

**Avv. Andrea Castelnuovo**

([www.castelnuovo.us](http://www.castelnuovo.us))

**Prescrizione del farmaco a  
brevetto scaduto:  
le responsabilità**

# I farmaci



## Art. 13 del codice di deontologia medica:

- La prescrizione è una diretta, specifica, esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una diagnosi circostanziata...
- La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza.
- Il medico tiene conto delle linee guida e ne valuta l'applicabilità al caso specifico.
- Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici.
- Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci.

# Regime di rimborsabilità

Classe A (Farmaci a carico dal SSN)

Classe H (Farmaci carico dal SSN solo in ambito ospedaliero),

Classe C (Farmaci a carico del cittadino).

Farmaci OTC: senza ricetta

# PRESCRIZIONE OFF LABEL

(dal caso M.D.B. alle leggi del '96 e '98  
alle prime sentenze)

# Il caso DI BELLA

700 cpc x ordinare alla ASL la somministrazione gratuita a pazienti oncologici della sandostatina (octeotride, sintetico analogo della somatostatina. Normalmente presente nel corpo umano, inibisce il rilascio di alcuni ormoni come l'ormone della crescita)

era in fascia A per l'acromegalia

£ 500.000 a dose

Dopo la vicenda Di Bella

# la disciplina dell' OFF LABEL

# OFF LABEL

## Legge 8 aprile 1998, n. 94 (Di Bella)

---

### Art. 3. *Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate*

- il medico si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Salute.
- in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e col consenso informato del pz, impiegare un medicinale per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata,, qualora il medico stesso ritenga, *in base a dati documentabili*, che il paziente non possa essere utilmente trattato con **medicinali AUTORIZZATI** e purché tale impiego *sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche* accreditate in campo internazionale.
- L' off label non dà diritto alla erogazione dei medicinali a carico del SSN
- La violazione, da parte del medico, *e' oggetto di procedimento disciplinare*

# OFF LABEL

## rimborsabilità SSN

L. 23/12/1996 n. 648

- erogazione a carico del SSN di farmaci innovativi già autorizzati all'estero ma non ancora in Italia, oppure ancora in sperimentazione, oppure autorizzati per indicazione diversa (OFF LABEL) a condizione che:
- non ci sia alternativa
- siano preventivamente inseriti in elenco predisposto dall'AIFA

## DL conv in L 16 maggio 2014, n. 79

- Dopo il comma 4..... n. 648/96, e' inserito il seguente:
- "4-bis. **Anche se sussista altra alternativa** terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, **previa valutazione** dell'AIFA, sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni"».

# L'off label nella giurisprudenza

## Trib.Pistoia n°440 del 20/1/06

psichiatra condannata a 6 mesi per LESIONI DOLOSE per aver curato una bambina obesa con Topamax (antiepilettico) off label x sfruttare gli effetti anoressizzanti:

Senza consenso informato

In dosaggi superiori a quelli consentiti (200 mg al giorno senza seguire il lento incremento della dose raccomandata).

Lesioni personali: sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità, episodi di allucinazione, disturbi oculari;  
colecistopatia

1° presupposto per l'off label (art. 3 L. n. 94/1998)

*“lavori su pubblicazioni accreditate in campo internaz.”.*

NON c'erano *“lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”* che rendessero razionale la scelta terapeutica

## 2° presupposto di legge consenso informato

Non c'è prova del consenso informato

Il medico dice che c'è stato consenso implicito (il paziente ha comprato il farmaco) ma comunque non era non sufficientemente informato: non fu spiegata la possibile insorgenza di effetti collaterali tenuto conto anche dell'alto dosaggio iniziale

3 ° presupposto

Non ci sono alternative on label

prima di ricorrere all'uso di farmaci anoressizzanti  
occorreva seguire vie alternative: una dieta...

# DOLO EVENTUALE ??



La psichiatra ha accettato il rischio della insorgenza di questi ulteriori effetti negativi senza un correlativo apprezzabile beneficio in termini di cura

# Corte d'Appello di Firenze

in parziale riforma della sentenza, lesioni colpose gravi pur volendo ammettere che il rapporto costi/benefici fosse sbilanciato a favore dei primi, non è provato il comportamento doloso, caratterizzato dalla deliberata volontà di cagionare lesioni, anche se conosciute come possibili effetti collaterali

## Cass. IV Penale, n. 37077/2008

- annulla senza rinvio perché il reato è estinto per intervenuta prescrizione. Conferma le statuizioni civili (danni da liquidarsi in separato giudizio civile. Provvisionale x danno biologico (ITP 4 mesi) e morale: € 7.000

# Il farmaco equivalente (generico)



# DEFINIZIONE DI MEDICINALE GENERICO

Un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità

*art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06;*

# MEDICINALE GENERICO

- I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia.
- Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.
- Gli eccipienti possono essere differenti

