



# "COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 13

GIUGNO 2009

## FARMACI EQUIVALENTI, NON SONO DI SERIE B

All'interno:

**pag.1**  
**Farmaci a brevetto scaduto, non sono di serie B**

**pag.2**  
**Equivalenti, stesso dosaggio, medesima bioequivalenza**

**pag.3**  
**La bioequivalenza, il concetto chiave**

**pag.4**  
**I limiti di accettabilità devono preoccupare?**

**pag.6**  
**Dati di prescrizione a Trieste**

**pag.8**  
**Pillole sui farmaci**

Secondo l'autorevole definizione dell'O.M.S., il medicinale equivalente è quel **preparato intercambiabile** con il prodotto originale, a questo **necessariamente bioequivalente**, commercializzato solo dopo la scadenza del brevetto e del certificato complementare di protezione del farmaco originale.

Il farmaco generico è stato introdotto con la Finanziaria '96 (L. 28/95) che lo definisce come "Farmaco, la cui formulazione

non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare della AIC".



Successivamente, il DL 323/96 convertito in L. 425/96 ha riela-

borato ed ampliato il concetto di generico, pervenendo alla attuale definizione.

**Il termine "generico" si è dimostrato infelice in quanto percepito dal pubblico come medicinale di serie B, ma non uguale al medicinale di riferimento indicato per la stessa patologia.**

Per questa ragione i prodotti generici sono stati ridefiniti "Medicinali Equivalenti" (L.149/05).

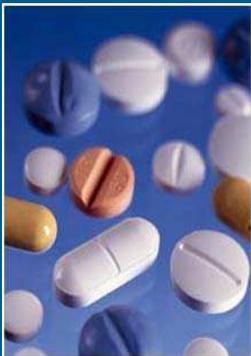
## Una scelta di principio senza rimetterci in salute

Troppo spesso il medicinale equivalente viene percepito da medici, farmacisti e dai pazienti come uno strumento finalizzato esclusivamente al contenimento della spesa e la sua promozione da parte delle Autorità regolatorie genera a volte dubbi circa l'effettiva qualità, sicurezza ed efficacia di tali farmaci.

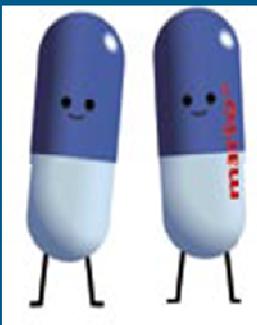
**E' necessario quindi promuovere un approccio culturale diverso nei confronti dei farmaci equivalenti, il cui uso diffuso può rendere disponibili i farmaci realmente innovativi che naturalmente hanno costi più elevati**

**La legge 222/2007 stabilisce che il 20% delle risorse aggiuntive derivanti dal minor costo dei farmaci a brevetto scaduto costituisce uno specifico fondo per l'innovatività.**

## Equivalenti, stesso dosaggio e medesima bioequivalenza



“I principi attivi di cui è disponibile l'equivalente sono molecole che, dopo una lunga presenza sul mercato, hanno dimostrato notevole efficacia ed affidabilità terapeutica.”



L'equivalente può essere definito farmaco intercambiabile con il farmaco originatore, essendo composto dallo stesso principio attivo, dalla stessa formulazione farmaceutica, dallo stesso dosaggio e dalla medesima bioequivalenza, in quanto induce gli stessi effetti terapeutici con lo stesso profilo di tollerabilità e sicurezza.

I principi attivi di cui è disponibile il generico sono molecole che, dopo una lunga presenza sul mercato, hanno dimostrato notevole efficacia ed affidabilità terapeutica.

