

5° Forum italiano sulla Fibrosi Cistica

Farmaci originali, farmaci
equivalenti e galenici “equivalenti”

DEFINIZIONE DI FARMACO EQUIVALENTE

- non essere coperto da brevetto
- possedere la stessa forma farmaceutica di somministrazione (fiale, compresse)
- uguale numero di compresse o fiale nella confezione
- la stessa efficacia terapeutica
- pari potenza di azione, del tempo di comparsa dell'effetto e della sua durata
- medesimi effetti collaterali e loro rilevanza
- sicurezza garantita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Aspetti regolatori per l'autorizzazione alla commercializzazione di un Farmaco Equivalente

Le Autorità Regolatorie, richiedono di ottemperare due punti in quanto non vi è alcuna ragione scientifica per ipotizzare diversa efficacia

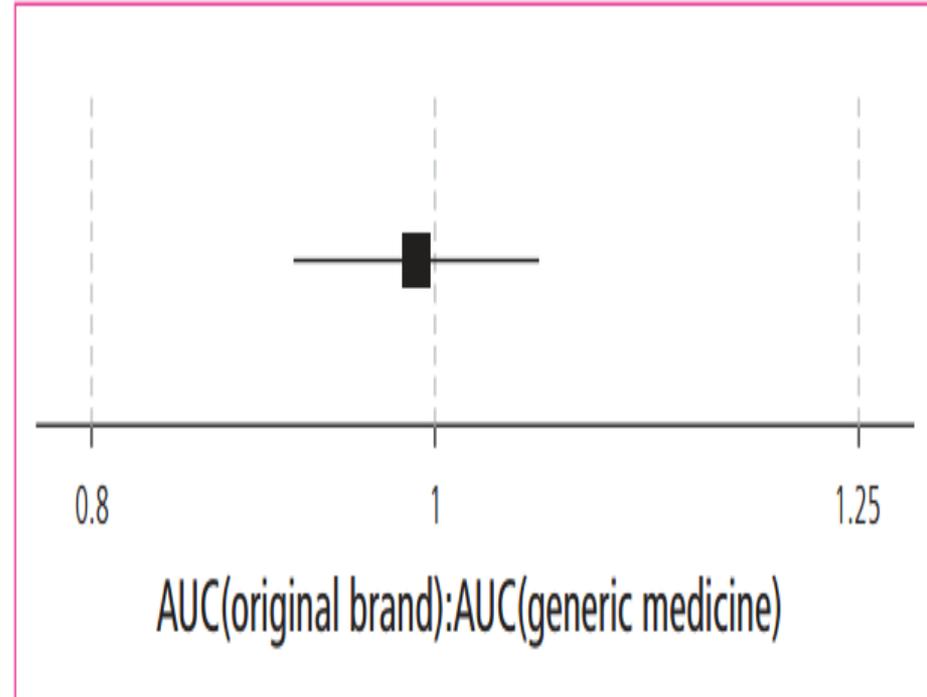
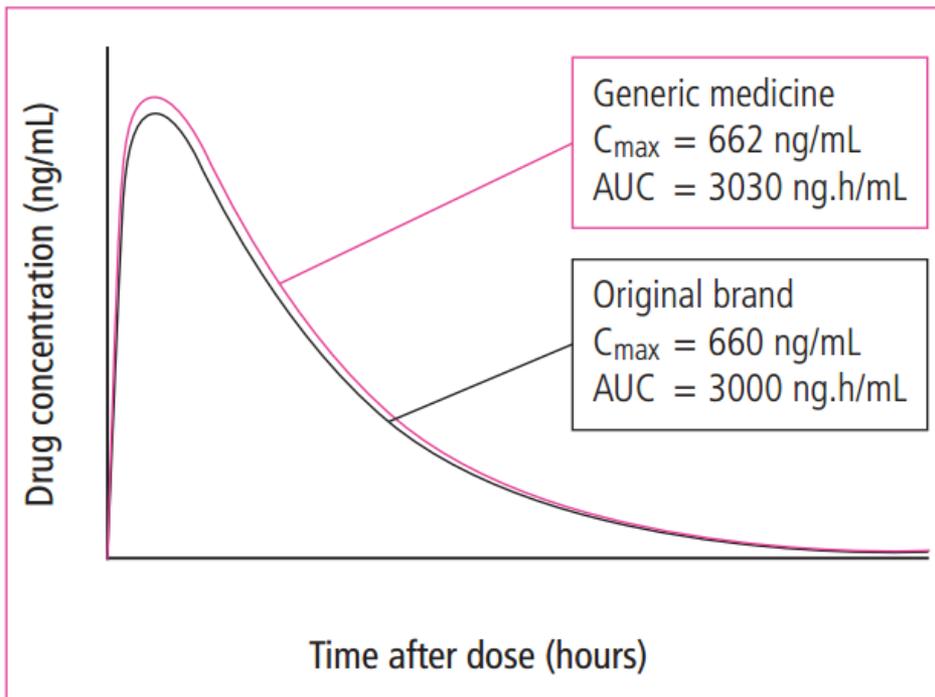
- Il farmaco viene prodotto in GMP in modo tale da garantirne la qualità
- Ha una farmacocinetica (curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo) sovrapponibile a quella del prodotto originatore