*art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06*

*www.castelnuovo.us*

## Art. 10. - Domande semplificate per i generici

- *stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una **bioequivalenza con il medicinale di riferimento***
- il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato da almeno 8 anni

EMA. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 2001

*A medicinal product is **essentially similar** to an original product where it satisfies the criteria of having the same qualitative and quantitative composition on terms of active substances, of having the same pharmaceutical form, and of being bioequivalent unless it is apparent in the light of scientific knowledge that it differs from the original product as regards to safety and efficacy.*

*test di dissoluzione (in vitro)*

*bioequivalenza (in vivo)*

[www.castelnuovo.us](http://www.castelnuovo.us)

## **Farmaco Generico**

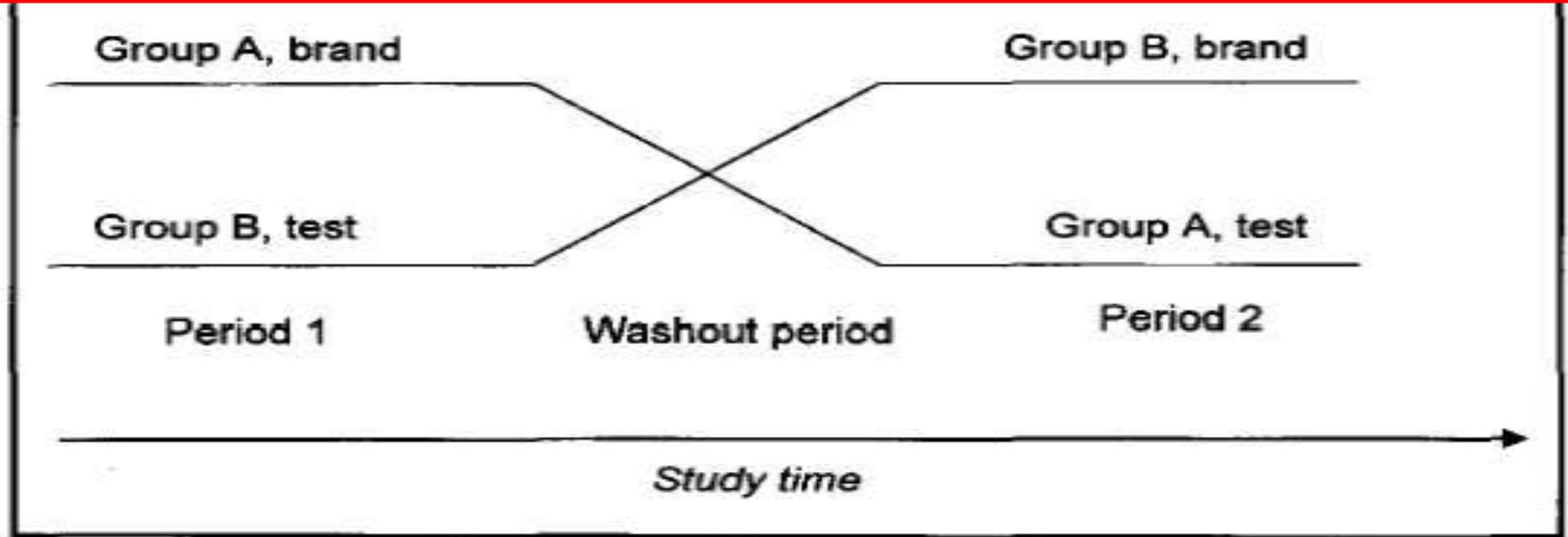
***principio attivo:  
stessa quantità del principio  
attivo del brand  
Sali o esteri diversi***

