic 040422661**
- **Palexia*30cpr 200mg rp - Aic 040422786**
- **Palexia*30cpr 250mg rp - Aic 040422901**
- **Palexia*30cpr 50mg rp - Aic 040422420.**

La società Galderma ha informato della temporanea limitata disponibilità della specialità medicinale **Epiduo*gel conten 30g c/pompa - Aic 038261083** e comunica che le referenze **Epiduo*gel tubo 30g 0,1%/2,5% - Aic 038261020; Epiduo*gel tubo 60g 0,1%/2,5% - Aic 038261044; Epiduo*gel conten 30g c/pompa - Aic 038261083; Epiduo*gel conten 60g c/pompa - Aic 038261107** sono sostituite dalla confezione **Epiduo*gel fl 45g 0,1%/2,5% - Aic 038261095**. Galderma precisa inoltre che le scorte delle quattro referenze della linea Epiduo, in temporanea limitata disponibilità e già immesse nel canale distributivo, resteranno comunque a disposizione dell'utenza e, nel caso tali giacenze dovessero venire meno, saranno sostituite dalla confezione da **45 mg - Aic 038261095**.

La società Bayer ha informato che la momentanea carenza del farmaco **Arianna*24cpr riv15+60mcg+4cpr - Aic**

034921015 (cfr. Farma 7 n. 37-38/2014), si protrarrà sino al 3 novembre 2014.

La società Sigma-Tau, titolare dell'Aic della specialità medicinale **Cycloviran*ung oft 4,5g 3% - Aic 025299049**, a causa di problematiche sulla qualità di alcuni lotti di materia prima che hanno implicato il ritiro dal mercato di alcuni lotti (cfr. circolare Federfarma prot. n. 13969/437 del 24/10/2014), segnala l'indisponibilità sul mercato del suddetto farmaco. Il ripristino nel ciclo produttivo è previsto per il mese di marzo 2015.

La società Meda Pharma comunica che è terminata la carenza del farmaco **Elidel*crema 1% 30g - Aic 036006029** (cfr. comunicazione pubblicata sul n. 31/2014 di Farma 7) e, pertanto, la suddetta specialità è nuovamente disponibile.

In riferimento al ritiro dal commercio di due lotti della specialità medicinale **Zovirax** (cfr. circolare Federfarma prot. n. 14016/438 del 27/10/2014), la società GlaxoSmithKline, al fine di recuperare eventuali quantitativi di medicinali giacenti presso le farmacie, invita a rendere il prodotto al grossista di riferimento della zona. Le farmacie che hanno effettuato l'acquisto direttamente da GlaxoSmithKline possono rendere le confezioni interessate all'Assinde Srl mediante tranche straordinaria.

La società Avantgarde informa di aver disposto la sospensione della commercializzazione della specialità medicinale **Dermomycin cort*cr 20g 0,03+2% - Aic 022705038**. Le confezioni presenti nel circuito distributivo possono essere esitate fino alla data di scadenza riportata sulla confezione.

La società Sanofi comunica di aver esaurito lo stock della specialità medicinale **Acadione*120cpr riv 250mg**, con il quale è stato possibile assicurare ai pazienti italiani, in via eccezionale, la continuità terapeutica in questo periodo di carenza di prodotto. Pertanto, la Sanofi precisa che eventuali altre richieste da parte dei farmacisti di tale farmaco non potranno essere evase e informa che, a far data dal 3 novembre 2014, la copertura dei futuri bisogni di questa specialità sarà assicurata dallo Stabilimento Chimico Militare di Firenze, che produrrà e fornirà, su richiesta del medico, il farmaco a denominazione generica **Tiopronina*50cpr 250mg**.

La società Bracco ha informato della propria decisione di dismettere la produzione della specialità medicinale **Iomeron 300*iv fl 75ml - Aic 028282174**. Sulla base delle confezioni disponibili, la Bracco comunica di poter evadere ordini non oltre il mese di dicembre 2014.

La società Zoetis informa che il medicinale veterinario **Vibravet*os pasta sir 5ml 10% - Aic 100105030** è nuovamente disponibile.

La società Roche comunica che è cessata la commercializzazione e la vendita del medicinale **Lixidol*os gtt 20mg/ml 10ml - Aic 027257094**. Le confezioni presenti nel ciclo distributivo potranno essere esitate fino alla data di scadenza apposta sulla confezione.

IMMISSIONI IN COMMERCIO DI SPECIALITÀ GIÀ AUTORIZZATE

SPECIALITÀ	N. C	PREZZO	CLASSE
SPEDRA*8CPR 100MG (A. Menarini Ind.farm.riun.)	042876060	45,00	C
SPEDRA*8CPR 200MG (A. Menarini Ind.farm.riun.)	042876096	70,00	C
NIROLEX FLU TRIPLA AZIONE*10BS (Boots Pharmaceuticals)	040751036	6,35	C
LEVOFLOXACINA PE*5CPR RIV500MG (Pensa Pharma)	040050027	6,25	A
IRBESARTAN ID RAN*28CPR150+12,5MG (Ranbaxy Italia)	041436027	6,05	A
IRBESARTAN ID RAN*28CPR 300+12,5MG (Ranbaxy Italia)	041436066	8,17	A
IRBESARTAN ID RAN*28CPR 300+25MG (Ranbaxy Italia)	041436104	8,18	A
EFAVIRENZ SAN*30CPR RIV 600MG (Sandoz)	041913031	264,76	H
TEMOZOLOMIDE SUN*5CPS 5MG (Sun Pharmaceuticals Italia)	041333131	14,81	A
TEMOZOLOMIDE SUN*5CPS 20MG (Sun Pharm. Italia)	041333156	59,28	A
TEMOZOLOMIDE SUN*5CPS 100MG (Sun Pharm. Italia)	041333170	296,41	A
OMEPRAZOLO ZENT*14CPS 10MG (Zentiva Italia)	042104479	3,22	A
ESCITALOPRAM ZEN*28CPR RIV10MG (Zentiva Italia)	043069044	8,30	A
ESCITALOPRAM ZEN*28CPR RIV20MG (Zentiva Italia)	043069119	16,38	A
LEVOCETIRIZINA KR*20CPR RIV5MG (Krka Farm. Milano)	040809042	3,63	A

In pubblicità

Redazione

TELEVISIONE

Aspirina Dolore e Infiammazione (Bayer)
Momendol (Angelini)
Multicentrum (Pfizer)
Neo Borocillina Raffreddore e Febbre (Alfa Wassermann)
Vibovit e Metamucil (Procter & Gamble)
Kilocal Donna e Trio Carbone pancia piatta (Pool Pharma)
Vinexpert (Caudalie)
Vivin C (Menarini)
Biochetasi (Sigma-Tau)
Be-Total (Johnson & Johnson)

RADIO

Aftamed (Bracco)
Multicentrum (Pfizer)
Euchessina CM (Antonetto)
Bio Nike Defence Xage (Icim Int.)
Tricorene (Antonetto)
Trio Carbone pancia piatta e Gas Control (Pool Pharma)

STAMPA

Sustenium Immuno Energy (Menarini)
Dermovitamina (Pasquali)
Migliocres e Calmanti (F&F)
No Dol (Esi)
Imedeon (Pfizer)
Immun'Age Starter e Neurapas Forte (Named)
Fillerina (Labo Europa)
Bio Nike Defence Xage (Icim Int.)
Immuniflor (Esi)
Master-Aid Cerotti (Pietrasanta Pharma)

Fonte: dati servizio Nielsen Media per la farmacia, elaborazioni New Line (info@newl.it)



CORSO FAD

Patologie di interesse per il farmacista e il relativo counselling

Evento n. 12 - 99019

Modulo Didattico 5

La farmacogenomica nelle patologie a prevalenza femminile

REVISIONE SCIENTIFICA

Prof. Leonardo de Angelis, Professore di Biochimica clinica, Scuola di specializzazione in Biochimica medica,
Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Milano; Professore di Farmacologia oncologica,
Master di II livello, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano

DISPONIBILE ONLINE SU

WWW.FARMA7FAD.IT

19 Settembre - Modulo 1

Riconoscere e trattare
la faringotonsillite

7 Novembre - Modulo 5

La farmacogenomica
nelle patologie
a prevalenza femminile

3 Ottobre - Modulo 2

Il trattamento delle lesioni
da pressione (LdP)

14 Novembre - Modulo 6

I farmaci biotecnologici:
principi generali
di classificazione

20 Ottobre - Modulo 3

Osteoporosi indotta da farmaci:
i medicinali che compromettono
la densità minerale ossea

21 Novembre - Modulo 7

La medicina cinese:
nozioni generali

24 Ottobre - Modulo 4

Aggiornamento della normativa
sui medicinali veterinari

5 Dicembre - Modulo 8

Trattamento dei sintomi tipici
e atipici della MRGE (Malattia
da Reflusso Gastroesofageo)

Obiettivi formativi del modulo didattico 5:

Dopo aver completato la seguente monografia di aggiornamento, il farmacista dovrebbe essere in grado di:

- **definire e differenziare** la farmacogenomica e la farmacogenetica;
- **descrivere** in che modo la variazione genetica sia correlata alla farmacocinetica e alla farmacodinamica;
- **identificare** le patologie che colpiscono prevalentemente la donna per le quali l'interazione gene-farmaco possa essere rilevante;
- **specificare** le interazioni gene-farmaco correlate alla selezione e al dosaggio dei farmaci;
- **descrivere** i risultati dei test di farmacogenetica per gli esempi dati, relativi alla scelta e al dosaggio dei farmaci.

↔ Scopo dell'attività

Educare il farmacista circa la farmacogenomica e la sua applicazione alla farmacoterapia in caso di patologie a prevalenza femminile.