Principi di Bioequivalenza di un Farmaco Equivalente

- In base alla normativa in vigore provare la bioequivalenza attraverso uno studio farmacocinetico equivale a dimostrare la sovrapposibilità terapeutica.
- Sapendo che nel farmaco equivalente il principio attivo è identico, ma possono differire gli eccipienti, il quesito scientifico si incentra principalmente sugli aspetti farmaceutici e farmacocinetici. Ciò significa che il farmaco equivalente non è mai perfettamente uguale a quello originale ma **essenzialmente simile**.
- Le differenze non sono però tali da comportare risultati terapeutici significativamente differenti.

Studio di bioequivalenza

Due prodotti farmaceutici sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione-tempo, ottenuti con la stessa dose somministrata, sono così simili che è improbabile producano differenze rilevanti negli effetti terapeutici e/o avversi



Bioequivalenza farmacocinetica e terapeutica

- Gli studi di bioequivalenza non utilizzano parametri clinici di efficacia ma confrontano la biodisponibilità di due prodotti con un range di variabilità convenzionalmente riconosciuto come **“intervallo accettabile”**
- Per i farmaci con un indice terapeutico basso l'intervallo convenzionale di bioequivalenza potrebbe essere troppo ampio per garantire con sufficiente affidabilità che due bioequivalenti siano anche terapeuticamente equivalenti

Bioequivalenza di popolazione

- La metodologia utilizzata negli studi di bioequivalenza consente di valutare la “bioequivalenza di popolazione” ma non la “bioequivalenza individuale”
- Il medico può aspettarsi un risultato terapeutico “mediamente equivalente” nella popolazione complessiva degli utilizzatori ma non ha informazioni circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni sia la stessa

Concetto di sostituibilità

- Mantenendo valido il concetto di sostituibilità tra farmaco di riferimento e farmaco equivalente risulterebbe importante per il medico avere a disposizione, per i singoli farmaci alternativi, il range di scostamento dei parametri di confronto per eventualmente scegliere quello che meno si discosta dall'originale
- Importanza maggiore per farmaci ad uso continuativo e con modesto indice terapeutico

Importanza degli eccipienti

La normativa vigente stabilisce che gli equivalenti debbano necessariamente avere la stessa composizione qualitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche, non prevedendo la composizione degli eccipienti

- Per definizione nessun eccipiente presente in una formulazione svolge una significativa azione farmacologica, tuttavia alcuni di questi possono influire su alcuni aspetti farmacocinetici e di stabilità delle molecole
- Si considera però che queste azioni vengono minimizzate dall'ampia superficie di assorbimento e diluizione nel tratto intestinale
- Importanza nelle intolleranze (Amido, Lattosio, Saccarosio, Aspartame)

Eccipienti e prodotto finito

- Tutti i prodotti medicinali dipendono dagli eccipienti per stabilizzare, consentire la fabbricazione, rilasciare il principio attivo
- Qualità ed efficacia di un prodotto farmaceutico dipendono molto da come si comportano gli eccipienti
- Qualità del prodotto finito influenzata da variabilità di impurezze o di proprietà funzionali tra lotto e lotto di eccipiente
- Scelta in base all'economia aziendale

Controlli sugli Equivalenti

- **Industria:**

I laboratori di controllo qualità effettuano periodicamente e su ogni lotto tutte le analisi previste confermando la conformità del prodotto con le specifiche di approvazione (costi molto elevati)

