Regione Liguria
Azienda Socio Sanitaria 5 Liguria
La Spezia

Note AIFA
Indirizzi per l'appropriatezza

Farmaci prescrivibili su diagnosi e Piano Terapeutico

Centri ASL5 autorizzati

SOMMARIO

Note AIFA……p.2

Approfondimenti Note AIFA:

Nota 13…… p.42

Nota 79…… p.48

Allegato 1 alla Nota AIFA 96……p.51

Allegato 1 alla Nota AIFA 97
Scheda di valutazione e follow-up…… p.53

Allegato 2 alla Nota AIFA 97
Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale…….. p.55

Allegato 3 alla Nota AIFA 97
Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale…… p.62

Tabella n. 1 Nota AIFA 99
Sintesi modalità di prescrizione…….. p.65

Allegato 1 Nota AIFA 99
Scheda di valutazione e prescrizione per la BPCO……. p.66

Allegato 1 Nota AIFA 100
Scheda di valutazione e prescrizione per il trattamento del diabete mellito tipo 2 ……p.67

Note AIFA

Le Note AIFA sono lo strumento regolatorio che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le Note possono essere introdotte in tre casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata, ma anche a usi impropri.

In questi casi, attraverso le Note, l'AIFA individua, tra tutte le indicazioni per le quali il farmaco è autorizzato, quelle per cui il SSN si fa carico di rimborsare la spesa in un'ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.

Le Note AIFA rappresentano quindi lo strumento regolatorio volto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle evidenze presenti in letteratura, senza tuttavia interferire con la libertà di prescrizione del medico.

Nota	Limitazioni per la prescrivibilità SSN	Principi attivi

1	La prescrizione a carico del SSN è limitata:
	• **alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore**
	  ● in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
	  ● in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi
	• **purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio**
	  ● storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
	  ● concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici;
	  ● età avanzata.
	
	* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66.
		• Pantoprazolo
		• Omeprazolo
		• Misoprostolo
		• Lansoprazolo
		• Esomeprazolo

2	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da: • **cirrosi biliare primitiva** • **colangite sclerosante primitiva** • **colestasi associata alla fibrosi cistica o intraepatica familiare** • **calcolosi colesterinica.**	• Acido chenoursodesossicolico • Acido tauroursodesossicolico • Acido ursodesossicolico

4	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti con dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale*:*
	• **Nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente ad infezione da Herpes Zoster**
	• **Neuropatia associata a malattia neoplastica**
	• **Dolore post-ictus o da lesione midollare**
	• **polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e della carbamazepina sia controindicato o risulti inefficace**
	  • gabapentin, pregabalin
	• **Neuropatia diabetica**
	  • duloxetina, gabapentin, pregabalin
	
	L'impiego di questi farmaci non è assoggettato a nota limitativa ed è a carico del SSN per le seguenti indicazioni terapeutiche: **trattamento della depressione maggiore** e **disturbo d'ansia generalizzato** per duloxetina e della **epilessia** per gabapentin e pregabalin.
		• Gabapentin
		• Pregabalin
		• Duloxetina (solo per neuropatia diabetica)

8	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di strutture specialistiche**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • **Carenza primaria di carnitina** • **Carenza di carnitina secondaria a trattamento dialitico** ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* • Nefrologia e Dialisi • Medicina Interna • Cardiologia	• Levocarnitina
11	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **recupero (*rescue*) dopo terapia con antagonisti dell'acido diidrofolico.** * La nota si riferisce all'acido folinico e suoi analoghi.	• Calcio folinato

13	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da: • **IPERCOLESTEROLEMIA NON CORRETTA DALLA SOLA DIETA, SEGUITA PER ALMENO TRE MESI, E IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA** *SECONDO I CRITERI SPECIFICATI AL RELATIVO PARAGRAFO (Pag. 42-43)***;** • **DISLIPEMIE FAMILIARI** *SECONDO I CRITERI SPECIFICATI AL RELATIVO PARAGRAFO (Pag. 44);* ◦ Dislipemia ◦ Ipercolesterolemia familiare monogenica (FH) ◦ Iperlipidemia familiare combinata ◦ Disbetalipoproteinemia ◦ Iperchilomicronemie e gravi Ipertrigliceridemie • **IPERLIPIDEMIE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA MODERATA E GRAVE** *(Pag. 45)* • **IPERLIPIDEMIE INDOTTE DA FARMACI NON CORRETTE DALLA SOLA DIETA SECONDO I CRITERI ESPLICATIVI SPECIFICATI AL RELATIVO PARAGRAFO** *(Pag. 45)* *** PROSECUZIONE DEL TRATTAMENTO CON STATINE NELL'AMBITO DI TERAPIE DI COMBINAZIONE CON FARMACI NON IPOLIPEMIZZANTI** (Pag. 47) Le specifiche della Nota 13 sono riportate da pagina 42.	Ipolipemizzanti Fibrati: • Bezafibrato • Fenofibrato • Gemfibrozil Statine: • Simvastatina • Pravastatina • Fluvastatina • Lovastatina • Atorvastatina • Rosuvastatina Altri: • PUFA-N3 • Ezetimibe **G.U. n. 31 DEL 07.02.2023: AGGIORNAMENTO NOTA 13* relativamente alle associazioni combinate:** • Atorvastatina/perindopril/amlodipina • Rosuvastatina/amlodipina • Rosuvastatina/ac.acetilsalicico • Rosuvastatina/ramipril • Ramipril, amlodipina e atorvastatina

15	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie**, è limitata alle seguenti condizioni: • **Dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica;** • **Grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.** ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* • Anestesia e rianimazione • Chirurgia • Gastroenterologia • Medicina interna • Nefrologia e dialisi	• Albumina umana
28	La prescrizione per la terapia antitumorale e dell'AIDS a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **Neoplasia della mammella e carcinoma dell'endometrio;** • **Sindrome anoressia/cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata o da AIDS;**	• Medrossiprogesterone • Megestrolo

31	La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione: • **tosse persistente non produttiva nelle gravi pneumopatie croniche e nelle neoplasie polmonari primitive o secondarie.**	• Levodropropizina • Diidrocodeina • Diidrocodeina Acido benzoico
36	**Determinazione 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270): modifica alla nota AIFA 36 di cui alla determinazione del 4 gennaio 2007.** La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di strutture specialistiche**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • **ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici** (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore). ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg. Liguria n. 581/2012):* • Medicina interna • Oncologia • Pediatria • Urologia • Endocrinologia	Ormoni androgeni: • Testosterone

39	La prescrizione di ormone della crescita (somatotropina-GH) a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS**, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento. **Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)** Se durante una crisi ipoglicemica il GH serico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici. **A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita** Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e\o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici. **Età evolutiva** Nelle seguenti condizioni: 1) <u>Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:</u> I. **Parametri clinico - auxologici:** a) statura ≤ -3 DS; oppure b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno ≤-1,0 DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni; oppure	Ormone della crescita: • Somatropina

39	c) statura ≤-1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤-2 DS o ≤-1,5 DS dopo 2 anni consecutivi; oppure d) velocità di crescita/anno ≤-2 DS o ≤-1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita; oppure e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico. associati a: II. Parametri di laboratorio: Risposta di GH <8 µg/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti. Uno dei due test può essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 µg/L. *Nota: Nei pazienti con diagnosi di deficit di GH effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era picco di GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.* 2) <u>Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;</u> 3) <u>Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;</u> 4) <u>Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi</u>, <u>dimostrata geneticamente</u>, con normale funzionalità respiratoria e non affetti da: obesità severa (definita con BMI >95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante poligrafia o polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva; 5) <u>Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente</u>;	Ormone della crescita: • Somatropina

39	6) <u>Bambini nati piccoli per l'età gestazionale</u> (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri: • Peso alla nascita nei nati singoli ≤-2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino; e/o • Lunghezza alla nascita ≤-2 DS secondo le tavole di Bertino; associate a: • Età ≥4 anni, al momento della proposta di somministrazione del GH; • Statura ≤-2,5 DS e velocità di crescita <50° centile; 7) <u>Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura ≤ -2,5 DS.</u> **Età di transizione** Si definisce "età di transizione" quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale età: a) la terapia con rGH può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con: 1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata 2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (re-testing) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH e la terapia può essere proseguita se: 1) deficit di GH confermato con GH<6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT) 2) deficit di GH confermato con GH<19 µg/L dopo GHRH+arginina.	Ormone della crescita: • Somatropina

39	c) nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita se presentano: • panipopituitarismo congenito o acquisito organico; oppure • tre deficit ante-ipofisari associati oppure • se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH <6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se: • BMI < 25: picco di GH < 11,5 ng/ml • BMI 25-30: picco di GH < 8 ng/ml • BMI > 30: picco di GH < 4,1 ng/ml Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie: • Sindrome di Turner; • Insufficienza renale cronica • Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA); • Soggetti con alterata funzione del gene SHOX; • Soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente **Età adulta** La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di: 1) Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni) 2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	Ormone della crescita: • Somatropina