Allo scadere del loro brevetto, è possibile produrli in regime di libera concorrenza, quindi a prezzi più convenienti; la legislazione impone al generico un prezzo inferiore almeno del 20% rispetto alla specialità registrata: **il farmaco equivalente rappresenta una terapia consolidata e per di più al minor costo possibile.**

**Tale riduzione del prezzo del generico non grava sulla qualità di controllo e di produzione del medicinale, ma piuttosto sui costi del marketing e della promozione, costi che non comprendono le spese di ricerca e sviluppo.**

La valutazione positiva pertinente o relativa alla garanzia della qualità del farmaco generico è il risultato, del rispetto delle procedure adottate per la produzione e il controllo di qualità imposti dalle autorità regolatorie, che impongono al produttore i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione: **sia ai brands (specialità medicinali di marca) sia ai generici sono richiesti gli stessi standard di qualità, quindi non è ammessa nessuna variabilità nel contenuto del principio attivo in essi contenuto se non entro i limiti di legge e comunque uguale a quello delle specialità.**

I procedimenti adottati per la produzione e il controllo di qualità del farmaco equivalente devono rispettare tutti i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione, ragion per cui il farmaco equivalente è formalmente un prodotto con le stesse garanzie di qualità della corrispondente specialità: questo vale per le materie prime, per i principi attivi, per gli eccipienti, per i processi produttivi industriali, per i controlli di qualità e per le condizioni di stoccaggio.

Inoltre si mette in evidenza il fatto che le autorizzazioni per i farmaci “griffati” sono state concesse venti o più anni orsono, mentre le autorizzazioni per i generici sono recenti, cioè sono state concesse in un contesto normativo attuale (diverso e sicuramente più severo in quanto concesse nell'ambito della Comunità Europea), sicché molte specialità medicinali sono registrate in Italia per “mutuo riconoscimento” attraverso l'EMEA.



### CHI GARANTISCE?



Il Ministero autorizza la commercializzazione del farmaco equivalente solo dopo aver verificato che il farmaco brevettato con nome di fantasia e quello generico **non indurranno differenze** quanto a risultato terapeutico ed effetti-collaterali.

Il DL 323/96 stabilisce infatti che l'immissione in commercio dei generici viene autorizzata dal Min. San., sulla base di una documentazione che attesti la **bioequivalenza** rispetto ad una specialità medicinale

già autorizzata con la **stessa composizione quali-quantitativa dei principi attivi.**

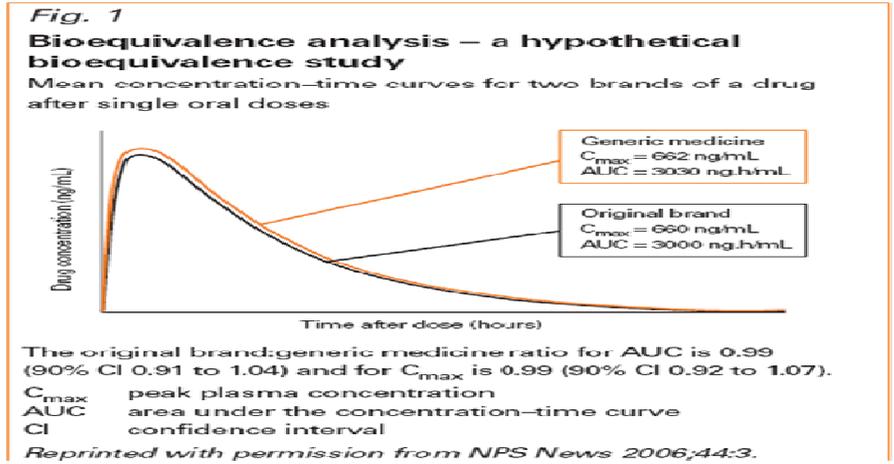


# La bioequivalenza, il concetto chiave

E' necessario a questo punto chiarire che cosa si intende per *equivalenza farmaceutica* e per *bioequivalenza*.

Due prodotti sono *equivalenti farmaceutici* se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica (anche con eccipienti diversi), posseggono standard di qualità identici o comparabili e sono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione.

L'equivalenza farmaceutica non implica la stessa equivalenza terapeutica in quanto differenze negli eccipienti e/o nel processo di fabbricazione possono portare a differenti performance del prodotto.



Infatti la forma farmaceutica condiziona la biodisponibilità del farmaco in quanto regola la velocità con la quale il principio attivo entra in circolo e la quantità di esso che viene resa disponibile per suscitare l'effetto terapeutico.

Compresse simili contenenti lo stesso quantitativo di principio attivo possono comportarsi in modo significativamente differente e consentire diversi risultati terapeutici al variare di questi fattori.

