Focus on

Pierpaolo Peruzzi[1], Debora Torneo[2], Giovanni Cioffi[3]

[1] Tutor Scuola di Medicina Generale di Vicenza, specialista cardiologo;
[2] Medico in formazione specifica in Medicina Generale; [3] Specialista cardiologo, Casa di Cura Villa Bianca, Trento

Lo screening dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) nell'ambulatorio del medico di medicina generale mediante l'uso di un software di interpretazione multiparametrico

Importanza epidemiologica e clinica dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)

La diagnosi di IVS nel paziente iperteso è molto importante per la prognosi e per i risvolti terapeutici che devono essere necessariamente più aggressivi negli ipertesi con danno d'organo. Questo è un concetto più volte ribadito nelle linee guida ESH-ESC 2007. L'IVS è presente nei pazienti con ipertensione arteriosa con una percentuale che varia dal 15% al 55% a seconda del tipo di popolazione esaminata. L'ipertensione arteriosa è il più frequente disordine cardiovascolare presente in circa il 20% della popolazione adulta di molti paesi. Da questi dati si può facilmente dedurre l'importanza epidemiologica dell'IVS. Altrettanto importante risulta la clinica dell'IVS in quanto la mortalità cardiovascolare a 10 anni nei pazienti con ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro è del 24%, nei soggetti con ipertrofia eccentrica è del 10%, nei pazienti con rimodellamento concentrico è del 6%.

Le metodiche diagnostiche più usate per la diagnosi di IVS sono l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma. Sebbene l'ecocardiogramma rappresenti indubbiamente la metodica di riferimento per la sua elevata sensibilità e specificità diagnostica (circa 85% per entrambe) occorre evidenziare come l'elettrocardiogramma, che generalmente offre una elevata specificità (85-95%) ma una relativamente bassa sensibilità (6-40%) sia in grado di rilevare alterazioni elettriche legate all'ipertrofia ventricolare che sono predittori indipendenti di eventi cardiaci maggiori anche in assenza di una conferma ecocardiografica.

L'ecocardiografia è la metodica diagnostica cardiologia che negli ultimi anni ha avuto il maggiore incremento sia dal punto di vista tecnologico (con il relativo costo) sia dal punto di vista della richiesta da parte dell'utenza. Per questo motivo ci è sembrato importante fornire al medico di medicina generale uno strumento per poter gestire in prima persona il paziente iperteso con appropriatezza di prescrizione delle indagini e di terapia secondo quanto raccomandato dalle attuali linee guida.

Le linee guida ESH-ESC 2007 richiedono che la diagnosi di ipertrofia ventrIcolare sinistra all'ecocardiogramma venga fatta rapportandosi alla massa miocardica e non semplicemente agli spessori di parete. Questo si ottiene applicando la formula di Deveraux e poi indicizzando la massa per la superficie corporea con un limite di normalità di 125 g/m^2 per l'uomo e 110 g/m^2 per la donna. Un secondo indice è invece "massa VS [g] / altezza [m]$^{2.7}$ ≥ 51,0 in entrambi i sessi" che offre una maggiore sensibilità soprattutto nei pazienti obesi. L'ecocardiogramma rimane comunque un esame di secondo livello nelle linee guida, presenta con minore riproducibilità rispetto all'ECG in quanto "operatore dipendente", è meno diffuso nel territorio rispetto all'elettrocardiogramma e ha un costo maggiore. L'ECG rimane pertanto il metodo più largamente utilizzato per la diagnosi di IVS e il suo riscontro costituisce un potente predittore di rischio indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare nei soggetti con ipertensione non complicata con un rischio relativo da 2 a 4 a seconda dei criteri usati. Atal proposito, rispetto ai criteri tradizionali per la diagnosi di IVS all'ecg, il criterio di Perugia ha il più elevato rischio attribuibile di morbilità e mortalità cardiovascolare [8], rende conto cioè di una più alta percentuale di eventi morbosi e mortali. Se da un lato, infatti, l'ECG è sicuramente meno sensibile dell'ecocardiogramma, d'altro canto le informazioni che fornisce in termini di IVS sono in parte complementari e indipendenti rispetto alla una metodica di imaging. Per esempio, le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, che significativamente sono incluse in tutti i criteri risultati predittori indipendenti di morbilità e mortalità cardiovascolare, potrebbero esprimere in taluni casi una condizione subclinica di ischemia miocardica, che potrebbe contribuire a determinarne il significato prognostico al di là del valore strettamente legato alla massa ventricolare sinistra. L'IVS rilevata all'elettrocardiogramma è infatti un potente fattore predittivo per angina pectoris, infarto miocardico e morte cardiaca improvvisa. Essendo poi un esame esattamente riproducibile, l'ECG può essere utilizzato per monitorare le modificazioni nel tempo dell'IVS.

FIGURA 1.
Stadi dell'insufficienza cardiaca (IC).

Stadi ACC/AHA
A – Alto rischio per sviluppare IC (presenti solo fattori di rischio)
B – IC asintomatica (danno miocardico presente)
C – IC sintomatica (presenza di danno miocardico e sintomi)
D – "End-Stage" (sintomi marcati malgrado la terapia medica massima)

L'IVS costituisce poi, sia quando diagnosticata elettrocardiograficamente sia quando identificata ecograficamente, un'importante fattore di rischio cardiovascolare indipendente in quanto identifica lo stadio B della classificazione ACC/AHA dell'insufficienza cardiaca, rappresenta cioè un significativo predittore di mortalità e morbilità cardiovascolare a prescindere dalla coesistenza di altri fattori di rischio e ipertensione arteriosa stessa. La mancata regressione nel tempo dei segni elettrocardiografici/ecocardiografici dell'IVS riveste un ulteriore importante valore prognostico (Fig. 1).

La presenza di cardiopatia ipertensiva predispone pertanto allo sviluppo di scompenso cardiaco (SC) sintomatico nella popolazione generale. Lo studio Framingham, il primo importante studio epidemiologico per coorte inteso a valutare il rischio delle patologie cardiovascolari, evidenzia come, in un periodo di osservazione di più di 20 anni, la presenza di ipertensione arteriosa risulti predittiva di scompenso cardiaco nel 91% dei casi. La presenza di IVS ha infine un valore predittivo per fibrillazione atriale più elevato rispetto al fumo di sigaretta, al diabete mellito e alla diagnosi stessa di ipertensione arteriosa e i pazienti con cardiopatia ipertensiva presentano una maggiore prevalenza di extrasistoli ventricolari, di aritmie ventricolari complesse e di morte improvvisa.

Da tutte queste osservazioni emerge l'importanza di eseguire uno screening su larga scala dell'IVS ovvero di diagnosticare la presenza dell'IVS in tutti i pazienti ipertesi. Tale screening è possibile solo da parte dei medici di medicina generale distribuiti omogeneamente sul territorio. Le linee guida ESH/ESC 2007 suggeriscono l'esecuzione di routine dell'esame elettrocardiografico a tutti i pazienti ipertesi e, sulla base dei risultati dello studio LIFE, suggeriscono di misurare, per identificare la presenza di IVS, la positività dell'indice di Sokolow-Lyon (SV1 + RV5-6 > 38 mm) o dell'indice di Cornell (*Cornell voltage-duration product*) modificato (> 2440 mm*ms), almeno nei pazienti di età > 55 anni. Nell'ambito dello studio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*), sia il criterio *Cornell voltage-duration product* sia il criterio Perugia si sono comunque dimostrati superiori al criterio di Sokolow-Lyon per la diagnosi di IVS in pazienti ipertesi sovrappeso o francamente obesi.L'elevata specificità dell'ecg nei riguardi dell'IVS, permette poi di identificare con buona sicurezza i soggetti esenti da IVS qualora non si riscontrino positività degli indici di IVS mentre rimane da verificare la reale presenza di IVS in caso di positività di uno o più criteri. Con lo scopo di offrire al medico di medicina generale uno strumento informatico in grado fornire in modo semplice e rapido la positività o negatività di tutti i principali criteri di IVS esistenti in letteratura è stato realizzato un software denominato "Regolo IVS".

Software di interpetazione multiparametrico: il "Regolo IVS"

Il "Regolo IVS" (registrazione SIAE n°8215 del 15/11/2011, ideato e realizzato dal Dott. Pierpaolo Peruzzi, sviluppato per sistema operativo Windows con linguaggio VB.Net da Bytewise srl con il supporto di MSD Italia) è un software per la diagnosi computerizzata dell'IVS. Tale software costruito considerando i principali criteri elettrocardiografici per IVS noti in letteratura sia singoli che multiparametrici è in grado di analizzare sia gli ECG con normali complessi QRS (QRS "stretto"), che quelli con alterata conduzione intraventricolare (QRS "largo"). Il regolo IVS permette di rendere utilizzabili nella pratica clinica i tradizionali criteri elettrocardiografici di IVS considerando in modo particolare gli ultimi criteri multiparametrici come il punteggio di Romhilt-Estes, il punteggio Perugia, il *Cornel product* (*Cornel index* rapportato alla durata del QRS), e il *Cornell index* modificato secondo la scuola di Perugia i quali, per la loro complessità, mal si prestano all'interpretazione manuale dell'ECG nell'ambulatorio di medicina generale. Una delle caratteristiche di tale software è infatti la semplicità di applicazione. Il software non richiede particolari conoscenze di elettrocardiografia ma solamente la conoscenza della denominazione delle onde elettriche e delle derivazioni e, al fine di calcolare il BMI in modo da ottenere valori indipendenti da condizioni di obesità o magrezza, l'inserimento del peso e dell'altezza del paziente. Le immagini seguenti si riferiscono alle due videate principali del software (Figg. 2, 3).

I criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS presi in considerazione dal "Regolo IVS" sono illustrati nella Tabella I.

La caratteristica principale di questo software è quella di offrire contemporaneamente l'applicazione al tracciato di tutti i principali criteri di IVS disponibili in letteratura. Questo potrebbe generare dei dubbi di interpretazione quando si dovessero trovare alcuni parametri positivi e altri negativi. Occorre a tal proposito ricordare che l'IVS ha una genesi multifattoriale e ogni criterio esplora solo alcuni parametri che possono essere più o meno influenzati dalla causa stessa dell'IVS (ipertensione arteriosa, diabete, stenosi aortica, ipertrofia idiopatica, ecc.) Da ciò ne deriva che è sufficiente la positività anche di una sola delle misurazioni affinché si possa fare diagnosi di IVS anche se le altre risultano negative. La sensibilità della diagnosi sarà quella propria del criterio positivo tenendo conto inoltre che la presenza di criteri positivi per IVS all'ECG corrisponde comunque, come già detto, a un rischio relativo da 2 a 4 di mortalità e morbilità. Proprio per questo motivo abbiamo fatto uno studio di confronto tra 198 tracciati ECG di pazienti afferenti a un ambulatorio di cardiologia di Trento con i rispettivi ecocardiogrammi eseguiti nello

FIGURA 2.
Schermata di inserimento dati del regolo IVS.