39	3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata. I test diagnostici da utilizzare e i livelli di GH che indicano un deficit dipendono dal BMI e dall'età, per cui: • in pazienti obesi (BMI >30 kg/m2): utilizzare GHRH+arginina; GH deficit se il picco di GH <4 µg/L • in pazienti con BMI <29,9 kg/m2 e con età >25 anni: GH deficit se con il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) GH <3 µg/L oppure con il test GHRH+arginina GH <9 µg/L. *CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA (Delib. Reg. Liguria n. 581/2012):* - Centri individuati con D.G.R n. 2911/89 e s.m.i. - Endocrinologia	Ormone della crescita: • Somatropina
41	La prescrizione a carico del SSN è limitata alla seguente condizione: • **Morbo di Paget**	• Calcitonina
42	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **Morbo di Paget** - Acido etidronico • **Trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo** - acido clodronico	Bifosfonati: • acido etidronico • acido clodronico

48	La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni: • **Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane)** - ulcera duodenale o gastrica positive per Helicobacter pylori (H. pylori) - per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione - ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa (primo episodio) - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite(primo episodio) • **Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo un anno** - sindrome di Zollinger-Ellison - ulcera duodenale o gastrica H. pylori-negativa recidivante - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite(recidivante)	Farmaci antiulcera anti H2: • Roxatidina • Ranitidina • Cimetidina • Famotidina • Nizatidina Farmaci inibitori di pompa: • Rabeprazolo • Pantoprazolo • Omeprazolo • Lansoprazolo • Esomeprazolo

51	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di strutture specialistiche**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni*:* • **carcinoma della prostata** - buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina • **carcinoma della mammella** - goserelina, leuprorelina, triptorelina • **endometriosi** - goserelina, leuprorelina, triptorelina • **fibromi uterini non operabili** - goserelina, leuprorelina, triptorelina • **trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva** - ulipristal acetato • **trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva** ▪ goserelina, leuprorelina, triptorelina - durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica - durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica	Analoghi del LHRH: • Buserelina • Goserelina • Leuprorelina • Triptorelina Modulatori selettivi del recettore del progesterone: • Ulipristal acetato

51	• **pubertà precoce** - leuprorelina, triptorelina ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Medicina interna - Oncologia - Radioterapia - Urologia - Chirurgia (tranne buserelina) - Endocrinologia (tranne buserelina) - Ginecologia e Ostetricia (tranne buserelina) - Pediatria (tranne buserelina e goserelina)	Analoghi del LHRH: • Buserelina • Goserelina • Leuprorelina • Triptorelina Modulatori selettivi del recettore del progesterone: • Ulipristal acetato

55	La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario è limitata alle seguenti condizioni: • **trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;** • trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.	• Tobramicina • Piperacillina + Tazobactam • Piperacillina • Netilmicina • Mezlocillina • Gentamicina • Ceftazidima • Cefepime • Ampicillina + Sulbactam • Amikacina
56	***Determinazione 7 giugno 2011 (GU 30 giugno 2011, n. 150): modifiche alla nota AIFA 56 di cui alla determinazione del 15 ottobre 2009.*** Si precisa, inoltre, che a decorrere dal 1° luglio 2011, i farmaci a base dei principi attivi ertapenem e meropenem sono prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste dalla Nota. La prescrizione a carico del SSN è limitata: • **Al trattamento iniziato in ambito ospedaliero.** La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio. • **al trattamento iniziato dal Medico di Medicina Generale solo se sostenuto da un'adeguata indagine microbiologica.** Qualora il trattamento sia iniziato dal MMG è subordinato alla documentata efficacia del farmaco e all' assenza di alternative terapeutiche.	• Teicoplanina • Rifabutina • Imipenem + Cilastatina • Aztreonam *La limitazione della prescrivibilità all'ambito ospedaliero o da parte del medico di Medicina Generale con il supporto di indagini microbiologiche è finalizzata al mantenimento dell'efficacia ed alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi.*

65	La prescrizione a carico del SSN, **da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • **Per i pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS) definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman 2011):** - Glatiramer acetato - interferone β-1a ricombinante - interferone β-1b ricombinante - teriflunomide - dimetilfumarato - peginterferone beta-1b • **Per i pazienti con Sclerosi Multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:** - interferone β-1b ricombinante ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Centri individuati con D.M. 05.02.1996 e s.m.i.	Farmaci per la sclerosi multipla: • Glatiramer acetato • Interferone β-1a ricombinante • Interferone β-1b ricombinante • Teriflunomide • Dimetilfumarato • Peginterferone beta-1b

66	La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche*:* **Limitatamente alle seguenti indicazioni:** - Artropatie su base connettivitica; - Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria; - Dolore neoplastico; - Attacco acuto di gotta. **Limitatamente ai seguenti principi attivi:** aceclofenac; acemetacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina guacile; celecoxib; cinnoxicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac + misoprostolo; etoricoxib; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; Lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam. - Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte: Nimesulide **FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALGESICI** **Limitatamente alle seguenti indicazioni:** Trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente. **Limitatamente ai seguenti principi attivi:** Ibuprofene/Codeina	• Aceclofenac • Acemetacina • Acido mefenamico • Acido tiaprofenico • Amtolmetina guacile • Celecoxib • Cinnoxicam • Dexibuprofene • Diclofenac • Diclofenac + misoprostolo • Etoricoxib • Fentiazac • Flurbiprofene • Furprofene • Ibuprofene • Indometacina • Ketoprofene • Lornoxicam • Meloxicam • Nabumetone • Naprossene • Oxaprozina • Piroxicam • Proglumetacina • Sulindac • Tenoxicam • Nimesulide

74	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO di strutture specialistiche**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • ***trattamento dell'infertilità femminile****:* in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml. • ***Trattamento dell'infertilità maschile:*** in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8mUI/ml • ***Preservazione della fertilità femminile:*** in donne di età non superiore ai 45 anni affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente. - Coriofollitropina alfa - Coriogonadotropina alfa - Follitropina alfa - Follitropina beta - Follitropina delta - Menotropina - Urofollitropina ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Endocrinologia - Ginecologia e Ostetricia - Urologia (tranne Coriofollitropina alfa, Coriogonadotropina alfa e lutropina alfa)	Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: • Coriofollitropina alfa • Coriogonadotropina alfa • Follitropina alfa • Follitropina alfa/Lutropina alfa • Follitropina beta • Follitropina delta • Lutropina alfa • Menotropina • Urofollitropina

75	La prescrizione di **inibitori della PDE5** (avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con **disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico, di origine traumatica, infiammatorio/degenerativa o iatrogena** (in seguito a chirurgia o radioterapia della regione pelvica), **secondo un PIANO TERAPEUTICO redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo)** afferenti al SSN. La prescrizione di **alprostadil per iniezione intracavernosa** a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni complete del midollo spinale, e ai pazienti con disfunzione erettile neurogena da lesione incompleta del midollo spinale o del plesso pelvico qualora vi sia mancata risposta, intolleranza o contro-indicazione agli inibitori della PDE5, secondo un piano terapeutico redatto da specialisti (andrologo, endocrinologo, neurologo, urologo) afferenti al SSN. ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Endocrinologia - Neurologia - Urologia - Andrologia	Farmaci per la disfunzione erettile: • alprostadil • avanafil • sildenafil • tadalafil • vardenafil

79	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica: • **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche (pag. 48)** - Vertebrali o di femore - non vertebrali e non femorali • **Prevenzione primaria in donne in meno pausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni elencate in allegato. (pag. 49)** ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Endocrinologia - Geriatria - Ortopedia - Reumatologia - Medicina nucleare (con ambulatorio di osteoporosi) - Fisiatria **Verifica dei criteri di trattamento (farmaco di I, II o III scelta) a pagina 48-49.**	• Teriparatide • Raloxifene • Denosumab • Bazedoxifene • Risedronato • Ibandronato • Alendronato • Romosozumab • Zoledronato

82	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **Trattamento di "seconda linea" dell'asma moderata persistente, in aggiunta agli steroidi per via inalatoria, quando questi non garantiscano un controllo adeguato della patologia, anche dopo associazione con β-2 agonisti.** • **Profilassi dell'asma da sforzo** *Quando gli steroidi risultino insufficienti è preferibile, piuttosto che aumentarne il dosaggio, aggiungere un farmaco di "seconda linea". Tra questi la prima scelta è rappresentata dai β-2 agonisti a lunga durata d'azione, seguiti, come seconda scelta, dagli antileucotrienici.*	• Montelukast • Zafirlukast
83	*La prescrizione a carico del SSN dei farmaci per il trattamento topico della xeroftalmia (sindrome dell'occhio secco –DED) nella malattia di Sjogren.* -**Sostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol (Siccafluid®)** confezioni: gel oftalmico 30 monodosi 0,5 mg - 2,5 mg/g • trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome sicca su base autoimmune) **-Ciclosporina A (Ikervis®**) confezioni: 30 contenitori monodose 1 mg/ml • trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjogren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali.	**FARMACI INLUSI NELLA NOTA AIFA:** - Carbomer o Carbopol - Ciclosporina A

