

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 - Farmaceutica
Centro Regionale di Farmaco e Vaccinovigilanza

Prot. 92592

Del 02.12.2015

Oggetto: Inibitori di Pompa Protonica – Informazioni di sicurezza

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie
Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie
Ai Responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende
Sanitarie
Agli Ordini dei Medici
A Federfarma
Ad Assofarm
All'AIOP
LORO SEDI

Gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) rappresentano una delle categorie di farmaci maggiormente utilizzate in Italia e in Sicilia. Essi infatti mantengono il primo posto, in Italia, sia in termini di spesa che di consumi (75,8 DDD ogni 1.000 abitanti/die) con un *trend* in continua crescita (*Rapporto Osmed 2014*). Nel medesimo rapporto, lansoprazolo, pantoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo risultano tra i primi quindici principi attivi che determinano il maggior consumo in regime di assistenza convenzionata.

Quanto sopra esposto fa ipotizzare un impiego superiore rispetto alla frequenza delle condizioni cliniche per le quali gli IPP sono indicati, suggerendo altresì ampie aree di inappropriatazza.

Nonostante gli elevati consumi registrati in Sicilia, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), risultano inserite, dal 2010 ad oggi, solamente 46 segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR), delle quali 20 (43,5%) gravi.

Sebbene considerati farmaci ben tollerati, diverse evidenze scientifiche basate su studi osservazionali e *case report*, dimostrano che l'utilizzo degli IPP nel lungo termine determina un

aumento di potenziali rischi quali eventi cardiovascolari, fratture, infezioni, nefriti interstiziali, riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 e del ferro.

In uno studio osservazionale di coorte su circa 60.000 pazienti dimessi dopo il primo infarto miocardico, il rischio di un secondo evento era superiore nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati, sia nel gruppo in terapia con clopidogrel sia in quello che non assumeva l'antiaggregante (*Ann Intern Med.*2010;153(6):378-86). Risultati analoghi sono stati registrati nei pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico (*BMJ.*2011;342:d2690). Inoltre, studi pubblicati su JAMA e su CMAJ hanno evidenziato un'interazione farmacologica tra clopidogrel e esomeprazolo/omeprazolo. Questi ultimi, inibendo l'isoenzima CYP2C19 del citocromo P450, possono diminuire l'attivazione del clopidogrel riducendone, così, l'attività antiaggregante determinando una maggiore possibilità di re-infarto (*JAMA.*2009;301:937-44; *Can Med Ass J.*2009;31;180:713-8). Nonostante la rilevanza clinica di questa interazione sia ancora incerta, a titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di esomeprazolo/omeprazolo e clopidogrel (par. 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Relativamente al rischio di fratture, nel 2012 l'EMA, sulla base di studi epidemiologici e metanalisi, ha concluso che l'uso degli IPP, specialmente ad alte dosi e per periodi superiori a un anno, può aumentare il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale principalmente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio correlati (*Am J Gastroenterol.*2011;106(7):1209-18; *PhVWP Monthly Report on safety concerns, guidelines and general matters. March 2012 – Issue number: 1203*). Ciò non è invece stato osservato nei pazienti in terapia con anti-H2. Inoltre, in donne fumatrici in trattamento con IPP il rischio di fratture del femore aumenta di circa il 50% (*BMJ.*2012;344:e372).

Nell'ambito delle infezioni, è stato dimostrato che il blocco protratto della secrezione acida con IPP può alterare anche gli equilibri della flora batterica intestinale, determinando un rischio di contrarre infezioni da Salmonella, *Campylobacter jejuni* e *Clostridium difficile* (*Aliment Pharmacol Ther.*2011;34(11-12):1269-81). A tal proposito, uno studio di coorte su pazienti ospedalizzati trattati con antibiotici e IPP ha rilevato un rischio di infezione di circa tre volte superiore rispetto ai non trattati, nonché un incremento delle recidive dopo eradicazione dell'infezione da *Clostridium difficile* (*Am J Gastroenterol.*2008;103(8):2031-5). Si suggerisce, pertanto, una particolare cautela nell'assunzione di IPP in pazienti sottoposti a terapia antibiotica.

Una recente revisione sistematica ha valutato gli esiti dell'impiego oltre tre anni degli IPP, nell'ipotesi che l'uso prolungato possa aumentare i livelli di gastrina, con successiva iperplasia e aumento del rischio di tumore dello stomaco. Nonostante non sia ancora emerso un aumento di incidenza del tumore gastrico nei pazienti trattati, occorrono ulteriori studi per valutare gli effetti a lungo termine (*Aliment Pharmacol Ther.*2015;42(6):649-63). È comunque doveroso evidenziare

che il trattamento farmacologico con IPP può comunque mascherare i sintomi del carcinoma gastrico.

Tutti i rischi sopra riportati, sono stati attentamente analizzati a livello delle Agenzie Regolatorie (FDA, EMA ed AIFA), le quali hanno effettuato i necessari adempimenti sui medicinali oggetto della presente dando, al contempo, ampia diffusione delle nuove informazioni di sicurezza.

Inoltre, dall'esame delle segnalazioni registrate nella RNF sono emerse nuove e frequenti ADR. L'AIFA, infatti, negli ultimi anni ha osservato la possibile correlazione tra l'impiego degli IPP e le seguenti ADR: impotenza, alopecia ed ipomagnesemia (segnali di sicurezza pubblicati sul sito AIFA).

Le Autorità Regolatorie ritengono, comunque, che il rapporto beneficio/rischio di tali medicinali sia favorevole, se utilizzati nell'ambito delle indicazioni e modalità d'uso per le quali hanno ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Si coglie l'occasione per ricordare che la prescrivibilità a carico del SSN degli IPP è limitata a specifiche condizioni riportate nelle note AIFA 1 e 48.

Alla luce di quanto sopra esposto, considerato anche il diffuso impiego degli IPP e le ADR ad essi associate, si invitano i medici a prescrivere tali medicinali per il minor tempo possibile in relazione alla patologia da trattare per un impiego appropriato. È, inoltre, necessario effettuare la periodica rivalutazione del paziente al fine di valutarne il rapporto beneficio/rischio.

Si ribadisce, infine, l'importanza della segnalazione di tutte le sospette ADR osservate per un continuo monitoraggio della sicurezza dei medicinali nella pratica clinica.


Si chiede alle SS.LL. in indirizzo la massima collaborazione per la diffusione della presente.

Il presente documento è disponibile sul sito istituzionale dell'Assessorato alla sezione "Farmacovigilanza – Informazione sui farmaci":


[http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR LaStrutturaRegionale/PIR AssessoratoSalute/PIR DipPianificazioneStrategica/PIR Servizio7/PIR InformazioneSuiFarmaci](http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_Servizio7/PIR_InformazioneSuiFarmaci)

I Dirigenti del CRFV

Dott.ssa Claudia Minore 

Dott.ssa Daniela C. Vitale 

Il Responsabile dell'U.O. 7.2

Dr.ssa Claudia La Cava 

Il Responsabile del Servizio 7

Dott. Antonio Lo Presti 

Il Dirigente Generale

Dr. Gaetano Chirato 