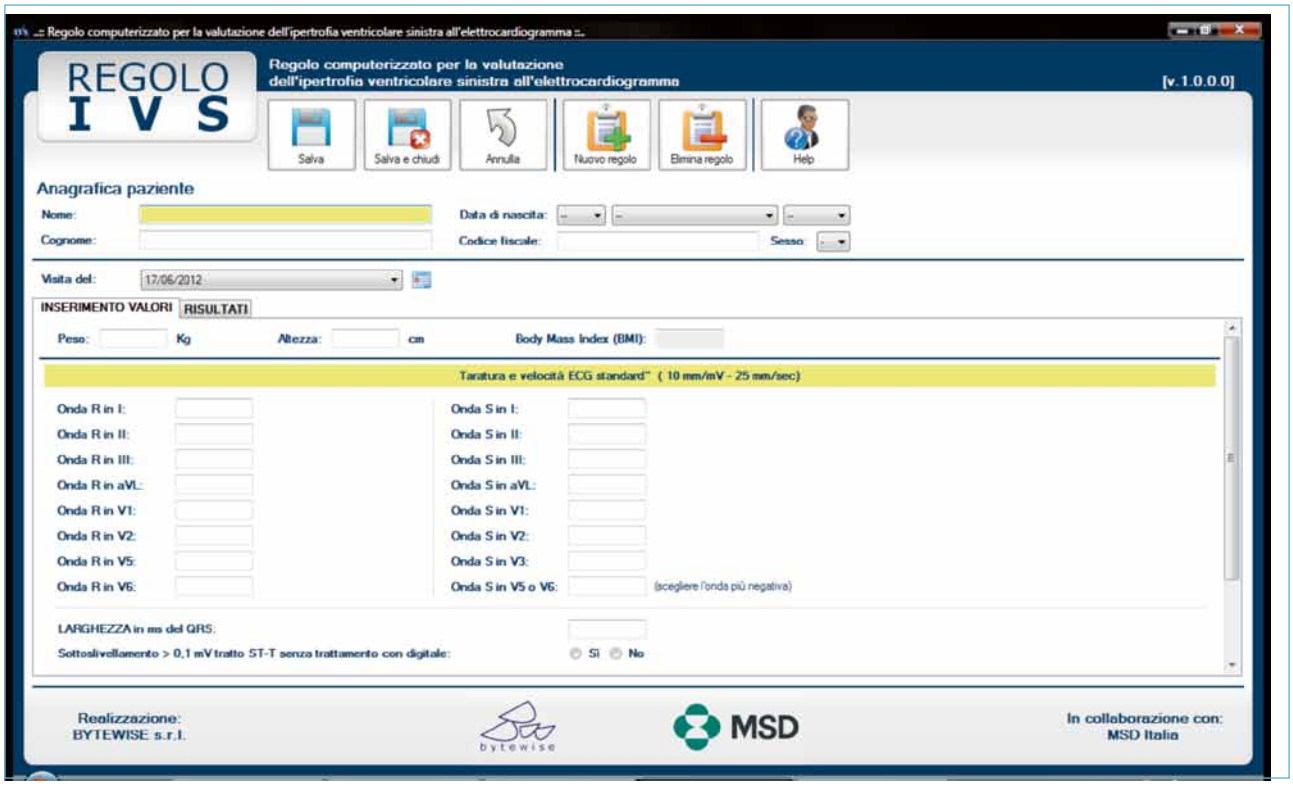


FIGURA 3.
Risultato dell'elaborazione del software.

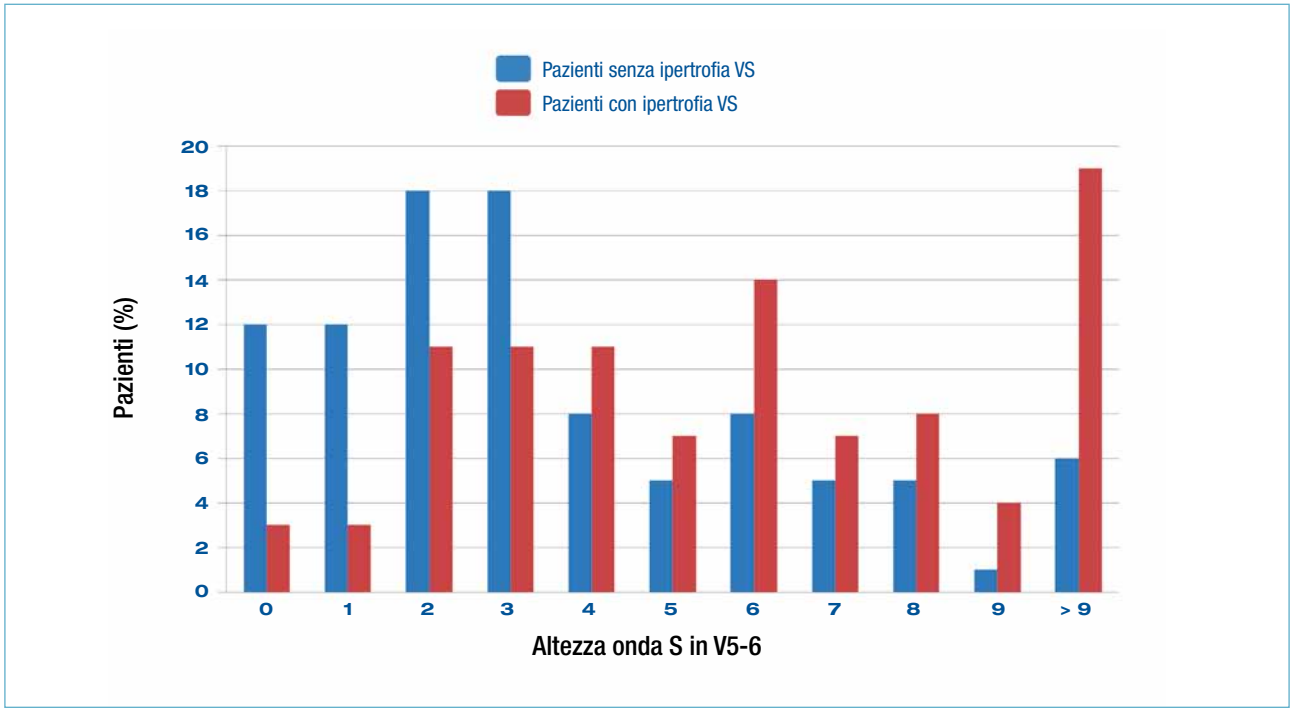
TABELLA 1.
Criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS.

Criterio	Definizione
Lewis	$R_I + S_{III} - S_I - R_{III} \geq 1,7$ mV
Gubner	$R_I + S_{III} \geq 2,5$ mV
Sokolow-Lyon	$S_{VI} + R_{V5 \text{ o } V6} \geq 3,5$ mV
punteggio di Romhilt-Estes	≥ 5 (diagnosi di IVS); ≥ 4 (probabile IVS)
Voltaggio Cornell	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (maschi); > 2,0 mV (femmine)
Cornell index modificato*	R in aVL + (SV3/2 x IMC) > 420 R in aVL + (SV3/2 x IMC) > 420
Prodotto di Cornell	(SV3 + RaVL) x QRS > = 2440
RV6 / RV5	$R_{V6} / R_{V5} > 1$
Framingham	$R_{aVL} > 1,1$ mV, $R_I + S_{III} \geq 2,5$ mV, $S_{V1 \text{ o } V2} + R_{V5 \text{ o } V6} \geq 3,5$ mV, $S_{V1 \text{ o } V2} \geq 2,5$ mV, $R_{V5 \text{ o } V6} \geq 2,5$ mV
Perugia	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (maschi); > 2,0 mV (femmine) e/o sovraccarico VS e/o Romhilt-Estes ≥ 5 punti
Perugia 2	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (maschi); > 2,0 mV (femmine) e/o sovraccarico VS

* Cornell index modificato secondo la scuola di Perugia.

stesso periodo da uno stesso operatore che ha applicato a tutti la stessa metodica di calcolo della massa ventricolare sin. "massa VS [g] / altezza $[m]^{2.7} \geq 51,0$ in entrambi i sessi". I risultati dell'analisi dei dati ottenuti ha confermato la sensibilità e specificità dei vari indici elettrocardiografici con dati sovrapponibili a quelli noti dalla letteratura, e, come era prevedibile, non è stato possibile ricavare alcun indice di sensibilità superiore agli altri pur considerando i parametri nella loro totalità. Partendo dal

FIGURA 4.
Istogramma pazienti positivi/negativi all'IVS in funzione del parametro "altezza onda S in V5/V6".



concetto della multifattorialità della genesi dell'IVS si è voluto pertanto condurre un'ulteriore analisi i sui dati raccolti finalizzata alla ricerca del parametro, tra i vari disponibili, che meglio si correli con la diagnosi di IVS all'ecocardiogramma. A questo scopo è stato presa in considerazione l'altezza dell'onda S in V5 e/o V6.

"Onda S in V5/V6" testato come marker di IVS

Si riporta di seguito un grafico a istogrammi rappresentativo della percentuale di pazienti positivi e negativi alla diagnosi di IVS all'ecocardiogramma ordinati in base al valore di altezza dell'onda S registrata nelle derivazioni V5/V6 (Fig. 4). Tale parametro era stato acquisito in sede di lettura dei tracciati ECG dei singoli pazienti.
Il grafico evidenzia come per valori di altezza dell'onda S ≤ 3 la percentuale di pazienti senza IVS risulti superiore a quella dei pazienti con IVS; al contrario per valori > 3 si nota una inversione di tale tendenza. Questa circostanza ha suggerito l'ipotesi di testare la capacità discriminatoria del parametro "Onda S in V5/V6" nei riguardi della diagnosi di IVS ottenendo la seguente curva ROC (Fig. 5).
Il parametro S in V5/V6 diventa, nella nostra esperienza, quello che ha la migliore accuratezza predittiva di IVS con cut-off per diagnosi di IVS di S > 3 in corrispondenza del quale si registra una sensibilità dell'81% e una specificità del 52%. La spiegazione potrebbe essere dovuta al fatto che nella nostra casistica, sono state incluse cause diverse di IVS (ipertensione arteriosa, diabete, stenosi aortica, ipertrofia idiopatica, ecc.) e pertanto un parametro "generico" che valuta aspecificamente la parete antero-laterale del ventricolo sinistro, risulta maggiormente discriminante rispetto ad altri parametri più specifici. L'applicazione pratica potrebbe essere che, qualora uno o più criteri di IVS risultassero positivi, la contemporanea presenza di onda S in V5 o V6 maggiore di 3 mm ne aumenterebbe la sensibilità. Uno studio ad hoc su più ampia popolazione potrebbe dare la conferma di questa affermazione.
In conclusione la diagnosi elettrocardiografica di IVS, permette uno screening dei pazienti ipertesi in modo da poter prescrivere razionalmente esami di secondo livello e usare con appropriatezza farmaci antiipertensivi in fase precoce idonei a contrastare l' IVS. L'importanza di tale aspetto è sottolineata dai risultati di diversi studi che dimostrano come la regressione in tempi rapidi (mediamente entro i primi 6 mesi) dell'IVS con un'adeguata terapia farmacologica consenta di ridurre di oltre il 50% il rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti che mantengono o addirittura aumentano il grado di IVS Da considerare inoltre che nel paziente iperteso con diagnosi di IVS l'obiettivo terapeutico non è più solamente quello di ridurre in modo efficace la pressione arteriosa bensì quello di bloccare o, far regredire il rimodellamento cardiaco a causa del quale si ha la progressiva evoluzione della cardiopatia ipertensiva verso lo stato di scompenso cardiaco. Infine l'elevata capacità di identificare i soggetti sani attraverso l'uso del software permette una facile adozione della seguente flow chart diagnostica ricavata dalle ultime linee guida (Fig. 6).
Secondo questo schema, al fine di impostare l'orientamento clinico-terapeutico più adeguato, l'ecocardiogramma deve essere obbligatoriamente eseguito solo nei pazienti ipertesi a basso rischio cardiovascolare positivi a diagnosi di IVS all'ECG

FIGURA 5.
Curva ROC relativa al parametro "altezza onda S in V5/V6" testato come marker di IVS.