Sanitanova è accreditato dalla Commissione Nazionale ECM (accreditamento standard n.12 del 7.2.2013) a fornire programmi di formazione continua per tutte le professioni. Sanitanova si assume la responsabilità per i contenuti, la qualità e la correttezza etica di questa attività ECM.

La farmacogenomica nelle patologie a prevalenza femminile

Revisione scientifica: Prof. **Leonardo de Angelis**, Professore di Biochimica clinica, Scuola di specializzazione in Biochimica medica, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Milano; Professore di Farmacologia oncologica, Master di II livello, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano

La farmacogenomica, scienza che unisce la genetica alla farmacocinetica e alla farmacodinamica, è un campo in rapida espansione e può essere applicata alla scelta sia del farmaco, sia del dosaggio più appropriati.

Sulle schede tecniche di molti farmaci è possibile trovare la lista dei biomarcatori farmacogenomici (ad esempio le proteine), utilizzati per la scelta del farmaco e per definire la posologia più appropriata.

L'uso di questi biomarcatori permette di migliorare l'efficacia del farmaco, riducendo o annullando il rischio di sviluppare reazioni avverse.

Nella presente monografia vengono presentati alcuni esempi dell'applicazione dei biomarcatori farmacogenomici nelle patologie che colpiscono prevalentemente la donna.

Il farmacista viene considerato un esperto per ciò che riguarda l'interazione gene-farmaco e, di conseguenza, è tenuto a comprendere perfettamente le informazioni relative all'applicazione della farmacogenomica.

↔ Introduzione

La risposta del paziente a un dato farmaco può essere influenzata dall'alimentazione, da fattori ambientali, dall'uso concomitante di altri farmaci e dalla fisiopatologia. Oltre a queste variabili, esiste la costituzione genetica individuale che può determinare una "variabilità di base", che dipende dalla sequenza dei nucleotidi che costituiscono l'acido desossiribonucleico (DNA, *DeoxyriboNucleic Acid*). I nucleotidi sono monomeri formati da tre componenti: una base azotata [adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T)], uno zucchero a cinque atomi di carbonio (pentosio) e un gruppo fosfato. Il genoma umano è composto da circa 25.000 geni¹; tali geni codificano per diverse proteine (sequenza di aminoacidi) tra cui recettori dei farmaci, proteine di trasporto ed enzimi metabolizzanti i farmaci, tutte considerate "bersaglio dei farmaci" (o *drug target*)¹.

Mettere in relazione la genetica con la risposta al trattamento farmacologico è alla base della *farmacogenomica* (*PharmacoGenomics*, PGx) che può essere definita come lo studio dei geni, e in alcuni casi dell'intero genoma umano, coinvolti nella risposta a un farmaco^{1,2}. L'ambito di azione della farmacogenomica è molto più vasto rispetto a quello della *farmacogenetica*, che studia il singolo gene coinvolto nella risposta farmacologica^{1,2}. Nel presente articolo il termine farmacogenomica e la sua abbreviazione PGx comprenderanno anche il concetto di farmacogenetica.

Le più piccole mutazioni genetiche possono alterare la funzione dei bersagli dei farmaci. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*, pronunciati "snip") sono le alterazioni del DNA più comuni che introducono una variazione genetica. La sostituzione, l'inserzione o la delezione di un singolo nucleotide può rendere un bersaglio dei farmaci inadeguato o non funzionale, mentre alcuni SNP sono correlati a una maggiore attività dei farmaci sul bersaglio¹. Un polimorfismo a singolo nucleotide rappresenta una variazione della base azotata

di un nucleotide in una posizione specifica della sequenza del DNA di un gene. Un soggetto riceve le informazioni genetiche da entrambi i genitori e il suo corredo genetico è, quindi, costituito da 23 coppie di cromosomi; il nucleotide presente nella stessa posizione della sequenza del DNA di ciascun gene di un dato cromosoma rappresenta il genotipo individuale. Ad esempio, in un *locus* specifico di un dato gene un soggetto può avere una A e nello stesso *locus* della copia del gene può invece avere una G; in questo caso, il genotipo di quel soggetto per quello specifico *locus* è AG. La variazione in un gene a causa di uno SNP può essere rappresentata da una nomenclatura "con asterisco" (*). La forma più comune di un gene viene denominata *wild type* (ceppo selvatico, cioè genotipo non mutato) e contrassegnata con *1, mentre le varianti del gene (allele) portano un'altra designazione, come ad esempio *2, *10, *17, o *41¹. La nomenclatura con asterisco è stata comunemente utilizzata per identificare le varianti geniche dell'enzima metabolizzante CYP450 e qui di seguito vengono presentati numerosi esempi. La nomenclatura con asterisco, tuttavia, non viene usata in tutti i casi. Gli SNP possono influenzare il dosaggio dei farmaci in diversi modi. Ad esempio, uno SNP che causa un aumento della produzione di un re-



METTERE IN RELAZIONE
LA GENETICA CON LA
RISPOSTA AL TRATTAMENTO
FARMACOLOGICO
È ALLA BASE DELLA
FARMACOGENOMICA
(PHARMACO GENOMICS, PGX)
CHE PUÒ ESSERE DEFINITA
COME LO STUDIO DEI GENI,
E IN ALCUNI CASI
DELL'INTERO GENOMA
UMANO, COINVOLTI NELLA
RISPOSTA DEL FARMACO

ettore del farmaco può portare un soggetto a essere eccessivamente “sensibile” al dosaggio standard di un dato medicinale. In questo caso, è necessario ridurre il dosaggio. Uno SNP può anche ridurre l’attività di un enzima metabolizzante con conseguente riduzione della *clearance*; ciò comporta la necessità di ridurre la dose di mantenimento del farmaco attivo o, viceversa, di aumentare il dosaggio del profarmaco o, se possibile, di utilizzare un farmaco alternativo. Uno SNP che causa un rallentamento del metabolismo prolunga l’emivita di un particolare principio attivo, con conseguente accumulo del farmaco e maggiore rischio di tossicità. In questo caso, è necessario prevedere un intervallo più lungo fra le diverse somministrazioni. In caso di proteine di trasporto dei farmaci, uno SNP può alterare la funzione di un dato trasportatore, causando una distribuzione del farmaco alterata, che può influenzare la risposta farmacologica. Si ha, per esempio, un caso di inefficacia qualora la distribuzione di un farmaco in un dato tessuto o nelle cellule bersaglio risulti ridotta. Andrebbe riconosciuto il fatto che gli SNP possono alterare sia gli aspetti farmacocinetici (per esempio l’assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l’escrezione), sia quelli farmacodinamici. Attualmente, attraverso l’intero spettro delle aree farmacologiche sono presenti più di 110 farmaci che riportano sulle schede tecniche informazioni sulla PGx, con indicazione specifica per i biomarcatori genetici (geni che codificano per i bersagli dei farmaci) e altri biomarcatori per la farmacocinetica e/o farmacodinamica³. I biomarcatori possono essere classificati come farmacocinetici (ad es. trasportatori e enzimi) o farmacodinamici (ad es. recettori)¹.

Le condizioni patologiche a prevalenza femminile (ad es., carcinoma mammario) possono essere considerate un campo di applicazione della farmacogenomica. Nella presente monografia vengono presi in considerazione esempi di farmacogenomica applicata all’uso di farmaci utilizzati sulle donne per diverse ragioni terapeutiche, che presentano informazioni circa i biomarcatori sulle schede tecniche (vedi **Tabella 1, 2 e 3**)³. Gli esempi sono forniti solo per alcune aree terapeutiche e, per una visione completa, si rimanda alla *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels* (TPB)³. Questa tabella, redatta dalla FDA (Food and Drug Administration), andrebbe consultata periodicamente, in quanto viene aggiornata di continuo.

↔ **Malattia cardiovascolare**

La malattia cardiovascolare rimane la causa principale di decesso nella popolazione femminile; basti pensare che ogni anno negli USA si registrano circa 400.000 casi di decesso dovuti alla malattia cardiovascolare, mentre i decessi dovuti a qualsiasi forma tumorale sono circa 100.000 in meno⁴. Circa 6,6 milioni di donne sono affette da coronaropatia; di queste poco meno del 40% ha subito un infarto del miocardio⁴.

In Italia, la mortalità per malattie del sistema circolatorio è al primo posto: tra la popolazione adulta (35-74 anni) il 12% di tutte le morti è dovuto a malattie ischemiche del cuore, l’8% a infarto acuto del miocardio.

La mortalità per le malattie ischemiche del cuore è maggiore negli uomini rispetto alle donne. Dalla metà degli anni ’70 a oggi, il tasso di mortalità è in lenta e graduale diminuzione. In Italia i morti per ictus o infarto sono 220.000 l’anno.

Le strategie di prevenzione primaria per ridurre il rischio di infarto del miocardio o ictus in pazienti con malattia cardiovascolare o fattori di rischio per malattia cardiovascolare comprendono il trattamento con inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), in concomitanza con una terapia antiaggregante per prevenire eventi di origine aterotrombotica. Attualmente, nella TPB vengono elencati otto farmaci per il trattamento della malattia cardiovascolare, che riportano le relative informazioni farmacogenomiche nell’etichettatura³. Inoltre, tre dei farmaci usati per indicazioni cardiovascolari sono elencati nelle aree terapeutiche di ematologia, endocrinologia e patologie metaboliche (vedi **Tabella 1**)³.