- **Ministero:**

Controlli a campione dal canale distributivo e confronto con i dossier analitici depositati. Se vengono riscontrati dei fuori specifica dai test effettuati, il lotto viene bloccato

Interscambiabilità tra equivalenti

- In base alla normativa vigente non esiste distinzione tra i diversi equivalenti dello stesso farmaco originale
- I test di bioequivalenza sono però fatti tra il singolo prodotto generico ed il prodotto brand
- Ammettendo che diversi equivalenti dello stesso farmaco siano tra loro bioequivalenti vi possono comunque essere delle differenze di biodisponibilità anche sensibili

“Equivalenti” galenici

Farmaci preparati nei laboratori galenici delle farmacie territoriali e ospedaliere limitati a:

- Farmaci orfani per principio attivo
- Farmaci orfani per forma farmaceutica o dosaggio (off-label)
- Farmaci per lunghi periodi non disponibili sul mercato

Non richiedono studi di bioequivalenza vista “l’eccezionalità” del loro impiego

PROGETTO FARMACI ORFANI

OBIETTIVI:

- Aiuto a reperire i farmaci non più prodotti dall'industria, quelli a dosaggi particolari ed off-label, necessari per la terapia e producibili galenicamente nelle farmacie territoriali aderenti al progetto
- Supporto alle farmacie ospedaliere, per favorire la continuità assistenziale a beneficio di pazienti che possono reperire il farmaco nella propria ASL di residenza senza doverlo cercare in altre regioni.

SITUAZIONE ATTUALE

- Prescrizione con piano terapeutico di farmaci galenici ed off-label da parte di Centri Specialistici
- Fornitura iniziale del farmaco dalla farmacia ospedaliera del Centro prescrittore
- Forniture successive a carico del Servizio Farmaceutico della ASL di residenza

DISPENSAZIONE

“La dispensazione dei medicinali galenici avviene tramite il Servizio Farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure tramite il Servizio farmaceutico della ASL di residenza dell’assistito.”

DILUIZIONI FARMACI

SOTALOLO 80mg	SCIogliere 1 COMPRESSA in 4ml di acqua PRELEVARE 93ml
INDEPAL 40mg	SCIogliere 1 COMPRESSA in 4ml di SOLUZIONE e PRELEVARE 92ml

h 6 ⁰⁰	SOTALOLO 6mg; INDEPAL 1mg = SOTALEX
h 14 ⁰⁰	SOTALOLO 6mg; INDEPAL 1mg
h 22 ⁰⁰	SOTALOLO 6mg; INDEPAL 1mg

PREPARAZIONE FARMACI

- ❖ Somministrare i farmaci negli orari indicati nello schema di seguito riportato;
- ❖ Utilizzare acqua o glucosata al 5% per preparare i farmaci da diluire;
- ❖ Il Lasix sciroppo dura 2 mesi dalla data di apertura.