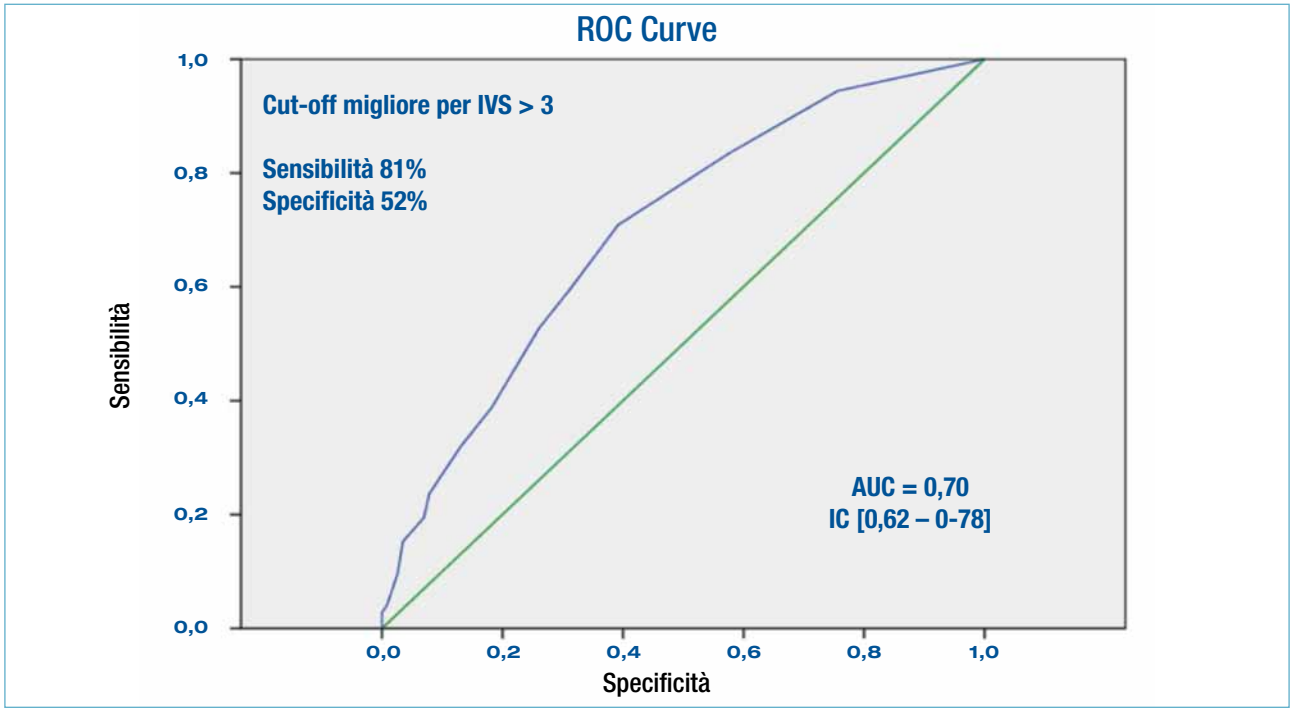
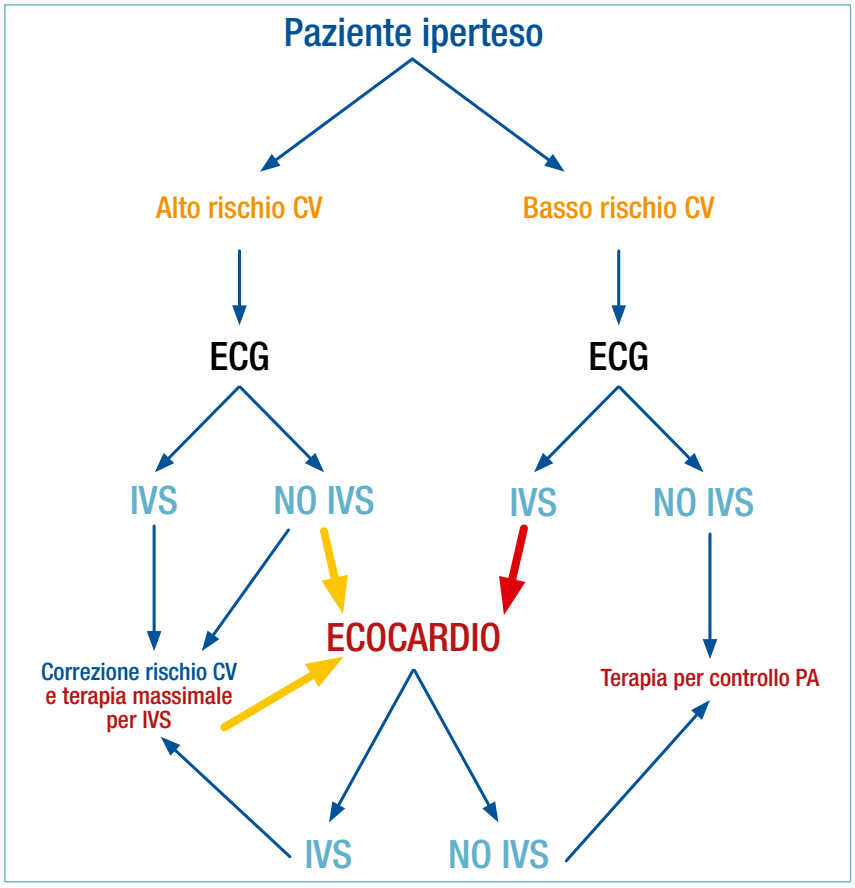


FIGURA 6.

Strategia per selezionare i pazienti ipertesi afferenti nell'ambulatorio del MMG che necessitano di indagine ecocardiografica (da Agabiti-Rosei et al., mod.) [2].



per escludere di catalogarli erroneamente ad alto rischio o per verificare una genesi dell'ipertrofia ventricolare da altra causa. Le freccie tratteggiate indicano come l'ecocardiogramma non rappresenti una fase obbligatoria per impostare un corretto iter terapeutico nel paziente iperteso ad alto rischio cardiovascolare risultato positivo o negativo alla diagnosi di IVS all'ECG, ma rappresenti viceversa un esame indubbiamente utile per definire e monitorare l'entità del danno d'organo in tale categoria di pazienti. L'importanza di questa flow-chart nel proporre una nuova linea guida di appropriatezza di prescrizione dell'ecocardiogramma emerge in modo particolarmente evidente nella categoria di pazienti ipertesi a basso rischio cardiovascolare. Per questi, infatti, la diagnosi di negatività all'IVS evidenziata all'ecg consente al medico di medicina generale di impostare un corretto iter clinico/terapeutico basato su un periodico controllo della PA e sul monitoraggio elettrocardiografico rimandando l'esecuzione dell'ecocardiogramma nel caso in cui emergesse una positività per IVS

Bibliografia

1. WHO Expert Committee. *Hypertension Control*. WHO Technical Report Series 862. Geneva: World Health Organization 1997.
2. Agabiti-Rosei E, de Simone G, Mureddu GF, et al., Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Cardiologia, Associazione Nazionale MediciCardiologi Ospedalieri. *Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche.* G Ital Cardiol 2008;9:427-54.
3. Schillaci S. *Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. Elettrocardiogramma.* Ital Heart J 2000;1(Suppl 5):39-41.
4. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, et al. *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham study.* Ann Intern Med 1970;72:813-22.
5. Dahlor B, Devereux R, de Faire U, et al. *The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and method.* The LIFE Study Group. Am J Hypertens 1997;10:705-13.
6. Bianchini C, Elia M, Chiti P. *Nuovi criteri elettrocardiografici per la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra applicabili alla pratica clinica.* G Italiano di Cardiologia Pratica 2009;8:30-3.
7. Oreto G, SaporitoF, Messina F, et al. *È possibile riconoscere all'elettrocardiogramma l'ipertrofia ventricolare sinistra in presenza di disturbi di conduzione intraventricolare?* G Ital Cardiol 2007;8:161-7.
8. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. *Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk.* J Am Coll Cardiol 1995;25:1056-62.
9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings.* Am J Cardiol 1986;57:450-8.
10. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, et al. *Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials.* J Hypertension Suppl 1996;14:S95-S101.

Focus on

Marco Cremaschini[1], Roberto Moretti[1], Giovanni Brembilla[1], Donato Franchin[1], Mario Zappa[2], Luigi Donzelli[2], Massimo Gatti[2], Marziano Mazzoleni[2], Lorenzo Mapelli[2], Vincenzo Russo[2], Mario Sorlini[2], Paola Pini[2], Elio Staffiere[5], Laura Perego[3], Giorgio Barbaglio[4]

[1] ASL Bergamo; [2] Medico di Assistenza Primaria; [3] Dipartimento Cure Primarie e Continuità Assistenziale, ASL Bergamo; [4] Direttore Sanitario ASL della Provincia di Bergamo; [5] Casa di Cura San Francesco, Bergamo

I medici di assistenza primaria e gli assistiti fumatori. Un'indagine dell'ASL di Bergamo sull'approccio al tabagismo

Introduzione

Il tabagismo è la prima causa di mortalità e morbilità prevenibile in Italia e benché il tasso di cessazione ottenibile con singoli interventi di supporto sia piuttosto basso (dal 5 al 40% in funzione del servizio offerto) la diffusione di un'offerta di servizi efficaci di supporto alla cessazione potrebbe avere un impatto enorme in termini di Sanità Pubblica.

Nell'ASL di Bergamo – che copre l'intera Provincia di oltre un milione di abitanti – si stima la presenza di 220.000 fumatori di cui 22.000 (il 10%) vorrebbero smettere nei prossimi 6 mesi. I più recenti dati DOXA ci dicono inoltre che ogni anno il 25% dei fumatori fa un tentativo di smettere di fumare (quasi sempre senza aiuto competente), ma solo il 3% riesce effettivamente a smettere e mantenersi astinente. Questo tasso di cessazione è potenzialmente aumentabile favorendo l'accesso a servizi efficaci in grado di assicurare probabilità di successo superiori.

Per questo l'ASL sta sviluppando una Rete di offerta di servizi per il sostegno alla cessazione del fumo di tabacco (RSC) che coinvolgerà progressivamente tutti i Servizi Sanitari e in modo particolare i medici di medicina generale (MMG). In questo articolo si descrivono in particolare le attività dei MMG nell'ambito della rete di cessazione del fumo.

I MMG dell'ASL di Bergamo sono coinvolti in due progetti sul tabagismo: uno di base (AsK, Advice) e uno avanzato che prevede una presa in carico più completa dei fumatori e che comprende l'utilizzo di varie risorse tra cui anche di un sistema di invio di messaggi SMS al cellulare dei fumatori intenzionati a smettere. L'adesione ai due progetti è stata altissima: su un totale di 712 MMG convenzionati oltre 600 hanno aderito al progetto base e 427 di questi anche a quello avanzato.

La RSC vuole valorizzare servizi e attività già esistenti nella lotta al fumo, integrandoli con nuovi tipi di offerta. L'obiettivo principale è quello di raggiungere il maggior numero possibile di fumatori offrendo la tipologia di intervento che più si adatta alle esigenze di ciascuno.

È stata perciò posta molta attenzione alla formazione degli operatori della RSC perché siano in grado di consigliare e sostenere i fumatori indirizzandoli all'offerta più consona e più accessibile. La formazione dei MMG è stata considerata di primaria importanza per il buon funzionamento della RSC.

Nel primo semestre del 2012 è stata proposta ai MMG una formazione ECM sulla gestione dei pazienti tabagisti. Nel corso degli incontri, sono state presentate le risorse della RSC e le varie iniziative – di cui alcune molto innovative – per il sostegno ai fumatori: la Quit line nazionale (numero verde per il sostegno a distanza), il programma di sostegno mediante l'invio al fumatore di messaggi SMS "motivazionali", il coinvolgimento delle farmacie per l'assistenza di base alla SC secondo specifici protocolli concordati, i trattamenti di gruppo organizzati presso i distretti ASL e i Centri/Ambulatori Antifumo.

Nell'ambito degli eventi formativi per i MMG è stata effettuata una survey conoscitiva sulle attitudini e la percezione dei MMG riguardo al loro ruolo nell'orientamento e nel sostegno degli assistiti tabagisti.

Metodi

Si tratta di una survey trasversale, mediante un questionario anonimo che è stato distribuito durante gli incontri di formazione nella primavera 2012. Il questionario trattava delle attitudini e dell'approccio al tabagismo da parte dei MMG. Era composto da 6 domande alle quali hanno risposto 550 medici di assistenza primaria su un totale di 712 operanti in provincia. I dati sono stati analizzati con Epinfo versione 3.5.3.