Una compressa deve disgregarsi nel tratto gastrointestinale e liberare la molecola del farmaco, differenze negli eccipienti o nella pressione con la quale si ottiene la confezione di una compressa possono modificare i tempi di disgregazione e di rilascio del principio attivo capaci di influenzare il

risultato terapeutico finale.

**Occorre pertanto valutare se il prodotto generico è terapeuticamente equivalente al prodotto di marca copiato.**

**IL VALORE AGGIUNTO DEI FARMACI BREVETTO SCADUTO?**

*Il valore aggiunto dei farmaci a brevetto scaduto è generare risorse che consentono un maggiore accesso ai farmaci veramente innovativi.*

Due prodotti si definiscono *bioequivalenti* quando i profili di concentrazione-tempo, conseguenti alla stessa dose molare, sono così simili che è improbabile che producano differenze significative negli effetti terapeutici e/o avversi.

Basta infatti confrontare il valore medio di alcuni parametri ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata in due periodi successivi una dose singola a digiuno dei due prodotti a confronto.

**“I fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del 20%.”**

## I limiti di accettabilità devono preoccuparci?

I limiti imposti dalle autorità regolatorie indicano che gli intervalli di confidenza dei parametri medi presi in considerazione per stabilire la bioequivalenza del farmaco generico rispetto al prodotto di riferimento devono ricadere fra l'80% e il 125% del prodotto originatore e non il contenuto del principio attivo che è lo stesso del prodotto di marca.

I parametri di riferimento sono costituiti dalla concentrazione sierica di picco o concentrazione massima, dal tempo impiegato per raggiungerla –come indicatori della velocità con cui il principio attivo si è reso disponibile- e dal rapporto fra le aree sotto la curva di concentrazione plasmatica verso il tempo fra le due formulazioni a confronto.

Il valore del 20% è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili, infatti due unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del 20%.

**L'accettabilità di questa variazione è stata stabilita in base al concetto che la variabilità individuale della risposta terapeutica è generalmente maggiore del range di variabilità fissato per il test di bioequivalenza.**

Se l'intervallo per gli studi di bioequivalenza su volontari sani compreso tra l'80% e il 125% è stato adottato sia dall'EMA che dalla FDA, significa che si ammette che le variazioni comprese in tale ambito **non comportano ricadute significative sulla risposta terapeutica.**

Sebbene alcuni sottolineino che la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il 45%, in realtà questo non accade perché l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti, spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Infatti le differenze nella biodisponibilità fra prodotto originatore e equivalente sono di solito contenute entro il 10% di variazione e più spesso entro il 3%.

### FARMACI A RISTRETTO INDICE TERAPEUTICO: NECESSITANO DI ATTENZIONE

I farmaci con **ristretto indice terapeutico** o quelli sottoposti a **metabolismo saturabile** impiegati per trattamenti prolungati, necessitano di particolare attenzione. La problematica relativa alla bioequivalenza riguarda anche i prodotti originali dato che agli studi si applicano le regole che sono richieste per valutare la bioequivalenza di un prodotto generico.

## EQUIVALENTE VS BRAND, ATTENZIONE AGLI ECCIPIENTI

La normativa vigente stabilisce che gli equivalenti devono avere la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. La normativa non prevede la composizione degli eccipienti. **Le problematiche riguardanti il rilascio del principio attivo sono già comprese nello studio di bioequivalenza: non è solo la concentrazione plasmatica a dover essere la stessa (sempre nella differenza del 20%), ma anche la velocità dell'assorbimento. Rimangono le problematiche legate ad eventuali problemi di allergia o intolleranza ai diversi tipi di sostanze, peraltro possibile anche con i brand.**

L'aumentata diffusione di patologie che impongono restrizioni alimentari, ha fatto sì che si presti sempre più attenzione a questo problema: i pazienti affetti da morbo celiaco ad esempio devono evitare l'amido di grano, spesso utilizzato in compresse e capsule. Allo stesso modo l'uso dello zucchero è da evitare nei pazienti diabetici. Gli stessi dolcificanti possono a loro volta presentare controindicazioni per alcune categorie di pazienti: la saccarina può indurre allergia crociata con i sulfamidici e l'aspartame è controindicato nei soggetti affetti da fenilchetunuria.