***eccipienti:  
stesse sostanze o diverse  
da quelle presenti nel brand***

***Biodisponibilità:  $\pm 20\%$***

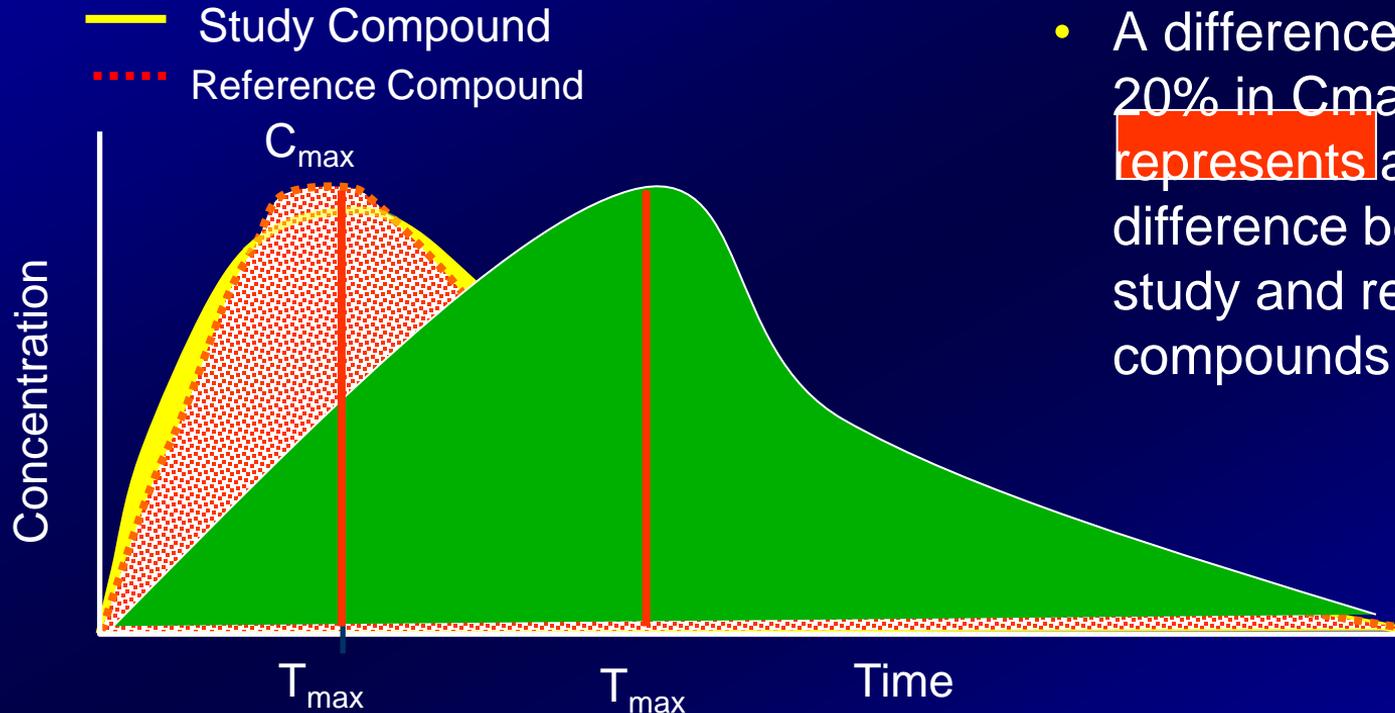
verificare che gli intervalli di confidenza delle stime del rapporto fra medie geometriche delle misure dei biodisponibilità del farmaco test e farmaco reference siano compresi entro limiti predefiniti (di norma il criterio dell'intervallo di confidenza al 90% con range 80%-125%).

Schematic representation of the standard two-treatment crossover study design commonly employed in bioequivalence trials.



# Pharmacokinetic Studies

## Key Measurements



- A difference of greater than 20% in  $C_{max}$  or the AUC represents a significant difference between the study and reference compounds

# indice terapeutico ristretto

indice terapeutico

farmaco

Antiepilettici  
Anticoagulanti  
antidepressivi  
Immunosoppressori

.....

paziente

Anziani  
Bambini  
Gravidanza  
Nefropatici  
Epatopatici

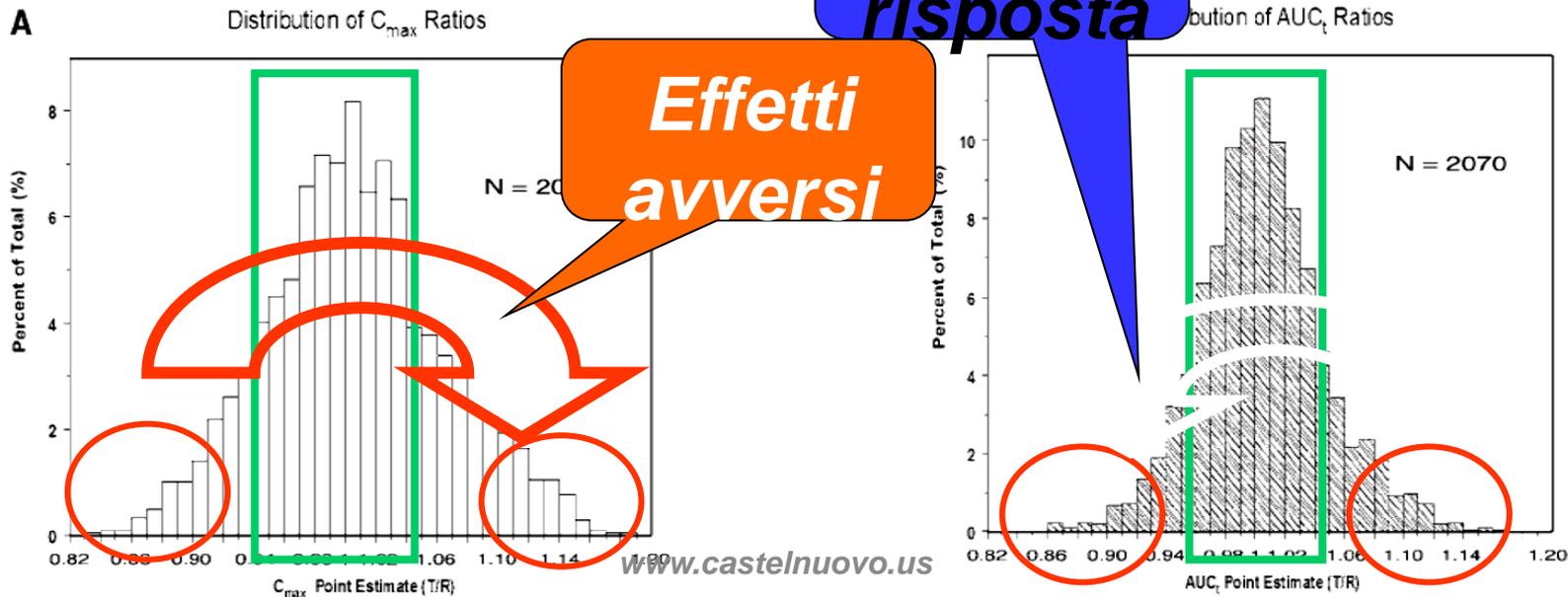
.....