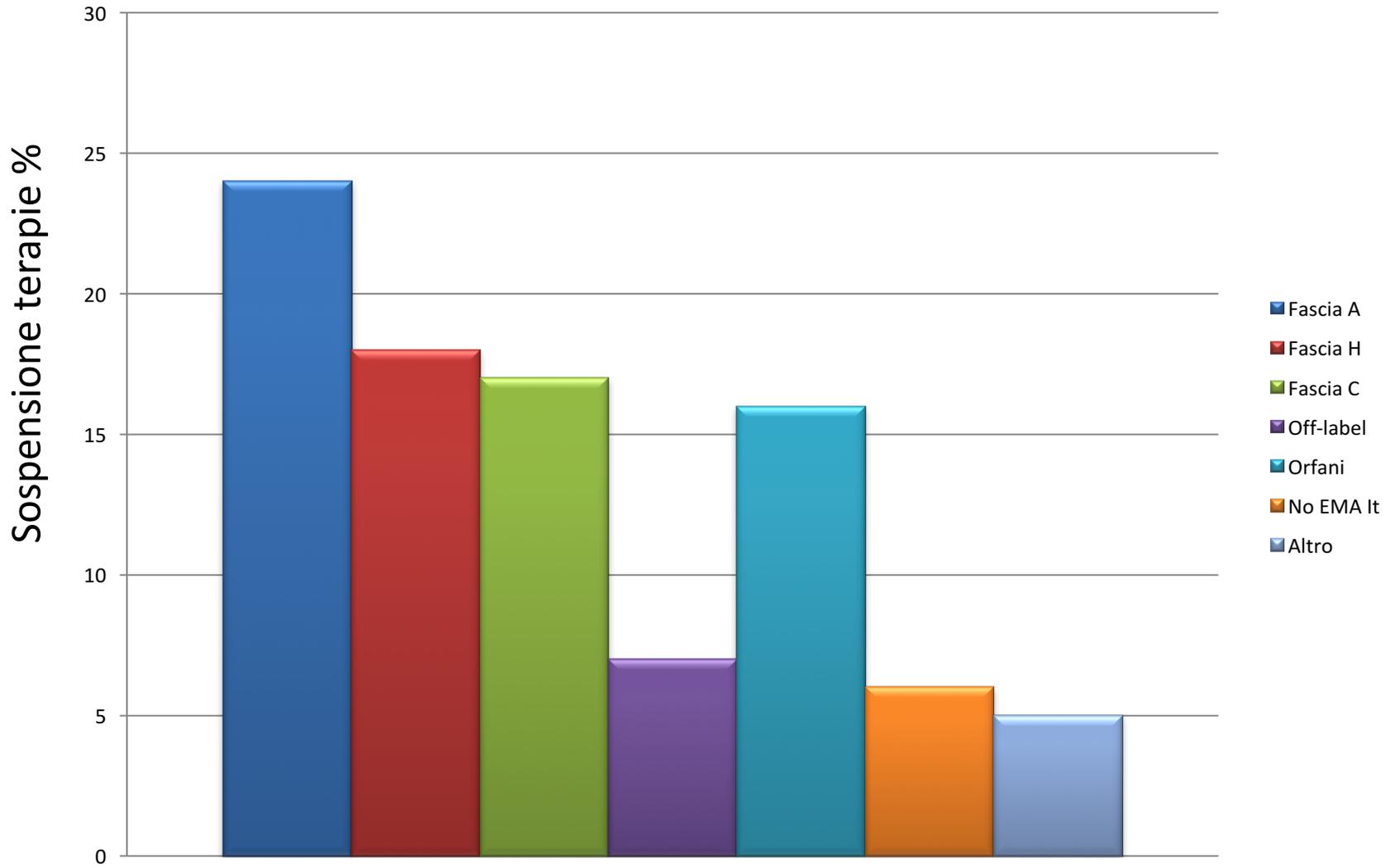
FIRMA MEDICO _____

FARMACI OFF-LABEL

Prescrizione di farmaci per patologie che non dispongono di valida alternativa terapeutica

- Legge n. 94/1998 (Legge Di bella)
Farmaci a totale carico del paziente
- Legge n. 648/1996
Possibilità di erogazione a totale carico del SSN
- Preparazioni galeniche di farmaci in dosi pediatriche non in commercio e/o situazioni particolari
Erogazione a carico del SSN per quelli prodotti nelle farmacie ospedaliere , a carico del paziente per quelli prodotti nelle farmacie territoriali (salvo delibera ASL di competenza)