84	La prescrizione a carico del SSN in soggetti immunocompetenti è limitata alle seguenti condizioni: • **Virus herpes simplex** - Trattamento delle infezioni genitali acute: Aciclovir, famciclovir, valaciclovir; - Profilassi e trattamento delle recidive a localizzazione genitale: Aciclovir, famciclovir, valaciclovir - cheratite erpetica: Aciclovir - Trattamento della stomatite in età pediatrica: Aciclovir • **Virus varicella-zoster:** - Trattamento della varicella: aciclovir - Trattamento delle infezioni da H. zoster cutaneo: aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brividina	• Aciclovir • Brivudina • Famciclovir • Valaciclovir

85	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi e PIANO TERAPEUTICO** delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA), individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a: • **Pazienti con malattia di Alzheimer** **-** *di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26:* donepezil, rivastigmina, galantamina **-** *di grado moderato, con MMSE tra 10 e 20:* donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina *Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.* *Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.* La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: • **a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico** • **a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i 3 mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico** • **ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità** ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA*** *(Delib. Reg.Liguria n. 581/2012):* - Centri UVA	• Memantina • Rivastigmina • Galantamina • Donepezil

87	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **Pazienti affetti da incontinenza urinaria da urgenza, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale** (ad es. ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla): - ossibutina* - solifenacina* - tolterodina* * relativamente alle sole confezioni negoziate in classe A/RR Nota 87	Farmaci per l'incontinenza urinaria da urgenza: • Ossibutina • Solifenacina • Tolterodina
88	La prescrizione a carico del SSN, su **diagnosi di specialisti**, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • **pazienti affetti da patologie cutanee gravi e croniche** (ad es. psoriasi, dermatite atopica)	• Corticosteroidi • Preparati dermatologici
89	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **pazienti affetti da patologie su base allergica di grado medio e grave** (rinocongiuntivite allergica stagionale, orticaria persistente non vasculitica) **per trattamenti prolungati** (superiori ai 60 giorni)	• Prometazina • Oxatomide • Mizolastina • Loratadina • Levocetirizina • Ketotifene • Fexofenadina • Ebastina • Desloratadina • Cetirizina • Acrivastina • Rupatadina

90	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: • **Terapia cronica e continuativa con oppiacei** • **Resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)**	• Naloxegol • Naldemedina • Metilnaltrexone
91	**Determinazione 2 novembre 2010 (GU 12 novembre 2010, n. 265): Modifiche, relative all'inserimento della Nota 91, alla determinazione 4 gennaio 2007 : "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci".** La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: • **Trattamento dell'iperuricemia cronica** con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti.	• Febuxostat
92	**Determinazione n. 1067 del 24/05/2012 (GU n. 128 del 04/06/2012).** La prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di **centri specializzati**, Universitari e delle aziende sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • **Profilassi della malattia reumatica in soggetti con infezioni delle prime vie respiratorie sostenute da streptococchi del gruppo A. profilassi delle recidive della malattia reumatica.** • **Sifilide**	• Benzilpenicillina benzatinica

93	La prescrizione del farmaco Buccolam a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche*:* 1. Trattamento acuto delle crisi nelle epilessie dell'età pediatrica con elevato rischio di occorrenza di crisi prolungate (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico; • **Forme idiopatiche** - Sindrome di Dravet - Sindrome di Panayiotopoulos **2.** Trattamento acuto delle crisi nelle altre epilessie dell'età pediatrica, dopo un precedente episodio di crisi prolungata (durata maggiore di 5 minuti) o di stato di male epilettico • **Forme idiopatiche** • **Forme sintomatiche a varia eziologia** ***SPECIALISTI AUTORIZZATI:*** - Pediatra - Neurologo - Neuropsichiatra infantile	• Midazolam oromucosale Siringhe preriempite da 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg per uso oromucosale

95	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti con lesioni multiple in numero ≥ 6. • **Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:** - 5-Fluorouracile/Acido salicilico[1] - Imiquimod 3,75%[2] - 5-Fluorouracile 4%[3] - Tirbanibulina 10 mg/gr[4] • **Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:** - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] [1]Esclusivamente per lesioni con Olsen di grado I/II localizzate al viso e/o cuoio capelluto calvo in pazienti immunocompetenti [2]Lesioni visibili o palpabili dal punto di vista clinico al viso e al cuoio capelluto calvo in pazienti immunocompetenti quando le altre opzioni terapeutiche tipiche sono controindicate o meno appropriate. [3]Lesioni con Olsen di grado I/II localizzate al viso, alle orecchie e/o al cuoio capelluto. [4]Esclusivamente lesioni con Olsen di grado I del viso o del cuoio capelluto. La scelta di iniziare un trattamento farmacologico in alternativa ad un trattamento fisico (crioterapia e curettage) dovrà tener conto della possibilità di una corretta somministrazione e gestione degli eventi avversi. I pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.	Farmaci e posologia per: ▪ La cheratosi attinica: - diclofenac 3% in ialuronato di sodio gel 2 volte al giorno pewr 60-90 giorni - 5-Fluorouracile/Acido salicilico soluzione cutanea mediamente 1 volta al giono fino ad un massimo di 12 settimane ▪ La cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica: - Imiquimod crema 3,75%: 1 volta al giorno, per 2 cicli di terapia di 2 settimane ciascuno, interrotti da un ciclo di 2 settimane - 5-Fluorouracile 4% crema mediamente 1 volta al giorno fino ad un massimo di 4 settimane - Tirbanibulina 10 mg/g unguento 1 volta al giorno per un ciclo di trattamento di 5 giorni consecutivi

96	(Aggiornamento G.U. n.43 del 20.02.2023) La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella Nota con indicazione **"prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D"** nell'adulto (>18 anni) è limitata alla prevenzione e al trattamento della carenza di vitamina D nei seguenti scenari clinici: **A. Indipendentemente dalla determinazione della 25 (OH) D** • Persone istituzionalizzate • Persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio • Donne in gravidanza o in allattamento • Persone affette da osteoporosi da qualsiasi causa o osteopatie accertate non candidate a terapia remineralizzante (vedi nota 79) **B. Previa determinazione della 25 (OH) D (vedi allegato 1 PAG. 51)** • Persone con livelli sierici di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)** e sintomi attribuibili a ipovitaminosi (astenia, mialgie, dolori diffusi o localizzati, frequenti cadute immotivate) • Persone asintomatiche con rilievo occasionale di 25(OH)D **<12 ng/mL (o <30 nmol/L)** • Persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** in terapia di lunga durata con farmac interferenti col metabolismo della vitamina D • Persone con 25(OH)D **<20 ng/mL (o <50 nmol/L)** affette da malattie che possono causare malassorbimento nell'adulto • Persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o <75 nmol/L)** con diagnosi di iperparatiroidismo (primario osecondario) • Persone con 25(OH)D **<30 ng/mL (o <75 nmol/L)** affette da osteoporosi di qualsiasi causa o osteopatie accertate candidate a terapia remineralizzante per le quali la correzione	Farmaci inclusi nella Nota AIFA: • Colecalciferolo • Colecalciferolo/Sali di calcio calcifediolo • Calcifediolo Per una guida alla determinazione appropriata dei livelli di 25OH vitamina D e la conseguente prescrizione terapeutica è possibile fare riferimento alla flowchart allegata (Allegato 1 Pag.51)

	dell'ipovitaminosi dovrebbe essere propedeutica all'inizio della terapia* **le terapie remineralizzanti dovrebbero essere iniziate dopo la correzione della ipovitaminosi*	
97	La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e al rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C,D. La prescrizione dovrà essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow–up di cui all'allegato I da parte dello specialista o del Medico di Medicina generale. Una copia della scheda dovrà essere conservata dal prescrittore e una consegnata al paziente, in previsione del successivo aggiornamento periodico in occasione del follow-up. Il regime di fornitura delle altre indicazioni di AVK e NAO/NOAC rimane invariato. **PERCORSO DECISIONALE** A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente. B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente. **RISCHIO TROMBOEMBOLICO** Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di cardiologia (ESC) è il CHA2DS2-VASc. Le tab. I e 2 illustarno come calcolare lo score e qual è il rischio trombo embolico associato.	Farmaci inclusi nella Nota AIFA: **AVK:** • Warfarin • Acenocumarolo **NAO/DOAC:** • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban **NOTA ALISA 7051_21 DI REGIONE LIGURIA: ISTITUZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO DEMATERIALIZZATO SU SISTEMA TS E DISMISSIONE DEL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO.**

Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA_2DS_2-VASc	
Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Punteggio CHA_2DS_2 VASc ≤ 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); >4: Alto rischio TE

Tab. 2 Rischio cardio-embolico[4] per punteggio totale CHA2DS2-VASc	
Punteggio CHA_2DS_2 VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01(1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21,50 (18,75-24.64)
8	22,38 (16,29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

AVK:

- Warfarin
- Acenocumarolo

NAO/DOAC:

- Dabigatran
- Apixaban
- Edoxaban
- Rivaroxaban

Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
modificabili	potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)
alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia**	dialisi/trapianto renale		

**Difetto di funzionalità piastrinica

97

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti.