# The Annals of Pharmacotherapy n 2009 October, Volume 43

## Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2009 October, Volume 43

Barbara M Davit, Patrick E Nwakama, Gary J Buehler, Dale P O'Connell, Shantanu S Joshi, Jayvrat T Patel, Yongsheng Yang, Lawrence X Yu, and Janet Woodcock



# Amoxicillina 1g cp:

## 35 prodotti (fonte: AIFA 15.09.2010)

Corteccia di riferimento: <u>12 UNITÀ 1000 MG - USO ORALE</u>	
Farmaco	Confezione
<b>ALIFAMOX</b> TEOFARMA S.R.L.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE DIVISIBILI A/C: 23098090
<b>AMIOFLUX</b> LAMPUGNANI FARMACEUTICI S.P.A.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 24619070
<b>AMOSOL</b> SOSE PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	*1 G COMPRESSE SOLUBILI E MASTICABILI* 12 COMPRESSE A/C: 34336016
<b>AMOX</b> K.G. ITALIA S.R.L.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 23909031
<b>AMOXICILLINA</b> SANDIX S.P.A.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE A/C: 33151022
<b>AMOXICILLINA</b> JET GENERICI S.R.L.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE A/C: 32692010
<b>AMOXICILLINA</b> HEXAL S.P.A.	*1 G COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE A/C: 32787032
<b>AMOXICILLINA</b> DOO GENERICI S.R.L.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 23106194

# 20/09/2017 (fonte: AIFA)

## Amoxicillina 1g cp: **64** prodotti

Confezione di riferimento:	12 UNITÀ 100MG - USO ORALE
Farmaco	Confezione
ALIFAMOX TECFARMA S.R.L.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE DIVISIBILI A/C: 23098090
AMOFLUX LAMPUGNANI FARMACEUTICI S.P.A.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 24819070
AMOSOL SOSE PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDU	*1 G COMPRESSE SOLUBILI E MASTICABILI* 12 COMPRESSE A/C: 34338016
AMOX K.G. ITALIA S.R.L.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 23909031
AMOXICILLINA SANDEX S.P.A.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE A/C: 33151022
AMOXICILLINA JET GENERICI S.R.L.	*1 G COMPRESSE* 12 COMPRESSE A/C: 32692010
AMOXICILLINA HEXAL S.P.A.	*1 G COMPRESSE RIVESTITE CON FILM* 12 COMPRESSE A/C: 32787032
AMOXICILLINA DOC GENERICI S.R.L.	12 COMPRESSE 1 G A/C: 23106154

# Diazepam

**13 prodotti (fonte: AIFA 15.09.2010)**

**DIAZEPAM ABC\*5MG/ML GTT20ML  
DIAZEPAM ACV\*5MG/ML 20ML  
DIAZEPAM ATE\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM AUR\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM EG\*5MG/ML GTT20ML  
DIAZEPAM FN\*20CRIV 5MG  
DIAZEPAM FN\*IMIV 10MG 3F2ML  
DIAZEPAM HSP\*10MG/2MLIMIV10F  
DIAZEPAM ITF\*10MG IMIV 3F2ML  
DIAZEPAM MYL\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM RAT\*5MG/ML GTT 20ML  
DIAZEPAM SAN\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM WIN\*5MG/MLOSGTT20ML**