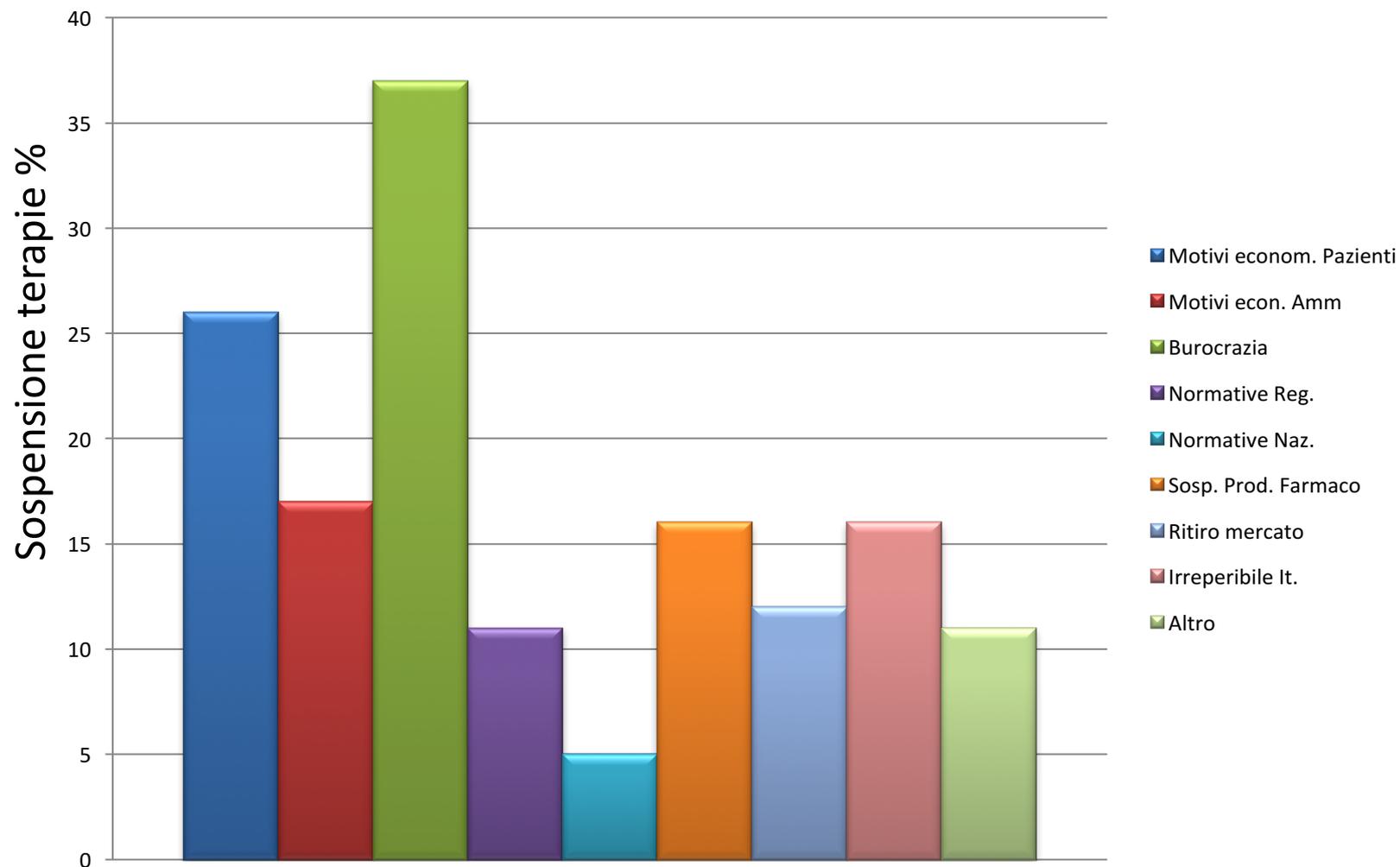
Farmaci oggetto di sospensione da parte dei pazienti



Motivi sospensione terapia da parte dei pazienti

- Economici: differenze tra Regioni
- Sospensione produzione
- Ritiro dal mercato nazionale
- Irreperibilità in Italia
- Burocratici: riconoscimento di un farmaco off-label per la particolare patologia, importazione farmaci dall'estero, pratiche per uso compassionevole

Cause di sospensione terapia da parte dei pazienti



La galenica come supporto o alternativa

- Preparazione del farmaco utilizzando il principio attivo puro evitando la pratica dello sconfezionamento della specialità medicinale
- Utilizzo di eccipienti specifici tenendo conto di eventuali intolleranze del paziente
- Formulazioni a dosaggio personalizzato
- Maggiore facilità di accesso alla cura

INTERCONNESSIONE STRUTTURE EROGANTI

- Elaborazione di un prontuario galenico con attribuzione di un codice nazionale univoco, codice ATC e tariffa per ogni preparato
- Formulario inserito on-line a disposizione di clinici e farmacisti per uniformare prescrizioni e procedure di allestimento
- Creazione di una rete mista interconnessa
- Partecipazione alla fornitura dei dati e tenuta dei registri previsti dalla legge 648/1996

