

## I farmaci equivalenti: problematiche di safety

Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

### KEY WORDS

Pharmacovigilance  
Generics  
Safety  
Labeling

### Abstract

Pharmacovigilance is the process of identifying and responding to drug safety issues through monitoring drug use in the general population. Its specific activities must be performed in the same way by the manufacturers of originator medicines, generics, and biosimilars, which are required to comply with the same set of regulatory requirements.

The generic drug must contain the same amount of medicinal ingredient as the brand name reference product. However, non-medicinal ingredients, like fillers and ingredients that colour the drug, may be different from those of the brand name product. The formulation may also differ dramatically from the brand name. For some people, these slight differences may cause the drug to be less effective or lead to side effects.

Generic drugs often differ from brand name drugs in their safety labeling despite standards mandated by the US Food and Drug Administration. Physicians should be aware of such differences and regulators should consider new strategies for harmonizing bioequivalent labels.

---

***I farmaci equivalenti devono presentare gli stessi requisiti di qualità, efficacia e sicurezza delle corrispondenti specialità medicinali di riferimento. Pertanto, questi medicinali sono sottoposti da parte delle autorità regolatorie alle stesse procedure di ispezione e controllo e vigilanza cui sono soggetti tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia.***

---

La farmacovigilanza (FV) è il monitoraggio della sicurezza dei medicinali durante il loro uso nella popolazione generale e le attività di FV devono essere condotte nello stesso modo dai produttori di farmaci *originator*, generici e biosimilari, a cui è richiesto di rispettare lo stesso insieme di requisiti normativi. Poiché i farmaci generici sono commercializzati dopo che il prodotto originatore è stato disponibile ai pazienti da molti anni, gli effetti delle sostanze attive che contengono sono molto ben documentati e i loro profili di sicurezza sono consolidati. Come risultato, gli eventi avversi non noti sono estremamente rari. Tuttavia, è importante valutare in modo continuativo che il rischio-beneficio di un farmaco rimanga positivo durante l'intero ciclo di vita. Pertanto il monitoraggio dell'uso e dell'effetto dei farmaci generici è altrettanto essenziale. Essi vengono generalmente presentati come aventi la stessa efficacia e la stessa tollerabilità dei farmaci di riferimento. Eppure alcuni articoli dalla letteratura e le attività quotidiane di farmacovigilanza mostrano che i farmaci generici possono comportare problemi con differente rilevanza clinica, quali effetti indesiderati peculiari o diversa efficacia, con una frequenza probabilmente sottostimata e ricadute economiche sconosciute [1].

L'identità di composizione concerne solo il principio attivo. Da questo deriva che la composizione in eccipienti può variare. Gli eccipienti sono sostanze che in teoria non dovrebbero esercitare effetti significativi e che vengono aggiunti al componente chimicamente attivo del prodotto, cioè il farmaco, per strutturarlo in un'adeguata forma farmaceutica, con particolari caratteristiche di forma e palatabilità e con determinate proprietà di rilascio dell'attivo. In alcuni casi tali composti "inattivi" sono stati indicati quali responsabili di eventi avversi (ad esempio, la diarrea causata da una formulazione contenente lattosio). Può essere difficile rilevare questo tipo di reazioni avverse per una serie di fattori. Formulazioni dello stesso principio attivo commercializzate dallo stesso produttore possono contenere eccipienti differenti (ad esempio, capsule di colore diverso per dosaggi diversi) o in differenti quantità (ad es. compresse di varia misura per dosaggi diversi).

---

Corrispondenza: Dr. Manuela Casula, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

Non è raro rilevare la presenza di uno o più eccipienti che possono avere conseguenze, anche clinicamente importanti, sulla tollerabilità del farmaco generico e sulla biodisponibilità del principio attivo.

La direttiva europea 2004/27 ha così specificato: *“medicinale generico”: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata.* [2].

In letteratura è riportato un caso registrato in Olanda [3]: a due pazienti, trattati con paroxetina cloridrato, è stata somministrata paroxetina mesilato, un nuovo sale. Il primo paziente ha manifestato prurito generalizzato e recidiva dell'umore depressivo, il secondo ha presentato diarrea e nausea. In entrambi i casi, le reazioni sono regredite entro 48 ore, dopo ripristino del trattamento iniziale. Il giudizio clinico sui dati raccolti ha permesso di assegnare un livello di imputabilità plausibile.

La definizione europea è così completata: *Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica.* Così, una compressa rivestita può avere generici in forma di capsule, granulato o sospensione orale se questi soddisfano il criterio di bioequivalenza.