La Tab.3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico , inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili e legati a biomarker.

NOTA ALISA 7051_21 DI REGIONE LIGURIA: ISTITUZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO DEMATERIALIZZATO SU SISTEMA TS E DISMISSIONE DEL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO.

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRA' ESSERE INIZIATA
   - In tutti i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc:

97	≥ 2 (se maschi) e ≥ 3 se femmine) **<u>La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.</u>** D. LA SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV. Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up. In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumento di rischio di sanguinamento gastro-intestinale rispetto agli AVK. In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili.	Farmaci inclusi nella Nota AIFA: **AVK:** • Warfarin • Acenocumarolo **NAO/DOAC:** • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban **NOTA ALISA 7051_21 DI REGIONE LIGURIA: ISTITUZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO DEMATERIALIZZATO SU SISTEMA TS E DISMISSIONE DEL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO.**

97	I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti: **I NAO/DOAC** sono generalmente preferibili: ▪ Per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range terapeutico (TTR) < 70% o percentuale dei controlli regolare monitoraggio dell'INR; ▪ Per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla. ▪ **Gli AVK** sono generalmente preferibili: ▪ Per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VGF< 15 mL/min) ▪ Per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con NAO/DOAC **Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale.** I NAO/DOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti. **La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare** comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio tromboembolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica. **IN SINTESI:** La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la compliance al trattamento). In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede una più accurata	Farmaci inclusi nella Nota AIFA: **AVK:** • Warfarin • Acenocumarolo **NAO/DOAC:** • Dabigatran • Apixaban • Edoxaban • Rivaroxaban **NOTA ALISA 7051_21 DI REGIONE LIGURIA: ISTITUZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO DEMATERIALIZZATO SU SISTEMA TS E DISMISSIONE DEL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO.**

97	valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani. Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici ecc.) In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e7o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato. **Si veda allegato 1 per (pag. 53):** ▪ Scheda di valutazione prescrizione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nella Fibrillazione atriale non valvolare (FANV) La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole regioni. **Si veda allegato 2 per (pag. 55):** ▪ Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC ▪ Controindicazioni/avvertenze d'uso ▪ Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up ▪ Passaggio da AVK a NAO/DOAC ▪ Passaggio da NAO/DOAC ad AVK ▪ Avvertenze particolari ▪ Domande frequenti **Si veda allegato 3 per (pag. 62):** ▪ Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche: - In pazienti in trattamento con AVK - In pazienti in trattamento con NAO/DOAC	**REG.LIGURIA-DGR 895 del 4/10/2016** **<u>Centri prescrittori autorizzati:</u>** **a – "Prevenzione ictus e embolia sistemica in adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio":** S.C. CARDIOLOGIA S.C. CARDIOLOGIA RIABILITATIVA S.C. MEDICINA INTERNA S.C. MEDICINA D'URGENZA S.C. GERIATRIA S.C. NEUROLOGIA **b- "Trattamento TVP, EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP in adulti":** S.C. CARDIOLOGIA S.C. CARDIOLOGIA RIABILITATIVA S.C. MEDICINA INTERNA S.C. MEDICINA D'URGENZA S.C. NEUROLOGIA S.C PNEUMOLOGIA MODULO RIABILITAZ.CARDIOLOGICO MODULO RIABILITAZ.MED.INTERNA SZ **Det. Alisa 4/01/2021:** **Rivaroxaban 2.5mg** in caso di "**associazione con ASA e/o clopidogrel o ticlopidina per prevenz eventi in scheda tecnica":** S.C. CARDIOLOGIA

98	La presente nota definisce le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF e precisamente: - Medicinali aventi per principio attivo aflibercept e ranibizumab nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (Age-related macular degeneration, AMD) o dell'edema maculare diabetico (Diabetic Macular Edema, DME); - Medicinali aventi per principio attivo bevacizumab nel trattamento della AMD o DME in quanto compresi nell'elenco di cui alla legge 23 dicembre 1996, n.648 [1-5], per l'erogabilità a totale carico del SSN per le suddette indicazioni; - Medicinale avente per principio attivo brolucizumab che ha come indicazione autorizzata il trattamento della AMD. **CLASSE DI RIMBORSABILITA' E REGIME DI FORNITURA** Per tutti i farmaci in nota: H/OSP **PRESCRITTORE** Medico oculista che dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito di AIFA . NB. Anche per le latre indicazioni per l'uso intravitteale dei medicinali aflibercept e ranibizumab, non oggetto della presente nota AIFA ma a carico del SSN, si dovrà comunque compilare la stessa scheda informatizzata ***CENTRI ASL5 AUTORIZZATI DA REGIONE LIGURIA:*** S.C. Oculistica presidio ospedaliero Sarzana	Farmaci anti-VEGF inclusi nella Nota AIFA: ▪ **Aflibercept (Eylea®)** 40 mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale) ▪ **Bevacizumab (L.648/96)** (Avastin® o un suo biosimilare autorizzato da AIFA per uso intravitreale)(uso sistemico da frazionare). ▪ **Brolucizumab (beovu®)** 120 mg/ml – 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale). ▪ **Ranibizumab (Lucentis®)** 10 mg/ml 1 flaconcino e 1 siringa preriempita (uso intravitreale).

99	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO. La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea , tosse cronica od espettorazione ed una storia di esposizione a fattori di rischio **deve essere confermata mediante spirometria** che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: **FEV_1/FVC** (dopo broncodilatazione**) <0,70 (70%)** ▪ Se $FEV_1 \geq 50\%$ il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica (pneumologo o specialista in medicina interna operanti presso strutture identificate dalle Regioni) su base clinica o secondo quanto previsto dai PDTA locali (Tab.1° Pag. 65). ▪ Se $FEV_1 < 50\%$ la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG a domicilio o in ospedale) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Ciò potrà essere effettuato dallo specialista pneumologo o dallo specialista in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria (vedi Tab. 1 A Pag 65) La prescrizione dello specialista dovrà avvenire compilando la scheda cartacea di valutazione e prescrizione di cui all'allegato 1 (Pag 66).	Farmaci inclusi nella Nota AIFA 99: **Prescrivibile MMG e Specialisti:** **LABA** - beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione - Formoterolo - Indacaterolo - Olodaterolo - Salmeterolo **LAMA** – anticolinergico a lunga durata d'azione - Aclidinio - Glicopirronio - Tiotropio - Umeclidinio **LABA + ICS** (steroide inalatorio) - Formoterolo/beclometasone - Formoterolo/budesonide - Salmeterolo/fluticasone propionato - Vilanterolo/fluticasone furoato **LABA + LAMA** - indacaterolo/glicopirronio - vilanterolo/umeclidinio - olodaterolo/tiotropio - formoterolo/aclidinio - formoterolo/glicopirronio

99		**Farmaci prescrivibili su proposta dello specialista:** (modalità definite nell'all.1) **LAMA + LABA + ICS** (unico erogatore) - Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro - Fluticasone furoato/umeclidinio bromuro/vilanterolo trifenatato FEV_1= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VMES; FVC = Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.

100

Prescrizione degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del DPP4 e loro associazioni nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.

La presente Nota AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e di rimborsabilità da parte del SSN degli inibitori del SGLT2, degli agonisti recettoriali del GLP1 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata -HbA1c- superiore a 53 mmol/mol o 7.0%).

La prescrizione a carico del SSN deve avvenire nel rispetto delle indicazioni contenute nella Nota e prevedere la compilazione della Scheda di valutazione e prescrizione (All.1 da pag. 67) da parte dei Medici di Medicina Generale o degli Specialisti secondo quanto riportato nella tabella sottostante

Prescrittori	Farmaci
Tutti i MMG e gli specialisti SSN autorizzati dalle Regioni^	**Inibitori SGLT2 (SGLT2i)** (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)
Esclusivamente specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle Regioni per il trattamento del diabete mellito	Le associazioni fisse o estemporanee di: - inibitori del SGLT2 + inibitori del DPP4 - inibitori del SGLT2 + agonisti recettoriali del GLP1 (in associazione o in alternativa ad altri farmaci antidiabetici)

^può prescrivere chi è autorizzato dalle Regioni ad accedere al sistema Tessera Sanitaria per la Scheda di valutazione e prescrizione.

A PARTIRE DAL 1° DICEMBRE 2022 E' DISPONIBILE LA PRESCRIZIONE INFORMATIZZATA DEI FARMACI APPARTENENTI ALLA NOTA 100, ATTRAVERSO IL SISTEMA TESSERA SANITARIA (TS), DA PARTE DEI MMG.

Farmaci a carico SSN inclusi nella Nota AIFA.