## FARMACI EQUIVALENTI, UNA SCELTA DI PRINCIPIO SENZA RIMETTERCI IN SALUTE

Il farmaco equivalente, non interferisce negativamente sul ciclo dell'innovazione -il brevetto è scaduto e l'impresa è già stata finanziata- e non entra in conflitto con gli interessi del singolo paziente - a parità di indicazione ha la stessa attività terapeutica - ma permette una tangibile riduzione di spesa con la possibilità di allocare ad altre destinazioni i risparmi realizzati. Il risparmio consentirebbe di finanziare di più la ricerca, di dare gratuitamente ai cittadini farmaci innovativi e di offrire alla collettività maggiori servizi.



Tuttavia si cercano di mettere in atto delle strategie per difendersi dalle intrusioni degli

**equivalenti; in fondo meno le idee sono chiare in questo settore e maggiore è la probabilità che, alla scadenza del brevetto le prescrizioni vengano indirizzate verso farmaci più nuovi e costosi, ma non più efficaci di quelli più vecchi, anche per il timore che l'equivalente possa procurare danni ai pazienti.**

**equivalenti; in fondo meno le idee sono chiare in questo settore e maggiore è la probabilità che, alla scadenza del brevetto le prescrizioni vengano indirizzate verso farmaci più nuovi e costosi, ma non più efficaci di quelli più vecchi, anche per il timore che l'equivalente possa procurare danni ai pazienti.**

### IL PARERE DELLA RIVISTA LANCET

L'autorevole rivista The Lancet spiega: " **La strisciante insinuazione secondo cui il farmaco equivalente sarebbe una specie di sottoprodotto dotato di scarsa attività è il frutto di interessi commerciali da parte industriale. E' chiaro che, dal momento che esistono interessi anche da parte di coloro che producono gli equivalenti, è necessario un continuo controllo da parte delle autorità regolatorie, al fine di evi-**

**tare abusi che sarebbero lesivi nei confronti dei diritti dei pazienti."**

**SEGNALARE GLI INSUCCESSI ALL'UFFICIO FARMACOVIGILANZA DELL'AIFA**

**Sull'utilità dei "non griffati" non si discute, ma è necessario che siano del tutto bioequivalenti: il farmaco infatti non è un oggetto qualsiasi, ma un bene prezioso e come tale deve offrire precise garanzie.**

**E' giusto che il medico di fronte ad un insuccesso terapeutico attribuibile ad un generico lo segnali all'Ufficio Farmacovigilanza dell'AIFA.**

L'AIFA stessa ha diramato un comunicato nel 2007 in cui sottolinea che: "i farmaci generici funzionano e sono equivalenti ai medicinali di marca" avendo avviato già a partire da luglio 2006 una serie di controlli che invitavano le aziende titolari di AIC di prodotti medicinali equivalenti a presentare i dati di tutti i farmaci sia quelli già autorizzati, sia quelli per i quali è stata avanzata la domanda di autorizzazione.

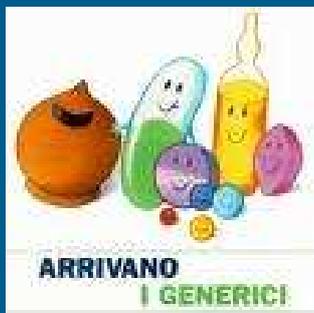
### IL PUNTO DI VISTA DELLA FIMMG

L'AIFA ha avviato i controlli dopo alcune segnalazioni e la denuncia della FIMMG di cui si riporta una parte riassunta: "Siamo stati in prima linea nel nostro paese a promuovere i farmaci equivalenti. Non solo vanno prescritti, ma **bisogna operare per cercare di arrivare a percentuali di prescrizione più vicine agli altri paesi avanzati d'Europa.** Vorremmo però essere sempre garantiti al 100% della qualità dei farmaci, generici o no, immessi in commercio di qualunque marca."