Risultati

Il 20% dei MMG si dichiara fumatore. L'80,2% dei MMG dichiara di chiedere regolarmente ai propri assistiti se sono fumatori. Solo pochissimi medici non chiedono ai loro pazienti se sono fumatori con una significativa differenza in base al fatto che il medico sia fumatore o no (Tab. I).

La principale difficoltà riferita nell'approccio al paziente fumatore è stata il poco tempo disponibile da parte del medico (69,1%), seguita dal timore della possibile reazione negativa da parte del fumatore (20,9%). Il timore di una reazione negativa del fumatore è più frequente tra i medici non fumatori. Il 5,3% dei medici ritiene che non sia utile parlare con i fumatori della loro abitudine al fumo. Tra i medici fumatori questa convinzione è molto più diffusa rispetto che tra i medi-

TABELLA I.

Abitudine dei MMG a chiedere ai propri assistiti lo stato di fumatore. Confronto tra medici fumatori e medici non fumatori.

Chiede ai suoi pazienti se sono fumatori?	MMG fumatore		MMG non fumatore		Person chi2 (MMG fumatore *vs.* MMG non fumatore)	N. totale	% totale
1. Sì	92	83,6%	349	79,3%		441	80,2%
2. Sì, a volte	13	11,8%	83	18,9%		96	17,5%
3. No	4	3,6%	4	0,9%	p = 0,033	8	1,5%
4. Non risponde	1	0,9%	4	0,9%		5	0,9%

TABELLA II.

Principali difficoltà dei MMG nell'approccio ai propri assistiti fumatori. Confronto tra medici fumatori e medici non fumatori.

Qual è la principale difficoltà nell'approccio al paziente fumatore?	MMG fumatore		MMG non fumatore		Person chi2 (MMG fumatore *vs.* MMG non fumatore)	N. totale	% totale
1. Poco tempo disponibile	74	67,3%	306	69,5%		380	69,1%
2. Possibile reazione neg. del fumatore	18	16,4%	97	22,0%		115	20,9%
3. Non è molto utile parlarne	10	9,1%	19	4,3%	p = 0,031	29	5,3%
4. Non risponde	8	7,3%	18	4,1%		26	4,7%

ci non fumatori (9,1% *vs.* 4,3% – Tab. II).
L'uso dei questionari specifici per valutare la dipendenza e la motivazione a smettere degli assistiti fumatori è assai poco diffuso: meno del 2% dei medici li usa sistematicamente e solo il 6,5% riferisce di usarli spesso anche se non sistematicamente. La grande maggioranza dei medici (il 72,2%) afferma di non utilizzarli mai (Tab. III).
Per quanto riguarda l'attitudine a prescrivere farmaci per smettere di fumare ai fumatori con alta dipendenza (nicotinici, varenicli-na, bupropione) è invece emerso che solo il 28,2% dei medici dichiara di non prescrivere farmaci per sostenere i tentativi di smettere. Si registra una differenza significativa tra medici fumatori e non fumatori: i medici fumatori che non prescrivono farmaci per smettere sono quasi il 40%: oltre 14 punti percentuali in più rispetto ai medici che non fumano. La maggior parte dei medici disponibili a prescrivere tuttavia dichiara di prescrivere raramente.
Infine la grande maggioranza dei medici (il 77%) non ha l'abitudine di inviare i propri assistiti fumatori ai Centri antifumo (Tab.V).

Discussione e conclusioni

I MMG della provincia di Bergamo fumatori sono il 20% contro il 12% in Svizzera [1] nel 2007 e il 38,6 in Grecia [2] nello stesso anno. In Lombardia la prevalenza di fumatori tra i medici è passata dal 24% nel 2000 (indagine *su 3.500 MMG svolta da Università di Pavia e SIMG*) al 22,3% nel 2006 [3] ed è dunque probabile che il dato bergamasco sia in linea con la prevalenza media di medici lombardi attualmente fumatori.
Il problema del fumo di tabacco ricorre nella Medicina Generale e i MMG sono ormai abituati a fare i conti con la difficile (e a volte frustrante) attività nei confronti degli assistiti con dipendenza da tabacco. L'anamnesi che i MMG normalmente conducono durante la valutazione dei loro pazienti

TABELLA III.

Abitudine dei MMG ad utilizzare questionari specifici per misurare dipendenza e motivazione a smettere. Confronto tra medici fumatori e medici non fumatori.

Diagnosi approfondita: usa dei questionari specifici per valutare la dipendenza e la motivazione?	MMG fumatore		MMG non fumatore		N. totale	% totale
1. Sì, in modo sistematico	3	2,7%	7	1,6%	10	1,8%
2. Sì, spesso	7	6,4%	29	6,6%	36	6,5%
3. Sì, raramente	23	20,9%	84	19,1%	107	19,5%
4. No, mai	77	70,0%	320	72,7%	397	72,2%

TABELLA IV.

Abitudine dei MMG a prescrivere farmaci per aiutare a smettere di fumare ai pazienti con alta dipendenza. Confronto tra medici fumatori e medici non fumatori.

Prescrive ai fumatori con alta dipendenza dei farmaci (nicotinici, vareniclina, bupropione) per aiutarli a smettere?	MMG fumatore		MMG non fumatore		Person chi2 (MMG fumatore *vs.* MMG non fumatore)	N. totale	% totale
1. Sì	24	21,8%	105	23,9%		129	23,5%
2. Sì, raramente	43	39,1%	222	50,5%		265	48,2%
3. No	43	39,1%	112	25,5%	p = 0,005	155	28,2%
4. Non risponde	0	0,0%	1	0,2%		1	0,2%

TABELLA V.

Abitudine dei MMG a indirizzare i propri assistiti fumatori ai centi antifumo. Confronto tra medici fumatori e medici non fumatori.

Invia i fumatori ai centri antifumo?	MMG fumatore		MMG non fumatore		Person chi2 (MMG fumatore *vs.* MMG non fumatore)	N. totale	% totale
1. Sì, in modo sistematico	5	4,5%	14	3,2%		19	3,5%
2. Sì, spesso	17	15,5%	90	20,5%		107	19,5%
3. Sì, raramente	51	46,4%	229	52,0%		280	50,9%
4. No, mai	37	33,6%	107	24,3%	p = 0,047	144	26,2%

prevede molto spesso la fatidica domanda "lei fuma?". Tutte le cartelle cliniche informatizzate in uso nell'ambito della Medicina Generale prevedono la registrazione dello stato di fumatore. La stessa valutazione del rischio cardiovascolare prevede che venga chiesto ai pazienti se fumano.

D'altro canto i medici sanno bene che smettere è difficile e hanno ben chiaro che i successi con i pazienti tabagisti sono piuttosto rari, soprattutto se non c'è una forte motivazione da parte dello stesso assistito.

Forse non è ancora diffusa la consapevolezza dell'importanza del proprio ruolo nell'aumentare la motivazione a smettere. I principali ostacoli all'esecuzione sistematica del minimal advice ai fumatori sembrano essere la mancanza di tempo e il timore di una reazione negativa da parte del fumatore.

Pochi medici effettuano una valutazione della dipendenza e della motivazione a smettere, anche se sono disponibili strumenti di assessement molto veloci. L'utilizzo di questionari come anche la prescrizione di farmaci di supporto o l'invio dei fumatori ai Centri anti-fumo ad oggi non sembrano risorse molto utilizzati dai MMG. Molti medici dichiarano di prescrivere farmaci per la cessazione, anche se raramente. Dai consumi farmaceutici la prescrizione si rivolge prevalentemente alla terapia sostitutiva della nicotina (per la quale è difficile stabilire esattamente la quota di farmaci prescritti dai MMG, trattandosi di farmaci senza obbligo di ricetta). Invece le vendite di vareniclina (secondo dati forniti da Pfizer) e bupropione (obbligo di ricetta) a livello provinciale sono estremamente contenute.

Per quanto riguarda l'invio ai centri antifumo va precisato che attualmente la possibilità di seguire pazienti da parte dei centri specializzati è molto limitata e non è pensabile l'invio sistematico dei fumatori ai centri antifumo da parte dei MMG.

La risposta al problema del tabagismo può essere solo in una rete territoriale di servizi di supporto che comprendano diversi tipi di offerta, in modo da poter rispondere alle esigenze personali del fumatore: minimal advice a ogni contatto con personale sanitario (MMG, medici competenti, personale ospedaliero …), quit line telefonica, trattamenti di gruppo, farmacie antifumo, centri/ambulatori antifumo, e anche nuovi strumenti di sostegno a distanza, una volta verificata l'efficacia (web, mail, SMS, apps per smatphone).

Si ringraziano tutti i medici di assistenza Primaria della provincia di Bergamo per la preziosa collaborazione al progetto e la signora Erika Borghi per la raccolta dati.

Bibliografia

1. Sebo P, Bouvier Gallacchi M, Goehring C, et al. *Use of tobacco and alcohol by Swiss primary care physicians: a cross-sectional survey*. BMC Public Health 2007;7:5.
2. Sotiropoulos A, Gikas A, Spanou E, et al. *Smoking habits and associated factors among Greek physicians*. Public Health 2007;121:333-40.
3. Pretti G, Roncarolo F, Bonfanti M, et al. *Indagine conoscitiva sulle abitudini al fumo, le opinioni e l'attività di prevenzione del tabagismo tra i medici di medicina generale della Lombardia.* Epidemiol Prev 2006;30:343-7.
4. *Il fumo in italia 2011* - Indagine effettuata da Doxa per conto de l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.

Mille campus

Il nuovo portale per il progetto
di Formazione Integrata e Continua **Millennium.**

Tutti gli strumenti necessari
a migliorare le competenze sui prodotti e creare una nuova rete di collaborazione tra colleghi utenti di Millewin, MilleGPG, MilleACN, MilleWeb e gli altri software e servizi offerti da Millennium.

www.millecampus.it

MillenniuM
Servizi per la medicina generale

Relatori: Achille Patrizio Caputi, Saffi Giustini, Gerardo Medea, Roberto Trevisan, Alessandro Filippi

Migliorare le cure in un periodo di crisi: mission impossibile?

Report del Simposio al XXIX Congresso Nazionale SIMG

Usare al meglio i farmaci: miti e realtà. Il punto di vista del farmacologo

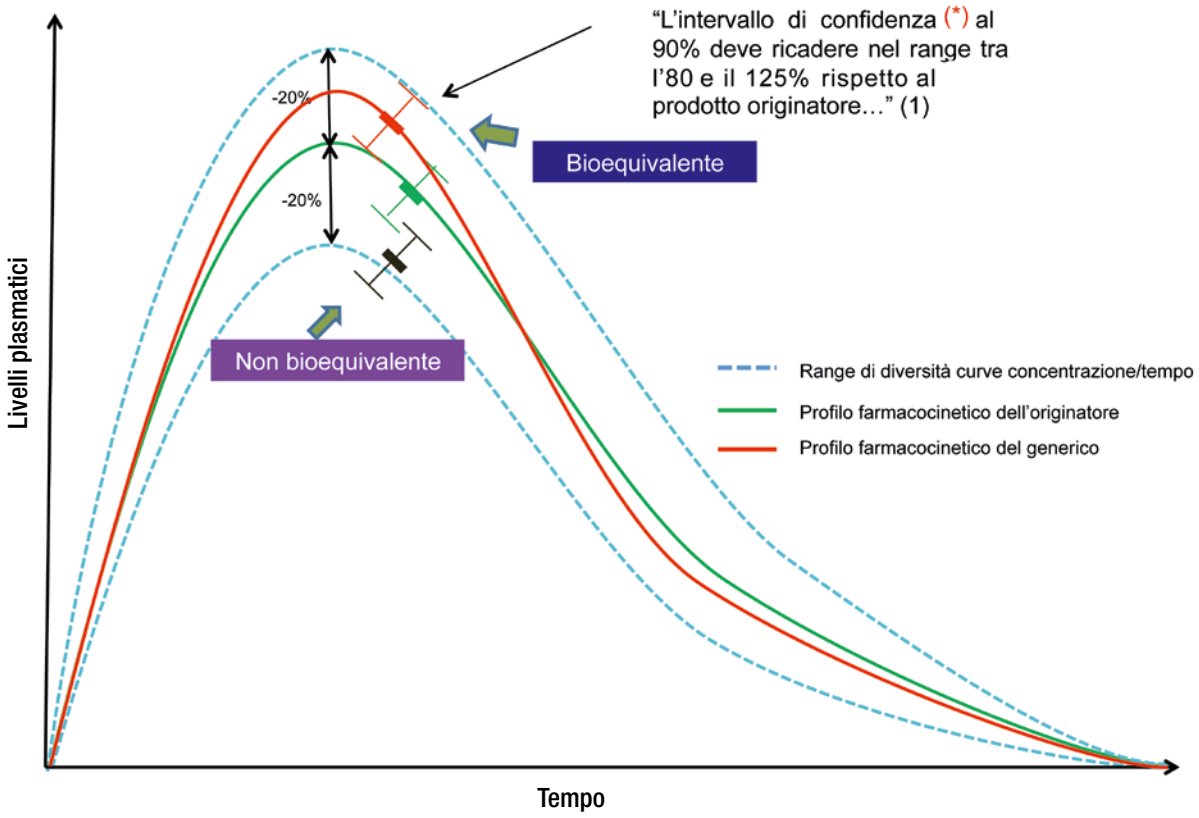
Achille Patrizio Caputi
UO Farmacologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino", Messina