INIBITORI SGLT2
- Canaglifozin
- Dapaglifozin
- Empaglifozin
- Ertuglifozin

AGONISTI RECETTORIALI GLP1
- Dulaglutide
- Exenatide
- Exenatide LAR
- Liraglutide
- Lixisenatide
- Semaglutide

INIBITORI DPP4
- Alogliptin
- Linagliptin
- Saxagliptin
- Sitagliptin
- Vildagliptin

ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE
- Canaglifozin/metformina
- Dapaglifozin/metformina
- Empaglifozin/metformina
- Empaglifozin/linagliptin
- Ertuglifozin/metformina
- Saxagliptin/dapaglifozin
- Degludec/liraglutide
- Glargine/lixisenatide
- Alogliptin/metfotmina
- Alogliptin/pioglitazone
- Linagliptin/metformina
- Saxagliptin/metformina
- Sitagliptin/metformina
- Vildagliptin/metformina

NOTA ALISA 21391 DEL 28/10/2022: AMPLIAMENTO DELLA PRESCRIZIONE AI MEDICI SPECIALISTI IN CARDIOLOGIA

Tenuto conto delle indicazioni di interesse cardiologico dei farmaci delle classi GLP-RA, DPP4i e SGLT2, con Nota ALISA 21391 del 28/10/2022 è stata allargata la prescrivibilità delle suddette classi farmacologiche anche agli **Specialisti in Cardiologia**.

In particolare, in coerenza e nel rispetto delle indicazioni della nota AIFA 100:

- Si conferma che lo Specialista Diabetologo può prescrivere tali farmaci "in monoterapia o in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci per il diabete" nonché l'associazione di due farmaci presenti nella Nota (GLP-RA, DPP4i e SGLT2);
- I Medici di Medicina Generale e gli Specialisti Cardiologi possono invece prescrivewre tali farmaci "in monoterapia o in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci per il diabete".

Si riporta di seguito una sinossi aggiornata delle modalità di prescrizione e dispensazione dei farmaci in oggetto:

PRESCRITTORI AUTORIZZATI	Farmaci : CLASSE	FARMACI: principi attivi in monoterapia o associazione precostituita	REGIME DI PRESCRIZONE E FORNITURA
MMG e specialisti diabetologi o cardiologi	**Inibitori SGLT2 (SGLT2i)** (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con agonisti recettoriali del GLP1 o con inibitori del DPP4)	- canagliflozin ± metformina - dapagliflozin[1] ± metformina - empagliflozin ± metformina - ertugliflozin ± metformina	**A-PHT/RR/nota100 + scheda di valutazione e prescrizione** (prima prescrizione e rinnovo)
	Agonisti recettoriali GLP1 (GLP1-RA) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	- Dulaglutide - exenatide - exenatide LAR - liraglutide - lixisenatide - semaglutide orale - semaglutide sottocutanea - degludec/liraglutide - glargine/lixisenatide	**A-PHT/RR/nota100 + scheda di valutazione e prescrizione** (prima prescrizione e rinnovo)
	Inibitori DPP4 (DPP4i) (in monoterapia e in associazione fissa o estemporanea con altri farmaci, ad eccezione dell'associazione con inibitori del SGLT2)	- alogliptin ± metformina - alogliptin ± pioglitazone - linagliptin ± metformina - saxagliptin ± metformina - sitagliptin ± metformina - vildagliptin ± metformina	**A-PHT/RR/nota100 + scheda di valutazione e prescrizione** (prima prescrizione e rinnovo)

APPROFONDIMENTI DELLE NOTE AIFA

NOTA 13

ALLEGATO *1*

NOTA 13

Precisazioni

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.
Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL < 100), oltre a coloro che presentano un risk score ≥5% e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score ≥10%, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:	Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
Fibrati: - bezafibrato - fenofibrato - gemfibrozil	**CATEGORIE DI RISCHIO***		**Trattamento di 1° livello**	**Trattamento di 2° livello**
Statine: - simvastatina - pravastatina - fluvastatina - lovastatina - atorvastatina - rosuvastatina Altri: - PUFA-N3 - ezetimibe	Pazienti con rischio medio: - score 2 3% Pazienti con rischio moderato: - score 4-5% Pazienti con rischio alto: -score >5% < 10%	Colesterolo LDL < 130 Colesterolo LDL < 115 Colesterolo LDL < 100	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) Preferenzialmente atorvastatina se	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)

		necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	
Pazienti con rischio molto alto: - score ≥ 10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi dilterapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati^	

(°)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.
(°) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.
(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia
§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).
^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	**Trattamento di 2° livello**	**Trattamento di 3° livello**
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (^)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (^)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (^)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE gravi e IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

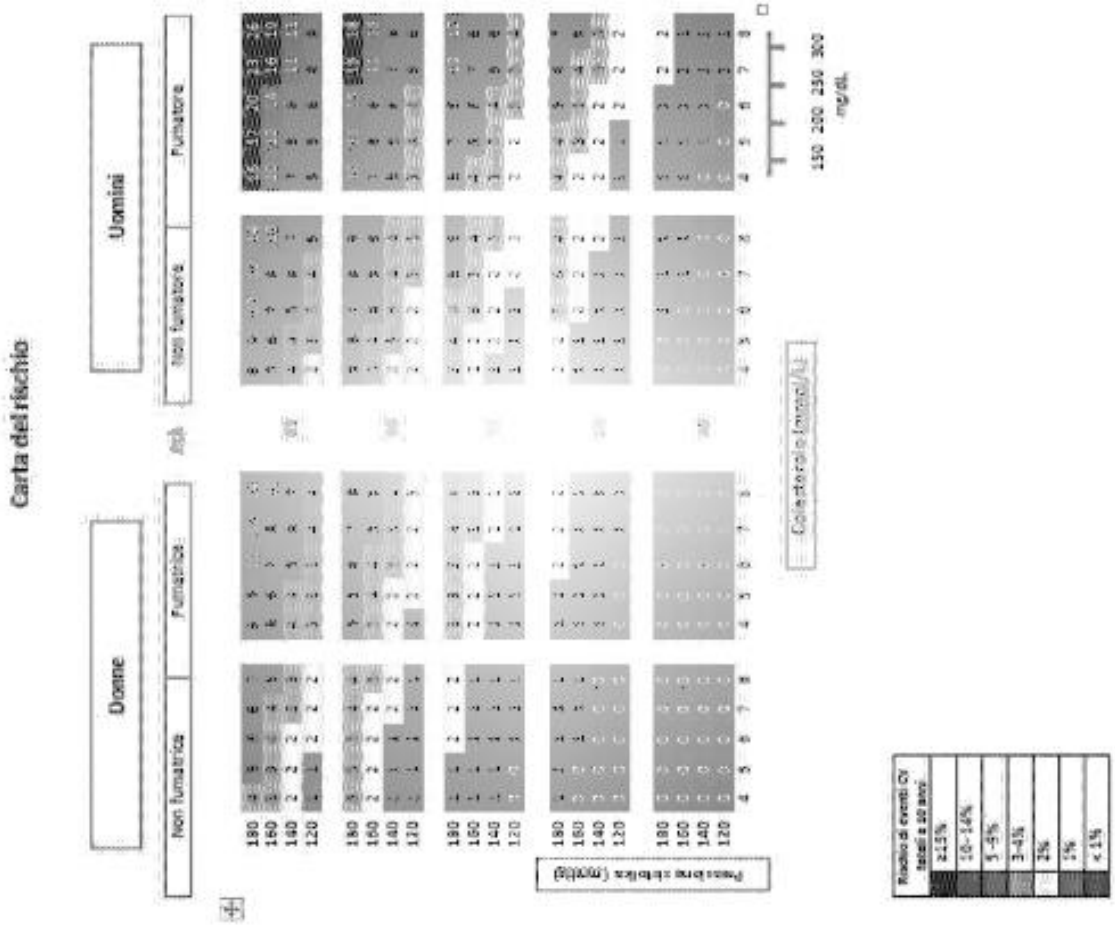
Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• per livelli di Trigliceridi ≥500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥130 mg/dL	I^a^ scelta: simvastatina + ezetimibe II^a^ scelta: altre statine a minima escrezione renale‡

Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo

Farmaci prescrivibili a carico del SSN	
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). Fibrati nel caso sia predominante l'iperTG Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.