# Diazepam (vari dosaggi)

**Il 20/09/2017 (fonte: AIFA)**

**34 prodotti**

DIAZEPAM ABC\*5MG/ML GTT20ML  
DIAZEPAM ACV\*5MG/ML 20ML  
DIAZEPAM ATE\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM AUR\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM EG\*5MG/ML GTT20ML  
DIAZEPAM FN\*20CRIV 5MG  
DIAZEPAM FN\*IMIV 10MG 3F2ML  
DIAZEPAM HSP\*10MG/2MLIMIV1OF  
DIAZEPAM ITF\*10MG IMIV 3F2ML  
DIAZEPAM MYL\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM RAT\*5MG/ML GTT 20ML  
DIAZEPAM SAN\*5MG/MLOSGTT20ML  
DIAZEPAM WIN\*5MG/MLOSGTT20ML

# Lorazepam (vari dosaggi)

## 33 prodotti (fonte: AIFA 15.09.2010)

LORAZEPAM ABC\*1MG 20 CPR RIV  
LORAZEPAM ABC\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM ALM\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM ALM\*2,5MG 20CPRRIV  
LORAZEPAM ATE\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM ATE\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM DOC\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM DOC\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM DRM\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM DRM\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM DRM\*20MG/10MLGTT  
LORAZEPAM EG\*1MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM EG\*2,5MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM EG\*2MG/ML GTT 10ML  
LORAZEPAM GRP\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM GRP\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM HEX\*1MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM HEX\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM MYL\*0,2% OS 10ML

LORAZEPAM MYL\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM MYL\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM PNS\*1MG 20 CPR  
LORAZEPAM PNS\*2,5MG 20 CPR  
LORAZEPAM RAN\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM RAN\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM RAT\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM RAT\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM SAN\*0,2% GTT10ML  
LORAZEPAM SAN\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM SAN\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM WPI\*1MG 20 CPR  
LORAZEPAM WPI\*2,5MG 20 CPR  
LORAZEPAM WPI\*2MG/ML GTT10ML

**Il 20/09/2017 (fonte: AIFA)**

# **Lorazepam (vari dosaggi)**

**40 prodotti**

LORAZEPAM ABC\*1MG 20 CPR RIV  
LORAZEPAM ABC\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM ALM\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM ALM\*2,5MG 20CPRRIV  
LORAZEPAM ATE\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM ATE\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM DOC\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM DOC\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM DRM\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM DRM\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM DRM\*20MG/10MLGTT  
LORAZEPAM EG\*1MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM EG\*2,5MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM EG\*2MG/ML GTT 10ML  
LORAZEPAM GRP\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM GRP\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM HEX\*1MG 20CPR RIV  
LORAZEPAM HEX\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM MYL \*0,2% OS 10ML

LORAZEPAM MYL \*1MG 20CPR  
LORAZEPAM MYL \*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM PNS\*1MG 20 CPR  
LORAZEPAM PNS\*2,5MG 20 CPR  
LORAZEPAM RAN\*1MG 20CPR RIV.  
LORAZEPAM RAN\*2,5MG20CPR RIV  
LORAZEPAM RAT\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM RAT\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM SAN\*0,2% GTT10ML  
LORAZEPAM SAN\*1MG 20CPR  
LORAZEPAM SAN\*2,5MG 20CPR  
LORAZEPAM WPI\*1MG 20 CPR  
LORAZEPAM WPI\*2,5MG 20 CPR  
LORAZEPAM WPI\*2MG/ML GTT10ML

# **Fluoxetina** (antidepressivo):

**22 prodotti (fonte: AIFA 15.10.2010)**

**FLUOXETINA AGE\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA ALM\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA ATE\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA DOC\*20MG 12 CPS  
FLUOXETINA DOC\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA DOC\*OS SOL. 60 ML  
FLUOXETINA EG\*20MG 12 CPS  
FLUOXETINA EG\*20MG 12CPR SOL  
FLUOXETINA EG\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA EG\*20MG 28CPR SOL  
FLUOXETINA FDI\*20MG 12CPS  
FLUOXETINA FDI\*20MG 28CPR  
FLUOXETINA FDI\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA GEN\*20MG 12 CPR  
FLUOXETINA GEN\*20MG 28 CPR  
FLUOXETINA GRP\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA GRP\*20MG28CPR SOL  
FLUOXETINA MYL\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA RAT\*20MG 12CPR  
FLUOXETINA RAT\*20MG 28CPR  
FLUOXETINA SAN\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA TEV\*20MG 12 CPS**

**Il 20/09/2017** (fonte: AIFA)

**Fluoxetina :**

**42 prodotti**

FLUOXETINA AGE\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA ALM\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA ATE\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA DOC\*20MG 12 CPS  
FLUOXETINA DOC\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA DOC\*OS SOL. 60 ML  
FLUOXETINA EG\*20MG 12 CPS  
FLUOXETINA EG\*20MG 12CPR SOL  
FLUOXETINA EG\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA EG\*20MG 28CPR SOL  
FLUOXETINA FDI\*20MG 12CPS  
FLUOXETINA FDI\*20MG 28CPR  
FLUOXETINA FDI\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA GEN\*20MG 12 CPR  
FLUOXETINA GEN\*20MG 28 CPR  
FLUOXETINA GRP\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA GRP\*20MG28CPR SOL  
FLUOXETINA MYL\*20MG 28 CPS  
FLUOXETINA RAT\*20MG 12CPR  
FLUOXETINA RAT\*20MG 28CPR  
FLUOXETINA SAN\*20MG 28CPS  
FLUOXETINA TEV\*20MG 12 CPS

