

REGOLAMENTAZIONE, SVILUPPO, NOMI, ED INFORMAZIONE SUI FARMACI

In questo articolo affronteremo 5 diversi ma importanti argomenti di farmacologia quali: 1) regolamentazione dei farmaci, 2) sviluppo di nuovi farmaci, 3) il problema dei nomi dei farmaci, 4) farmaci da banco, e 5) dove aggiornarsi.

LEGISLAZIONE BASILARE SUI FARMACI

La storia della legislazione sui farmaci negli Stati Uniti riflette un'evoluzione nella posizione nazionale verso la regolamentazione dell'industria farmaceutica. Tale posizione ha subito dei cambiamenti da un controllo minimo ad un controllo esteso. In genere, l'aumento della regolamentazione è stato positivo, portando a farmaci più sicuri e più efficaci.

La prima legge americana a regolare i farmaci è stata la *Federal Pure Food and Drug Act* del 1906. Questa legge era molto debole: richiedeva solo che i farmaci fossero *esenti da adulterazioni*. La legge non diceva niente su sicurezza ed efficacia dei farmaci.

Il *Food, Drug and Cosmetic Act*, del 1938, era molto più forte rispetto alla prima legge, ed è stata la prima legislazione a regolare la sicurezza dei farmaci. Il motivo che stava dietro la legge del 1938 era una tragedia in cui più di 100 persone morirono in seguito all'utilizzazione di un nuovo farmaco. La preparazione letale conteneva un antibiotico (sulfanilamide) più un agente solubilizzante (dietilenglicole). Gli studi hanno rivelato che il solvente era la causa delle morti. (Il dietilenglicole si usa di solito come anticongelante per le automobili). Per ridurre le possibilità di altre tragedie simili, il Congresso ha richiesto che tutti i nuovi farmaci venissero studiati per la loro tossicità. I risultati di questi studi venivano revisionati dalla *Food and Drug Administration* (FDA), e solo i farmaci considerati sicuri ricevevano l'approvazione dall'FDA per la commercializzazione.

La successiva legiferazione maggiormente importante è stata la *Harris-kefauver Amendments* al *Food, Drug and Cosmetic Act*, del 1962. Questa legge è stata promulgata in risposta alla tragedia del Talidomide avvenuta in Europa nei primi anni '60. Il talidomide è un sedativo che non si sapeva potesse causare difetti alla nascita. Poiché il farmaco fu usato ampiamente da donne in gravidanza, migliaia di bambini sono nati con focomelia, un raro difetto alla nascita caratterizzato da grossolane malformazioni o assenza completa di braccia e gambe. Questa tragedia fu tanto più acuta in quanto era dovuta ad un farmaco non essenziale: Le donne che avevano assunto talidomide avrebbero potuto farne tranquillamente a meno. Il talidomide non fu un problema negli USA in quanto il farmaco era stato ritirato dalla FDA.

A causa dell'esperienza europea con il talidomide, gli Harris-Kefauver Amendments si proponevano di rafforzare tutti gli aspetti sulla regolamentazione dei farmaci. Uno dei punti più importanti era la richiesta di prove di *efficacia* prima della commercializzazione di un farmaco. Fu rimarchevole il fatto che questa fu la prima legge a chiedere che un farmaco fosse davvero di qualche utilità. La nuova legge richiedeva anche che tutti i farmaci approvati tra il 1932 ed il 1962 fossero sottoposti a studi di efficacia; qualsiasi

farmaco che non superò questi studi fu ritirato. Infine, gli Harris-Kefauver Amendments stabilivano procedimenti rigorosi per lo studio di nuovi farmaci.

