

prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – internista, infettivo logo, ematologo (RNRL).

Art. 3.

*Disposizioni finali*

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 9 aprile 2013

*Il direttore generale: PANI*

13A03577

DETERMINA 15 aprile 2013.

**Istituzione della NOTA AIFA n. 93.** (Determina n. 395/2013).

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al Registro «Visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanità - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizio-

ne dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario n. 6 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10 gennaio 2007 - serie generale;

Vista la determinazione 23 febbraio 2007, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 61 del 14 marzo 2007, che ha modificato la determinazione 4 gennaio 2007 (Note AIFA 2006-2007);

Ritenuto di dover istituire una Nota AIFA relativa alla rimborsabilità a carico del SSN del farmaco Buccolam a base di midozolam per alcune specifiche indicazioni, alla luce della proposta avanzata dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica per la valutazione dei farmaci (CTS) dell'AIFA nella riunione del 15 novembre 2012;

Considerato il parere favorevole espresso dalla CTS nella seduta dell'8 e 9 gennaio 2013 con il quale approvava la costituzione ed il testo della nuova Nota AIFA per la rimborsabilità del farmaco Buccolam a carico del SSN, limitatamente ad alcune indicazioni e contraddistinta con il numero 93;

Determina:

Art. 1.

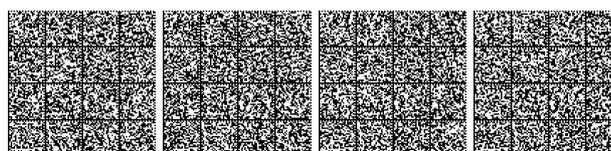
Viene istituita la Nota AIFA n. 93 riportata nell'allegato 1, che è parte integrante della presente determinazione.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale - ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 15 aprile 2013

*Il direttore generale: PANI*



**Nota N. 93**

*La prescrizione del farmaco Buccolam a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:*

**Classe A:**

limitatamente alle seguenti indicazioni	Limitatamente ai seguenti principi attivi
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 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Forme idiopatiche</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome di Dravet</li> <li>- Sindrome di Panayiotopoulos</li> </ul> </li> </ul> 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Forme idiopatiche</b></li> <li>- <b>Forme sintomatiche a varia eziologia</b></li> </ul>	Midazolam oromucosale Siringhe preriempite da 2,5, 5, 7,5 e 10 mg per uso oromucosale

**Background**

Buccolam ha ottenuto, nel 2011, una Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA). La forma farmaceutica consiste in una siringa dosata con diverse posologie per somministrazione oromucosa di una dose singola di midazolam per il trattamento delle convulsioni prolungate nel bambino.

In Italia, i bambini con epilessia che presentano crisi prolungate vengono attualmente trattati con Diazepam endorettale (Micropam). L'utilizzo del midazolam per via oromucosale, precisandone la non disponibilità in Italia, è stato indicato quale opzione terapeutica nelle raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) per il trattamento dello Stato di Male Convulsivo del bambino (Capovilla et al, [2012](#), Capovilla et al, *Epilepsia*, in press). L'utilizzo del midazolam oromucosale è raccomandato, in particolare in adolescenza, come farmaco di prima scelta per il trattamento delle crisi prolungate nelle recenti linee guida NICE 2012.



### **Indicazioni terapeutiche**

La sindrome di Dravet è una grave forma di epilessia ad esordio nel primo anno di vita che si manifesta con crisi febbrili ed afebrili di lunga durata a realizzare dei v.e.p. stati di male epilettico (Dravet, Epilepsia 2011). Il marker genetico è costituito dalla presenza di una mutazione del gene SCN1A. Tale mutazione si può anche trovare in casi per lo più familiari di convulsioni febbrili di lunga durata. La sindrome di Panayiotopoulos è una forma di epilessia ad esordio solitamente nei primi anni di vita che si manifesta con crisi autonome di lunga durata in una percentuale molto elevata di casi (Capovilla et al, Epilepsia 2009, Specchio et al, Epilepsia 2011).

### **Evidenze disponibili**

#### ***Efficacia***

Gli studi presenti in letteratura (Scott et al, Lancet 1999; McIntyre et al, Lancet 2005; Mpimbaza et al, Pediatrics 2008) hanno confrontato l'utilizzo di midazolam soluzione oromucosa con quello di diazepam rettale, dimostrando un'efficacia pari o, anche se non significativamente, superiore del midazolam rispetto al diazepam. Il midazolam presenta, però, una maggiore facilità d'uso con una conseguente maggior rapidità di intervento terapeutico. La somministrazione rettale, inoltre, in particolare nei bambini più grandi ma soprattutto negli adolescenti, è certamente socialmente imbarazzante e spesso poco accettata dai pazienti stessi e dai caregivers. Ancora, la sua assimilazione può essere ostacolata da fattori intrinseci intestinali, quali ad esempio la ritenzione fecale o la presenza di patologie intercorrenti che causino scariche diarroiche.

#### ***Sicurezza***

Dagli studi presenti in letteratura (Scott et al, Lancet 1999; McIntyre et al, Lancet 2005; Mpimbaza et al, Pediatrics 2008), non emergono differenze significative per il rischio di depressione respiratoria tra midazolam oromucosale e diazepam rettale. Non vi sono evidenze di altri potenziali eventi avversi di significativa rilevanza clinica.

### **Particolari avvertenze**

La posologia varia in funzione dell'età secondo quanto indicato nel piano terapeutico. La somministrazione tra i 3 e i 6 mesi può avvenire solo in ambito ospedaliero. Qualora la crisi acuta prolungata non risponda al trattamento con midazolam oromucosale, il paziente deve essere ricoverato in ospedale senza una ulteriore somministrazione del farmaco da parte dei caregivers.



## Bibliografia

1. Capovilla G, Vecchi M, Beccaria F, Sartori S, Minicucci F, Vigeveno F. Trattamento dello stato epilettico convulsivo del bambino: raccomandazioni della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). 2012  
[http://www.lice.it/pdf/sec\\_pediatico.pdf](http://www.lice.it/pdf/sec_pediatico.pdf)
2. Capovilla G, Beccaria F, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M and Beghi E. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy (LICE). *Epilepsia*, in press.
3. Capovilla G, Striano S and Beccarla F. Changes in Panayiotopoulos syndrome over time. *Epilepsia* 2009; 50, suppl 5: 45-8.
4. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011, suppl 2; 3-9.
5. McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-210.
6. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121: e58-64.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NHS Evidence, 2012.
8. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-626.
9. Specchio N, Trivisano M, Di Ciompo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, Fusco L and Vigeveno F. Panayiotopoulos syndrome: A clinical, EEG and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia* 2011; 51: 2098-2107.

13A03573