Uno dei modi in cui negli altri paesi si va ad affrontare il contesto della spesa per la sanità, in aumento per l'invecchiamento della popolazione, è l'uso dei generici. Perché i generici?
Secondo i dati dell'OsMed, che raccoglie ed elabora annualmente le prescrizioni dei farmaci in Italia, dal 2002 al 2011 la spesa sanitaria per quelli di classe A è aumentata del solo 2,3%, a fronte dell'aumento delle prescrizioni del 23%. Il nostro Sistema Sanitario Nazionale è riuscito a contenere l'aumento di spesa sia riducendo drasticamente il prezzo dei farmaci (Fig. 1), che aumentando del 74,7% il ticket, ovverosia trasferendo i costi sul cittadino (Fig. 1). Studi effettuati in altri paesi (USA e UK), dimostrano che trasferire il costo dei farmaci sui cittadini riduce drasticamente l'acquisto dei farmaci da parte degli stessi. Poiché tale riduzione riguarda particolarmente i farmaci per terapie croniche (ad es. diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, ecc.), bisogna pensare che ogni aumento di ticket può riflettersi in aumenti di altri costi sanitari e sociali, per esempio morbilità e mortalità aumentata, aumento dei ricoveri, ecc. Purtroppo non abbiamo dati disponibili in Italia.
In tutti i paesi avanzati si sta quindi incoraggiando o obbligando i prescrittori a sostituire i farmaci originatori (branded) con le meno costose versioni del farmaco bioequivalente: questa politica ha avuto origine negli anni '80 proprio negli USA, il paese con il più alto PIL e dove i cittadini sono coperti da assicurazioni private, che mai ordinerebbero la prescrizione di un generico, che se non dovesse essere efficace porterebbe l'assicurazione a spendere molto di più per la conseguente aumentata morbilità del proprio assistito. Quindi in tutti i paesi avanzati i generici rappresentano una valida alternativa economica sia per il cittadino sia per il SSN.
In Italia l'uso del farmaco generico ha generato una serie di falsi miti sul significato della bioequivalenza, sull'efficacia terapeutica e sulla compliance.
Con l'avvento dei farmaci generici, il termine "bioequivalenza", a lungo appannaggio del solo linguaggio scientifico, è entrato nel vocabolario di professionisti sanitari e pazienti. Non sempre tuttavia l'informazione veicolata è corretta e ciò contribuisce a generare confusione ed alimentare diffidenze sull'effettiva equivalenza clinica dei generici.
È innanzitutto necessario precisare che un farmaco generico non solo deve contenere nella sua formulazione la stessa quantità di principio attivo del farmaco originatore e

FIGURA 1.
Taglio dei prezzi e taglio dei margini.

Spendere meno		
• trasferire la spesa pubblica dal SSR ad altri attori		
– al paziente	→	inasprimento ticket
– al produttore	→	taglio prezzi
– al distributore	→	taglio margini
– al medico	→	controllo prescrizioni
Spendere meglio		
• strumenti che aumentano l'efficienza del sistema		
– maggiore selettività nell'ammettere alla rimborsabilità i prodotti in base a criteri di efficacia e di economicità – attribuzione di un budget al medico prescrittore – utilizzo farmaci a brevetto scaduto		

FIGURA 2.
Requisiti per la bioequivalenza imposti dalla FDA.



* Intervallo di confidenza al 90%: è un intervallo di valori, calcolato dai dati del campione, che con una certa probabilità (pari al livello di confidenza del 90%) permette di essere nel giusto affermando che il vero valore del parametro studiato è compreso all'interno dell'intervallo stesso.
[1] Raccomandazioni del Gruppo di Studio LICE in Merito all'Utilizzo di Prodotti Generici di Farmaci Antiepilettici.

la stessa via di somministrazione, ma deve essere anche bioequivalente. Per esserlo, è necessario confrontare i valori medi di alcuni parametri farmacocinetici (Cmax e AUC), misurati in un gruppo di volontari sani cui sono stati somministrati alternativamente i due farmaci alla stessa dose e in condizioni sperimentali simili. Si parla di bioequivalenza tra generico e farmaco originatore (branded), quando il range di diversità nella concentrazione massima raggiunta del farmaco nel sangue (Cmax) e nella curva concentrazione/tempo dei due farmaci (AUC) è del ±20% ossia compreso tra l'80 e il 125% (Fig. 2).
Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il 45%, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i suddetti limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Uno studio dell'FDA pubblicato nel 2009 ha analizzato la bioequivalenza in 2070 studi di bioequivalenza condotti su tutti i farmaci approvati dalla FDA tra il 1996 e il 2007. Soltanto per 8 farmaci su 2070 è stato riscontrato un Cmax superiore non al 20 ma al 15%. Inoltre è stato dimostrato che in un periodo di 18 anni solo il 2,4% dei farmaci aveva un AUC superiore del 10%.
Tali differenze garantiscono un'assoluta comparabilità del profilo di efficacia e sicurezza tra i due farmaci, ovvero quella che si definisce "essential similarity" e che corrisponde all'"equivalenza terapeutica".
In termini di efficacia terapeutica, non esistono evidenze per cui i farmaci originatori siano superiori in efficacia ai farmaci generici e ugualmente in termini di compliance.
A fronte di questi "falsi miti", sussistono invece alcuni problemi reali associati all'uso dei generici, che devono essere presi in debita considerazione. Tra i problemi reali ci sono sicuramente quello delle indicazioni diverse/ridotte del generico rispetto al proprio originatore, della sostituibilità, e l'effetto nocebo.
Il problema delle indicazioni diverse/ridotte rispetto al griffato è invece connesso a un problema registrativo e a uno brevettuale. In passato, la domanda di autorizzazione alla commercializzazione (AIC) di un farmaco veniva presentata a livello nazionale. Per farmaci approvati da tempo è quindi possibile un disallineamento delle indicazioni, in quanto ogni paese era libero di accettare o meno la dimostrazione clinica dell'efficacia di un medicinale in una data indicazione. Se

quindi nel paese (ad es. Germania, Olanda, UK, ecc.), usato come riferimento per la procedura di ottenimento dell'AIC in Italia, l'originatore non aveva le stesse indicazioni dell'Italia, il prodotto equivalente autorizzato in Italia veniva autorizzato per le sole indicazioni comuni ai due paesi. Questa è una situazione transitoria. In primo luogo perché l'EMA ha riconosciuto che le difformità nei testi degli stampati approvati costituiscono un'anomalia e la direttiva 2001/83 esplicitamente prevede un programma di armonizzazione dei testi che è già in corso e verrà completato nei prossimi anni. In secondo luogo perché attualmente le richieste di AIC da parte degli originatori sono presentate quasi esclusivamente con procedure europee (quindi con le stesse indicazioni). Pertanto i prossimi prodotti equivalenti avranno indicazioni armonizzate. L'ostacolo brevettuale nasce dal fatto che il farmaco originatore ha la possibilità di ottenere la copertura brevettuale non soltanto per la molecola ma anche per indicazioni terapeutiche specifiche. Questo fa sì che ci possano essere indicazioni con scadenze brevettuali successive a quella associata al primo brevetto sulla molecola. Al produttore del farmaco equivalente sarà quindi preclusa la possibilità di menzionare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo tutte le indicazioni che hanno una copertura brevettuale successiva a quella del primo brevetto. Si tratta anche in questo caso di una situazione transitoria in quanto alla scadenza della copertura brevettuale dell'indicazione, il produttore del farmaco equivalente avrà il diritto di inserirla nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Le differenze nelle indicazioni approvate determinano di fatto una maggiore difficoltà dei generici ad affermarsi nelle gare ospedaliere e conseguentemente a diffondersi sul territorio. Per ovviare a tale problema, è in corso un programma di armonizzazione dei fogli illustrativi da parte dell'EMA. L'AIFA ha provveduto a creare le "liste di trasparenza", ovvero una lista di farmaci generici che possono sostituire il farmaco griffato. Tale lista presente sul sito web dell'AIFA viene aggiornata periodicamente, ma a mio avviso non è sufficiente, in quanto non risolve un altro aspetto critico: lo switch da un generico a un altro (problema della sostituibilità). Infatti lo switch tra generici di marche diverse potrebbe causare variazioni eccessive nelle biodisponibilità del principio attivo, aumentando il rischio di fallimento terapeutico o tossicità da farmaco. Tale rischio è piuttosto remoto perché l'obbligo di rispettare il limite del ±20% spinge i produttori a mantenersi entro margini di differenza quasi sempre inferiori al 10%. Non si possono tuttavia del tutto escludere delle implicazioni cliniche quando la sostituibilità con farmaci generici riguarda principi attivi con basso indice terapeutico, come nel caso di alcuni antiepilettici, anticoagulanti orali, immunosoppressori ecc. *Una buona prassi in questo caso è quella di utilizzare sempre la stessa specialità medicinale, sia essa un farmaco originatore o generico.* Per i farmaci registrati in USA come generici, è a disposizione una pubblicazione (Orange Book) dall'FDA, che riporta i risultati degli studi di confronto tra ciascun farmaco generico e l'originatore. La stessa cosa potrebbe fare l'AIFA inserendo nel proprio sito web tutta la documentazione fornita dal produttore del generico ai fini dell'AIC. Questa operazione di trasparenza potrebbe incrementare la fiducia degli operatori sanitari e dei cittadini italiani, la cui percezione del generico è ancora quella di un farmaco di serie B, come dimostrato da diversi studi che evidenziano come un paziente cui il farmaco originatore viene sostituito con il generico ha maggiore probabilità di attribuire al farmaco eventuali problemi di inefficacia o di eventi avversi (effetto nocebo).

Farmaci sì e no … Criticità … Opportunità …

Saffi Giustini
Area Farmaco SIMG

Senz'altro l'argomento delle prescrizioni di farmaci branded o farmaci generici necessita una riflessione sulle criticità emerse e sulle opportunità che stanno emergendo.

I fattori critici sono i soliti: in questo momento non abbiamo nessuna innovazione nella penna della Medicina Generale, nessun controllo sull'assunzione finale del farmaco che abbiamo prescritto (farmacovigilanza), nessuna assunzione di responsabilità nella riduzione nel numero dei farmaci per i pazienti in politrattamento e nessuna assunzione di responsabilità nel segnalare le reazioni avverse.

Manca per il MMG una giusta informazione e anche se il MMG non è il primo prescrittore dei farmaci innovativi dovrebbe comunque avere un percorso culturale e formativo che gli permetta di prescrivere un giusto farmaco specialmente per i pazienti in politrattamento.

Sarebbe necessario un database bibliografico ad accesso rapido per il MMG con le vere schede tecniche dei farmaci.

