



In questo numero:

- Farmaci equivalenti
- Effetti collaterali trattamento IPP a lungo termine

Update dal Servizio Farmaceutico

*A cura di S.C. Farmaceutica Territoriale
ASL VC*

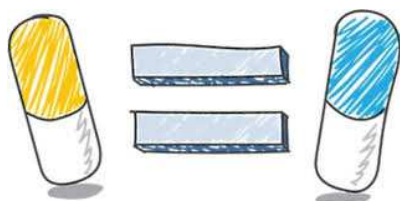
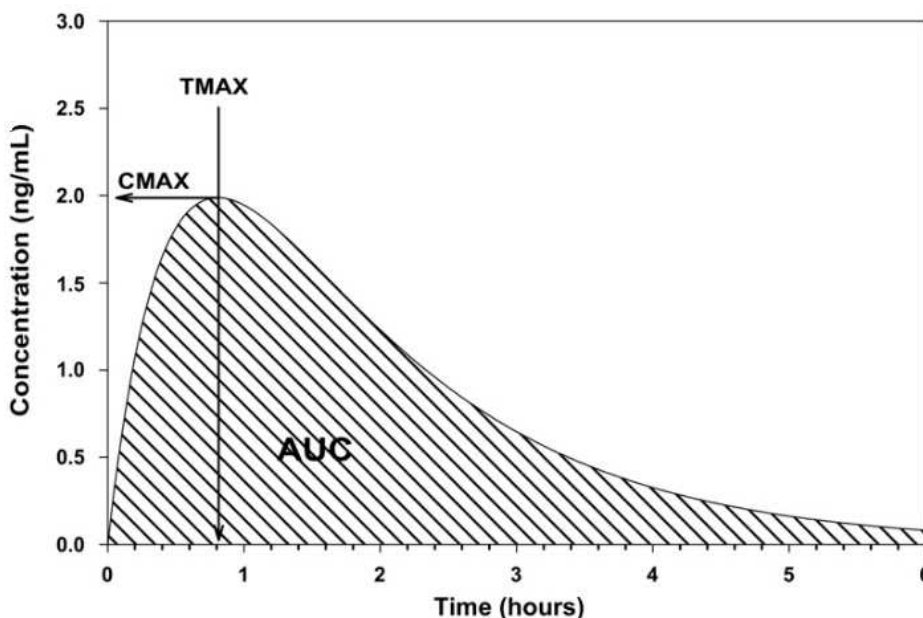


Farmaci equivalenti

Il farmaco **equivalente** (o generico) (*art. 10 comma 5 del D. Lgs 219/2006*) è un medicinale che ha la **stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica** del medicinale di riferimento (*brand*) **nonché una bioequivalenza** con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di **biodisponibilità** (quota di principio attivo che si libera dalla preparazione farmaceutica e raggiunge inalterata la circolazione sistemica).

È preferita la denominazione **equivalente** e non **generico** perché fa riferimento al concetto di **bioequivalenza** (equivalenza terapeutica tra due formulazioni contenenti lo stesso principio attivo).

I test di **bioequivalenza** consistono nel dimostrare che le differenze di **biodisponibilità**, in termini di **concentrazione massima raggiunta (Cmax), tempo di massima concentrazione (Tmax) e area sottocurva (AUC)**, tra due prodotti non superino un determinato range di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica.





Farmaci equivalenti

I medicinali **equivalenti** hanno un costo inferiore rispetto al *brand* in quanto, gli investimenti fatti in ricerca, sono già stati recuperati, durante il periodo di copertura brevettuale. È infatti noto che, al fine di dimostrare l'efficacia e la sicurezza terapeutica di un nuovo farmaco è necessaria la sperimentazione su centinaia/migliaia di soggetti; tale sperimentazione richiede mesi e ha costi elevati.

Invece, l'azienda che mette in commercio un medicinale **equivalente**, non è tenuta a dimostrarne l'efficacia terapeutica in quanto, se il principio attivo è bioequivalente (raggiunge nel sangue gli stessi livelli ottenuti dal medicinale originatore) presenta anche la stessa efficacia terapeutica.

Il medicinale **equivalente** deve essere visto in un'ottica di garanzia, dato che la sua efficacia e la sua sicurezza si arricchiscono della grande quantità di dati aggiuntivi ottenuti dall'uso consolidato del brand nel corso degli anni, consentendo di valutare il profilo rischio/beneficio in modo più definito e delineato di quanto sia possibile per qualsiasi nuovo medicinale.