# DATI DI PRESCRIZIONE A TRIESTE



**Nel 2008 i farmaci equivalenti costituiscono il 44% delle prescrizioni in termini di quantità (DDD)**



Rilevante e in continua crescita l'incidenza degli equivalenti, cioè dei **medicinali a brevetto scaduto sottoposti al sistema del prezzo di riferimento**: nel 2008 le confezioni di questi medicinali sono state pari a oltre il **44%** del totale delle DDD erogate a carico dell'ASS1 (il 13% del totale sono generici unbranded).

**I dati relativi al 2007/2008 indicano che nella Regione FVG la quota di prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto, rispetto alle specialità medicinali ancora coperte da brevetto, è inferiore alla media nazionale e tale è il comportamento dell'ASS1.**

Peraltro nell'ASS1 la prescrizione dei farmaci a brevetto sca-

duto è preferibilmente orientata sul farmaco generico unbranded e cioè sul generico puro, identificato con il nome del principio attivo, settore in cui l'ASS1 detiene in Regione il primato, dimostrando come le azioni aziendali nei confronti degli operatori sanitari e dei cittadini abbiano contribuito a ridurre la diffidenza verso i farmaci equivalenti.

Alla diffusione degli equivalenti danno un rilevante contributo le farmacie, proponendo ai cittadini la sostituzione con medicinali con lo stesso principio attivo e lo stesso dosaggio, ma di prezzo più basso.

Nel **2007** hanno perso il brevetto diverse molecole che hanno modificato in modo importante lo scenario

dei farmaci equivalenti. Fra queste ricordiamo la *simvastatina* e il *doxazosin*, che risultano essere tra i principi attivi a maggior spesa. E' importante sottolineare il consistente aumento nel consumo di *lansoprazolo* e della *metformina*.

Nel **2008 e 2009**, a seguito della scadenza di una serie di brevetti di molecole di largo utilizzo, l'incidenza degli equivalenti è destinata ad aumentare. Quindi lo scenario futuro della prescrizione degli equivalenti dovrebbe vedere un aumento considerevole della loro prescrizione soprattutto per le scadenze dei brevetti di molecole come la *pravastatina*, la *fluvastatina*, l'*amlodipina*, il *ramipril*, la *claritromicina*, l'*alfuzosina*, la *venlafaxina* e il *salbutamolo*.

## PRINCIPI A BREVETTO SCADUTO ANNO 2008- ASS1

PRINCIPIO ATTIVO	DDD	N. Confezioni	N. ASSISTITI
- Ramipril	4.678.100	125.915	9.189
- Enalapril	3.017.042	120.441	7.085
- Amlodipina	2.574.404	91.943	7.937
- Nitroglicerina	2.035.020	73.552	5.090
- Furosemide	1.953.331	81.914	9.501
- Simvastatina	1.428.376	69.106	7.946
- Isosorbide mononitrato	1.383.210	44.492	3.364
- Metformina	1.346.624	70.697	6.131
- Lansoprazolo	1.104.495	110.862	14.232
- Omeprazolo	911.575	69.979	7.232
- Atenololo	909.434	17.996	3.673
- Doxazosin	767.020	42.470	3.543
- Paroxetina	736.844	26.453	4.289
- Tamsulosina	677.540	33.877	3.211
- Calcio, associazioni.	658.350	21.991	5.020
- Ramipril associazioni	603.918	43.137	2.612
- Diclofenac	598.135	35.435	13.094
- Lisinopril	561.218	24.614	1.436
- Metoprololo	550.612	20.718	2.648
- Enalapril e diuretici	548.058	39.147	2.192
- Allopurinolo	501.350	22.856	4.475
- Sertralina	482.445	17.862	2.647
- Ticlopidina	478.785	31.919	2.695
- Finasteride	476.955	31.797	2.176

# Il mercato dei farmaci equivalenti in Italia

In Italia il mercato dei farmaci equivalenti è modesto (30-35% in termini di DDD) rispetto ai dati degli altri paesi avanzati d'Europa quali Germania (75%), Danimarca (70%) e Gran Bretagna e ciò è dovuto a vari fattori tra cui la poca informazione e la maggior copertura brevettuale italiana (certificato complementare).