Le grandi opportunità sono date dal fatto che, dopo 50 anni le grandi patologie cosiddette "sociali" (ad es. il diabete, l'ipertensione …) sono coperte quasi totalmente dai farmaci genericati e che poca innovazione non vuol dire non poter curare bene i pazienti, che è un aspetto che va al di là di qualunque dibattito su innovativi e generici.

Il dato dell'OSMeD al 2010 sulle prescrizioni dei generici ci attestano intorno al 18% contro il 70/75% degli Stati Uniti benché il trend prescrittivo sia in continuo aumento.

Il problema è l'aderenza al trattamento, e con i sistemi informatici che sono a disposizione ma di cui non tutti sono dotati potremmo essere davvero aiutati per abbattere il problema dell'aderenza al trattamento e dell'inerzia terapeutica.

Gli ostacoli al miglioramento

Gerardo Medea
Area Metabolica SIMG

Esistono nella pratica clinica alcuni ostacoli vecchi e nuovi che si oppongono al miglioramento dei risultati di cura nella gestione dei malati cronici.

L'alto numero di pazienti da tenere sotto controllo e l'elevata complessità sono tra le ragioni principali e più note. Per esempio, un MMG con 1500 assistiti ha in carico tra i 300 e i 400 ipertesi, almeno un centinaio di diabetici e tra i 250 e i 300 con alto rischio cardiovascolare. I dati oggi disponibili dimostrano che in questo folto gruppo di soggetti sono ancora presenti molti casi di inadeguata prescrizione dei farmaci oppure di scarsa continuità ed aderenza alla terapia. E ciò accade nonostante sia noto che i soggetti con adeguata compliance hanno

risultati clinici nettamente migliori rispetto ai non complianti.
Ma esistono anche nuovi e più recenti ostacoli: per esempio le sempre maggiori pressioni "amministrative" per contenere la spesa farmaceutica, l'aumento dei costi a carico dei pazienti legati all'aumento dei Ticket e\o alla riduzione delle fasce esenti o all'ancora basso utilizzo dei generici. L'Italia da questo punto vista è fanalino di coda tra i Paesi europei.
Non sono da trascurare anche i fenomeni di "confondimento" del paziente legati alla sostituzione in farmacia dei farmaci prescritti, con generici che però possono variare in base alla disponibilità e che hanno un sistema di confezionamento diverso, sia pur per farmaci perfettamente tra loro identici. E in assenza soprattutto di una lista di bioequivalenza tra farmaci generici prodotti da brand diversi.
Molte di queste criticità sono di sistema e quindi la soluzione non dipende dal MMG, ma per molte altre una migliore organizzazione del lavoro, piuttosto che l'applicazione di norme amministrative di legge permetterebbero di evitare molti casi di abbandono della terapia e di mancato raggiungimento dei target terapeutici.

Usare al meglio i farmaci: miti e realtà

Roberto Trevisan
USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

La spesa sanitaria in Italia, come in tutti i paesi avanzati, continua a crescere a un ritmo superiore all'incremento del prodotto interno lordo, che negli ultimi anni di crisi economica globale tende addirittura a diminuire. Nonostante tutti i tentativi di contenimento della spesa sanitaria attraverso le continue spending reviews, le proiezioni mostrano che nei prossimi anni continuerà ad aumentare. La causa principale è senz'altro l'invecchiamento della popolazione.
Nel settore della diabetologia la situazione è ulteriormente aggravata dall'aumento dei pazienti affetti da questa patologia, che secondo i dati raccolti dai database delle esenzioni della Regione Lombardia sono aumentati, negli anni dal 2001 al 2007, del 38%. Ad aggravare la situazione è il dato che più del 50% dei pazienti con diabete ha più di 65 anni e dunque è affetto da comorbidità.
Secondo le proiezioni della House Ambrosetti la spesa sanitaria in Italia, se davvero i pazienti diabetici continueranno ad incrementare, è destinata ad aumentare nei prossimi anni di circa 2.3 miliardi di euro, di cui il 9,8% del totale destinato ai pazienti diabetici.
Lo Stato nel tentativo di evitare un aumento del debito pubblico ha mantenuto sostanzialmente invariata la percentuale di risorse per la sanità negli ultimi anni. La spesa aggiuntiva ricade sempre di più direttamente sui cittadini.
In Europa in media il volume dei farmaci generici distribuiti ammonta al 50% e contano per circa il 20% del valore di mercato. La media in Italia è intorno al 13% e si aggira su livelli di Grecia, Spagna e Portogallo, ed anche questo è senz'altro un dato indicativo. Per fortuna però l'andamento del mercato è in significativo aumento, e come sempre il nostro paese mostra delle disparità evidenti tra regioni: contro una media nazionale del 13%, nella provincia di Bergamo ad esempio per i pazienti diabetici si arriva quasi al 50% delle prescrizioni di farmaci generici anziché brand, grazie all'attenzione dei medici, all'educazione dei cittadini e alle ASL.
L'aumento della spesa farmaceutica da parte del cittadino potrebbe esporre le persone affette da patologie croniche e quindi ad alto rischio di morbilità e mortalità precoci, al rischio di non poter affrontare i costi diretti del farmaco e di conseguenza di non curarsi adeguatamente e con continuità. I dati ottenuti da studi sulla popolazione con patologie croniche sono preoccupanti perché dimostrano che l'aumento della compartecipazione alla spesa dei farmaci conduce a una riduzione dell'assunzione dei farmaci stessi. Uno studio condotto negli USA ha messo in luce dati allarmanti: per i pazienti la cui assicurazione non copre la differenza di costi tra il farmaco generico e il farmaco brand, il paziente diminuisce del 25% l'acquisto e dunque l'assunzione, non solo del farmaco per il diabete, ma anche degli altri a lui necessari.
In particolare desta preoccupazione il dato che siano soprattutto i diabetici (ma in parte anche gli ipertesi e i dislipidemici) ad assumere meno farmaci se costretti a pagare un costo più alto. Poiché il diabete è una condizione cronica progressiva, ciò sicuramente rischia di accelerare la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche.
Per i dati italiani è in corso uno studio reso possibile grazie alla regione Lombardia che ha messo a disposizione i database di 5 ASL Lo studio è stato condotto selezionando i pazienti a cui nel periodo da gennaio a dicembre 2008 è stata prescritta almeno una volta la metformina. Questi pazienti risultano essere 75.000 e sono stati seguiti per un periodo di 34 mesi.
L'analisi della persistenza (vale a dire l'assunzione continuativa del farmaco) è stata fatta considerando un periodo di non assunzione della metformina di 90 gg, successivamente prolungato a 180. Ad eccezione della sola ASL di Lecco, nelle restanti ASL (che cubano circa il 90% dei pazienti considerati) i pazienti che assumevano il generico avevano una maggiore persistenza. Anche per la compliance (vale a dire l'assunzione del farmaco nei dosaggi indicati), ad esclusione della ASL di Lecco, i dati sono a favore del generico. *Per quello che riguarda gli outcome, prendendo in considerazione le ospedalizzazioni e le morti, i dati non mostrano differenze rilevanti. Non ci sono inoltre differenze significative tra i pazienti che assumono farmaci brand o generici per quello che riguarda i costi collegati, come ad esempio prescrizione di altri farmaci, ricoveri, visite specialistiche e esami.*
Questo è fondamentale, dal momento che tutti gli ultimi studi di intervento hanno dimostrato l'importanza della assunzione precoce e continuativa del trattamento farmacologico per la riduzione delle complicanze legate alle patologie croniche. Nel diabete, per esempio, è stato visto che solo un trattamento precoce e aggressivo volto a mantenere un buon controllo glicemico è in grado di ridurre in modo significativo la comparsa delle complicanze micro- e macro-angiopatiche. Un intervento tardivo, al contrario, non si associa a significativa riduzione della morbilità e mortalità.
In Italia, il ticket è una modalità importante

con cui i cittadini contribuiscono alla spesa sanitaria: l'utilizzo dei farmaci equivalenti o "generici" con un costo minore sicuramente è in grado non solo di ridurre la spesa farmaceutica, ma anche e soprattutto di aumentare l'adesione alle terapie da parte dei pazienti cronici.

Gli strumenti di miglioramento nella pratica quotidiana

Alessandro Filippi
Area Cardiovascolare SIMG

Il ruolo del MMG deve essere sempre più volto ad individuare da subito quelle situazioni di non aderenza alla terapia che, per i problemi che abbiamo analizzato fino a ora, restano una grande criticità per il nostro lavoro.
Ci vengono in aiuto le nuove tecnologie, che ci permettono di creare e tenere aggiornati software in modo tale da poter capire a colpo d'occhio il tipo di lavoro che abbiamo fatto e che il paziente sta facendo con noi anche per quei soggetti che non vediamo costantemente. Anche in questi casi un'occhiata panoramica alla sua situazione ci rende evidente quali siano i farmaci che ancora non abbiamo prescritto o che non sta prendendo. Ugualmente per i controlli periodici che molti non fanno, e a cui possiamo inviare brevi messaggi in automatico come reminder.
Ci sono senz'altro dei segnali di scarsa compliance di cui dovremmo accorgerci, ad esempio problemi psicologici come la depressione, la scarsa comprensione e fiducia nel trattamento da parte del paziente, gli ostacoli all'assunzione del farmaco (problemi di vista, di memoria…), il mancato rispetto dei controlli, non ultima la spesa a carico del paziente e molti altri.

> "La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria … Interventi tesi ad aumentare l'aderenza consentono un significativo ritorno degli investimenti sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria … L'aderenza è un importante "modificatore" dell'efficacia dei sistemi sanitari … Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di ogni miglioramento di specifici trattamenti terapeutici"
>
> *World Health Organization*

In questo senso sono molto interessanti i risultati che evidenziano cosa capiscono effettivamente i pazienti dopo una visita: ricordano solo il 27% dei nomi delle medicine prescritte, il 37% degli scopi di assunzione dei medicinali, il 14% delle possibili reazioni avverse, ma addirittura della diagnosi finale hanno una percezione non oltre il 42%.
Il crollo dell'aderenza si ha nei primi 3 mesi del trattamento fino ai 6 mesi, se perdiamo il paziente in quel periodo diventa molto difficile poter recuperare. Quindi è fondamentale concentrare le nostre energie in questa prima fase, poiché è assolutamente un investimento anche in termini di tempo.
In sintesi, ogni nuova prescrizione dovrebbe essere fatta sempre bene, seguendo cioè una check list di questo tipo: condividere gli obiettivi del trattamento con il paziente, programmare più controlli nei primi 3-4 mesi (e non solo a fine trattamento), fornire le informazioni e lo schema terapeutico per iscritto al paziente, consigliare le scatolette-dispensa (*pill box*), che con spese limitate permettono di preparare la terapia ed è provato che aiutino a migliorare l'aderenza al trattamento, verificare quanto più spesso possibile attraverso software di gestione del paziente l'andamento della terapia.
Per concludere, è importante ricordarsi sempre che con queste poche accortezze potremmo migliorare effettivamente la vita dei nostri pazienti.