Nel 1970, il Congresso approvò il *Controlled Substances Act* (Titolo II del Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act). Questa legge stabiliva le regole per la manifattura e la distribuzione di farmaci considerati di potenziale abuso. Una clausola della legge definiva le categorie in cui le sostanze controllate dovevano essere poste. Queste categorie sono chiamate Liste I, II, III, IV, e V. I farmaci in lista I non detengono usi medici accettati negli Stati Uniti e sono giudicati con alto potenziale d'abuso. Esempi includono eroina, mescalina, e dietilammide dell'acido lisergico (LSD). I farmaci da lista II alla V hanno applicazioni mediche accettate ma hanno anche potenziale d'abuso. Il potenziale d'abuso di questi agenti è decrescente dalla lista II alla V.

Nel 1992, I regolamenti FDA sono stati modificati per consentire l'*approvazione veloce* di farmaci per la sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS) e per il cancro. Con le nuove linee guida, un farmaco poteva essere approvato per la commercializzazione prima di aver completato gli studi di fase III, sempre che fossero stati condotti studi di follow-up (studi di fase IV) rigorosi. Il motivo per queste modifiche fu che 1) servivano medicine, anche con benefici marginali, e 2) che i rischi sconosciuti a causa della veloce approvazione venivano compensati dal bisogno di farmaci più efficaci. Nonostante che l'approvazione veloce possa sembrare una buona idea, nella pratica corrente, ha due importanti inconvenienti. Primo, l'industria spesso non riesce a condurre o a completare gli studi di follow-up richiesti. Secondo, se gli studi di follow-up – più rigorosi rispetto al passato – non riuscivano a confermare i benefici clinici, non c'era un meccanismo chiaro per eliminare il farmaco dal mercato.

Il *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA) del 1997 introduceva ampi cambiamenti nei regolamenti dell'FDA. La sua implementazione non è ancora completata. Per le professioni sanitarie, cinque provvedimenti sono di interesse particolare:

- ° Il sistema veloce creato per i farmaci nell'AIDS e nel cancro includono adesso anche farmaci per altre patologie gravi ed a rischio di vita.
- ° L'industria che pensa di interrompere la produzione di un farmaco deve informare i pazienti almeno 6 mesi prima, consentendo il reperimento alternativo del farmaco da altre parti.
- ° Una banca dati di studi clinici sarà approntata per farmaci utilizzati contro malattie gravi o a rischio di vita. Questi dati permetteranno ai clinici ed ai pazienti di prendere decisioni informate sull'uso di farmaci in sperimentazione.
- ° Le compagnie farmaceutiche possono dare ai medici articoli di riviste ed altre informazioni riguardo l'uso non codificato dei farmaci. (un uso non previamente valutato dall'FDA). Prima della nuova legge, ai medici era consentito l'uso non codificato di un

farmaco, ma all'industria non era consentita la promozione del farmaco per quell'uso – anche se l'obiettivo della promozione era di fornire informazioni utili. In compenso per il permesso di dare ai medici informazioni sull'uso non codificato di farmaci, l'industria doveva promettere di compiere ricerca per supportare ciò che si sostiene negli articoli.

° Venivano dati incentivi economici alle compagnie farmaceutiche (6 mesi di estensione del brevetto) per compiere ricerche pediatriche su farmaci esistenti identificati dall'FDA come studi pediatrici necessari. In ogni caso, La FDAMA non dava all'FDA l'autorità di *richiedere* ricerche pediatriche.

Due leggi recenti – il *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, del 2002, ed il *Pediatric Research Equity Act* del 2003 (PREA) – sono stati progettati per promuovere la ricerca più urgente sulla efficacia e sicurezza dei farmaci nei bambini. Il BPCA autorizza il National Institute of Health e l'FDA di accettare studi pediatrici di farmaci già presenti nel mercato. Il PREA dà all'FDA il potere, per la prima volta, di chiedere alle compagnie farmaceutiche di condurre studi clinici pediatrici su nuove medicine potenzialmente utili nei bambini. (Nel passato, i farmaci non venivano studiati nei bambini. Quindi, i pediatri non avevano informazioni affidabili su cui basare le decisioni terapeutiche).

SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Lo sviluppo e lo studio di nuovi farmaci è un processo lungo e costoso, che richiede da 6 a 12 anni perché sia completo. Di migliaia di composti in studio, soltanto pochi raggiungono il trial clinico, e, di questi, solo 1 su 5 vengono approvati. A causa di questo elevato ritmo di insuccesso, il costo per lo sviluppo di un nuovo farmaco può superare gli 800 milioni di \$.

Sono state stabilite procedure molto rigorose per far sì che i nuovi farmaci siano sia efficaci che sicuri. Sfortunatamente, anche se lo studio può garantire l'efficacia, esso non può garantire la sicurezza del nuovo farmaco: effetti avversi significativi possono non essere documentati durante lo studio, e divenire evidenti solo dopo che il nuovo farmaco è stato commercializzato ed usato ampiamente.

STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

Lo studio randomizzato controllato (Randomized controller trial – RCT) è la via più affidabile per valutare obiettivamente le terapie farmacologiche. Quindi, RCT sono usati per valutare tutti i nuovi farmaci. Gli RCT possiedono tre caratteristiche distintive: uso di controlli, randomizzazione e studio cieco. Tutti e tre servono a minimizzare l'influenza soggettiva sui risultati dello studio.

Uso dei controlli. Quando un nuovo farmaco è in sviluppo, vogliamo fare il paragone con un farmaco classico usato nello stesso disordine, o anche fare il paragone verso nessun trattamento. Per fare questi paragoni, ad alcuni soggetti nello RCT viene dato il nuovo farmaco e ad altri viene dato o 1) un trattamento classico o 2) un placebo (per es., un composto inattivo formulato in modo tale da assomigliare al farmaco sperimentale). I

soggetti che ricevono il farmaco classico o il placebo sono chiamati *controlli*. I controlli sono importanti in quanto ci aiutano a determinare se il nuovo trattamento è più efficace (o meno efficace) rispetto al trattamento classico, o almeno se il nuovo trattamento è meglio (o peggio) che non fare alcun trattamento. Allo stesso modo, i controlli ci consentono di paragonare la sicurezza del nuovo farmaco con quella del vecchio farmaco, o con il placebo, o con entrambi.

Randomizzazione. In uno RCT, i soggetti vengono assegnati in modo casuale (random) o al gruppo di controllo o al gruppo sperimentale (per es., il gruppo che riceve il nuovo farmaco): Lo scopo della randomizzazione è di evitare influenze soggettive nell'allocazione, che ci possono essere quando i soggetti nel gruppo sperimentale sono diversi da quelli del gruppo di controllo. Per esempio, in assenza di randomizzazione, i ricercatori potrebbero riempire il gruppo sperimentale di pazienti che hanno malattia leggera, e mettere nel gruppo di controllo quelli con malattia grave. In questo caso, qualsiasi differenza nei risultati potrebbe essere dovuta alla gravità della malattia piuttosto che alla differenza di trattamento. Ed anche se il ricercatore cerca di evitare questa influenza assegnando di proposito i soggetti che appaiono simili ad entrambi i gruppi, le distorsioni di allocazione possono derivare da fattori *sconosciuti* che ne possono influenzare i risultati. Assegnando i soggetti in modo random ai gruppi di controllo e sperimentale, tutti i fattori – conosciuti e sconosciuti, importanti e insignificanti – dovrebbero essere rappresentati ugualmente in entrambi i gruppi. In conseguenza, le influenze di questi fattori sul risultato dovrebbero tendere a cancellarsi a vicenda, lasciando le differenze di trattamento come la migliore spiegazione per qualsiasi differenza di risultato.