Dimostrare la bioequivalenza rispetto ad un farmaco di efficacia e sicurezza note richiede tempi e costi molto minori, per cui il farmaco equivalente può essere posto in commercio ad un prezzo inferiore, almeno del **20%**.

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, **A PREZZO INFERIORE**, sia per il cittadino quando paga il farmaco di tasca propria sia per il SSN, che riesce a **CONTENERE LA SPESA FARMACEUTICA PUBBLICA** attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso.

Quando i medicinali equivalenti vengono autorizzati e classificati in fascia A (quindi a carico del Servizio Sanitario Nazionale) possono essere inseriti nella Lista di Trasparenza AIFA. ***medicinali inseriti in lista di trasparenza, nello stesso gruppo, sono considerati automaticamente sostituibili***, salvo che l'AIFA decida diversamente, sulla base di motivazioni tecnico-scientifiche.



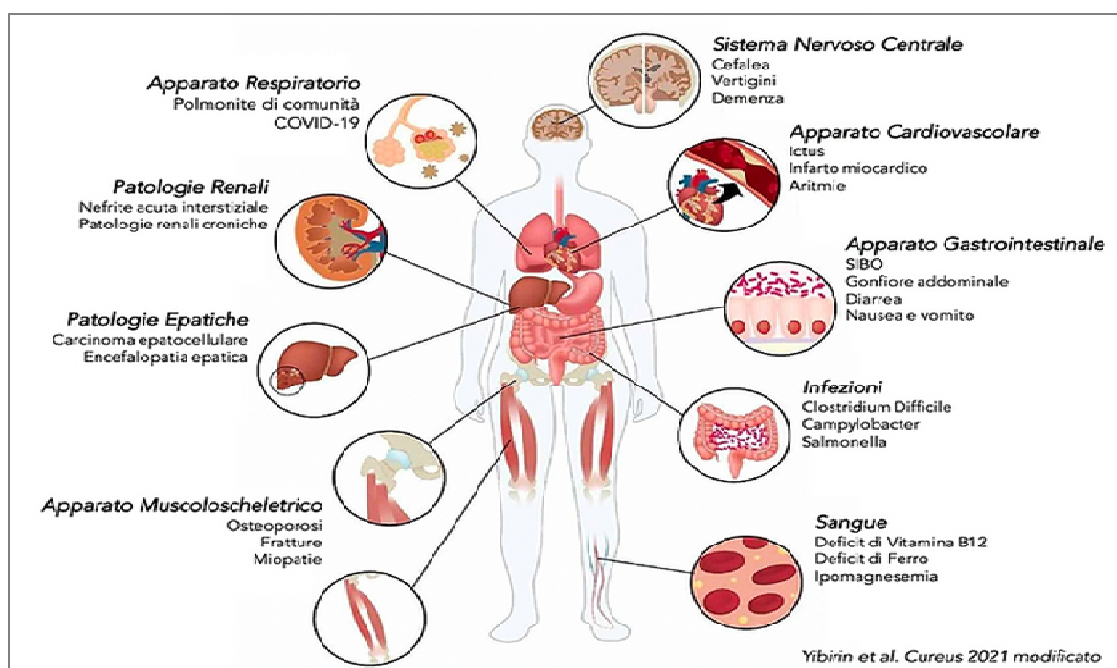


Effetti trattamento prolungato IPP

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono tra i farmaci più comunemente prescritti come conseguenza dell'aumento di disturbi acido correlati. Nonostante sia una classe di farmaci ben tollerata e con un buon profilo di sicurezza, un numero crescente di evidenze è stato pubblicato in merito **ai potenziali effetti collaterali degli IPP, in particolare legati al loro uso prolungato.**

Il trattamento prolungato con gli IPP è stato associato ad un **aumento del rischio di infezioni, fratture ossee, danni renali, malassorbimento di vitamine e minerali** e altre complicazioni, anche se con differenti livelli di evidenza e, in molti casi, con risultati contrastanti. **Di seguito sono riportati più evidenti effetti collaterali dell'uso a lungo termine degli IPP, insieme a considerazioni pratiche per la loro gestione clinica.**