Glucophage® 850 mg

polvere per soluzione orale in bustine

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLUCOPHAGE 850 mg polvere per soluzione orale in bustine.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 850 mg di metformina cloridrato corrispondenti a 662,9 mg di metformina base. Eccipienti: contiene aspartame. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale. Polvere bianca inodore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento del diabete mellito di Tipo 2, in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime alimentare e l'esercizio fisico da soli non sono sufficienti per un adeguato controllo della glicemia. • Negli adulti, Glucophage può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina. • Nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti, Glucophage può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con l'insulina. È stata dimostrata una riduzione delle complicanze del diabete nei pazienti adulti in sovrappeso affetti da diabete di tipo 2 trattati con metformina come terapia di prima linea dopo il fallimento del controllo del regime alimentare (vedere paragrafo 5.1). *4.2 Posologia e modo di somministrazione.* Adulti: *Monoterapia e associazione con altri farmaci antidiabetici orali:* Di norma la dose iniziale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno assunta durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un graduale aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 3 g al giorno, da prendere in 3 somministrazioni separate. In caso di passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale: interrompere il farmaco precedente e iniziare con la metformina alla dose sopra indicata. *Associazione con l'insulina:* La metformina e l'insulina possono essere usate in associazione per ottenere un miglioramento del glucosio ematico. La metformina cloridrato viene somministrata di norma alla dose iniziale di 500 mg o 850 mg 2 o 3 volte al giorno, mentre la dose di insulina viene adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Anziani: A causa della potenziale riduzione della funzione renale nei soggetti anziani, la dose di metformina deve essere adeguata sulla base della funzione renale. È pertanto necessaria una valutazione regolare della funzione renale (vedere paragrafo 4.4). Bambini e adolescenti: *Monoterapia e associazione con insulina.* • Glucophage può essere utilizzato nei bambini di età superiore ai 10 anni e negli adolescenti. • Di norma la dose iniziale è 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato una volta al giorno, assunta durante o dopo i pasti. Dopo 10-15 giorni la dose deve essere adeguata sulla base dei valori di glucosio ematico. Un graduale aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. La dose massima raccomandata di metformina cloridrato è 2 g al giorno, assunta in 2 o 3 somministrazioni separate. Preparazione: La polvere deve essere versata in un bicchiere in cui vengono aggiunti 150 ml d'acqua al fine di ottenere una soluzione trasparente o leggermente opalescente. La soluzione deve essere assunta subito dopo la preparazione. Se necessario, la soluzione può essere mescolata. *4.3 Controindicazioni.* • Ipersensibilità alla metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. • Chetoacidosi diabetica, precoma diabetico. • Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min). • Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzionerenale come: disidratazione, infezione grave, shock. • Malattie acute o croniche che possano provocare ipossia tissutale come: insufficienza cardiaca o respiratoria, recente infarto miocardico, shock. • Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo. *4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.* Acidosi lattica: L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara ma grave (alto tasso di mortalità in assenza di rapido trattamento), che può insorgere in seguito ad un accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti trattati con metformina si sono verificati in particolare in pazienti diabetici con una significativa insufficienza renale. L'incidenza dell'acidosi lattica può e deve essere ridotta valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete non controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica ed eventuali altre condizioni associate all'ipossia. Diagnosi: Si deve considerare il rischio di acidosi lattica nel caso siano presenti segni aspecifici quali crampi muscolari uniti a disturbi dell'apparato digerente, come dolore addominale e astenia grave. Questi sintomi possono essere seguiti da dispnea con acidosi, dolore addominale, ipotermia e coma. Gli esami diagnostici di laboratorio mostrano una diminuzione del pH nel sangue, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l, e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, la metformina deve essere sospesa e il paziente deve essere ricoverato immediatamente (vedere paragrafo 4.9). Funzione renale: La metformina viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare la clearance della creatinina (che può essere stimata partendo dai livelli di creatinina sierica utilizzando la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento e in seguito, con frequenza regolare: • almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale, • almeno due-quattro volte l'anno nei pazienti con clearance della creatinina al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani. La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica. Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzionerenale, ad esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia una terapia con un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS). Somministrazione di mezzi di contrasto iodati: La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati negli studi radiologici può portare a un'insufficienza renale. Ciò può determinare accumulo di metformina e può esporre il paziente ad acidosi lattica. -La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento dell'esame; inoltre non deve essere ripresa prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale (vedere paragrafo 4.5). Chirurgia: La somministrazione di metformina deve essere interrotta 48 ore prima di interventi chirurgici programmati in anestesia generale, spinale o peridurale. Il trattamento può essere ripreso non prima di 48 ore dopo l'intervento o dopo la ripresa dell'alimentazione orale, e solo dopo che sia stato accertato che la funzione renale è normale. Bambini e adolescenti: La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 deve essere confermata prima di cominciare il trattamento con metformina. Non sono stati riscontrati effetti della metformina sulla crescita e sulla pubertà durante studi clinici controllati della durata di un anno, ma su questi punti specifici non sono disponibili dati a lungo termine. È raccomandato pertanto un attento follow-up dell'effetto della metformina su questi parametri in bambini trattati con metformina, specialmente nei prepuberi. *Bambini di età compresa fra 10 e 12 anni:* Negli studi clinici controllati condotti in bambini e adolescenti sono stati inclusi solo 15 soggetti di età compresa tra 10 e 12 anni. Nonostante l'efficacia e la sicurezza della metformina in questi bambini non differissero da quelle riportate per i bambini più grandi e per gli adolescenti, è raccomandata un'attenzione particolare quando la si prescrive ai bambini di età compresa tra 10 e 12 anni. Altre precauzioni: I pazienti devono continuare il loro regime alimentare distribuendo regolarmente i carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono continuare il regime alimentare ipocalorico. I test di laboratorio normalmente previsti nei casi di diabete devono essere eseguiti regolarmente. La metformina da sola non provoca ipoglicemia, ma si consiglia cautela quando viene usata in associazione con l'insulina o altri antidiabetici orali (per es. le sulfaniluree o le meglitinidi). Glucophage polvere per soluzione orale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Si raccomanda di tenere in considerazione questo fatto prima di iniziare il trattamento nei pazienti con fenilchetonuria. *4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.* Associazioni non raccomandate: *Alcol:* L'intossicazione alcolica acuta è associata a un aumento del rischio di acidosi lattica, soprattutto nei casi di: digiuno o malnutrizione, insufficienza epatica. Evitare il consumo di alcol e di farmaci contenenti alcol. *Mezzi di contrasto iodati:* La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può provocare un'insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e un aumento del rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o al momento dell'esame; inoltre non deve essere ripresa prima di 48 ore dopo l'esame, e solo dopo aver controllato se la funzione renale è tornata normale (vedere paragrafo 4.4). Associazioni che richiedono precauzione per l'uso: *Farmaci con attività iperglicemizzante intrinseca (per es. glucocorticoidi (per via sistemica e locale) e simpatico mimetici):* Possono essere richiesti controlli più frequenti della glicemia , soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, adeguare la dose della metformina durante la terapia con il rispettivo farmaco e all'interruzione di quest'ultimo. *Diuretici, soprattutto diuretici dell'ansa:* Possono aumentare il rischio di acidosi lattica a causa della loro potenziale capacità di ridurre la funzione renale. *4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.* Gravidanza: Durante la gravidanza, il diabete non controllato (gestazionale o permanente) si associa con un aumentato rischio di malformazioni congenite e mortalità perinatale. La quantità di informazioni sull'uso della metformina nelle donne in stato di gravidanza è limitato e non indica un aumentato rischio di malformazioni congenite. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi su gravidanza, sviluppo dell'embrione o fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Quando la paziente ha in programma una gravidanza e durante la gravidanza stessa, si raccomanda di non trattare il diabete con metformina ma con l'insulina per mantenere la glicemia più vicina possibile al normale per ridurre i rischi di malformazione del feto. Allattamento: La metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono stati osservati effetti avversi in neonati/bambini allattati al seno. Tuttavia, dal momento che sono disponibili solo dati limitati, l'allattamento al seno non è raccomandato nel corso del trattamento con metformina. La decisio-

ne di interrompere l'allattamento al seno dovrebbe essere presa, considerando gli effetti benefici dell'allattamento al seno e il rischio potenziale di effetti avversi sul bambino. Fertilità: Nei ratti, la fertilità del maschio o della femmina non è risultata alterata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg al giorno; questa dose è pari a circa tre volte la massima dose giornaliera raccomandata nell'uomo, calcolata sulla base dell'area di superficie corporea. *4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.* Metformina in monoterapia non provoca ipoglicemia, quindi non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. I pazienti devono tuttavia essere informati del rischio di ipoglicemia quando la metformina viene usata in associazione con altri farmaci antidiabetici (per es. sulfaniluree, insulina o meglitinidi). *4.8 Effetti indesiderati.* Nel corso dell'inizio del trattamento, le più comuni reazioni avverse sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirle, si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 somministrazioni giornaliere e di aumentare gradualmente la dose. Durante il trattamento con metformina possono verificarsi le seguenti reazioni avverse. La loro frequenza è definita come segue: molto comune ≥ 1/10; comune ≥1/100, <1/10; non comune ≥1/1.000, <1/100; raro ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro <1/10.000. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Disturbi del metabolismo e della nutrizione: *Molto raro:* Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Riduzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo di metformina a lungo termine. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica. Patologie del sistema nervoso: *Comune:* Alterazioni del gusto. Patologie gastrointestinali: *Molto comune:* Alterazioni dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere la metformina in 2 o 3 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Anche un graduale aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Patologie epatobiliari: *Molto raro:* Alterazioni nei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolte in seguito a interruzione del trattamento con metformina. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: *Molto raro:* Reazioni cutanee quali eritema, prurito, orticaria. **Popolazione pediatrica:** In dati pubblicati e successivi alla commercializzazione, e in studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra 10 e 16 anni trattata per un anno, le segnalazioni di eventi avversi erano simili in termini di gravità e di natura a quelle riportate per gli adulti. *4.9 Sovradosaggio.* Non sono state osservate forme di ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, benché in tali circostanze sia insorta acidosi lattica. Elevati sovradosaggi di metformina o rischi concomitanti possono portare all'acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un caso medico di emergenza e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per eliminare lattato e metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: farmaci ipoglicemizzanti. Biguanidi; codice ATC: A10BA02. La metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che riduce la glicemia basale e quella postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e quindi non causa ipoglicemia. La metformina può agire attraverso 3 meccanismi: (1) riduzione della produzione del glucosio epatico mediante l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi; (2) nei muscoli, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando l'assorbimento e l'uso del glucosio periferico; (3) e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio. La metformina stimola la glicogenosintesi intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUTs) fino ad oggi noti. In studi clinici, l'uso della metformina era associato a stabilizzazione o modesta perdita del peso corporeo. Nell'uomo, indipendentemente dall'azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Questo fenomeno è stato dimostrato in studi clinici controllati a medio e lungo termine a dosi terapeutiche: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi. Efficacia clinica: Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha dimostrato il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nei pazienti adulti con diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati sui pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo il fallimento del solo regime alimentare ha dimostrato quanto segue: -una riduzione significativa del rischio assoluto di complicanze associate al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1000 anni-paziente) rispetto al solo regime alimentare (43,3 eventi/1000 anni-paziente), p=0,0023, e rispetto ai gruppi combinati trattati in monoterapia con insulina e in monoterapia con sulfaniluree (40,1 eventi/1000 anni-paziente), p=0,0034; -una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità associata al diabete: metformina 7,5 eventi/1000 anni-paziente, solo regime alimentare 12,7 eventi/1000 anni-paziente, p=0,017; -una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1000 anni-paziente rispetto al solo regime alimentare 20,6 eventi/1000 anni-paziente (p=0,011), e rispetto ai gruppi combinati trattati in monoterapia con sulfaniluree e in monoterapia con insulina 18,9 eventi/1000 anni-paziente (p=0,021); -una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1000 anni-paziente, solo regime alimentare 18 eventi/1000 anni-paziente (p=0,01). Non sono stati riscontrati benefici nel risultato clinico per la metformina usata come terapia di seconda linea in associazione con una sulfanilurea. Nei casi di diabete di tipo 1 è stata usata su alcuni pazienti selezionati l'associazione di metformina e insulina, ma il vantaggio clinico di questa associazione non è stato formalmente determinato. **Popolazione pediatrica:** Studi clinici controllati su una limitata popolazione pediatrica tra 10 e 16 anni trattata per un anno,hanno dimostrato una risposta in termini di controllo glicemico simile a quella degli adulti. *5.2 Proprietà farmacocinetiche.* Assorbimento: Dopo una dose orale di metformina cloridrato compressa, la concentrazione plasmatica massima (Cmax) è raggiunta approssimativamente in 2,5 ore (tmax). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita riscontrata nelle feci era del 20-30%. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si suppone che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina non sia lineare. Alle dosi di metformina e agli schemi posologici raccomandati, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. In studi clinici controllati, i livelli massimi di metformina nel plasma (Cmax) non superavano 5 microgrammi/ml, nemmeno alle dosi massime. L'alimentazione riduce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina compresse. In seguito alla somministrazione orale di una compressa da 850 mg, sono stati osservati una concentrazione plasmatica massima inferiore del 40%, una diminuzione del 25% dell'AUC (area sotto la curva) e un prolungamento di 35 minuti del tempo necessario per arrivare alla concentrazione plasmatica massima. La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta. La metformina cloridrato in polvere per soluzione orale si è dimostrata bioequivalente alla metformina cloridrato in compresse alla dose di 500 mg, relativamente a Cmax e AUC, in soggetti sani a stomaco pieno. Distribuzione: Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e appare all'incirca allo stesso tempo. Gli eritrociti rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione (Vd) varia da 63 a 276 l. Metabolismo: La metformina viene escreta inalterata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. Eliminazione: La clearance renale della metformina è > 400 ml/min: questo indica che la metformina viene eliminata tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Dopo una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale diminuisce proporzionalmente a quella della creatinina, con conseguente prolungamento dell'emivita di eliminazione e aumento dei livelli di metformina nel plasma. Popolazione pediatrica Studio con singola dose: dopo singole dosi di 500 mg di metformina cloridrato, i pazienti pediatrici hanno dimostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studi con dosi multiple: i dati sono limitati a uno studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici, la concentrazione plasmatica massima (Cmax) e l'esposizione sistemica (AUC0-t) erano ridotte di circa il 33% e il 40%, rispettivamente, in confronto ad adulti diabetici trattati con dosi ripetute di 500 mg 2 volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo fatto è di limitata rilevanza clinica. *5.3 Dati preclinici di sicurezza.* I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Acesulfame potassio Aspartame (E951) Acido citrico anidro Eritritolo Amido di mais Pullulano PI-20. *6.2 Incompatibilità.* Non pertinente. *6.3 Periodo di validità.* 2 anni. *6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.* Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. *6.5 Natura e contenuto del contenitore.* Polvere in bustine in carta/alluminio/polietilene. Confezione da 20, 30 o 60 bustine monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. *6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.* Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono S.p.A. Via Casilina, 125 00176 Roma Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"850 mg polvere per soluzione orale in bustine" 20 bustine monodose AIC n. 017758285/M "850 mg polvere per soluzione orale in bustine" 30 bustine monodose AIC n. 017758246/M "850 mg polvere per soluzione orale in bustine" 60 bustine monodose AIC n. 017758234/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