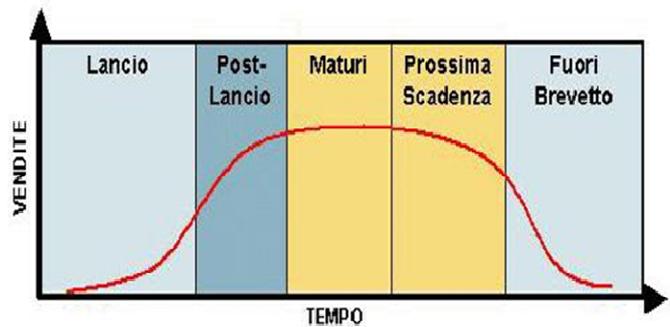
**Un'altra ragione dello scarso utilizzo dei farmaci equivalenti è la registrazione di molecole mee-too: farmaci sintetizzati modificando leggermente la formulazione originale per conferire nuove caratteristiche ( maggior velocità di assorbimento) o immesse sul mercato con studi di non inferiorità rispetto ad una molecola che sta perdendo il brevetto, ragion per cui tra il vecchio farmaco X e il nuovo Y è quest'ultimo ad essere prescritto più spesso.**

Spesso si osserva che la comparsa dell'equivalente è associata ad un automatico spostamento delle prescrizioni su altri principi attivi della stessa classe più recenti e per questo meno collaudati, ma ancora coperti da brevetto; inoltre accade che la comparsa del medicinale generico abbia l'effetto di produrre un progressivo abbassamento del prezzo delle specialità di riferimento.

Da questo punto di vista il medicinale equivalente provoca un effetto di trascinamento e di allineamento al prezzo più basso anche da parte delle aziende produttrici di specialità branded. Nel 2008 il nostro paese ha sperimentato le conseguenze della scadenza di protezione brevettuale di molti farmaci tra i più usati (esempio simvastatina e omeprazolo) già da tempo generici in altri paesi europei che con procedura di mutuo riconoscimento sono disponibili anche in Italia.

*Cosa succede in pratica alla scadenza del brevetto?* Si assiste ad una **progressiva fuga** dal farmaco che perde il brevetto a vantaggio delle alternative terapeutiche presenti nell'ambito della stessa categoria terapeutica omogenea ancora coperti da brevetto.

**Un principio attivo il cui brevetto è scaduto è una garanzia di efficacia e sicurezza visto che si tratta di una terapia consolidata.**



## Prossime scadenze brevettuali:

- Orlistat e Tacrolimus Giugno 2009

Pantoprazolo e Octreotide Agosto 2009

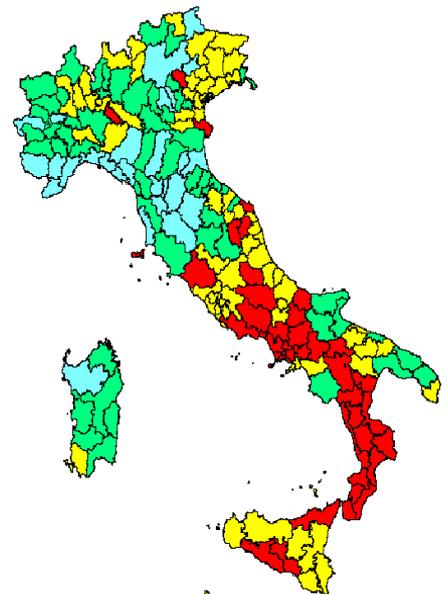
## Ci sono dati sull'inefficacia dei farmaci equivalenti?

Dall'analisi delle segnalazioni contenute nella rete Nazionale di Farmacovigilanza e dalle informazioni provenienti da altri paesi europei **non emergono particolari segnali relativi all'inefficacia dei farmaci equivalenti.**

## Ci sono dati sull'efficacia dei farmaci equivalenti?

Una recente metanalisi che raccoglie più di 47 studi RCT pubblicata sulla prestigiosa rivista JAMA conclude che nelle malattie cardiovascolari vi è **equivalenza clinica fra medicinali equivalenti e di marca.**

**Il farmaco equivalente rappresenta uno strumento di rilevanza strategica che concorre ad assicurare condizioni di equità, eticità e sostenibilità da parte del SSN.**