**APPROVED DRUG PRODUCTS**  
With Therapeutic Equivalence Evaluations



**The "Orange Book"**

FDA data supplied by [DrugPatentWatch.com](http://DrugPatentWatch.com)

# 4 questioni medico legali

# 1) La confusione del paziente

I farmaci L.A.S.A.

# Clinical picture

## Medication error caused by confusing drug blisters

*A Pathak, J M Senard, T Bujaud, H Bagheri, M Lapeyre-Mestre, M C Tressieres, J L Montastruc*

A 71-year-old woman with chronic renal failure was admitted for heart failure and atrial fibrillation. 48 h later, she presented with hypotension and bradycardia. A review of the charts showed that she had received generic acebutolol instead of generic amiodarone. Both types of pills are packaged in similarly looking blisters, which was the reason for the dispensation error (figure)—blisters from original acebutolol and amiodarone are different. The patient was admitted to intensive care for 24 h where dobutamine drips antagonised betablocker effects.

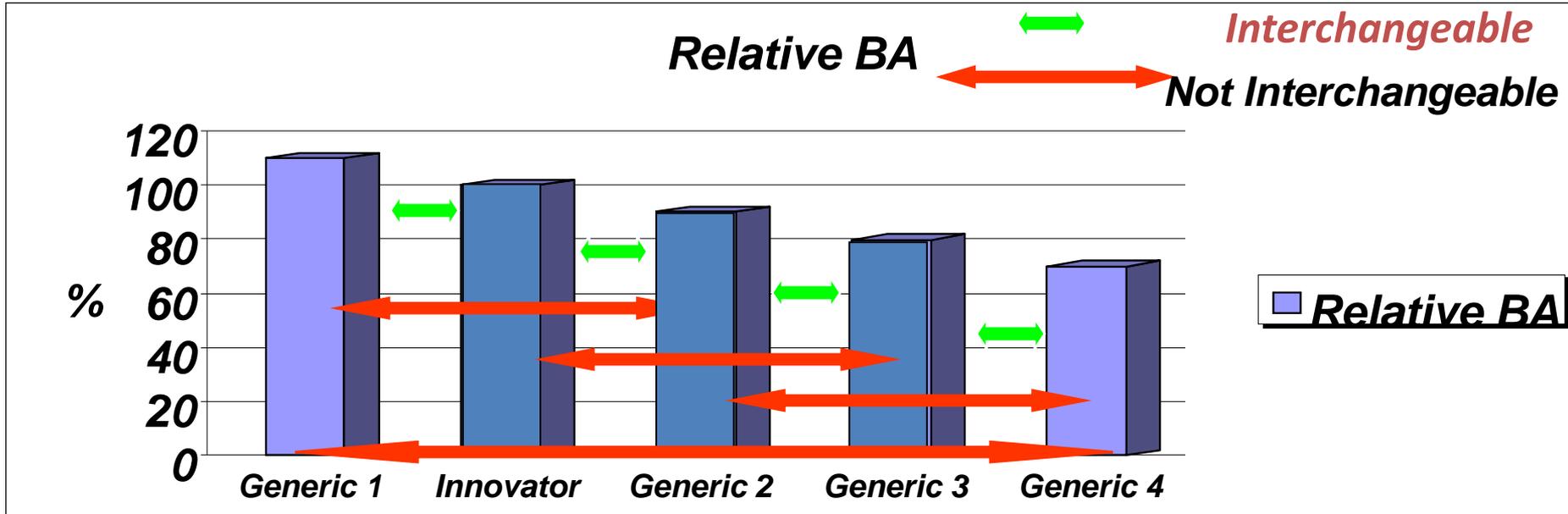
Blisters used for generic medication often have the same aspect to minimise cost. In France, generics are still underused. Errors related to the similarity of generic drugs blister could be one reason for French general practitioners' reluctance to prescribe generic drugs and patients' reluctance to use them. Improvements in the packaging could reduce the likelihood of serious adverse drug reactions, especially in elderly people. The French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) has now asked companies producing generic medication to modify the packaging and labelling of their blisters.