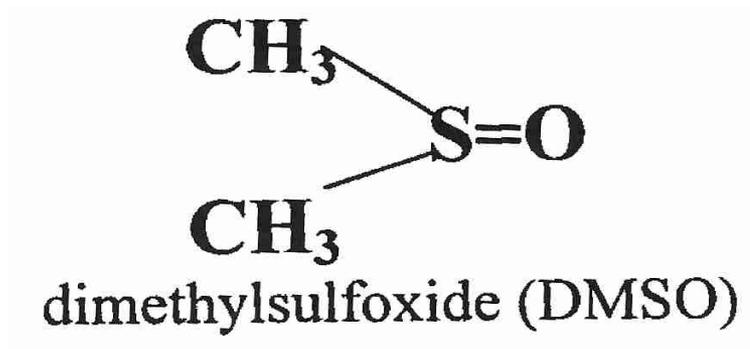
Sportello informativo Malattie Rare

- Sensibilizzazione dei cittadini per mezzo di iniziative locali in accordo con le Associazioni per le Malattie Rare
- Disponibilità, dopo formazione specifica, a fornire un aiuto concreto nel districarsi tra le normative locali e nazionali e assumendo un ruolo attivo nello spiegare procedure e modalità per l'accesso a farmaci e rimborsi
- Ruolo intermedio di collegamento tra paziente e medico
- Partecipazione al controllo della corretta compliance della terapia
- Veicolo di informazioni e tratto di unione con ASL, Medici di medicina generale e Assessorati Regionali

VANTAGGI PROGETTO UTIFAR-UPFARM

- Fornitura di farmaci personalizzabili e difficilmente reperibili
- Facilitazioni all'accesso dei farmaci e delle prestazioni sanitarie
- Monitoraggio alla corretta aderenza della terapia da parte del paziente
- Contribuzione alla farmacovigilanza dei medicinali distribuiti
- Produzione farmaco “dove serve e quando serve”

ESEMPIO RIDUZIONE COSTI:



Uso: instillazioni vescicali nella cistite interstiziale

Farmaco industriale: Rimso® 50 ml, prezzo 190 \$

Farmaco galenico: flacone 50 ml, prezzo 45 €

Tamoxifene 20 mg capsule

(capsule prive di lattosio)

Rx

For 100 Capsules

Tamoxifen (as 1.52 g or 3.04 g Tamoxifen citrate, respectively)	1 g or 2 g
Colloidal silicon dioxide	1 g
Crospovidone	4 g
Magnesium stearate	1 g
Microcrystalline cellulose	4 g
Sodium lauryl sulfate	1 g
Lactose anhydrous	qs

Note: See Standard Operating Procedure: Developing a Capsule Formulation, published in IJPC 2001; 5(5): 392-393 for calculations of the quantity of lactose required.

METHOD OF PREPARATION

1. Calculate the required quantity of each ingredient for the total amount to be prepared.
2. Weigh and/or measure each ingredient accurately.
3. Blend the tamoxifen with the microcrystalline cellulose followed by the crospovidone, colloidal silicon dioxide, and sodium lauryl sulfate.
4. Add the lactose followed by the magnesium stearate and mix well.
5. Encapsulate into the required number of capsules.
6. Package and label.

PACKAGING

Package in tight, light-resistant containers.¹

LABELING

Keep out of reach of children. Use only as directed.

STABILITY

Check the current edition of the *United States Pharmacopeia* for the appropriate beyond-use date for this compounded preparation.

La specialità contiene TAMOXIFENE CITRATO
il dosaggio si riferisce a TAMOXIFENE BASE

Tamoxifene citrato 30,4 mg pari a 20mg di base
Silice micr. Anidra 20 mg
Sodio lauryl solfato 10 mg
cellulosa microcristallina* qb a volume per cps 3

* o amido di mais

USO DELL'ERITROMICINA DOPO TRAPIANTO DI POLMONE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

- La simultanea somministrazione di Tacrolimus e Eritromicina a dosaggi di 200-300 mg permette di ridurre fino a 50 volte il dosaggio del farmaco antirigetto per la rallentata metabolizzazione con vantaggi nei confronti di effetti collaterali e costo di terapia.
- Il dosaggio del Tacrolimus può essere così calcolato monitorandone la concentrazione ematica con analisi ematochimiche.

ERITROMICINA Cps

Eritrocina = Farmaco orfano

Ad UPFARM viene richiesto un galenico che sopperisse alla specialità non più in commercio.

L'eritromicina etilsuccinato non è disponibile presso i fornitori, per cui si opta per l'eritromicina base (preparazione presente in BP come capsule gastroresistenti).