Biomarcatore: CYP2C19 / Tipo: farmacocinetica

Circa il 30-50% dei soggetti è portatore di due alleli *wild-type* del gene CYP2C19; questi soggetti, indicati con *1/*1, sono considerati “normali” o **metabolizzatori estensivi** (*Extensive Metabolizer*, EM)⁵. Esistono più di 25 forme conosciute del gene CYP2C19⁵. La variante più comune è la forma *2 (CYP2C19*2), nella quale uno SNP sinonimo (in questo caso A sostituisce G) che non causa variazione dell’aminoacido codificato (prolina), porta comunque a una “perdita di funzione”

Tabella 1. Esempi di interazioni farmaco-gene e relative conseguenze farmacocinetiche e farmacodinamiche per farmaci cardiovascolari

Interazione specifica farmaco-gene	Test PGx (Biomarcatore)^a	Esempi di risultati ottenuti^b	Possibili implicazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche	Possibile implicazione farmaco/dosaggio
Clopidogrel-CYP2C19	CYP2C19	*1/*2 (IM) rs424485 ^c	↓clearance (↓ conversione a composto attivo)	Uso farmaco antiaggregante alternativo
Atorvastatina-LDLR	LDLR	TT ^d rs688	↓uptake di LDL	Atorvastatina indicata per ipercolesterolemia
Warfarin-CYP2C9	CYP2C9	*1/*3 rs1057910	↓clearance	Diminuzione della dose di mantenimento del warfarin
Warfarin-VKORC1	VKORC1	AA ^d rs9934438	↓VKORC1	Diminuzione della dose di mantenimento del warfarin

^a Come indicato nella “Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels” della FDA. ^b Nomenclatura con asterisco se appropriata. ^c Numero di riferimento che indica il numero progressivo di uno specifico SNP, come nella dbSNP. ^d Allele variante ereditato da ciascun genitore. ↓: riduzione; dbSNP: *National Center for Biotechnology Information database*; IM: metabolizzatore intermedio; LDLR: recettore delle lipoproteine a bassa densità (*Low-Density Lipoprotein Receptor*); PGx: farmacogenomica; SNP: polimorfismo a singolo nucleotide; VKORC1: subunità 1 del complesso vitamina K epossido reduttasi (*Vitamin K epOxide Reductase Complex subunit 1*).

Fonte: referenze bibliografiche 3, 5, 10, 11.



LE STRATEGIE DI PREVENZIONE PRIMARIA PER RIDURRE IL RISCHIO DI INFARTO DEL MIOCARDIO O ICTUS IN PAZIENTI CON MALATTIA CARDIOVASCOLARE O FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIA CARDIOVASCOLARE COMPRENDONO IL TRATTAMENTO CON INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI (STATINE), IN CONCOMITANZA CON UNA TERAPIA ANTIAGGREGANTE. LA RISPOSTA A QUESTI FARMACI PUÒ VARIARE SECONDO LE VARIAZIONI GENETICHE DELL'INDIVIDUO

dell'enzima farmaco-metabolizzante CYP2C19. Qui, la base adenina sostituisce la guanina e causa un "difetto di *splicing*", che comporta la rimozione del materiale genetico necessario. Un soggetto con una copia del gene normale (*wild-type* *1) e una variante *2 (*1/*2) è considerato **metabolizzatore intermedio** (*Intermediate Metabolizer*, IM) e un soggetto *2/*2 è, invece, definito **metabolizzatore povero o lento** (*Poor Metabolizer*, PM). Esistono altre forme di varianti con perdita di funzione (*loss-of-function*) del gene CYP2C19 (*3-*8), ma sono state osservate con una minore frequenza rispetto alla forma *2. È stata inoltre identificata una forma con acquisizione di funzione

(*gain-of-function*) del gene CYP2C19. Ci si aspetta che la forma *17 porti a un maggiore metabolismo del substrato del farmaco e a una più efficiente conversione di un profarmaco nel suo composto attivo. Un soggetto con una forma *1 ereditata da uno dei genitori e una forma *17 ottenuta dall'altro genitore viene considerato un **metabolizzatore ultrarapido** (*Ultrarapid Metabolizer*, UM), così come un soggetto *17/*17⁵. In presenza di una mutazione con perdita di funzione (*2) e una mutazione con acquisto di funzione (*17) si avrà la capacità metabolica di un IM. In questo caso la variante con acquisto di funzione non compensa la variante con perdita di funzione.

Le conseguenze dell'avere una o due copie di variante con perdita di funzione comprendono una minore *clearance*, una più alta concentrazione e un'emivita maggiore dei farmaci metabolizzati dal CYP2C19, lo stesso gene che codifica l'interazione negativa tra clopidogrel e FANS. Questo porta a una maggiore esposizione al farmaco, con conseguente aumento del rischio di tossicità. Inoltre, viene compromessa la conversione dei profarmaci nei loro composti attivi per i medicinali attivati dal CYP2C19 e ciò potrebbe rendere il trattamento inefficace.

Clopidogrel: annualmente, negli Stati Uniti vengono impiantati più di un milione di *stent* coronarici per mantenere la pervietà dei vasi e prevenire le complicazioni da malattia cardiovascolare, compreso il decesso. Al fine di evitare trombosi nei pazienti con *stent*, viene adottata una doppia terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico e un agente antiaggregante, come ad esempio il clopidogrel.^{6,7}

Per ciò che riguarda la prevenzione della trombosi da *stent*, questo profarmaco rappresenta un chiaro esempio di una precisa indicazione all'uso derivante da un test farmacogenetico del CYP2C19⁸. I pazienti ai quali è stato impiantato uno *stent* (di solo metallo o a rilascio di farmaco, *drug-eluting stent*) che risultano essere IM (ad es. *1/*2) o PM (ad es. *2/*2) andrebbero sottoposti a terapia antiaggregante con un farmaco differente dal clopidogrel (ad es. il prasugrel o il ticagrelor)⁵. A causa della ridotta bioattivazione del clopidogrel nei metabolizzatori intermedi

o lenti, in questi pazienti aumenta il rischio di eventi cardiovascolari.

Biomarcatore: LDLR / Tipo: farmacodinamica

Circa il 70% delle lipoproteine a bassa densità (LDL, *Low-Density Lipoprotein*) è veicolato da recettori specifici nel fegato con un meccanismo di captazione, che porta al catabolismo delle stesse LDL. Esistono più di 800 varianti genetiche del recettore delle LDL (*Low-Density Lipoprotein Receptors*, LDLR) che possono compromettere in modo più o meno grave la captazione epatica delle LDL⁹. L'attività del LDLR può diminuire dal 75% al 100%, con un conseguente aumento della concentrazione plasmatica.

Atorvastatina: questa statina è indicata per il trattamento dell'ipercolesterolemia¹⁰. Oltre a diminuire la sintesi del colesterolo, l'atorvastatina aumenta gli LDLR sugli epatociti, con conseguente incremento della captazione e del catabolismo delle LDL. In presenza di una variante del gene codificante per il LDLR, l'atorvastatina, aumentando l'espressione dei LDLR, può sopperire alla loro ridotta espressione^{9,10}. In caso di gene *wild-type*, il mancato controllo va corretto con l'aggiunta di ezetimibe.

Biomarcatori: CYP2C9, VKORC1 / Tipi: farmacocinetica, farmacodinamica

Alcuni SNP a carico del gene CYP2C9 compromettono la sua attività enzimatica. Le varianti *2 e *3 sono correlate a un metabolismo ridotto che porta, a sua volta, a una diminuzione della *clearance* e a un aumento dell'emivita dei farmaci¹¹. La variante *2 è stata riscontrata nel 13% della popolazione caucasica e nel 3% di soggetti di razza afro-americana, mentre la variante *3 è presente nella popolazione caucasica, asiatica e afro-americana, rispettivamente nella misura del 7%, 4% e 2%¹¹. Altre varianti (ad esempio *5, *6, *8, *11) del gene CYP2C9 sono osservate con diversa frequenza in varie popolazioni e portano a una riduzione dell'attività enzimatica. Soggetti con una variante a carico del gene CYP2C9, che causa una riduzione dell'attività enzimatica necessitano di dosi inferiori di substrati per suscitare una risposta terapeutica. La somministrazione di dosi "regolari" di substrati metabolizzati dal gene CYP2C9 a soggetti con deficienza enzimatica può causare un aumento del rischio di tossicità.

La vitamina K 2,3-epossido è convertita nella forma attiva dalla subunità 1 del complesso vitamina K epossido reduttasi (VKORC1, *Vitamin K epoxide Reductase Complex subunit 1*)¹¹. La vitamina K, nella sua forma attiva, è essenziale nel processo di carbosilazione di residui di acido glutammico in alcuni fattori della coagulazione, compresi i fattori II, VII e X. La VKORC1 è responsabile per il riciclo della vitamina K ed è coinvolta nella produzione dei fattori attivi della coagulazione.

Gli aplotipi sono regioni di DNA con SNP multipli che vengono ereditati insieme. In relazione al gene VKORC1, l'aplotipo *2 o aplotipo A porta a una diminuzione della produzione enzimatica¹. Dei quattro principali aplotipi identificati, la variante *1 è associata alla normale attività della VKORC1. La variante *2 è la più comune ed è presente nel 40% di soggetti di razza caucasica e nel 90% di asiatici. Nella popolazione afro-americana, invece, è osservata solo in meno del 15% di soggetti^{1,11}. Attualmente i test di farmacogenetica relativi alla VKORC1 non sono raccomandati ma, tuttavia, i farmacisti dovrebbero sapere a quale popolazione viene associata una maggiore frequenza della variante *2, considerando che i soggetti appartenenti a tale popolazione potrebbero essere più sensibili al warfarin.