1. Infezioni intestinali e SIBO Numerose meta-analisi riportano un'associazione significativa tra l'uso di IPP e l'infezione intestinale da Clostridium difficile (CDI), che è un batterio Gram positivo anaerobio, sporigeno, patogeno per l'uomo. La colonizzazione dell'intestino avviene per via oro-fecale ed è facilitata dall'alterazione del microbiota intestinale, dovuta per esempio ad antibiotico terapia. Il microorganismo produce 2 esotossine: la tossina A, che è una potente enterotossina e la tossina B, una potente citotossina. Entrambe le tossine, legandosi a specifici recettori espressi sulla superficie degli enterociti, causano la rottura del citoscheletro di actina e il danneggiamento delle *tight junction*. Inoltre, esse sono citotossiche e portano alla produzione di citochine pro-infiammatorie. La normale flora batterica rappresenta la barriera protettiva più importante contro l'infezione da Clostridium difficile.



Effetti collaterali degli IPP



Effetti IPP a lungo termine

Un processo patologico plausibile sembra essere legato alla compromissione della barriera gastrica che favorisce la colonizzazione batterica del piccolo intestino e la conseguente alterazione del microbiota intestinale, che predispone alla CDI. È stato osservato che la disbiosi del microbiota intestinale, indotta dall'uso di IPP, potrebbe aumentare il rischio di altre infezioni enteriche, come Salmonella e Campylobacter.

È stato anche evidenziato che l'ipocloridria sia un potenziale fattore predisponente alla SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth o Sovracrescita Batterica Intestinale), condizione clinica caratterizzata da una sindrome di malassorbimento causata da un'aumentata concentrazione di microorganismi nell'intestino tenue. Alla base dello sviluppo di SIBO ci sono diversi meccanismi che comprendono oltre all'aumento del pH, la possibile alterazione della motilità gastrointestinale, l'aumento della permeabilità intestinale e la ridotta clearance dell'intestino tenue. Il rischio aumentato di SIBO e di alterata permeabilità intestinale hanno sollevato dubbi sulla sicurezza dell'uso degli IPP nei pazienti cirrotici a causa del potenziale coinvolgimento dei farmaci nello sviluppo di batteri spontanei responsabili della peritonite (SBP).

2. Malattie epatiche L'uso di IPP è stato collegato ad un aumento del rischio di complicanze legate alla cirrosi, come encefalopatia, peritonite batterica spontanea e cancro al fegato. Questi effetti sembrano essere correlati all'uso cronico di IPP, infatti pazienti sottoposti a più di un anno di follow-up dopo l'inizio il trattamento con IPP aveva il doppio del rischio di carcinoma epatocellulare rispetto a quelli con non più di uno anno di follow-up.

Il meccanismo del danno epatico associato all'uso degli IPP non è completamente compreso, sebbene i ricercatori abbiano osservato che l'inibizione dell'ATPasi H⁺/K⁺ porti a una crescita eccessiva di batteri intestinali e ad una composizione microbica intestinale alterata, che può determinare un aumento delle concentrazioni venose portalì di diverse sostanze potenzialmente dannose, inclusi gli acidi biliari secondari.

Gli IPP vengono metabolizzati nel fegato; pertanto, i pazienti con malattia epatica possono essere a rischio di aumento dell'epatotossicità, che può condurre a effetti cancerogeni indotti dall'ipergastrinemia, in particolare sulle cellule epatiche.





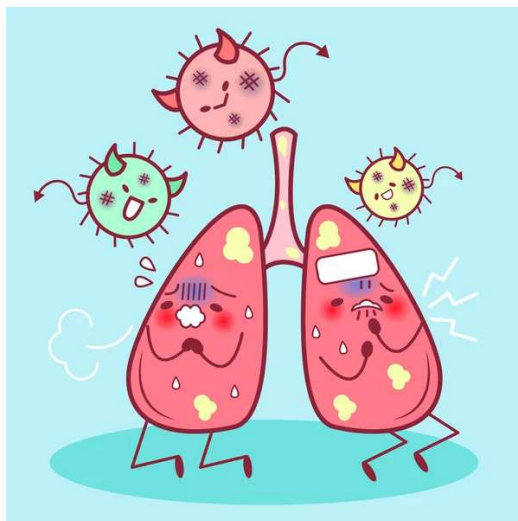
Effetti IPP a lungo termine

3. Polmonite Una recente meta-analisi di 26 studi ha riportato un aumento del rischio di polmonite acquisita in comunità (CAP) e di ospedalizzazione correlata alla CAP nei soggetti in trattamento con IPP. Sorprendentemente, il rischio era più elevato per quelli che avevano iniziato il trattamento nei 30 giorni precedenti l'infezione.