In un caso riportato di scompenso renale subacuto sviluppato durante una terapia di tre mesi con un generico di carbamazepina l'equivalenza delle forme farmaceutiche è stata messa in discussione [4]. Un paziente, trattato con idrocortisone per il morbo di Addison e con carbamazepina *brand* per l'epilessia, ha modificato la terapia passando a un generico, che presentava la stessa quantità di principio attivo e la stessa biodisponibilità ma eccipienti differenti, risultanti in una diversa formulazione (il generico non era rivestito). Ciò avrebbe portato, secondo gli autori, a un aumento, seppur contenuto, dei livelli serici di carbamazepina e a una più rapida metabolizzazione dell'idrocortisone, attraverso il meccanismo dell'induzione enzimatica.

Un certo numero di studi farmacologici e clinici suggeriscono che la sostituzione con un generico può essere associata al rischio di fallimento terapeutico o di aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, specie per alcune classi di farmaci e certe sottopopolazioni di pazienti. Sono stati segnalati problemi di bioequivalenza con i farmaci cardiovascolari (digossina, propranololo, antiaritmici [5], verapamil), i farmaci psicotropi (clorpromazina, amitriptilina, tiridazina), gli anticonvulsivanti, i contraccettivi orali [6], gli inibitori di pompa protonica [7] e gli anticoagulanti orali [8]. Una variazione di biodisponibilità con i farmaci a stretto indice terapeutico è ancora più pericolosa. Le categorie di popolazione a rischio in seguito alla sostituzione sono i soggetti anziani [9], i soggetti con disturbi mentali, malattie gastrointestinali, insufficienza renale o epatica [10].

Nel 2003 è stato realizzato uno studio dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Limoges, dietro domanda dell'ANSM (Agenzia Nazionale di Sicurezza dei Farmaci), sui dati del sistema di FV francese in merito ai farmaci generici. Sono state analizzate 40 segnalazioni dal database di FV francese per l'anno 2002 e provenienti dai Centri Regionali nel 2003. La composizione in eccipienti delle specialità coinvolte è stata ricavata dal riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito da diverse fonti, che non sempre riportavano gli stessi dati [11]. Quattordici segnalazioni riguardavano farmaci con composizione identica in termini di eccipienti. Gli effetti indesiderati erano minori: lievi effetti cutanei, nausea, vomito, vertigini, tachicardia. La maggior parte delle segnalazioni (23 su 40) riguardava farmaci con composizione in eccipienti differente sul piano qualitativo e quantitativo rispetto all'originatore. In nove casi si trattava di reazioni allergiche o gastrointestinali; in altri nove è stata osservata una diversa azione del farmaco.

Una paziente era trattata con glicazide *brand* (eccipienti: gliceril beenato, povisone, silice colloidale anidra, stearato di magnesio) da qualche mese, con buon controllo del diabete. Il farmaco è stato sostituito con il generico (stessa composizione qualitativa

---

**Alcuni studi farmacologici e clinici suggeriscono che la sostituzione con un generico può essere associata al rischio di fallimento terapeutico o di aumento dell'incidenza di effetti indesiderati, specie per alcune classi di farmaci e certe sottopopolazioni di pazienti.**

---

dell'originatore, ma diversa proporzione degli eccipienti). La paziente dopo qualche tempo si è accorta che le compresse comparivano intatte nelle feci. La misurazione della glicemia ha rivelato un controllo inefficace (300 mg/dL). La somministrazione del generico è stata interrotta ed è stata ripristinata la precedente terapia che ha riportato la glicemia ai livelli desiderati.

Un uomo di 65 anni affetto da colopatia funzionale era trattato con due capsule da 200 mg di mebeverina *brand* (eccipienti: Eudragit E 30D e L 30D, magnesio stearato, talco, ipromellosa, gliceril triacetato, gelatina, biossido di titanio). In cronico assumeva anche i *brand* di molsidomina, bepridil, amlodipina, clopidogrel e atorvastatina. La somministrazione concomitante di mebeverina e molsidomina era ben tollerata. Il passaggio a due capsule di mebeverina generica (eccipienti: cera d'api, olio di soia idrogenato, olio di arachidi, lecitina di soia, gelatina, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso) e l'assunzione in combinazione con molsidomina ha portato a ipotensione ortostatica durata alcune ore. Il giorno dopo si è manifestato un effetto simile, ma meno intenso, con la somministrazione di una sola capsula di mebeverina generica e di molsidomina. La forma farmaceutica e la composizione della mebeverina *brand* fanno sì che il farmaco venga parzialmente rilasciato nello stomaco e parzialmente nell'intestino tenue, mentre il generico non prevede alcun tipo di modificazione del rilascio. La liberazione di una grande quantità di mebeverina associata a molsidomina in questo contesto ha portato ad una marcata ipotensione. Tuttavia, va sottolineato che l'assunzione contemporanea di due capsule di mebeverina è comunque eccessiva. Il farmacista dovrebbe porre attenzione alle caratteristiche di rilascio nel tempo quando sostituisce due farmaci: Un prodotto a rilascio ritardato non dovrebbe essere sostituito da un prodotto a rilasciato immediato.

Inoltre il farmacista non spiega sempre in modo sufficientemente esplicito che il nuovo farmaco sostituisce il precedente o quello che è stato prescritto. Il problema è ancora più complicato quando non vi è identità di presentazione tra le forme farmaceutiche. Una difficoltà ulteriore potrebbe essere collegata al problema della divisibilità delle compresse, una frequente fonte di abuso negli anziani. Il problema non è specifico dei generici, ma la sostituzione tra farmaci può esasperarlo. Inoltre, i produttori di generici spesso utilizzano confezioni graficamente simili per i diversi farmaci che producono [12]. Questo facilita la confusione sia per il farmacista che per il paziente. Infine, alcune farmacie possono cambiare frequentemente fornitori di generici, aumentando così il rischio di confusione.

Un altro problema che riguarda i farmaci generici consiste nel fatto che spesso differiscono dai farmaci di marca nelle indicazioni di sicurezza riportate nel foglietto illustrativo, nonostante le indicazioni delle Agenzie regolatorie [13]. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, tale obbligo è diventato controverso ed è stato al centro di numerose battaglie legali tra cui un recente caso giunto alla Corte Suprema degli Stati Uniti [14]. Il caso ha coinvolto un paziente diabetico che ha sviluppato discinesia tardiva nel 2001, dopo un uso prolungato di metoclopramide generico. Il paziente ha citato in giudizio il produttore, affermando che il foglietto illustrativo del prodotto non avvertiva adeguatamente del rischio, nonostante le evidenze emerse dalla letteratura medica. Il produttore si è difeso affermando che, come richiesto dalle autorità, aveva riportato quanto presente sul foglietto illustrativo di metoclopramide *brand*. Nel mese di giugno 2011, la Corte Suprema ha emesso una sentenza a favore dell'azienda produttrice.

Un articolo recentemente pubblicato [15], dopo aver esaminato oltre 9000 foglietti illustrativi, ha osservato discrepanze nel 68% dei casi e il 78% dei foglietti illustrativi di generici differivano da quelli dell'originatore.

La presenza di queste discordanze può complicare la pratica medica, con la possibilità che importanti informazioni sulla sicurezza vengano perse.

Va considerato che ad oggi sono pubblicati solo pochi casi isolati di inefficacia o di intolleranza ai farmaci generici. Ciò non permettere di trarre conclusioni circa l'esistenza di differenze significative tra generici e originatori. Solo studi farmaco epidemiologici ben condotti potranno fornire risposte chiare in termini di efficacia e sicurezza. Inoltre, un solido sistema di farmacovigilanza è essenziale per assicurare che tutti gli eventi avversi siano adeguatamente segnalati e le eventuali misure necessarie siano prese in modo tempestivo.

---

*I farmaci generici possono differire dai farmaci di marca nelle indicazioni di sicurezza riportate nel foglietto illustrativo, nonostante le indicazioni delle Agenzie regolatorie.*

---

## Bibliografia

- [1] M. L Laroche, S. Crepin, L. Merle. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. *Lettre du pharmacologue* 2005, 19(3): 87-94
- [2] DIRETTIVA 2004/27/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
- [3] Vergouwen AC, Bakker A. Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: paroxetine metilate instead of paroxetine HCl Hemihydrate. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146:811-2
- [4] Vergely N, Mounier C, Guy C, et al. Generic carbamazepine-induced subacute adrenal insufficiency? *Ann Med Interne* 2002; 153:481-2
- [5] Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol* 2000; 85:46D-52D
- [6] Keuth LG, Oleszczuk JJ, Stika CS, Stine S. Generics: what's in a name? *Int J Fertil Women Med* 1998;43:139-49
- [7] Farinha A, Bica A, Pais JP, et al. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. *Eur J Pharm Sci* 1999; 7:311-5
- [8] Gerbino PP, Joseph AS. Multisource drugs: implications and concerns in the geriatric population. *Hosp Pharm* 1993; 28:96-8, 101-2
- [9] Lamy PP. Generic drugs and the elderly. Another view. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32:92-4
- [10] Meredith PA. Generic drugs. therapeutic equivalence. *Drug Saf* 1996; 15:233-42
- [11] Taboulet F, Haramburu F, Latry P: Analyse de l'offre des médicaments génériques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51:415-25
- [12] Pathak A, Senard JM, Bujaud T, et al. Medication error caused by confusing drug blisters. *Lancet* 2004; 363:2142
- [13] Code of Federal Regulations 21 § 314.94. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title21-vol5/xml/CFR-2010-title21-vol5-part314.xml#seqnum314.94>; 7 June 2011
- [14] PLIVA, Inc. v. Mensing. No. 09-993. Supreme Ct. of the US, 2011
- [15] Duke J, Friedlin J, Li X. Consistency in the safety labeling of bioequivalent medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Oct 8