**IN ROSSO LE ASL CON IL MINOR USO,  
IN VERDE L'UTILIZZO PIÙ ALTO**

# PILLOLE...SUI FARMACI

## Publicazione selettiva dei trial sugli antidepressivi:

La medicina basata sulle evidenze è valida nella misura in cui la base dell'evidenza è completa e unbiased. La pubblicazione selettiva di trial clinici – e dei loro risultati – può portare a stime poco realistiche dell'efficacia del farmaco e alterare l'apparente rapporto beneficio-rischio. Si sono avute dalla FDA le revisioni di studi su 12 agenti antidepressivi che coinvolgevano 12.564 pazienti.

Per gli studi riportati in letteratura, sono stati confrontati i risultati pubblicati con quelli in possesso della FDA. Sono state anche confrontate la misura dell'effetto proveniente dai report pubblicati e quella proveniente dalla banca dati della FDA. Dei 74 studi registrati dalla FDA, il 31% (equivalenti a 3449 partecipanti) non è stato pubblicato. Se e come gli studi sono stati pubblicati è dipeso dal risultato degli studi stessi. Sono stati pubblicati 37 studi, che secondo la FDA riportavano risultati positivi.

**Relativamente agli studi che, a giudizio della FDA, riportavano risultati negativi o comunque discutibili, 22 sono stati pubblicati e 11 sono stati pubblicati in maniera tale da trasmettere un risultato positivo quando non lo era. Dalla letteratura pubblicata è risultato che il 94% degli studi condotti era positivo, mentre l'analisi della FDA ha mostrato che solo il 51% era positivo.**

**Non è possibile stabilire se i bias osservati siano dovuti ad un errore nella sottomissione dei manoscritti da parte degli autori e degli sponsor, alla decisione degli editori e dei revisori di non pubblicarli o ad entrambe le cose.**

## Prescrizione farmaci conteneti exenatide, sitagliptin e vildagliptin:

**I principi attivi di recente introduzione sul mercato quali *exenatide*, *sitagliptin* e *vildagliptin*, pur avendo meccanismi d'azione assolutamente peculiari e totalmente diversi dagli altri farmaci antidiabetici, non hanno, allo stato attuale, prove di efficacia che consentano di affermare che i vantaggi che essi offrono, rispetto agli altri farmaci già disponibili, siano sostanziali.**

**Come per tutti i preparati di recente immissione destinati a terapie long-term, il loro uso va valutato con grande prudenza.**

E' pertanto quanto mai opportuna la decisione dell'AIFA, al fine di determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della normale pratica clinica di questi farmaci antidiabetici potenzialmente innovativi, di imporre all'Azienda produttrice di attivare un sistema di monitoraggio informatizzato dell'uso di questi farmaci. La prescrivibilità di questi farmaci necessitanti la stesura di piano terapeutico è limitata ai Centri specialistici, in regime A/RR-PT-PHT, ed il Piano Terapeutico andrà ripetuto ad 1 mese (per eventuali aggiustamenti della posologia), a 4 – 8 – 12 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.



### Siti internet utilizzati:

[www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/statcalc.html](http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/statcalc.html)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[www.sifweb.org](http://www.sifweb.org)

[www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

[www.guidausofarmaci.it](http://www.guidausofarmaci.it)

[www.opiedrugs.com](http://www.opiedrugs.com)

[www.theheart.org](http://www.theheart.org)

[www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)

[www.braunwalds.com](http://www.braunwalds.com)

[www.whooc.no/atccdd/publications.html](http://www.whooc.no/atccdd/publications.html)

[www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org)



Referente per il "Cosi è se vi pare":

**dott. Stefano Palcic**

S.C. Assistenza Farmaceutica- Servizio Farmaceutico  
Direzione Sanitaria – ASS1

Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Tel. 0403995978 Email: [stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it](mailto:stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it)

Al presente numero hanno collaborato

**dott. Dorian Battigelli**, Medico di Medicina Generale ASS1 - CeForMed

**dott. Pietro Broussard**, Direttore S.C. Assistenza Farmaceutica ASS1

*Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.*