Cieco. Uno studio cieco è quello in cui le persone coinvolte non sanno in quale gruppo – controllo o sperimentale – i singoli soggetti sono stati randomizzati. Se sono “in cieco” solo i soggetti, lo studio si chiama *a singolo cieco*. Se invece non solo i soggetti ma anche i ricercatori sono tenuti all'oscuro, lo studio si chiama *a doppio cieco*. Dei due, quello a doppio cieco è più obiettivo. Il cieco si realizza somministrando il farmaco sperimentale ed il composto di controllo (sia placebo che farmaco classico) in formulazioni uguali (per es., capsule verdi, pillole rosse) che hanno un codice numerico. Alla fine dello studio, si accede al codice per sapere quali erano i soggetti di controllo e quali erano i soggetti sperimentali. Quando i soggetti ed i ricercatori non sono in cieco, i loro preconcetti sui benefici ed i rischi del nuovo farmaco possono facilmente influenzare i risultati dello studio. Quindi, il cieco è fatto per minimizzare l'impatto della soggettività.

FASI DELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Lo studio di nuovi farmaci presenta due gradini principali: *studio preclinico* e *studio clinico*. Gli studi preclinici vengono condotti sugli animali. Gli studi clinici sull'uomo (tab. 3-1).

Studio preclinico

Lo studio preclinico si richiede prima che un nuovo farmaco venga provato sull'uomo. Durante gli studi preclinici, i farmaci vengono valutati per la loro *tossicità, proprietà farmacocinetiche, e effetti biologici potenzialmente utili*. Gli studi preclinici possono prendere da 1 a 5 anni. Quando sono stati ottenuti dati preclinici sufficienti, chi sta sviluppando il farmaco può fare domanda all'FDA per ottenere il permesso di iniziare gli studi sull'uomo. Se la domanda viene approvata, il farmaco viene etichettato con lo stato di *Nuovo Farmaco in Studio* e possono cominciare gli studi clinici.

Studio Clinico

Gli studi clinici vengono fatti in quattro fasi e possono aver bisogno da 2 a 10 anni per essere completati. Le prime tre fasi sono prima che il farmaco venga commercializzato. La quarta fase inizia dopo la commercializzazione del farmaco.

Fase I. Gli studi di fase I di solito vengono effettuati su *volontari sani*. Ma, se è probabile che il farmaco abbia effetti collaterali gravi, come per molti farmaci antitumorali, lo studio viene fatto su pazienti volontari che hanno la malattia considerata. Gli studi di fase I hanno due obiettivi: valutazione del metabolismo del farmaco e determinazione degli effetti sull'uomo.

Fase II e III. In queste fasi, i farmaci vengono studiati sui *pazienti*. L'obiettivo è di determinare gli effetti terapeutici, l'intervallo di dosi, e la sicurezza. Durante gli studi di fase II e III, riceveranno il farmaco solo da 500 a 5000 pazienti; di questi, solo poche centinaia lo prenderanno per più di 3-6 mesi. Appena la fase III è completata, il produttore fa domanda all'FDA per un'approvazione condizionata come *Domanda di Nuovo Farmaco*. Se viene data l'approvazione condizionata, può iniziare la fase IV.

Fase IV: Sorveglianza post-commercializzazione. Nella fase IV, il nuovo farmaco è messo a disposizione per uso generale, e ciò consente l'osservazione dei suoi effetti in una grande popolazione. Frequentemente, vengono rivelati nuovi effetti avversi. Il successo della fase IV dipende in gran parte dalla denuncia volontaria da parte dei prescrittori.

LIMITAZIONI NELLE PROCEDURE DI STUDIO

E' importante per gli infermieri e per altre professioni sanitarie conoscere le limitazioni del processo di sviluppo dei farmaci. Due problemi preoccupano in modo particolare. Primo, fino a poco tempo fa, le informazioni sull'uso dei farmaci nelle donne e nei bambini erano limitate. Secondo, è probabile che nuovi farmaci abbiano effetti avversi che non venivano evidenziati durante gli studi clinici.

Informazioni limitate in donne e bambini

Donne. Fino a qualche tempo fa, venivano effettuati solo in piccola parte studi farmacologici sulle donne. In quasi tutti i casi, erano escluse da studi clinici precoci le donne in gravidanza. Il motivo di tale esclusione era la preoccupazione per la sicurezza del feto. Sfortunatamente, l'orientamento dell'FDA era di portare questa preoccupazione

all'estremo, impedendo effettivamente a qualsiasi donna in età fertile di accedere agli studi di fase I e II – anche se le donne non erano in gravidanza e se venivano usati mezzi anticoncezionali adeguati. Le sole donne a cui veniva concesso di partecipare a studi clinici precoci erano quelle con malattie che mettevano a rischio la vita e che potenzialmente potevano rispondere al farmaco in studio.