Warfarin: l'S-enantiomero biologicamente più attivo del warfarin viene metabolizzato a 7-idrossiwarfarin dal CYP2C9. I soggetti eterozigoti, con forma *wild-type* (normale) del gene CYP2C9 e una variante (ad es. *1/*2) o soggetti con due varianti (ad es. *2/*3) necessitano di dosi inferiori di farfari, in quanto presentano un metabolismo dei farmaci ridotto (*clearance*)¹¹. Il warfarin inibisce la VKORC1 e ciò riduce la vitamina K attiva e i fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K. Per i soggetti con una variazione dell'aplotipo del gene VKORC1 (ad es., *2 o A) si riduce il fabbisogno di warfarin dovuto alle minori quantità di VKORC1. Le dosi di warfarin vanno ulteriormente ridotte in caso di variazioni a carico di CYP2C9 e VKORC1. Nel 2010, la FDA ha inserito nelle confezioni di warfarin un diagramma basato su studi genetici, relativo alle dosi di mantenimento¹¹, attualmente non riportato sulla scheda tecnica italiana.

Un rilievo di VKORC1 appare laddove la configurazione AG richiede dosi inferiori rispetto alla configurazione GG e possiede una minore sensibilità alla interazione dei FANS.

Sebbene siano state notate alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche legate al warfarin in alcuni soggetti con variazioni genetiche, i test di farmacogenetica non trovano ancora applicazione. In un prossimo futuro saranno resi noti i dati raccolti con uno studio prospettico sulla valutazione dei test genetici su CYP2C9 e VKORC1 nel predire la dose adeguata di warfarin, e ciò potrebbe portare alla modifica delle attuali raccomandazioni¹¹.

↔ **Oncologia: carcinoma mammario**

Il carcinoma mammario viene diagnosticato a una donna su otto durante il corso della sua vita con un'incidenza maggiore nel periodo compreso fra i 55 e i 64 anni^{12,13}. I fattori di rischio per il carcinoma mammario comprendono il sesso femminile, l'età, una anamnesi familiare

positiva in giovane età per questo tipo di patologia, menarca precoce (a 12 anni o prima), menopausa dopo i 55 anni, prima gravidanza dopo i 30 anni, terapia ormonale sostitutiva prolungata, precedente radioterapia della parete toracica, patologia benigna proliferativa del seno, aumentata densità mammografica e mutazioni genetiche come quelli dei geni BRCA1 (*Breast Cancer Type 1*, gene oncosoppressore che codifica per una proteina denominata proteina di suscettibilità al cancro della mammella tipo 1) e BRCA2^{12,13}. La presenza di questi geni aumenta il rischio di sviluppare il carcinoma mammario; attualmente si stima che sia correlata a circa il 10% di tutte le neoplasie della mammella¹³. Con eccezione per il sesso femminile e l'età, gli altri fattori di rischio precedentemente riportati possono essere considerati responsabili per il carcinoma mammario soltanto in minima misura. Le linee guida relative al carcinoma mammario raccomandano uno screening per la valutazione del rischio familiare o ereditario e indicano le strategie relative da adottare¹².

Secondo lo *Staging Manual* dell'American Joint Committee on Cancer andrebbero presi in considerazione fattori predittivi o biomarcatori, compresi il recettore per il fattore di crescita epidermico umano di tipo 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, HER2), il recettore per gli estrogeni (*Estrogen Receptor*, ER) e il recettore del progesterone (*Progesterone Receptor*, PR). Questi fattori predittivi non influenzano la



LA PRESENZA DI BIOMARCATORI, COME HER2, ER O PR, IN CASO DI CARCINOMA MAMMARIO PUÒ ESSERE UTILE PER PREDIRE LA RISPOSTA CLINICA ALLA TERAPIA E RAPPRESENTA QUINDI UN VALIDO SUPPORTO PER SELEZIONARE LA CHEMIOTERAPIA E LA TERAPIA ORMONALE PIÙ APPROPRIATE

Tabella 2. Esempi di interazioni gene-farmaco e relative conseguenze farmacocinetiche e farmacodinamiche per farmaci antitumorali

Interazione specifica gene-farmaco	Test PGx (biomarcatori) ^a	Esempi di risultati ottenuti	Possibili implicazioni farmacocinetiche/ farmacodinamiche	Possibile implicazione farmaco/dosaggio ^b
Lapatinib-HER2	HER2	HER2+	↑HER2	Indicato per carcinoma mammario HER2+
Pertuzumab-HER2	HER2	HER2+	↑HER2	Indicato per carcinoma mammario HER2+
Trastuzumab-HER2	HER2	HER2+	↑HER2	Indicato per carcinoma mammario HER2+
Exemestane-ER	ER	ER+	Presenza di cellule ER+	Indicato per carcinoma mammario ER+
Fulvestrant-ER	ER	ER+	Presenza di cellule ER+	Indicato per carcinoma mammario ER+
Tamoxifene-ER	ER	ER+	Presenza di cellule ER+	Indicato per carcinoma mammario ER+

^a Come indicato nella "Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels" della FDA. ^b Si veda testo per usi specifici.

↑ : aumento; +: positivo; ER: recettore per gli estrogeni; HER2: recettore per il fattore di crescita epidermico umano di tipo 2; PGx: farmacogenomica.

Fonte: referenze bibliografiche 3, 15, 16, 18, 20-22.

stadiazione della patologia¹². Tuttavia, la loro presenza o la presenza di biomarcatori può essere utile per predire la risposta clinica alla terapia, e rappresenta, quindi, un valido supporto per selezionare la chemioterapia e la terapia ormonale più appropriate¹².

Per tutti i carcinomi duttali *in situ* andrebbe indicato lo stato dei recettori ormonali ER o PR. Inoltre, lo stato del recettore HER2 va indicato per tutte le forme di carcinoma mammario invasivo e deve essere testato di nuovo sul sito della neoplasia in caso di recidiva, se precedentemente negativo o non noto.

Le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario invasivo positivo per i recettori ER o PR andrebbero sottoposte a terapia ormonale adiuvante, indipendentemente dalla loro età, dallo stato dei linfonodi e da un'eventuale somministrazione di chemioterapia¹². In genere la chemioterapia, se necessaria, precede la terapia ormonale, come ad esempio il tamoxifene, per le donne in pre- e postmenopausa. Terapie ormonali alternative prevedono la somministrazione degli inibitori dell'aromatasi anastrozolo, letrozolo o exemestane, usati più comunemente nelle donne in postmenopausa.

Il recettore HER2 fornisce informazioni predittive per la scelta della terapia iniziale mirata in combinazione con la chemioterapia. Inoltre, lo stato del recettore HER2 permette di selezionare la chemioterapia adiuvante/neoadiuvante per pazienti con recidive o carcinoma mammario metastatico. In caso di amplificazione o iperespressione di HER2, sono indicati farmaci come il trastuzumab, il lapatinib e il pertuzumab, in combinazione con chemioterapia adiuvante/neoadiuvante (vedi **Tabella 2**).

Biomarcatore: HER2 (HER2/neu; ERBB2) / Tipo: farmacodinamica

HER2 è un recettore proteico codificato dal gene *HER2*. L'interazione fra il fattore di crescita epidermico umano e il recettore HER2 porta a un aumento della crescita cellulare. In alcuni carcinomi mammari, una variazione genetica (mutazione) determina la sovraespressione del recettore HER2 e, di conseguenza, aumenta l'interazione con il fattore di crescita epidermico umano, causando una crescita cellulare incontrollata¹⁴. In caso di sovraespressione di questo recettore si parla di *carcinoma mammario HER2 positivo*, forma tumorale particolarmente aggressiva.

Lapatinib: il lapatinib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario HER2 positivo in stadio avanzato o metastatico in pazienti precedentemente trattate con antracicline, taxani e trastuzumab. Il la-

patinib è usato in terapia combinata con la capecitabina¹⁵. Si tratta di un inibitore delle tirosin-chinasi che ostacola i recettori HER2 a livello intracellulare bloccando di conseguenza la crescita tumorale. Per questa ragione il lapatinib è indicato in caso di paziente HER2 positivo e, quindi, affetto da una forma di carcinoma mammario particolarmente aggressiva.

Pertuzumab: il pertuzumab è somministrato in combinazione con il trastuzumab e il docetaxel per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo in pazienti che devono essere ancora trattati con chemioterapia o terapia anti-HER2¹⁶. Il pertuzumab è un anticorpo monoclonale (umanizzato) che ha come bersaglio il recettore HER2. L'interazione con la porzione extracellulare (superficie cellulare) del recettore HER2 interrompe le vie di segnalazione chimica intracellulare, compresa la proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK, *Mitogen-Activated Protein Kinase*) e la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K, *Phosphoinositide-3 Kinase*)¹⁶. L'interruzione di queste vie di segnalazione è la causa dell'apoptosi.

Trastuzumab: il trastuzumab è usato in terapia combinata con il paclitaxel come trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo¹⁷. È indicato anche in combinazione con altri farmaci in un setting adiuvante¹⁸. Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come bersaglio il dominio extracellulare del recettore HER2. Questo farmaco induce una citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, per la quale il sistema immunitario utilizza, fra le altre, cellule killer causando lisi nelle cellule tumorali target¹⁸.

Biomarcatore: ER / Tipo: farmacodinamica

ER è una proteina espressa sulle cellule del carcinoma mammario che lega gli estrogeni, favorendo così la crescita della cellula tumorale¹⁹. I trattamenti previsti per il carcinoma mammario ER-positivo hanno come scopo l'inibizione dei recettori ormonali e/o la riduzione della concentrazione di estrogeni nell'organismo. I carcinomi mammari che esprimono i recettori ormonali possono essere sottoposti ad alcuni tipi di terapia.