Sono stati identificati diversi meccanismi per spiegare il potenziale ruolo degli IPP come fattore predisponente per la CAP:

- ❖ **riduzione di acido gastrico**; potrebbe favorire la colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore e la successiva traslocazione nei polmoni per aspirazione
- ❖ **inibizione della pompa H⁺/K⁺-ATPasi presente anche nel tratto respiratorio**; altera il pH delle secrezioni sieromucinosi, promuovendo la crescita batterica nelle vie aeree
- ❖ **riduzione di acido gastrico**; potrebbe favorire la SIBO e la disbiosi intestinale
- ❖ **indebolimento dell'attività di neutrofili e cellule natural killer**

Tuttavia, le evidenze epidemiologiche di una associazione tra l'utilizzo di IPP e lo sviluppo di polmonite di comunità sono ancora controverse e richiedono ulteriori ricerche.

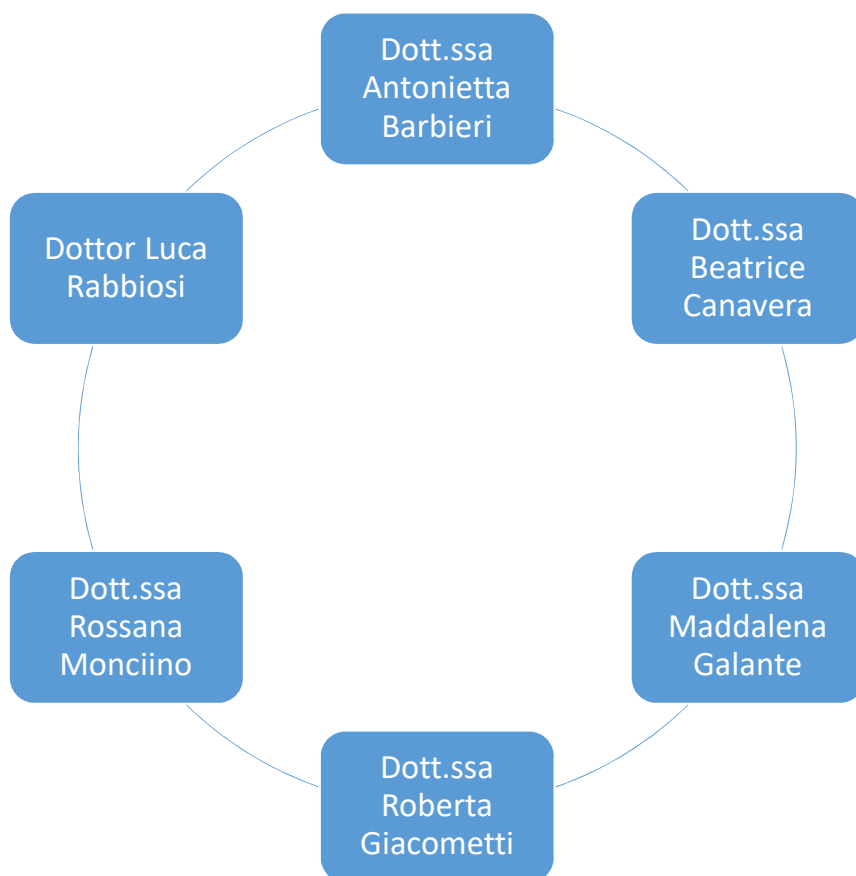


TAKE HOME MESSAGE

L'associazione tra IPP e il rischio di infezioni è ancora dibattuta. I dati pubblicati, sebbene limitati dall'eterogeneità degli studi considerati e dalla presenza di fattori confondenti che potrebbero spiegare la maggior parte degli esiti a lungo termine, hanno mostrato più plausibilità verso l'associazione tra infezioni enteriche e IPP. Le prove per dimostrare l'associazione tra CAP e IPP sono meno consistenti, dal momento che la GERD appare essere il maggior confondente.



Hanno collaborato a questo numero



A.S.L. VC

Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli