

**Notiziario sui farmaci neurologici  
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica della Clinica Neurologica  
dell'Università di Bologna**

Bollettino informativo al personale della Clinica Neurologica

Ritorna **neuro... Pillole** dopo la sospensione del mese di Agosto, che ha visto fra l'altro scoppiare il caso cerivastatina ed è stato caratterizzato dalla campagna d'informazione circa l'immissione in commercio dei farmaci generici. Questi due fatti ci offrono lo spunto per trattare brevemente in questo numero i sistemi di farmacovigilanza nazionali e internazionali e le formulazioni generiche disponibili in campo neurologico.

**IN QUESTO NUMERO:**

- 1. REAZIONI AVVERSE e FARMACOVIGILANZA**
- 2. FARMACI GENERICI in NEUROLOGIA**
- 3. PAROXETINA: NESSUN EVENTO AVVERSO IMPREVISTO SEGNALATO al MINISTERO della SALUTE**

**1. REAZIONI AVVERSE e FARMACOVIGILANZA**

Per "effetto collaterale negativo" o "reazione avversa" si intende una reazione nociva e non voluta che si verifica alle dosi di medicinale normalmente somministrate all'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di un'affezione, o per modificare una funzione fisiologica. Attualmente esistono 2 **sistemi internazionali** di farmacovigilanza. Il primo, sotto il patrocinio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, raccoglie e coordina i dati relativi a tutte le sospette reazioni avverse presso l'Uppsala Monitoring Centre in Svezia. Il secondo è il sistema di farmacovigilanza dell'Unione Europea. In quest'ultimo, tutti gli stati membri e l'Agenzia Europea di valutazione dei Medicinali (EMA) sono collegati attraverso una rete interna per lo scambio d'informazioni. La maggior parte dei sistemi nazionali è centralizzata, ma è in aumento il numero di quelli decentralizzati. **In Italia** l'attività di sorveglianza viene svolta con il contributo dei medici e dei farmacisti. I medici sono tenuti a segnalare ogni presunta reazione avversa della quale vengano a conoscenza nell'esercizio dell'attività professionale. Relativamente ai medicinali non soggetti a prescrizione medica, alla segnalazione delle reazioni avverse è tenuto anche il farmacista che ne venga direttamente a conoscenza. Le segnalazioni devono essere trasmesse, dai sanitari operanti nel territorio alla Azienda Sanitaria Locale (ASL) competente e dai sanitari operanti in strutture ospedaliere pubbliche e private alla Direzione Sanitaria della struttura stessa, entro 3 giorni nel caso di reazioni avverse gravi e entro 6 giorni negli altri casi. Le ASL e le Direzioni Sanitarie devono trasmettere le segnalazioni alla Direzione Generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza che fa capo al Ministero della Salute (ex Ministero della Sanità), informando anche la Regione di appartenenza e il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale. La Direzione Generale provvede, entro 15 giorni al massimo dalla ricezione, a portare a conoscenza dell'EMA e

della ditta produttrice del farmaco le notifiche relative a reazioni avverse gravi pervenute. La Direzione Generale fornisce inoltre all'EMA e ai centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri informazioni sulle modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della sanità pubblica. La segnalazione spontanea di reazioni avverse da parte degli operatori sanitari è quindi una fondamentale rete di sicurezza per limitare la tossicità dei farmaci in commercio. L'attitudine alla segnalazione è comunque scarsa (meno del 10% di tutte le reazioni gravi e il 2-4% di quelle non gravi, *Br Med J 1998;316:1295*). La gravità della reazione sembra essere il motivo più importante per la segnalazione. Motivazioni comuni che inducono a non segnalare una reazione sono l'incertezza sull'effettivo rapporto di causalità tra la reazione e il farmaco in questione e la convinzione che la reazione sia già ben nota (*Br J Clin Pharmacol 1999;48:623*). È interessante a questo proposito constatare che delle complessive 71 segnalazioni di reazioni avverse alla **cerivastatina** ricevute dal Ministero della Salute italiano nel 2001, ben 67 siano pervenute solo dopo il 15 Agosto, relative a pazienti che erano in trattamento prima del ritiro del farmaco dal mercato (avvenuto l'8 Agosto). Gli sforzi per migliorare le segnalazioni di reazioni avverse da parte degli operatori sanitari comprendono, fra l'altro, l'esigenza di aumentare la disponibilità e la fiducia fra le parti coinvolte nella valutazione della sicurezza del farmaco, incentivare la formazione continua degli operatori sanitari e rendere più agevoli le modalità di comunicazione dei dati. Anche l'utilizzo di Internet si sta diffondendo sempre di più nell'ambito della sicurezza del farmaco. La Food and Drug Administration americana, ad esempio, ha cominciato ad accettare direttamente in linea segnalazioni di eventi avversi, anche da parte degli stessi consumatori, utilizzando una versione elettronica del programma denominato Medwatch.

## 2. FARMACI GENERICI in NEUROLOGIA

Come ampiamente annunciato dalla campagna realizzata dal Ministero della Salute in collaborazione con l'associazione di consumatori Altroconsumo, dal 1° Settembre sono entrate in vigore le nuove norme di dispensazione dei farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in base alle quali, a parità di principio attivo, sono rimborsate interamente dal SSN solo le **preparazioni incluse in classe A e B meno costose**. Fra queste figurano le **preparazioni generiche**, farmaci con il brevetto scaduto, denominati con il nome chimico del principio attivo piuttosto che con un nome commerciale specifico di una Ditta, e che per essere posti in commercio devono essere risultati **bioequivalenti** al prodotto di riferimento. La **bioequivalenza** è verificata studiando la **biodisponibilità** del farmaco nell'uomo, (ossia la quantità del principio attivo che entra nella circolazione sistemica raggiungendo il sito d'azione), dopo somministrazione della preparazione generica e del prodotto di riferimento. L'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) definisce le procedure per questo tipo di studio, i parametri da valutare e la massima variabilità e differenze ammissibili. E' stabilito che la biodisponibilità del prodotto in esame può essere da 0,8 a 1,25 volte quella del prodotto di riferimento. Per farmaci con basso indice terapeutico questi limiti possono essere più restrittivi. Preparazioni bioequivalenti vengono ritenute per definizione equivalenti dal punto di vista terapeutico e/o tossico. Per quanto riguarda il **campo neurologico**, non sono molti i principi attivi inclusi fra i farmaci generici (vedi Tabella).

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACO GENERICO	FARMACO di "MARCA"
<b>ANTIPILETTICI</b> <b>Carbamazepina</b> Fascia A	<b>Carbamazepina ratiopharm®</b> 200 mg 50 cpr 9200 L 400 mg 30 cpr 11200 L	<b>Tegretol®</b> 200 mg 50 cpr 10900L 400 mg 30 cpr 13300L
<b>ANTIPARKINSONIANI</b> <b>Bromocriptina</b> Fascia A <b>Carbidopa/Levodopa</b> Fascia A	<b>Bromocriptina Dorom®</b> 2,5 mg 30 cpr 14000 L <b>Carbidopa/Levodopa Teva®</b> 25/250 mg 50 cpr 18000L	<b>Parlodel®</b> 2,5 mg 30 cpr 15700L <b>Sinemet®</b> 25/250 50 cpr 21800L
<b>ANTIDEPRESSIVI</b> <b>INIBITORI</b> <b>RICAPTAZIONE</b> <b>SEROTONINA</b> <b>Fluoxetina</b> Fascia A	<b>Fluoxetina Doc Generici®</b> 20 mg 12 cps 18000L <b>Fluoxetina Dorom®</b> 20 mg 12 cps 19000L <b>Fluoxetina (GNR)®</b> 20 mg 12 cps 18300L <b>Fluoxetina (Hexan)®</b> 20 mg 12 cps 18000L <b>Fluoxetina EG®</b> 20 mg 12 cps 19000L <b>Fluoxetina Teva®</b> 20 mg 12 cps 18500L	<b>Diesan®</b> 20 mg 12 cps 20500L <b>Fluoxeren®</b> 20 mg 12 cps 20900L <b>Prozac®</b> 20 mg 12 cps 20900L
<b>BENZODIAZEPINE</b> <b>Alprazolam</b> Fascia C	<b>Alprazolam ratiopharm®</b> 0,25 mg 20 cpr 8000L 0,5 mg 20 cpr 10300L 1 mg 20 cpr 16400L	<b>Xanax®</b> 0,25 mg 20 cpr 10000L 0,5 mg 20 cpr 12800L 1 mg 20 cpr 20500L

Dal punto di vista farmaceutico le preparazioni generiche non sono necessariamente inferiori al prodotto di riferimento, anzi, per alcuni farmaci, possono a volte presentare una

biodisponibilità maggiore rispetto al prodotto di riferimento. Nell'impiego terapeutico è però necessario considerare in ogni caso la potenziale differenza nella biodisponibilità, sia maggiore o minore. Per una terapia cronica, comunque, più che la biodisponibilità relativa di una preparazione rispetto ad un'altra, considerato che le differenze sono comunque modeste, è più importante che la terapia venga condotta sempre con la stessa preparazione e che questa abbia caratteristiche farmaceutiche costanti. Da un punto di vista pratico generale, l'eventuale sostituzione del prodotto commerciale con quello generico dovrebbe avvenire agli stessi dosaggi giornalieri, avvertendo il paziente di segnalare ogni problema che dovesse insorgere e richiedendo, ove possibile, un monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche del farmaco dopo un periodo di tempo adeguato dall'introduzione della preparazione generica.

## 3. PAROXETINA: NESSUN EVENTO AVVERSO IMPREVISTO SEGNALATO al MINISTERO della SALUTE

In merito alle notizie riportate dagli organi d'informazione riguardanti presunte gravi reazioni avverse verificatesi **alla sospensione** dell'assunzione della **paroxetina (Seroxat®, Sereupin®)**, il Ministero della Salute, in un comunicato del 18 Settembre, fa sapere che in quasi 10 anni dalla registrazione in Italia nessuna segnalazione di **reazioni gravi** legate all'assunzione di questo farmaco è giunta al Ministero. La paroxetina è un farmaco inibitore della ricaptazione della serotonina indicato nel trattamento della depressione di tutti i tipi, del disturbo ossessivo compulsivo e del disturbo da attacchi di panico. I principali effetti collaterali noti della paroxetina sono: nausea, sonnolenza, sudorazione, tremore, astenia, secchezza delle fauci, insonnia e disfunzioni sessuali, vertigini, costipazione, diarrea e diminuzione dell'appetito. Raramente sono state riportate convulsioni. Al Ministero della Salute sono pervenute a partire dal 1993 oltre 100 segnalazioni di eventi avversi che si sovrappongono per tipologia agli effetti collaterali noti. Non ci sono al momento notizie da parte della Food and Drug Administration statunitense in merito ai casi particolari che si sarebbero verificati negli USA.

## IL SITO WEB

<http://www.farmacovigilanza.org/> Sito privato. Contiene informazioni su come segnalare le Reazioni Avverse da Farmaci e dove inviare le segnalazioni.

La Redazione:  
Manuela Contin  
Fiorenzo Albani  
Roberto Riva

Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica  
Clinica Neurologica  
Via Foscolo 7-40123 Bologna- Italy  
Tel: 051-6442197  
Fax: 051-6442190  
E-mail: [pillole@neuro.unibo.it](mailto:pillole@neuro.unibo.it)  
<http://www.neuro.unibo.it/farm/pillole.htm>