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


Carta del rischio
Uomini
Donne
Non fumatore
Fumatore
Non fumatrice
Fumatrice
Età
Pressione sistolica (mmHg)
Colesterolo totale mg/dL
150 200 250 300
mg/dL
180 160 140 120
Rischio di eventi CV fatali a 10 anni
≥15%
10-14%
5-9%
3-4%
2%
1%
<1%

AGGIORNAMENTO NOTA 13 (G.U. n. 31 DEL 07.02.2023)

PROSECUZIONE DEL TRATTAMENTO CON STATINE NELL'AMBITO DI TERAPIE DI COMBINAZIONE CON FARMACI NON IPOLIPEMIZZANTI

Sono ammesse alla rimborsabilità le seguenti combinazioni di principi attivi a dose fissa limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella nota 13 ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi, presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche riportate nelle rispettive RCP:

- Atorvastatina, perindopril, amlodipina
- Rosuvastatina e amlodipine
- Rosuvastatina e acido acetilsalicico
- Rosuvastatina e ramipril
- **Ramipril, amlodipina e atorvastatina**

Per ulteriori approfondimenti consultare G.U. n. 31 DEL 07.02.2023

NOTA 79

ALLEGATO

NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche**
  - ***Fratture vertebrali o di femore***

Condizione	Trattamento I scelta[a]	II scelta	III scelta
1-2 fratture[b]	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d]	Denosumab[e] Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
≥ 3 fratture	Teriparatide[g]	Denosumab[e] Zoledronato[d]	Alendronato (± vit.D) Risedronato, Ibandronato
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore[c] ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in Nota 79 da almeno 1 anno			
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 (<-2,0 se ≥2 fratture vertebrali moderate o gravi oppure se frattura femorale nei 2 anni precedenti) + anamnesi ≥1 fratture vertebrali moderate o gravi oppure ≥2 fratture vertebrali lievi oppure frattura femorale + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab[f] per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

- ***Fratture non vertebrali e non femorali***

+ T-score colonna o femore ≤-3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d]	Denosumab[e] Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
Pazienti di sesso femminile con T-score colonna o femore <-2,5 + anamnesi ≥2 fratture non vertebrali + rischio di frattura a 10 anni (determinato con calcolatore validato) elevato ≥20% + impossibilità a seguire altri trattamenti efficaci (intolleranza, inefficacia o scadenza del periodo di impiego autorizzato)	Romosozumab[f] per max 12 mesi, seguito da farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)		

- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta[a]	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per >3 mesi con prednisone equivalente ≥5 mg/die	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d]	Denosumab[e]	———
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato[d] Denosumab[e]	———	———
T-score colonna o femore[c] ≤-4	Alendronato (± vit.D), Risedronato	Denosumab[e] Zoledronato[d] Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	
T-score colonna o femore[c] ≤-3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete,			

broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, m. di parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

[a] Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.

[b] Ai fini dell'applicazione della Nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%) mentre per il romosozumab – in aderenza alle caratteristiche della popolazione studiata - si attribuisce un valore decisionale diverso per le fratture lievi o per le fratture di severità moderata o grave.

[c] Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

[d] Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

[e] Per il denosumab la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico della durata di 12 mesi, rinnovabile, da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica e riabilitativa), Universitari o delle Aziende Sanitarie.

[f] Per il romosozumab la Nota si applica (in soggetti di sesso femminile) su diagnosi e piano terapeutico fino alla durata massima di 12 mesi non rinnovabile, su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).

[g] Per teriparatide la Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi rinnovabile per ulteriori periodi di 6 mesi per non più di tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), su prescrizione di centri ospedalieri o di medici specialisti (internista, reumatologo, endocrinologo, ginecologo, geriatra, ortopedico, fisiatra, nefrologo).

ALLEGATO 1 ALLA NOTA AIFA 96

Allegato 1 - Guida alla misurazione della 25(OH)D e alla successiva prescrizione della Vitamina D

Diagramma di flusso applicabile a persone ≥18 anni per la prescrizione appropriata del dosaggio della 25(OH) Vitamina D (25OHD).

La flowchart non è applicabile nelle seguenti condizioni per le quali è indicata una valutazione specialistica: insufficienza renale (eGFR<30 mmol/L), urolitiasi, ipercalcemia, sarcoidosi, neoplasie metastatiche, linfomi.

Il dosaggio della 25OHD non deve essere inteso come procedura di screening o un'indagine di routine e NON è indicato sistemati-camente in tutte le possibili situazioni di rischio note.
La correzione dell'ipovitaminosi in assenza di sintomi o terapie/patologie correlate non riduce il rischio di frattura.

(adattato da NICE 2018)

1. Esiste almeno un sintomo persistente fra quelli elencati suggestivo per carenza di vitamina D?
   - Sintomi di osteomalacia come: dolenzia in sedi ossee o dolore (anche pulsante) lombosacrale, pelvico o agli arti inferiori; senso di impedimento fisico; dolori o debolezza muscolare (anche di grado elevato) soprattutto ai quadricipiti ed ai glutei con difficoltà ad alzarsi da seduto o andatura ondeggiante;
   - Propensione alle cadute immotivate.
2. È prevista una terapia di lunga durata con farmaci interferenti col metabolismo della vitamina D (ed es. antiepilettici, glucocorticoidi, anti-retrovirali, anti-micotici, colestiramina, orlistat etc.) oppure esiste una condizione di malassorbimento (ad es. fibrosi cistica, celiachia, m. Crohn, chirurgia bariatrica, etc.)?
3. Esiste una patologia ossea accertata (osteoporosi, osteomalacia, malattia di Paget, osteogenesi imperfetta) che necessita di terapia remineralizzante?
4. Esiste un riscontro di PTH elevato?

SI (ad almeno 1 domanda) → **Il dosaggio della 25OHD è appropriato**

Nell'interpretazione dei risultati considerare:
- che il laboratorio potrebbe indicare unità di misura e/o livelli di normalità diversi;
- che è ragionevole accettare uno scostamento di 2-3 ng/mL nelle varie determinazioni in rapporto alla stagionalità.

NO → **Il dosaggio della 25OHD NON è appropriato**

Livelli di 25OHD		
0-12 ng/mL (0-30 nmol/L)	**13-20 ng/mL (30-50 nmol/L)**	**>20 ng/mL (50 nmol/L)**
Prescrizione di colecalciferolo in dose cumulativa di 300.000 UI somministrabile in un periodo massimo di 12 settimane, suddivisibili in dosi giornaliere, settimanali o mensili (non oltre le 100.000 UI/dose per motivi di sicurezza) oppure Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg 2 volte/mese)	Quando previsto dalla Nota (trattamenti con farmaci, malassorbimento etc.) prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o - in alternativa - dosi corrispondenti settimanali o mensili oppure Prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)	La supplementazione con vitamina D non è raccomandata e pertanto non rimborsata dal SSN. Se presenti sintomi considerare altre possibili cause. Solo in caso di patologie ossee riconosciute, osteoporosi, osteomalacia o iperparatiroidismo prescrizione di colecalciferolo in dose giornaliera di 750-1.000 UI o – in alternativa – dosi corrispondenti settimanali o mensili oppure prescrizione di calcifediolo (1cps 0,266 mg/mese)

Verifica dei livelli di 25OHD a circa 3 mesi, soprattutto nel caso non vi sia risoluzione dei sintomi di partenza

La supplementazione con vitamina D, dopo la eventuale fase intensiva iniziale, prevede:

- l'interruzione del trattamento dopo la correzione dei sintomi; in caso di ricomparsa degli stessi, considerare una terapia di mantenimento;
- la prosecuzione con dosi di mantenimento per tutta la durata delle terapie remineralizzanti;
- la prosecuzione con dosi di mantenimento per la durata delle terapie interferenti col metabolismo della vit. D (antiepilettici etc.);
- la prosecuzione con dosi di mantenimento in caso di malassorbimento, osteomalacia, osteoporosi e malattia di Paget.

NB: la verifica periodica sistematica del livello di 25OHD non è indicata; un prelievo di controllo può essere utile in caso di modifiche del quadro clinico-terapeutico.

ALLEGATO 1 ALLA NOTA AIFA 97

DAL 1/05/2021 DA COMPILARE ESCLUSIVAMENTE
IN MODALITA' ELETTRONICA SULLA PIATTAFORMA DEL SISTEMA TS DEDICATA

Allegato 1. alla Nota AIFA 97

Scheda di valutazione prescrizione e follow-up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FAVN

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione della terapia anticoagulante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)
La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

❑ U.O. _____ ❑ Az. Sanitaria _____ ❑ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ❑ M ❑ F

Data di Nascita_____ Residenza_____Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A diagnosi clinica e elettrocardiografica di FANV ❑

B e C risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico: ❑ favorevole per:

Punteggio CHA2DS2-VASc _____

Rischio emorragico _____
Indicare eventuali fattori di rischio presenti

Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Hb (g/dL) _____

D proposta di strategia terapeutica

❑ AVK : ❑ Warfarin ❑ **acenocumarolo** **target di INR:** _____

❑ dabigatran ❑ 150 mg x 2 /die ❑ 110 mg x 2/die _____
Motivare la riduzione della dose

❑ apixaban ❑ 5 mg x 2/die ❑ 2,5 mg x 2 /die _____
Motivare la riduzione della dose

❑ edoxaban ❑ 60 mg/die ❑ 30 mg /die _____
Motivare la riduzione della dose

❑ rivaroxaban ❑ 20 mg /die ❑ 15 mg/die _____
Motivare la riduzione della dose

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico
_____

DAL 1/05/2021 DA COMPILARE ESCLUSIVAMENTE
IN MODALITA' ELETTRONICA SULLA PIATTAFORMA DEL SISTEMA TS DEDICATA

Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ❑ M ❑ F

Data di Nascita _____ Residenza_____Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: ❑ regolare ❑ irregolare _____
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? ❑ NO ❑ SÌ _____
se sì indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale? ❑ NO ❑ SÌ _____
se sì indicare i motivi

Sono state modificate la altre terapie in corso? ❑ NO ❑ SÌ _____
se sì indicare come

A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? ❑ NO ❑ SÌ

_____
se sì indicare quali

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Altro: _____

Terapia confermata ❑ SÌ ❑ NO _____
Indicare le modifiche

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

_____

All. 2 alla Nota AIFA 97

Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV

Inibitori della Vit K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tab. 3 Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO[1,2,3]

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt vit. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Pro farmaco	no	sì	no	no	no
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	--	Si	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
Emivita Plasmatica T1/2	8-11 h (aceno-cumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
Tmax (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2
Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h

[1] Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco

[2] Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. https://academic.oup.com/europace/article/17/10/1467/2467018

[3] Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0268960X16300352?token=BF8AFD1F83AEFE73FA2E005229D28EC2142CE5602A1BF908EC90F90F32AD2B915EF1B48A4A64FECD25E5FCCD47D19371

Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC.