Pathak A. Lancet 2004 363: 2142

## 2) Il bio-creep

# „Bio-Creep“



# BIO CREEP

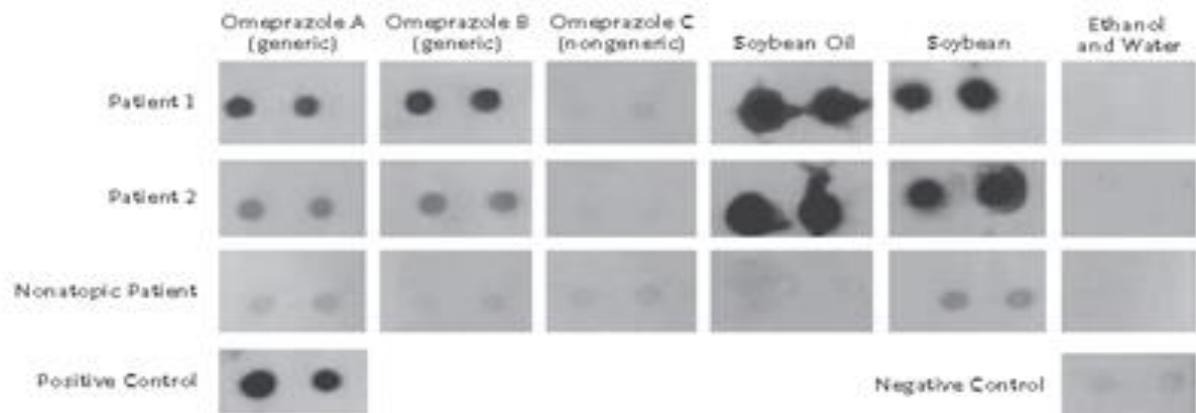
## HOLLYWOOD HEIGHT CHART

NEXT  
MOVIE



# 3) Gli eccipienti

## Hypersensitivity to Generic Drugs with Soybean Oil



**Figure 1.** Results of IgE Dot Blot Assay.

Responses of serum from Patients 1 and 2 and from a nonatopic patient to generic omeprazole from two different manufacturers, to nongeneric omeprazole, to soybean oil, to soybean extract, and to diluents are shown. The response to *Dermatophagoides pteronyssinus* of serum from a patient who was sensitized to *D. pteronyssinus* extract, which was used as a positive control of the assay, is also shown.

## 4) Le diverse indicazioni terapeutiche



GLI ANTIDEPRESSIVI: venlafaxina RP						composizione
	depressione	prevenzione recidive	GAD	ansia sociale	DAP	
<b>EFEXOR RP - Faxine</b>	X	X	X	X	X	senza glutine e lattosio
Venlafaxina ALTER	X					senza glutine e lattosio
Venlafaxina BLUEFISH	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina DOC GENERICI	X					senza lattosio
Venlafaxina EG	X	X				senza lattosio
Venlafaxina Eurogenerics (37,5mg)	X	X				contiene lattosio
Venlafaxina FIDIA	X					senza lattosio
Venlafaxina MYLAN GENERICS	X			X		senza lattosio
Venlafaxina PENSAPHARMA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina RANBAXY (37,5 mg)	X					contiene lattosio
Venlafaxina RATIOPHARM	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina SANDOZ	X					senza lattosio
Venlafaxina TEVA	X	X		X		senza lattosio
Venlafaxina WINTHROP	X	X		X		senza lattosio
ZARELIS venlafaxina ITALFARMACO	X					contiene lattosio

# INDICAZIONI TERAPEUTICHE

	Ipertensione	Insufficienza Cardiac	Post Infarto	Nefropatia diabetica	Nefropatia non diabetica	Riduzione mortalità morbilità CV
<b>TRIA TEC</b>	♥	♥	♥	♥	♥	♥
<b>Ramipril Sanofi-Aventis</b>	♥	♥	♥	♥	♥	♥
<b>Ramipril Actavis</b>	♥					
<b>Ramipril Merck Generici</b>	♥					
<b>Ramipril DOC Generici</b>	♥					
<b>Ramipril Rathiofarm</b>	♥					
<b>Ramipril TEVA</b>	♥					
<b>Ramipril Sandoz</b>	♥		♥			♥
<b>Ramipril Ranbaxy</b>	♥	♥	♥			♥*
<b>Ramipril Arrow</b>	♥		♥			♥
<b>Ramipril Hexal</b>	♥	♥	♥			
<b>Ramipril Eurogenerici</b>	♥					♥*
<b>Ramipril TAD</b>	♥					
<b>RAMAV</b>	♥					

Fonte: Supplemento ordinario alla GAZZETTA UFFICIALE  
Estratto determinazione n° 714 del 18 Dicembre 2008

\* Diversa da indicazione Triatec

## **PARERE SULLA DIFFORMITÀ DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE DI MEDICINALI AVENTI UGUALE COMPOSIZIONE IN PRINCIPIO ATTIVO**

### **Introduzione**

E' noto che possono esistere difformità tra le indicazioni registrate di medicinali aventi uguale composizione in principio attivo, ossia tra i farmaci cosiddetti "generici" e i corrispondenti farmaci "originatori", piuttosto che tra prodotti di marca diversi.