Exemestane: l'exemestane è un farmaco attualmente indicato per completare i cinque anni consecutivi di terapia ormonale adiuvante in pazienti in postmenopausa, trattate per almeno due anni con tamoxifene per carcinoma mammario ER-positivo²⁰. Il farmaco può essere somministrato anche in caso di carcinoma mammario allo stato

Come ottenere 26 Crediti Ecm

- La lettura di questo modulo didattico 5 permette di verificare e approfondire le proprie conoscenze in tema di “Farmacogenomica nelle patologie a prevalenza femminile”.
- I farmacisti che desiderassero ottenere i 26 Crediti Ecm previsti dall'intero corso FAD possono formalizzare il rapporto con il Provider Sanitanova, accedendo alla piattaforma **www.farma7fad.it**, pagando la quota d'iscrizione (75 €, oppure 50 € per acquisti multipli) e compilando il questionario pubblicato alla fine di ogni lezione.
- Il corso può essere completato alla pubblicazione del singolo modulo, oppure in un'unica sessione, ma tassativamente entro il 31 dicembre 2014.

avanzato in donne in postmenopausa in caso di fallimento terapeutico del tamoxifene²⁰.

Nelle donne in postmenopausa, l'androstenedione e il testosterone, prodotti rispettivamente dalle ghiandole surrenali e dalle ovaie, vengono convertiti tramite aromatasi in estrone e estradiolo (estrogeni) nei tessuti periferici²⁰. Questi estrogeni possono interagire con i recettori per gli estrogeni e favorire la crescita delle cellule del carcinoma mammario. L'exemestane è un inibitore dell'aromatasi e determina la deplezione degli estrogeni, risultando un trattamento particolarmente efficace del carcinoma mammario ER-positivo²⁰.

Fulvestrant: il fulvestrant è indicato per il trattamento di donne in postmenopausa con carcinoma mammario metastatico ER-positivo, nelle quali è stata osservata una progressione della malattia in seguito a terapia antiestrogenica²¹. In quanto antagonista competitivo del recettore per gli estrogeni, il fulvestrant si lega agli ER, inibendo la stimolazione da parte degli estrogeni e quindi la crescita tumorale. La quantità di ER diminuisce in pazienti trattati con fulvestrant, in quanto il farmaco determina una ridotta espressione della proteina²¹.

Tamoxifene: il tamoxifene ha indicazioni multiple nel trattamento del carcinoma mammario e viene prescritto anche in caso di malattia metastatica in soggetti di sesso sia maschile sia femminile. Dati recenti supportano la necessità di continuare la terapia adiuvante con tamoxifene in pazienti ER-positivi per un periodo di 10 anni, contro lo standard attuale che prevede un trattamento di 5 anni, in quanto con una terapia adiuvante prolungata i casi di recidiva sono stati significativamente ridotti²². Il tamoxifene viene metabolizzato dal CYP2D6 a due importanti metaboliti attivi. Nei *metabolizzatori lenti* (PM), l'efficacia del tamoxifene viene ridotta poiché la conversione del farmaco ai suoi metaboliti attivi diminuisce. Questa interazione gene-farmaco non è diversa dall'interazione farmaco-farmaco, come avviene ad esempio fra il tamoxifene e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), come ad esempio la fluoxetina e la paroxetina, usati per trattare le vampate di calore²³. Per esempio, l'inibizione del citocromo CYP2D6 a opera della fluoxetina può diminuire l'efficacia del tamoxifene, riducendo la formazione dei metaboliti attivi.

↔ Fibromialgia

La fibromialgia è considerata una malattia correlata all'artrite e caratterizzata da dolore diffuso, ipersensibilità al tatto e affaticamento, con un impatto negativo sulle attività quotidiane e sulla qualità generale della vita. Si stima che la fibromialgia accomuni circa 5 milioni di americani, di cui l'80-90% sono donne con età di 18 anni o superiore²⁴. La fibromialgia colpisce il 6-7% della popolazione europea (14 milioni di persone), mentre in Italia ne sono affetti 3-4 milioni di persone, con

Tabella 3. Esempi di interazioni gene-farmaco e relative conseguenze farmacocinetiche e farmacodinamiche per farmaci utilizzati nel trattamento della fibromialgia

Interazione specifica farmaco-gene	Test PGx (biomarcatori) ^a	Esempi di risultati ottenuti ^b	Possibili implicazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche	Possibile implicazione farmaco/dosaggio
Carisoprodol-CYP2C19	CYP2C19	*2/*2 (PM) rs4244285	↓ ↓ clearance ^c	Dose ridotta o uso di farmaco alternativo per possibile tossicità
Amitriptilina-CYP2D6	CYP2D6	delezione *5/*6 (PM/ rs5030655	↓ ↓ clearance ^c	Dose iniziale ridotta (50%) o uso di farmaco alternativo per possibile tossicità; effettuare il monitoraggio terapeutico del farmaco per ottimizzare il dosaggio
Desipramina-CYP2D6	CYP2D6	*4/*4 (PM) rs 1065852	↓ ↓ clearance ^c	Vedi sopra
Doxepina-CYP2D6	CYP2D6	*2/*2xN ^d (UM) rs16947	↑ ↑ clearance ^c	Uso di farmaco alternativo per possibile inefficacia o, se necessario, aumentare la dose iniziale di doxepina; effettuare il monitoraggio terapeutico del farmaco per ottimizzare il dosaggio
Imipramina-CYP2D6	CYP2D6	*1/*1 (EM)	← → clearance	Somministrare la dose iniziale raccomandata di imipramina
Nortriptilina-CYP2D6	CYP2D6	delezione *5/*9 (IM/ rs5030656	↓ clearance	Ridurre la dose iniziale (25%); effettuare il monitoraggio terapeutico del farmaco per ottimizzare il dosaggio
Citalopram-CYP2C19	CYP2C19	*2/*3 (PM) rs4244285/rs4986893	↓ ↓ clearance ^c	La dose giornaliera non dovrebbe superare i 20 mg
Fluoxetina-CYP2D6	CYP2D6	*1/*17 (EM) wild-type/ rs28371706	← → clearance	In quanto potente inibitore del CYP2D6, la fluoxetina può convertire (fenocconversione) un EM in un PM; sono necessarie dosi più basse di substrati CYP2D6
Paroxetina-CYP2D6	CYP2D6	*1/*17 (EM) wild-type/ rs28371706	← → clearance	La paroxetina può convertire (fenocconversione) un EM in un PM. Necessarie dosi più basse di substrati CYP2D6
Venlafaxina-CYP2D6	CYP2D6	*1/*1xN (UM) wild-type	↑ ↑ clearance ^c	Modifiche del dosaggio non necessario in quanto il composto progenitore e il metabolita O-desmetil sono equipotenti
Codeina-CYP2D6	CYP2D6	*2/*2xN ^d (UM) rs16947	↑ ↑ clearance ^c (↑ ↑ conversione a morfina)	Evitare medicinali che contengono la codeina nei bambini e nelle donne durante l'allattamento
Tramadol-CYP2D6	CYP2D6	*4/*4 (PM) rs1065852	↓ ↓ clearance ^c (↓ ↓ conversione al metabolita M1)	Considerare l'uso di un analgesico alternativo in caso di possibile non responsabilità al tramadol

^a Come indicato nella "Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels" della FDA; ^b Nomenclatura con asterisco usata quando appropriato. ^c Effetti maggiori verso ↑ o ↓; ^d xN si riferisce al numero di copie di geni.

↑: aumento; ↓: riduzione; ← →: normale; EM: metabolizzatore estensivo; IM: metabolizzatore intermedio; PGx: farmacogenomica; PM: metabolizzatore lento; UM: metabolizzatore ultrarapido.

Fonte: referenze bibliografiche 27, 34, 35-40

un'incidenza del 4,1% della popolazione generale (6,9% delle donne e 0,3% degli uomini).

Gli interventi non farmacologici più comuni per la gestione di questa patologia comprendono l'esercizio aerobico di intensità moderata, la psicoterapia cognitiva comportamentale e l'allenamento di forza leggero. Gli antidepressivi triciclici, come ad esempio l'amitriptilina, la nortriptilina e la desipramina, si sono dimostrati efficaci nella gestione del dolore da fibromialgia, dell'affaticamento e dei disturbi del sonno²⁵. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) e gli SSRI alleviano il dolore e l'affaticamento e portano a un miglioramento generale della qualità della vita, secondo il *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)²⁵.



I VARI FARMACI UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA FIBROMIALGIA, COME MIORILASSANTI, ANTIDEPRESSIVI E ANALGESICI, VENGONO METABOLIZZATI DA ENZIMI CHE POSSONO PRESENTARE VARIAZIONI GENETICHE COMPORTANDO SIA UN AUMENTO CHE UNA DIMINUZIONE DELLE MOLECOLE FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE

La ciclobenzaprina, un miorilassante, presenta una struttura chimica simile a quella degli antidepressivi triciclici ed è stata associata a un miglioramento della qualità del sonno e a una migliore gestione del dolore, della rigidità e della stanchezza²⁶. Il carisoprodol è un miorilassante ad azione centrale, che può essere di beneficio a breve termine per alleviare il fastidio correlato con il dolore muscoloscheletrico negli adulti. Purtroppo, gli effetti collaterali associati a tale farmaco ne limitano l'uso²⁷. Per trattare il dolore muscolare grave possono essere somministrati anche gli oppioidi, come la

codeina o la morfina, anche se mancano prove certe che attestino che i benefici ottenuti superino i rischi collegati all'uso a lungo termine di queste sostanze (vedi **Tabella 3**)²⁸.