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- **sconsigliano fortemente** l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
  - una emorragia maggiore in atto
  - una diatesi emorragica congenita nota
  - la gravidanza
  - una ipersensibilità documentata al farmaco

- **impongono una particolare attenzione** nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
  - ulcera gastrointestinale in corso o recente
  - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
  - recente lesione cerebrale o spinale
  - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
  - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
  - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
  - piastrinopenia/piastrinopatia
  - ipertensione arteriosa grave/non controllata
  - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:
https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'All. 3

AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica della attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito della interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

Dosaggi
Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione:
Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up (da registrare in cartella informatizzata e su scheda di prescrizione)
Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.
L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.
In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.
Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

Avvertenze particolari

Dieta
Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vit K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.

Interazioni farmacologiche
Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:
https://www.intercheckweb.it
https://www.drugs.com/drug_interactions.html

Domande frequenti

....è stata dimenticata una dose?
In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

....vi è incertezza sull'assunzione della dose?
Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

....si sospetta un sovradosaggio?
È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).
Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tab. 4 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.
  Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

Tab. 4 Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	▪ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: ➢ **110 mg x 2/die** ▪ fra i 75 e gli 80 aa - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento ➢ decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die) controindicato se: VFG* <30 ml/min	▪ In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: - età >80 aa, - peso < 60 Kg, - creatinina >1,5 mg/dl ➢ **2,5 mg x 2/die** ▪ VFG 15 - 29 ml/min: ➢ **2,5 mg x 2/die** non raccomandato se: VFG* < 15 ml/min	In caso di: ▪ insuff. renale moderata o grave (VFG* 15 - 50ml/min) ▪ peso < 60 Kg ▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) ➢ **30 mg/die** non raccomandato se: VFG* <15ml/min o in dialisi	In caso di: ▪ insuff. renale moderata (VFG* 30 - 49 ml/min) oppure ▪ insuff. renale grave (VFG*15 - 29 ml/min) ➢ **15 mg/die** usare con cautela se: VFG* 15 - 29 ml/min non raccomandato se VFG*<15ml/min.
Assorbimento. Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall' integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
Antidoto	sì: idarucizumab	no	no	no
	* *calcolata con la formula di Cockgroft-Gault, come da studi clinici*			

Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

Passaggio da AVK a NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della "practical guide" della EHRA 2018[4], più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
  - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
  - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
  - Se INR è <2 iniziare il NAO subito *

*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR <2.

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

Passaggio da NAO/DOAC ad AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/ DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento.
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- **Se INR≥2:**
  - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
  - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- **Se INR <2:**
  - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)
  - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

[4] The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393 https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493

Avvertenze particolari

Dieta
Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.
L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.
Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche
I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:
https://www.intercheckweb.it
https://www.drugs.com/drug_interactions.html

Domande frequenti

….è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

….vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

….è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

….si sospetta un'overdose?

È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

All. 3 alla Nota AIFA 97

Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 3 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
▪ **Estrazione dentaria (fino a 3 denti)*** ▪ **Chirurgia parodontale*** ▪ **Impianti odontoiatrici*** ▪ **Interventi per cataratta o glaucoma*** ▪ **Chirurgia cutanea minore*** ▪ **Endoscopie senza biopsia o resezione*** ▪ **Endoscopie con biopsia** ▪ **Biopsie prostatiche o vescicali** ▪ **Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie** ▪ **Impianto di pacemaker**	▪ Anestesia lombare, epidurale ▪ Puntura lombare, neurochirurgia ▪ Legatura varici esofagee ▪ Polipectomia endoscopica ▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi ▪ Chirurgia toracica, addominale ▪ Chirurgia ortopedica maggiore ▪ Biopsie epatiche, renali ▪ Resezione prostatica trans-uretrale ▪ Litotrissia extracorporea con ultrasuoni
* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale	

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche a **rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);

- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio tromboembolico basso (**CHA2DS2-VASc orientativamente ≤ **4),** l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio trombo embolico elevato (**CHA2DS2-VASc orientativamente > **4),** deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il bridging con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.
Nel caso sia stato effettuato un bridging seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" della EHRA 2018 basata sul parere di esperti suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (si veda Tab. 3).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti dell'EHRA suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico **basso** almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti **con funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con ***dabigatran***:
  - se VFG <80 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose,
  - se VFG fra 50 e 30 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose,

- pazienti in cura con ***apixaban***, ***rivaroxaban ed edoxaban***:
  - per VFG fra 30-80 ml/min: almeno 24 h dopo l'ultima dose.
  - per VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tab. 4 ne presenta alcuni esempi), la LG della EHRA 2018 suggerisce di non

interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.
I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6 - 8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 h dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bi giornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario la Linea Guida EHRA riporta i seguenti criteri di sospensione:
Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti **con funzione renale ridotta** la procedura dovrebbe essere programmata:

- pazienti in trattamento con ***dabigatran***:
  - se VGF tra 50-79 ml/min: almeno 72 h dopo l'ultima dose
  - se VGF tra 30-49 ml/min: almeno 96 h dopo l'ultima dose

- pazienti in trattamento con ***apixaban***, ***rivaroxaban ed edoxaban***:
  - per VFG tra 15-80 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo

TABELLA 1. NOTA AIFA 99

Tab.1 Sintesi delle modalità di prescrizione e dei tempi di esecuzione della spirometria e ricorso allo specialista.

Cosa fare	A chi farlo	In quali tempi	Note sulla terapia in corso
Indagine di 1° livello (spirometria semplice) * per specialista si intende: specialista pneumologo o specialista in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.	Tutti i pazienti in trattamento con una terapia inalatoria o che stanno per iniziarla debbono eseguire o aver eseguito una spirometria semplice. Il MMG, dopo adeguata formazione, può eseguire ed interpretare una spirometria semplice allo scopo di confermare il sospetto diagnostico e valutare la gravità della patologia. In alternativa si dovrà ricorrere ad una struttura specialistica. Una spirometria eseguita nell'ultimo anno è da ritenere valida. In caso di episodi acuti (riacutizzazioni) il dato spirometrico dovrà essere rilevato dopo la fase acuta una volta raggiunta la stabilità clinica.	Pazienti già in trattamento: • entro 1 anno dalla pubblicazione della nota AIFA 99. Nuovi trattamenti: • l'esecuzione di una spirometria semplice dovrà avvenire in tempi brevi (massimo 6 mesi), valutando la gravità clinica e nel rispetto dei tempi e dei modi previsti dai PDTA locali.	La Nota AIFA 99 riguarda la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento nei pazienti con BPCO. Una volta che il paziente sia stabilizzato il medico potrà considerare una terapia di mantenimento con i farmaci inclusi nella Nota, in base ai sintomi, ai fattori di rischio e al valore del dato spirometrico. Resta inteso che le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
In base al FEV_1 rilevato nella spirometria semplice e alla risposta clinica il MMG dovrà decidere se ricorrere ad una valutazione specialistica			
Cosa fare	**A chi farlo**	**In quali tempi**	**Note sulla terapia in corso**
Invio allo specialista* per eseguire Indagini di 2° livello (spirometria globale, DLCO, tecniche di imaging, ecc.) * per specialista si intende: specialista pneumologo o specialista in medicina interna operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.	▪ Pazienti di nuova diagnosi in cui viene riscontrato un $FEV_1 < 50\%$ (misurato al di fuori della fase acuta). ▪ Pazienti di nuova diagnosi nei quali il medico, per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, consideri il quadro clinico grave o molto grave.	Entro 6 mesi dall'inizio della terapia.	Durante i 6 mesi che seguono la fase acuta e in attesa della valutazione specialistica sarà comunque possibile prescrivere tutti i farmaci inclusi nella nota con l'eccezione delle triplici terapie (unico inalatore) che rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
	▪ Pazienti già in trattamento in cui viene riscontrato un $FEV_1 < 50\%$; ▪ Pazienti già in trattamento con una triplice terapia (inalatori separati); ▪ Pazienti in trattamento con una associazione LABA/LAMA o LABA/ICS e che, a prescindere dal valore di FEV_1, presentano una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea.	Entro 1 anno dalla pubblicazione della Nota AIFA 99.	È possibile mantenere il trattamento in corso o modificarlo utilizzando i farmaci della Nota AIFA 99 nelle more dell'esecuzione della visita specialistica. Resta inteso che le triplici terapie (unico inalatore) rimangono di esclusiva prescrizione, mediante PT, da parte dello specialista*.
	▪ Pazienti che hanno già eseguito una spirometria e sono in trattamento con una triplice terapia (unico inalatore) prescritta dallo specialista.	Fino alla scadenza del PT in corso.	Si potrà continuare la triplice terapia in corso fino al controllo specialistico già programmato.