31 Maggio 2011

Classificazione ai fini della fornitura: Ricetta Ripetibile-Classe di rimborsabilità: classe A. Prezzo al Pubblico: 30 bustine a 2,72 €
(il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee - Determinazioni AIFA 2006)

Bruno

cod. CMC 0254

CRESTOR
rosuvastatina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Crestor 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Crestor 5 mg compresse rivestite con film. Crestor 10 mg compresse rivestite con film.
Crestor 20 mg compresse rivestite con film. Crestor 40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Crestor 5 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 94,88 mg di lattosio monoidrato. **Crestor 10 mg compresse rivestite con film.** Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 91,3 mg di lattosio monoidrato. **Crestor 20 mg compresse rivestite con film.** Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 182,6 mg di lattosio monoidrato. **Crestor 40 mg compresse rivestite con film.** Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina sale di calcio). Ogni compressa contiene 168,32 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film. **Crestor 5 mg compresse rivestite con film.** Compressa, di forma rotoda, di colore giallo, marcata con "ZD4522" e "5" su un lato e liscia sull'altro lato. **Crestor 10 mg compresse rivestite con film.** Compressa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "10" su un lato e liscia sull'altro lato. **Crestor 20 mg compresse rivestite con film.** Compressa di forma rotonda, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "20" su un lato e liscia sull'altro lato. **Crestor 40 mg compresse rivestite con film.** Compressa di forma ovale, di colore rosa, marcata con "ZD4522" e "40" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento dell'ipercolesterolemia. Ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata. Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati. **Prevenzione degli eventi cardiovascolari.** Prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipolipidica standard, che deve essere mantenuta anche durante il trattamento. La dose deve essere scelta tenendo conto degli obiettivi della terapia e della risposta del paziente, utilizzando le linee guida terapeutiche attualmente in uso. Crestor può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo. **Trattamento dell'ipercolesterolemia.** La dose iniziale raccomandata è di 5 o 10 mg una volta al giorno per via orale, sia per i pazienti non precedentemente trattati con statine, sia per quelli precedentemente trattati con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La scelta della dose iniziale deve tenere in considerazione il livello individuale di colesterolo e il rischio cardiovascolare futuro, così come il rischio di potenziali reazioni avverse (vedi sotto). Se necessario, un aggiustamento al dosaggio superiore può essere effettuato dopo 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Alla luce dell'aumento delle segnalazioni di reazioni avverse con la dose da 40 mg rispetto alle dosi più basse (vedere paragrafo 4.8), il passaggio al dosaggio massimo di 40 mg deve essere considerato solo in pazienti con ipercolesterolemia grave ad alto rischio cardiovascolare (in particolare quelli con ipercolesterolemia familiare) che con la dose di 20 mg non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici stabiliti e sui quali si effettueranno periodici controlli di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda la supervisione di uno specialista in caso di somministrazione della dose da 40 mg. **Prevenzione degli eventi cardiovascolari.** Nello studio sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, la dose utilizzata è stata di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). **Uso nei bambini.** L'efficacia e la sicurezza nei bambini non sono ancora state stabilite. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata a un numero ridotto di bambini (di età pari o superiore a 8 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Per tale motivo Crestor non è al momento raccomandato per l'uso pediatrico. **Uso nei pazienti anziani.** Nei pazienti con età superiore ai 70 anni, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Non sono necessari altri aggiustamenti posologici in funzione dell'età. **Dosaggio in pazienti con insufficienza renale.** Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con compromissione renale moderata. L'uso di Crestor in pazienti con compromissione della funzionalità renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2). **Dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.** In soggetti con punteggio Child-Pugh ≤ 7 non è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9. Crestor è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3). **Razza.** Un'aumentata esposizione sistemica è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2). In questi pazienti la dose iniziale raccomandata è di 5 mg. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti asiatici. **Dosaggio nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia.** La dose iniziale raccomandata per i pazienti con fattori predisponenti alla miopatia è di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). La dose da 40 mg è controindicata in alcuni di questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). **4.3 Controindicazioni.** Crestor è controindicato: • in pazienti con ipersensibilità alla rosuvastatina o ad uno degli eccipienti; • in pazienti con malattia epatica in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN); • in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min); • in pazienti con miopatia; • in pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina; • durante la gravidanza e l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive. La dose da 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Questi fattori includono: • compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min); • ipotiroidismo; • storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie; • storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati; • abuso di alcool; • condizioni che possono determinare un aumento dei livelli plasmatici del farmaco; • pazienti asiatici; • uso concomitante di fibrati; (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Effetti a carico del rene.** In pazienti trattati con alte dosi di Crestor, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). Nella fase post-marketing, la frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti trattati con una dose di 40 mg deve essere presa in considerazione, durante i controlli di routine, la valutazione della funzionalità renale. **Effetti a carico della muscolatura scheletrica.** Nei pazienti trattati con Crestor, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi maggiori di 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere una interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione. Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, nella fase post-marketing, la frequenza di rabdomiolisi associata a Crestor è più elevata con la dose da 40 mg. ***Dosaggio della creatinchinasi.*** Il dosaggio della creatinchinasi (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK > 5xULN, il trattamento non deve essere iniziato. ***Prima del trattamento.*** Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Crestor deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi. Tali fattori includono: • compromissione della funzionalità renale; • ipotiroidismo; • storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie; • storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati; • abuso di alcool; • età > 70 anni; • casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2); • uso concomitante di fibrati. In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline (> 5xULN), il trattamento non deve essere iniziato. ***Durante il trattamento.*** Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK (> 5xULN) o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono ≤ 5xULN). La ripresa della terapia con Crestor o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, deve essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è giustificato il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata caratterizzata clinicamente da persistente debolezza dei muscoli prossimali ed elevati livelli sierici di creatinchinasi, durante il trattamento o dopo l'interruzione di rosuvastatina. Possono essere necessari test sierologici e neuromuscolari addizionali. Può essere richiesto un trattamento con agenti immunosoppressivi. La somministrazione contemporanea di Crestor ed altri farmaci in un piccolo numero di pazienti trattati negli studi clinici non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di Crestor e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Crestor con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Crestor non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate). **Effetti a carico del fegato.** Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Crestor deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcool e/o hanno una storia di malattia epatica. Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta. Nella fase post-marketing, la frequenza di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg. Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la patologia sottostante deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Crestor. **Razza.** Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2). **Inibitori delle proteasi.** L'uso concomitante con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). **Intolleranza al lattosio.** Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. **Malattia interstiziale polmonare.** Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta. **Diabete mellito.** Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva riportata è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/l. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Ciclosporina.** Durante il trattamento concomitante con Crestor e ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina erano, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di Crestor e di ciclosporina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina. **Antagonisti della vitamina K.** Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di Crestor in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarina o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento dei valori di INR (International Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di Crestor può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR. **Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti.** L'uso concomitante di Crestor e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della C_{max} e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (uguali o superiori a 1 g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli. L'uso concomitante della dose da 40 mg con fibrati è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Anche questi pazienti devono iniziare la terapia con la dose da 5 mg. **Ezetimibe.** L'uso concomitante di Crestor ed ezetimibe non ha comportato modifiche all'AUC o C_{max} di entrambi i prodotti. Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Crestor ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4). **Inibitori delle proteasi.** Sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione contemporanea nei volontari sani di 20 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (400 mg di lopinavir/100 mg ritonavir) è stata associata rispettivamente con un aumento approssimativo di due volte e cinque volte dell'$AUC_{(0-24)}$ e della C_{max} di rosuvastatina allo steady-state. Di conseguenza, l'uso concomitante di rosuvastatina nei pazienti HIV in trattamento con inibitori delle proteasi non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4). **Antiacidi.** La somministrazione contemporanea di Crestor e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo Crestor. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata. **Eritromicina.** L'uso concomitante di Crestor e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'$AUC_{(0-t)}$ di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della C_{max} del 30%. Tale interazione può essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina. **Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS).** L'uso contemporaneo di Crestor e di contraccettivi orali ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) di etinil estradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente Crestor e farmaci per la terapia ormonale sostitutiva e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata. **Altri farmaci.** Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina. **Enzimi del citocromo P450.** I risultati degli studi condotti *in vitro* e *in vivo* dimostrano che rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4). La somministrazione contemporanea di itraconazolo (un inibitore di CYP3A4) e di rosuvastatina ha comportato un aumento del 28% nell'AUC di rosuvastatina. Tale piccolo aumento non è da considerarsi clinicamente significativo. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. **4.6 Gravidanza ed allattamento.** Crestor è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive. Dal momento che il colesterolo e gli altri derivati della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale derivante dall'inibizione della HMG-CoA reduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. Gli studi sull'animale hanno fornito prove di limitata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente in terapia con Crestor risulta in stato di gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso. Rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non ci sono dati disponibili sull'escrezione del farmaco nel latte materno umano (vedere paragrafo 4.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari per Crestor. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Crestor abbia effetti su tale capacità. Tuttavia si deve considerare che durante il trattamento si possono verificare vertigini quando si guida o si utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Gli eventi avversi rilevati con Crestor sono generalmente lievi e transitori. Durante gli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con Crestor ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (> 1/100,< 1/10); non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). **Disturbi del sistema immunitario.** *Raro:* reazioni di ipersensibilità incluso angioedema. **Patologie endocrine.** *Comune:* diabete mellito[1]. **Patologie**