Biomarcatore: CYP2C19 / Tipo: farmacocinetica

Carisoprodol: il carisoprodol (attualmente non in commercio in Italia) viene usato per la sua efficacia come miorilassante che agisce sul sistema nervoso centrale. Il farmaco viene metabolizzato a meprobamato dall'enzima CYP2C19. Sia il carisoprodol sia il meprobamato causano sedazione. L'effetto sedativo del carisoprodol è stato osservato nel 10-20% dei pazienti trattati con questo farmaco e in meno del 10% dei pazienti trattati con placebo²⁷. I metabolizzatori intermedi (IM) e lenti (PM) sono esposti a rischio maggiore di sedazione rispetto ai metabolizzatori estensivi (EM). Per i PM il rischio di sedazione è particolarmente elevato con un'esposizione al carisoprodol e risulta quattro volte superiore rispetto a quella osservata negli EM.

Biomarcatore: CYP2D6 / Tipo: farmacocinetica

Esistono più di 80 varianti di sequenza (alleli) del gene CYP2D6 che determinano un'attività enzimatica diversa tra i vari individui²⁹. Dal 5 al 10% dei soggetti di razza caucasica è PM; tale percentuale si riduce notevolmente nella popolazione asiatica, dove non supera l'1%²⁹. Gli alleli con perdita di funzione più comune sono quelli indicati con la nomenclatura da *3 a *6²⁹. Inoltre, esistono anche alleli con "funzione ridotta" come ad esempio le forme *17 e *10, predominanti rispettivamente nella popolazione afro-americana e asiatica. Gli alleli con perdita di funzione e con funzione ridotta sono collegati a un metabolismo dei farmaci rallentato che porta, come conseguenza, a una minore *clearance* e a una più elevata esposizione ai farmaci substrati del CYP2D6. Ci sono casi in cui sono presenti copie multiple del gene CYP2D6, comprese le forme *1xN e *2xN. Qui, una duplice copia del gene CYP2D6, come ad esempio la forma *2, viene definita *duplicazione genica*, mentre la presenza di più di due copie della forma *2 viene denominata *moltiplicazione genica*. I soggetti con copie multiple del gene CYP2D6 funzionante sono considerati *metabolizzatori ultrarapidi* (UM) e rappresentano circa l'1-2% di tutta la popolazione mondiale. Il 77-92% dei soggetti è invece EM mentre circa il 2-11% e il 5-10% dei soggetti sono rispettivamente IM e PM²⁹.

Antidepressivi triciclici

Amitriptilina: l'amitriptilina presenta una *clearance* inferiore e un'emivita più lunga in pazienti con stato enzimatico PM del CYP2D6, come in soggetti con un genotipo *4/*4^{30,31}. In questo caso si ha un rischio maggiore di tossicità dovuto a una più elevata esposizione al farmaco, ossia le concentrazioni del farmaco e l'AUC (*Area Under the Curve*, area sotto la curva) sono maggiori. Poiché la *clearance* è determinante per stabilire la dose di mantenimento, i soggetti con stato enzimatico PM del CYP2D6 raggiungono le concentrazioni terapeutiche con una dose inferiore di amitriptilina.

Desipramina (attualmente non in commercio in Italia): è possibile che la variabilità metabolica connessa al gene CYP2D6 (ad es. EM vs PM) sia alla base delle diverse concentrazioni di desipramina osservate. I soggetti PM presentano le concentrazioni di desipramina più elevate e sono, quindi, maggiormente esposti agli effetti avversi³¹. Come è stato osservato con altri farmaci, il soggetto PM presenta una farmacocinetica della desipramina differente dagli altri fenotipi. Applicando il dosaggio normale della desipramina, l'AUC del farmaco attivo è stata tre volte superiore nei soggetti PM rispetto a quelli EM³¹.

Doxepina (attualmente non in commercio in Italia): come per tutti i substrati del CYP2D6, l'inibizione del metabolismo a opera degli inibitori del CYP2D6 può portare a una minore *clearance*, con conseguente aumento delle concentrazioni del farmaco. Il fenotipo metabolico di un dato soggetto influenza la portata di questa interazione³¹. Per esempio, un soggetto PM non presenterà un effetto di interazione farmacologica così importante come invece un soggetto EM. In un soggetto PM, infatti, la funzione dell'enzima è già ridotta e l'inibitore non può ridurre ulteriormente l'attività enzimatica del CYP2D6. Le concentrazioni di doxepina in un soggetto PM sono risultate 16-80 volte più elevate rispetto alle tipiche concentrazioni terapeutiche e hanno determinato il decesso per tossicità causata dall'antidepressivo triciclico. Esiste, inoltre, la possibilità che l'inibizione del CYP2D6 converta un soggetto EM in un PM, aumentando così il rischio di eventi avversi correlati all'uso della doxepina. Attualmente, il fenotipo metabolizzatore di un dato soggetto non è noto, a meno che il paziente non sia stato espressamente sottoposto a genotipizzazione del CYP2D6. Questo sottolinea la necessità di un test farmacogenetico preventivo con il sequenziamento dell'intero genoma. I dati andrebbero poi salvati in un database sicuro, per dissipare qualsiasi dubbio relativo al dosaggio da adottare^{32,33}. Indipendentemente da tutto, qualsiasi terapia farmacologica impone un attento monitoraggio dei pazienti, per possibili eventi avversi.

Imipramina: questo antidepressivo triciclico viene metabolizzato dal CYP2D6 al suo idrossimetabolita e da altri enzimi CYP450 (2C19, 1A2, 3A4) a desipramina, che presenta a sua volta efficacia terapeutica. I pazienti con stato enzimatico PM del CYP2D6 richiedono dosi giornaliere comprese fra 20 e 25 mg, contro un dosaggio compreso fra 50 e 350 mg al giorno necessario per i soggetti EM, al fine di produrre concentrazioni combinate simili (imipramina + desipramina) di circa 300-500 µM.³¹ Inoltre, gli inibitori del CYP2D6 possono ridurre il metabolismo (*clearance*) dell'imipramina, portando a un aumento delle sue concentrazioni. In questo caso la portata dell'interazione sarà influenzata dallo stato metabolico dell'individuo e, quindi, un soggetto EM potrebbe presentare una maggiore interazione rispetto a un soggetto PM. Effettuare modifiche riducendo il dosaggio dei farmaci in soggetti con stato enzimatico PM sarebbe utile per prevenire le possibili reazioni avverse.

Nortriptilina: proprio come l'imipramina, la nortriptilina viene metabolizzata dal CYP2D6 al suo idrossimetabolita, che presenta una potenza pari al 50% del farmaco. Le variazioni genetiche nel CYP2D6 possono ridurre (IM, PM) il metabolismo della nortriptilina o aumentarlo (UM); in questo caso aumenta la produzione dell'idrossimetabolita. Il *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) consiglia di non usare la nortriptilina (o l'amitriptilina) in soggetti con stato enzimatico UM, perché potrebbe risultare inefficace³⁴. Andrebbe notato che le linee guida del CPIC si basano su test genetici preventivi. La mancanza di risposta terapeutica, o il verificarsi di eventi avversi legati alla somministrazione di nortriptilina (o di altri triciclici), possono trovare spiegazione nel fenotipo metabolizzatore del paziente.

SSRI

Citalopram: il citalopram è innanzitutto metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. Nei soggetti con stato enzimatico PM del CYP2C19, la concentrazione massima di citalopram (C_{max}) e il valore di AUC erano rispettivamente del 68 e del 104%³⁵. L'elettrofisiologia cardiaca, con prolungamento dell'intervallo QT, appare alterata come conseguenza dell'aumento della C_{max} e dell'AUC. Il prolungamento dell'intervallo QT espone il paziente al rischio di pericolose aritmie, comprese le torsioni di punta³⁵. Per i soggetti con stato enzimatico PM la dose massima non dovrebbe superare i 20 mg al giorno.

Floxetina: oltre a essere un substrato del CYP2D6, la floxetina è anche un potenziale inibitore di questo enzima. Mentre il genotipo individuale può indicare che un soggetto è un metabolizzatore estensivo, l'uso della floxetina in soggetti con genotipo individuale di metabolizzatore estensivo può far sì che tali pazienti vengano classificati come metabolizzatori lenti. In presenza di floxetina, sarebbe prudente somministrare dosi ridotte di farmaci metabolizzati dal CYP2D6³⁶. Sebbene non sia espressamente richiesto, la FDA raccomanda di eseguire test genetici prima di iniziare il trattamento con floxetina.

Paroxetina: la paroxetina, come la floxetina, è un SSRI, substrato e inibitore del CYP2D6; tuttavia, la farmacocinetica di questo farmaco non è stata studiata in modo approfondito nei soggetti con stato enzimatico PM del CYP2D6³⁷. La concentrazione di paroxetina è risultata aumentare in modo sproporzionato con l'aumento del dosaggio (farmacocinetica non lineare). A dosi maggiori, la ridotta capacità di metabolizzare la paroxetina potrebbe influenzare la cinetica non lineare, e rendere difficile l'uso del farmaco.

SNRI

Venlafaxina: la venlafaxina viene metabolizzata dal CYP2D6 al suo O-desmetil metabolita equipotente. Nei soggetti con stato enzimatico PM del CYP2D6 si forma meno O-desmetil-venlafaxina (ODV) rispetto ai soggetti EM³⁸. Tuttavia, la venlafaxina e il suo metabolita attivo ODV appaiono essere equipotenti e hanno, quindi, una risposta clinica simile, indipendentemente dallo stato enzimatico del paziente. Gli inibitori del CYP2D6 possono portare un paziente a essere un soggetto PM. Tuttavia le conseguenze di ciò sono discutibili, in virtù dell'equipotenza tra composti progenitori e metaboliti.