Tale situazione si verifica per le seguenti motivazioni:

la procedura di Mutuo Riconoscimento praticata per l'attribuzione dell'AIC ai succitati "generici", prevede che un farmaco destinato al mutuo riconoscimento riceva dapprima l'autorizzazione di un paese della Comunità Europea ("Reference Member State") e che poi tale autorizzazione venga riconosciuta dagli altri paesi ("Concerned Member States") ai quali viene presentata (non necessariamente a tutti i paesi della Comunità Europea).

Nel caso di farmaci "essenzialmente simili" (vedi le Linee guida EMEA CPMP/EWP/QWP/1401/98), come appunto i generici, la Ditta produttrice è tenuta a presentare solo uno studio di bioequivalenza rispetto all'"originator". Le indicazioni terapeutiche proposte per il generico dipenderanno, e saranno identiche, all'originator commercializzato nel "Reference Member State", ovvero nel Paese comunitario da cui parte la procedura di Mutuo Riconoscimento. In tale paese il prodotto di marca potrebbe non avere tutte le indicazioni che un medicinale contenente lo stesso principio attivo ha in Italia, se l'autorizzazione del prodotto italiano è solo "nazionale". Quando la procedura del generico giunge in Italia è possibile quindi che le indicazioni proposte per esso siano difformi, e in genere più limitate, rispetto al corrispondente farmaco di marca "nazionale" presente in Italia.

L'elemento chiave è il comma 1 dell'art.7 della legge 405 /2001 , come modificato, relativo al "prezzo di rimborso dei farmaci di eguale composizione " senza fare nessun riferimento alle indicazioni terapeutiche ed ad altri punti di differenza nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto tra l'originatore ed il generico .

Per questo motivo entrano in lista di trasparenza medicinali aventi uguale composizione in principi attivi (intesi come frazione attiva del medicinale indipendentemente dalla sua salificazione o esterificazione o altro come bene specificato dal punto 5(b) dell'art.10 del codice comunitario 219/06), forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali .

Queste considerazioni sono ben chiarite nella recente nota formulata da AIFA (prot. STD4/191.P del 16.02.2011), in risposta ad un quesito della Regione Emilia Romagna sulla difformità di indicazione dei diversi medicinali contenenti clopidogrel. La suddetta nota riporta infatti che

*" le differenze di indicazioni di Plavix ® e suoi generici sono il semplice risultato del fatto che molti dei generici di Plavix® provengono da procedure europee di MRP/DC; essi hanno avuto come riferimento il Plavix® registrato da uno stato membro diverso dall'Italia e possono essere autorizzati con indicazioni formulate in maniera diversa da quello del prodotto italiano. Il Plavix® e i suoi generici non sono un'eccezione in quanto la differenza delle indicazioni terapeutiche è piuttosto la norma nelle procedure europee diverse dalla centralizzata. In questo contesto ,è possibile rassicurare tutti che la prescrizione di un medicinale al posto di un altro non costituisce una prescrizione off-label perché la sostituibilità di un originatore (es. Plavix) con un suo generico riposa sulla documentazione di bioequivalenza e non sull'esecuzione di studi preclinici e clinici."*

LE REGOLE PER LA  
PRESCRIZIONE  
DEL FARMACO A BREVETTO SCADUTO

## Art 7 DL 347/01 (L 405/01)

- i medicinali non coperti da brevetto sono rimborsati al farmacista dal SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale
- Il medico nel prescrivere i farmaci a brevetto scaduto di prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso: SIC VOLO; NON SOSTITUIBILE
- Il farmacista, in assenza del SIC VOLO, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo
- In caso di insostituibilità o se il pz non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito

## **D.L . 24 gennaio 2012 n. 1: art 11, comma 12**

Il medico, nel prescrivere un farmaco, e' tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonche' forma farmaceutica, via di somministrazione, modalita' di rilascio e dosaggio unitario uguali.

Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilita' del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, e' tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo piu' basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo piu' basso.

**Articolo 15, comma 11-bis del DL n.95/2012  
convertito in legge 135 del 7/8/2012  
LA PRESCRIZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Il medico che curi un paziente,

- 1) per la prima volta, per una patologia cronica,
- 2) per un nuovo episodio di patologia non cronica

per il cui trattamento sono disponibili piu' medicinali equivalenti, e'  
tenuto ad indicare nella ricetta la sola denominazione del principio  
attivo contenuto nel farmaco.

Il medico ha facolta' di indicare altresì la denominazione di uno  
specifico medicinale a base dello stesso principio attivo;

tale indicazione e' vincolante per il farmacista ove in essa sia inserita,  
corredata obbligatoriamente di una sintetica motivazione, la  
clausola di non sostituibilità