ALLEGATO 1. NOTA AIFA 99

Allegato 1. SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE SPECIALISTICA PER LA BPCO

Compilazione a carico dello pneumologo o medico internista del SSN operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria.

Medico proscrittore _____ Tel_____ Az. Sanitaria _____

☐ U.O._____ ☐ Ambulatorio pneumologico _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita_____ Residenza_____ Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

☐ diagnosi clinica e spirometrica di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

FEV_1 / FVC (da esame spirometrico) **< 0,70 (70%)** _____
Indicare il valore misurato con lo spirometro dopo broncodilatazione

☐ **FEV_1 ≥50%** oppure ☐ **FEV_1 <50%** _____
Indicare il valore misurato con lo spirometro

Terapia inalatoria in atto:

☐ LAMA _____
☐ LABA _____
☐ LABA + LAMA _____
☐ LABA + ICS _____
☐ LABA + ICS + LAMA # _____
☐ altro _____

Sezione 1: valutazione clinica e proposta di strategia terapeutica *(Opzionale)*

Valutazione clinica della terapia in corso

☐ Terapia efficace: conferma della terapia in atto

☐ Terapia inefficace o parzialmente efficace per:
- ☐ permanenza della dispnea
- ☐ permanenza di riacutizzazioni
- ☐ permanenza sia di riacutizzazioni sia di dispnea

☐ Terapia non tollerata

Proposta di strategia terapeutica:

☐ LAMA _____
☐ LABA _____
☐ LABA + LAMA _____
☐ LABA + ICS _ _____
☐ (LABA + ICS + LAMA) # _____
unico inalatore
☐ altro _____

per la prescrizione di un LABA + ICS + LAMA (unico inalatore) è necessario il PT (compilare la sezione 2)

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico
_____

ALLEGATO 1. NOTA AIFA 100

(sul sito di AIFA in formato pdf editabile)

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 28 maggio 2022)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____

Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____

U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____

Sesso: ☐ M ☐ F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____

Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: ☐ Si ☐ No, per controindicazione o intolleranza

Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati o necessità di modificare la terapia in corso anche nel caso di HbA1c a target: ☐ Si

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

☐ prevenzione CV secondaria*

☐ rischio CV elevato**

☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)

☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)

☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****

☐ solo per DPP4i: controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente a rischio CV elevato o con malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco)

☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

****per i DDP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Peso corporeo (kg)_____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m^2) _____

HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____

eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____

Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

Agenzia Italiana del Farmaco

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia	Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die	SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die		☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die		☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die		☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i	☐ alogliptin	☐ 6,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die	DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die		☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die		☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die		☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin	☐ 50 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die		☐ vildagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett	DPP4i/TZD	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die	SGLT2i/ DPP4i	☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana		☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die		☐ ertugliflozin/sitagliptin	☐ 5/100 mg una volta/die ☐ 15/100 mg una volta/die
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die	GLP1-RA/ insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett		☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die _____ (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico

Agenzia Italiana del Farmaco

SCHEDA DI VALUTAZIONE E P–RESCRIZIONE
DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4
NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di rinnovo della prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
Specificare se: ☐ Medico di Medicina Generale ☐ Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____

Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: ☐M ☐F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Rivalutazione
Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? ☐ Si ☐ No
Specificare gli eventi avversi _____
Terapia in corso: _____
Terapia confermata: ☐ Si ☐ No

Solo nel caso di terapia non confermata, indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

☐ prevenzione CV secondaria*
☐ rischio CV elevato**
☐ scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
☐ malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
☐ mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati o necessità di modificare la terapia in corso anche nel caso di HbA1c a target****
☐ solo per DPP4i: controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente a rischio CV elevato o con malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco)
☐ altra motivazione (specificare) _____

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.
**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).
***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).
****per i DDP4i: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Peso corporeo (kg) _____ Altezza (m) _____ BMI (kg/m²) _____
HbA1c recente (mmol/mol) _____ Obiettivo individuale di HbA1c (mmol/mol) _____
eGFR secondo formula CKD-EPI (mL/min) _____
Albuminuria: ☐ non valutata ☐ assente ☐ microalbuminuria ☐ macroalbuminuria/proteinuria

AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

Strategia terapeutica (selezionare farmaco e posologia)

Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i	☐ canagliflozin	☐ 100 mg una volta/die ☐ 300 mg una volta/die
	☐ dapagliflozin	☐ 10 mg una volta/die
	☐ empagliflozin	☐ 10 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die
	☐ ertugliflozin	☐ 5 mg una volta/die ☐ 15 mg una volta/die
PP4i	☐ alogliptin	☐ 6,25 mg una volta/die ☐ 12,5 mg una volta/die ☐ 25 mg una volta/die
	☐ linagliptin	☐ 5 mg una volta/die
	☐ saxagliptin	☐ 2,5 mg una volta/die ☐ 5 mg una volta/die
	☐ sitagliptin	☐ 25 mg una volta/die ☐ 50 mg una volta/die ☐ 100 mg una volta/die
	☐ vildagliptin	☐ 50 mg per 2 vv/die ☐ 50 mg una volta/die
GLP1-RA	☐ dulaglutide	☐ 0,75 mg una volta/sett ☐ 1,5 mg una volta/sett ☐ 3,0 mg una volta/sett ☐ 4,5 mg una volta/sett
	☐ exenatide	☐ 5 mcg per 2 vv/die ☐ 10 mcg per 2 vv/die
	☐ exenatide LAR	☐ 2 mg una volta/settimana
	☐ liraglutide	☐ 0,6 mg una volta/die ☐ 1,2 mg una volta/die ☐ 1,8 mg una volta/die
	☐ lixisenatide	☐ 10 mcg una volta/die ☐ 20 mcg una volta/die
	☐ semaglutide orale	☐ 3 mg una volta/die ☐ 7 mg una volta/die ☐ 14 mg una volta/die
	☐ semaglutide s.c.	☐ 0,25 mg una volta/sett ☐ 0,50 mg una volta/sett ☐ 1,0 mg una volta/sett

Categoria	Farmaco	Posologia
SGLT2i/MF	☐ canagliflozin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die ☐ 150/850 mg per 2 vv/die ☐ 150/1000 mg per 2 vv/die
	☐ dapagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ empagliflozin/metformina	☐ 5/850 mg per 2 vv/die ☐ 5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ ertugliflozin/metformina	☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die ☐ 7,5/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i/MF	☐ alogliptin/metformina	☐ 12,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 12,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ linagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ saxagliptin/metformina	☐ 2,5/850 mg per 2 vv/die ☐ 2,5/1000 mg per 2 vv/die
	☐ sitagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
	☐ vildagliptin/metformina	☐ 50/850 mg per 2 vv/die ☐ 50/1000 mg per 2 vv/die
DPP4i/TZD	☐ alogliptin/pioglitazone	☐ 12,5/30 mg una volta/die ☐ 12,5/45 mg una volta/die ☐ 25/30 mg una volta/die ☐ 25/45 mg una volta/die
SGLT2i/ DPP4i	☐ empagliflozin/linagliptin	☐ 10/5 mg una volta/die ☐ 25/5 mg una volta/die
	☐ saxagliptin/dapagliflozin	☐ 5/10 mg una volta/die
	☐ ertugliflozin/sitagliptin	☐ 5/100 mg una volta/die ☐ 15/100 mg una volta/die
GLP1-RA/ insulina	☐ insulina degludec/liraglutide penna	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 50U di degludec e da 0,36 a 1,8 mg di liraglutide)
	☐ insulina glargine/lixisenatide penna 10-40	dosi unitarie una volta/die _____ (da 10 a 40U di glargine e da 5 a 20 mcg di lixisenatide)
	☐ insulina glargine/lixisenatide penna 30-60	dosi unitarie una volta/die _____ (da 30 a 60U di glargine e da 10 a 20 mcg di lixisenatide)

La prescrizione dell'associazione SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA può avvenire esclusivamente da parte di specialisti di strutture diabetologiche individuate dalle Regioni.

La prescrizione delle associazioni estemporanee SGLT2i+DPP4i o SGLT2i+GLP1-RA deve avvenire utilizzando esclusivamente le associazioni tra molecole autorizzate in RCP.

Indicare l'eventuale altra terapia antidiabetica associata: _____

Data prevista per il Follow up: _____
la validità del rinnovo della prescrizione è al massimo di 12 mesi

Data di valutazione _____ Timbro e Firma del Medico

Agenzia Italiana del Farmaco

2