Analgesici

Codeina: circa il 5-10% di una dose di codeina viene convertito dal CYP2D6 (attraverso una O-demetilazione) in morfina. I soggetti UM sono esposti a un rischio maggiore di tossicità da oppioidi dovuto a un'eccessiva conversione della codeina in morfina³⁹. Inoltre, sono stati osservati

casi di tossicità da morfina e persino di decesso in neonati allattati al seno da madri che risultavano essere soggetti UM³⁹. Viceversa, è probabile che i soggetti con stato enzimatico PM del CYP2D6 non possano beneficiare delle proprietà analgesiche della morfina, poiché solo una piccola parte della codeina viene convertita nell'agente terapeutico³⁹. La codeina non andrebbe somministrata in soggetti UM o PM.

Tramadolo: il tramadolo viene convertito tramite CYP2D6 nel suo metabolita M1 (O-desmetil-tramadolo) ed entrambi i composti presentano proprietà analgesiche⁴⁰. Infatti, il metabolita M1 ha un'affinità maggiore per il recettore oppioide μ rispetto al composto progenitore. In un soggetto PM, si osserva una minore conversione del tramadolo nel suo metabolita M1, e ciò potrebbe ridurre la formazione del composto con maggiore affinità e, di conseguenza, limitare la risposta al farmaco. Infatti, è stato osservato che i soggetti con stato enzimatico UM, EM e IM mostrano una percentuale di non risposta inferiore rispetto ai soggetti PM trattati con tramadolo⁴⁰. Uno studio condotto sul CYP2D6 ha evidenziato che la percentuale di non-risposta al tramadolo è 4 volte maggiore nei soggetti con stato enzimatico PM del CYP2D6 rispetto ai soggetti IM, EM e UM, probabilmente per una ridotta formazione del metabolita M1⁴⁰. In pazienti con il genotipo CYP2D6*4, trattati con tramadolo, è stata registrata una valutazione del dolore più favorevole⁴⁰. Non è stata, invece, osservata alcuna relazione fra il genotipo CYP2D6*4 e gli effetti avversi della terapia con questo farmaco⁴⁰. Anche se la genotipizzazione dei pazienti in relazione al CYP2D6 potrebbe essere potenzialmente utile nel definire la reale risposta al trattamento con tramadolo, attualmente non è uno standard di cura per la gestione del dolore.

Duloxetina: è il più usato SNRI, usato sia per la fibromialgia sia per il dolore periferico e quello neuropatico. Efficace alla dose di 60-120 mg/die. Non può essere usato in associazione con gli inibitori della Mono-AminoOssidasi (MAO-inibitori), né con altri inibitori di CYP1A2, mentre i portatori di polimorfismo CYP2D6 risultano sensibili a bassissimo dosaggio, in quanto metabolizzatori lenti.

➡ Conclusioni

La farmacoterapia per il trattamento e la terapia di supporto delle patologie esposte nella presente monografia comprendono la somministrazione di principi attivi che possono subire variazioni della loro farmacocinetica e farmacodinamica secondo l'assetto genetico del paziente. Non in tutti i casi le schede tecniche italiane delle rispettive molecole riportano le relative informazioni farmacogenomiche. Oltre alle schede tecniche sono disponibili molte altre fonti di dati relativi alla farmacogenomica, come ad esempio il *PharmacoGenomics Knowledge Base* (PharmGKB) e le linee guida relative al dosaggio del CPIC. In qualità di esperto del farmaco, il farmacista diventa il punto di riferimento per i pazienti che dovessero presentare risposte anomale a un farmaco prescritto, sia in termini di minor efficacia sia in termini di effetti indesiderati dovuti, a concentrazioni maggiori delle molecole farmacologicamente attive a causa di variazioni genetiche. In questi casi il farmacista può dare un valido supporto, illustrando ai pazienti gli aspetti principali della farmacogenomica e inviandoli al medico curante allo scopo di effettuare test di farmacogenomica e/o a modificare la terapia in atto. La PGx è una scienza in rapida espansione ed è importante che il farmacista si mantenga sempre aggiornato; deve, inoltre, essere in grado di applicare le informazioni in suo possesso per ottimizzare la terapia farmacologica.

Bibliografia

- Kisor DF, Kane MD, Talbot JN, Sprague JE. *Pharmacogenetics, Kinetics, and Dynamics for Personalized Medicine*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2013:19.
- E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmaco-genetics, genomic data and sample coding categories. FDA Regulatory Information. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129286.htm. Accessed March 27, 2013.
- Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels. FDA. www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm. Accessed April 18, 2013.
- American Heart Association. Women & cardiovascular disease. *Statistical Fact Sheet 2013 Update*. www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_319576.pdf. Accessed May 1, 2013.
- Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:328-332.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-1189.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Johnson JA, Roden DM, Lesko LJ, et al. Clopidogrel: a case for indication-specific pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:774-776.
- Villegier L, Abifadel M, Allard D, et al. The UMD-LDLR database: additions to the software and 490 new entries to the database. *Hum Mutat*. 2002;20:81-87.
- Lipitor (atorvastatin) package insert. New York, NY: Pfizer Inc; October 2012.
- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:625-629.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer treatment guidelines: discussion. March 26, 2013. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed April 1, 2013.
- Breast cancer risk in American women. National Cancer Institute. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/probability-breast-cancer. Accessed April 1, 2013.
- Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*. 1999;26(4 suppl 12):60-70.
- Frampton JE. Lapatinib: a review of its use in the treatment of HER2-overexpressing, trastuzumab-refractory, advanced or metastatic breast cancer. *Drugs*. 2009;69:2125-2148.
- Perjeta (pertuzumab) package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; June 2012.
- Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001;19:2587-2595.
- Herceptin (trastuzumab) package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; October 2010.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007;87:905-931.
- Aromasin (exemestane) package insert. New York, NY: Pfizer Inc; January 2013.
- Faslodex (fulvestrant) package insert. Wilmington, DE: AstraZeneca; November 2012.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2012;381:805-816.
- Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol*. 2010;28:2768-2776.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35.
- Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-113.
- Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:9-13.
- Bramness JG, Skurtveit S, Fauskec L, et al. Association between blood carisoprodol: meprobamate concentration ratios and CYP2C19 genotype in carisoprodol drugged drivers: decreased metabolic capacity in heterozygous CYP2C19*1/CYP2C19*2 subjects? *Pharmacogenetics*. 2003;13:383-388.
- Fibromyalgia. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. www.niams.nih.gov/Health_Info/Fibromyalgia/default.asp. Accessed March 29, 2013.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:321-326.
- Smith JC, Curry SC. Prolonged toxicity after amitriptyline overdose in a patient deficient in CYP2D6 activity. *J Med Toxicol*. 2011;7:220-223.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006;58:521-590.
- Kisor DF, Sprague JE. The application of drug-dosing guidelines based on preemptive genetic testing. *Spec Pharm Times*. 2013;4:24-26.
- Dolgin E. Preemptive genotyping trialed to prevent adverse drug reactions. *Nat Med*. 2011;17:1323.
- Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93:402-408.
- Citalopram package insert. Peapack, NJ: Greenstone LLC; October 2011.
- Fluoxetine package insert. Concord, NC: McKesson Corporation; November 2010.
- Paroxetine package insert. Morgantown, WV: Mylan Institutional Inc; January 2012.
- McAlpine DE, Biernacka JM, Mrzcek DA, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit*. 2011;33:14-20.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:321-326.
- Stamer UM, Müsshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoefft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:41-47.

Questionario ECM

1 La farmacogenomica (PGx) è correlata a:

- a. la risposta al farmaco riferita ai tempi di assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione
- b. la risposta al farmaco secondo la genetica dell'individuo, intesa sia come risposta terapeutica sia come effetti indesiderati
- c. la farmacocinetica dell'individuo riferito alla sua farmacodinamica
- d. la genetica dell'individuo in relazione al suo rischio di ammalarsi

2 Quali sono le basi azotate dei nucleotidi che costituiscono il DNA?

- a. arginina, timina, citosina, glutammina
- b. citosina, guanina, adenina, timina
- c. timina, citosina, guanina, aspartato
- d. serina, treonina, leucina, metionina

3 Quale dei seguenti è considerato un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP)?

- a. ATG CTT GTC mutato in ATG ACT GTC
- b. ATG CTT GTC mutato in ATG AAA ATT
- c. ATG CTT GTC mutato in ATG CAT GTC
- d. ATG CTT GTC mutato in ATA CTT ACT

4 Riferito alla nomenclatura "con asterisco", tipicamente la forma più comune di un gene, chiamata anche ceppo selvatico (wild-type), è identificata con quale dei seguenti?

- a. *1
- b. *2
- c. *0
- d. *X

5 Il gene che codifica per l'enzima CYP2C19 è considerato un biomarcatore:

- a. farmacologico
- b. farmacocinetico
- c. farmacogenetico
- d. farmacodinamico

6 Quali sono i biomarcatori correlati all'utilizzo del warfarin?

- a. CYP2C19 e LDLR
- b. CYP2C9 e CYP2C19
- c. CYP2C9 e VKORC1
- d. LDLR e VKORC1

7 Quale dei seguenti principi attivi è indicato nel caso di carcinoma mammario HER2 "positivo"?

- a. pertuzumab
- b. fulvestrant
- c. exemestane
- d. citalopram

8 Quale dei seguenti principi attivi è in grado di far diventare un soggetto metabolizzatore estensivo (EM) riferito al CYP2D6 un metabolizzatore lento (PM)?

- a. codeina
- b. fluoxetina
- c. amitriptilina
- d. tramadolo

9 Un possibile sovradosaggio da morfina è un rischio in quale dei seguenti metabolizzatori che assumono la codeina?

- a. UMs (metabolizzatori ultrarapidi)
- b. EMs (metabolizzatori estensivi)
- c. IMs (metabolizzatori intermedi)
- d. PMs (metabolizzatori lenti)

10 Quale dei seguenti è considerato un biomarcatore farmacodinamico?

- a. CYP2C9
- b. CYP2D6
- c. LDLR
- d. CYP2C19

Questionario Ecm - Corso 1, Modulo didattico 5

Scegliere una sola risposta per ogni domanda. Per superare il test è necessario rispondere correttamente almeno al 75% delle domande (8 su 10). Attenzione: l'ordine delle domande e delle risposte non corrisponde necessariamente all'ordine delle domande e delle risposte del questionario disponibile online (come da nuova normativa ECM FAD).

Domande-Offerte

Redazione

Gli annunci devono pervenire alla redazione su carta intestata della farmacia e/o devono essere completati con nome, cognome, indirizzo e firma leggibile di chi richiede l'inserzione. *L'annuncio verrà pubblicato una sola volta.* I dati personali, trattati mediante strumenti informatici e su supporto cartaceo, saranno conservati presso gli archivi di Editoriale Giornalidea Srl. Il trattamento è finalizzato alla pubblicazione sul settimanale Farma 7 di annunci riguardanti l'acquisto e la vendita di una farmacia, arredi e apparecchiature o la ricerca e offerta di lavoro in farmacia.

Le inserzioni concernenti la ricerca di personale da parte delle farmacie non possono essere pubblicate in forma anonima stante il divieto posto dall'art. 9 del d.lgs. n. 276 del 2003. Le altre inserzioni verranno pubblicate con i dati identificativi della farmacia solo su esplicita richiesta. Gli annunci, con i dati personali, verranno eliminati dagli archivi di Editoriale Giornalidea Srl dopo un mese dalla data di pubblicazione degli stessi. In caso di rifiuto di fornire i dati anagrafici o di richiesta di cancellazione degli stessi, non sarà possibile pubblicare gli annunci. La informiamo, infine, che si potrà esercitare i diritti di accesso, di cui agli articoli 7 e seguenti del Codice, rivolgendosi a Editoriale Giornalidea Srl, Piazza della Repubblica, 19 - 20124 Milano Tel. **02.6888775** - e-mail **a.scotti@gornalidea.it**

Acquisti

- Calabria e Basilicata: farmacista acquisterebbe farmacia, anche rurale, di giro medio-piccolo. Per contatti telefonare, dopo le 21, al 338.4146416.
- Rilevasi farmacia con costituzione di rendita vitalizia. Per contatti telefonare al 340.7409399.
- Bari e provincia o Taranto: acquistasi farmacia. Si gradiscono proposte adeguate ai tempi attuali. Per contatti telefonare al 340.5901459.
- Roma centro: all'interno del raccordo anulare, farmacista referenziata acquisterebbe farmacia di giro medio. Si valutano solo proposte in linea con i nuovi parametri. Preferibilmente esclusi intermediari. Rapida definizione e pagamento in contanti. Per contatti telefonare, soltanto dalle 14 alle 16, al 328.3271980; e-mail: **degxxx@excite.it**
- Isole minori del centro-sud: acquistasi farmacia. Per contatti telefonare al 370.2234422.

Vendite

- Provincia di Biella: in località turistica estiva e invernale, vendesi farmacia rurale sussidiata di giro piccolo. Possibilità di elegante alloggio ammobiliato e garage. Richiesta interessante. Per contatti, solo se veramente interessati, telefonare, dalle 15 alle 19, al 349.1674261.
- Provincia di Oristano: a 10 km da Bosa, vendesi farmacia rurale sussidiata di giro piccolo. Richiesta in linea con i valori di mercato. Per contatti telefonare al 347.0382689.
- Lombardia: vendesi piccola farmacia rurale sussidiata. Se interessati, inviare un'e-mail con i recapiti a: **vendo.farmaciarurale@libero.it**
- Nord-est: vendesi farmacia rurale sussidiata. Per contatti inviare un'e-mail con i recapiti a: **ruralenordest@gmail.com**
- Provincia di Frosinone: a circa 20 km da Cassino, in piccolo Comune di montagna, vendesi farmacia rurale sussidiata. Esclusi intermediari. Solo se referenziati, inviare un'e-mail a: **farmavende@virgilio.it**

Partecipazioni

- Cedesi quota di farmacia (50%) rurale sussidiata giro piccolo, situata nelle colline emiliano-romagnole. Piccolo investimento. No intermediari. Per contatti, solo se veramente interessati, inviare curriculum a: **catiagiunchi@libero.it**.

Lavoro

- La farmacia Barberis di Isola d'Asti cerca farmacista direttore per una farmacia in Val d'Ossola. Si richiedono esperienza, disponibilità, flessibilità e domicilio in zona. La farmacia sarà aperta dal lunedì al sabato. Se interessati, inviare curriculum vitae con foto a: **info@farmaciabarberis.net**
- Farmacista serio e professionale, con notevole esperienza nella gestione della farmacia e del laboratorio galenico, offresi per collaborazione e turni notturni in farmacie private della Campania. Disponibilità immediata. Per contatti telefonare al 328.6124085.

Varie

- Vendesi apparecchio per autoanalisi Horiba Micron Care per emocromo completo. Per contatti telefonare, in ore pasti, al 348.08580170 (dr.ssa Stefania).
- Vendesi Replotron PST completo di tutti gli accessori, appena tarato, in ottime condizioni. Per contatti telefonare, in orari di farmacia, allo 0322.76445.

«Farma 7» è l'organo ufficiale di stampa della Federfarma (www.federfarma.it - via Emanuele Filiberto, 190 - 00185 Roma - tel. 06/703801). **Direttore editoriale:** Annarosa Racca - **Direttore:** Alfonso Misasi - **Vicedirettore:** Riccardo Berno - **Comitato editoriale:** Roberto Grubissa, Gioacchino Nicolosi, Alfredo Orlandi, Giancarlo Visini - **Redazione Romana:** Silvia Nardelli, Paolo Betto, Silvia Martello, Carmelina Anastasio (tel. 06/70380222 - fax: 06/70476584 - e-mail: **farma7roma@federfarma.it**). Collaborano, inoltre, Andrea Agnello, Riccardo Berno, Paola Bottari, Aurelio Calcaterra, Ettore Colotta, Luigi Coltellacci, Bruno Foresti, Mauro Lanzilotto, Daniela Rotella, Raffaella Russo. «Farma 7» è una pubblicazione di Editoriale Giornalidea Srl. **Direttore responsabile:** Lorenzo Verlatto - **Impaginazione:** Emanuela Gazzetta - **Redazione e pubblicità:** Editoriale Giornalidea Srl, Piazza della Repubblica, 19 - 20124 Milano - tel. 02/6888775 (r.a.) - fax: 02/6888780 - e-mail: **farma7@gornalidea.it**, **pubblicita@gornalidea.it** - **Stampa:** Grafiche Milani S.p.A., via Marconi, 17/19 - 20090 Segrate (MI) - tel. 02/2131851 - Registrazione Tribunale di Milano N. 358 del 21-6-1986 - Iscritta al Registro degli operatori di comunicazione n. 1223 - Prezzo e 0,52 - Iva compresa. L'iva è assolta dall'Editore a norma del D.L. 2/3/89, n. 69 convertito in Legge n. 154 il 27/4/89 che ha ripristinato l'art. 74, 1° c, lett. c) D.P.R. 633/72 e successive modifiche e integrazioni. © Copyright Editoriale Giornalidea Srl. Ogni riproduzione, anche parziale, delle pagine del giornale deve essere autorizzata dall'Editore, che si riserva ogni azione legale di risarcimento. «Farma 7» è organo di stampa della Federfarma e, come tale, viene inviato a tutti i farmacisti iscritti alla Federazione. Enti, Industrie, Grossisti che desiderano riceverlo devono versare, nell'ambito del servizio «Press service», e 293,00. L'invio della rivista è subordinato per questi abbonati al ricevimento dell'importo attraverso assegno bancario, o versamento in c/c postale n. 27029206 - intestato a «Editoriale Giornalidea Srl, Piazza della Repubblica, 19 - 20124 Milano».

Federfarma non risponde della regolarità, correttezza, qualità delle pubblicità pubblicate.

Questo numero è stato chiuso in tipografia il 5.11.2014

MACH4

**il robot che fa
tutto
da solo**



le sorprese del listino 2015
sorvegliando un boccale
di birra tedesca
presso il nostro stand

PHARMEXPO 2014
21 - 23 novembre

NAPOLI - Mostra d'Oltremare
Ingresso Viale Kennedy
Pad. 6 - stand 641- 642

MACH4 Pharma Systems Italia s.r.l.

ARRICCHISCE LE TUE DIFESE!



IL MIGLIOR INVESTIMENTO PER STARE BENE.

la salute
che conviene

La politica di pricing è una delle più importanti decisioni da affrontare in farmacia, soprattutto in questo momento di crisi. I prezzi devono essere corretti per penetrare il mercato, mantenere la posizione e generare profitti. Chemist propone finalmente una strategia innovativa e fortemente più incisiva rispetto alle promozioni temporanee: garantire il carattere permanente dell'offerta accrescendo i volumi di vendita e fidelizzando il cliente che percepisce la qualità del servizio e il vantaggio della convenienza.

WE RESEARCH.



YOU LIVE WELL.

chemist's research

www.chemistresearch.it

Per informazioni

Numero Verde

800 44 66 40

9:00-12:30 | 15:30-18:00