A causa del limitato studio dei farmaci nelle donne, non sappiamo con precisione come esse rispondono ai farmaci. Non sappiamo se gli effetti benefici nelle donne saranno equivalenti a quelli visti nell'uomo. Né sappiamo se gli effetti avversi saranno equivalenti a quelli nell'uomo. Non conosciamo come i tempi di somministrazione in relazione al ciclo mestruale influenzeranno le risposte benefiche e avverse. Non sappiamo se la farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) sarà la stessa nella donna e nell'uomo. Inoltre, dei vari farmaci che potrebbero essere usati per trattare una malattia particolare, non sappiamo se quello che è più efficace nell'uomo lo sarà anche nella donna. Infine, non sappiamo nulla circa la sicurezza del farmaco in gravidanza.

Durante gli anni '90, l'FDA ha emesso una serie di linee guida che regolavano la partecipazione delle donne (e minoranze) negli studi di nuovi farmaci. Inoltre, nel 1977 l'FDA ha revocato le linee guida che impedivano alle donne di partecipare alla maggior parte degli studi clinici. A causa di questi cambiamenti, la proporzione di donne negli studi di molti nuovi farmaci adesso è uguale alla proporzione delle donne nella popolazione. I dati generati dall'attuazione delle nuove linee guida sono stati rassicuranti: la maggior parte degli effetti di genere sono limitati alla farmacocinetica e, ancora più importante, per la maggior parte dei farmaci, il genere dimostra di avere uno scarso impatto sulla efficacia, sicurezza, o dosaggio. Comunque, nonostante che le nuove linee guida sono un importante passo in avanti, ci vorrà molto tempo per colmare la distanza nelle nostre conoscenze sui farmaci in riferimento al genere.

Bambini. Fino a qualche tempo fa, i bambini, come le donne, erano esclusi dagli studi clinici sui farmaci. In conseguenza, le informazioni su dosaggio, risposte terapeutiche, ed effetti avversi erano limitati. Come abbiamo già scritto, l'FDA può adesso costringere le industrie farmaceutiche a condurre studi clinici nei bambini. Comunque, ci vorrà ancora molto tempo prima di avere le informazioni necessarie per usare i farmaci in maniera sicura ed efficace nei giovani pazienti.

Impossibilità ad evidenziare tutti gli effetti avversi

La procedura di studio non può rilevare tutti gli effetti avversi prima che un nuovo farmaco venga immesso in commercio. Ci sono 3 cause per questo problema: 1) durante lo studio clinico il nuovo farmaco viene dato ad un numero di pazienti relativamente piccolo; 2) poiché questi pazienti sono selezionati attentamente, non rappresentano l'intero spettro di individui che possono eventualmente prendere il farmaco; e 3) i pazienti in studio prendono il farmaco per un tempo relativamente breve. A causa di queste limitazioni ineliminabili nel processo di studio, effetti che avvengono poco frequentemente, effetti che

hanno bisogno di un tempo lungo per svilupparsi, ed effetti che compaiono solo in un certo tipo di pazienti possono non essere rilevati. Quindi, nonostante i migliori sforzi, quando un nuovo farmaco è commercializzato, può avere degli effetti avversi di cui non siamo ancora a conoscenza.

La pericolosità nascosta nei nuovi farmaci è illustrata dai dati della tabella 3.2. In questa tabella sono presenti informazioni su 10 farmaci ritirati dal mercato statunitense subito dopo aver ricevuto l'approvazione dall'FDA. In tutti i casi, il motivo del ritiro era un effetto avverso grave non rilevato durante gli studi clinici. Chiaramente, solo pochi sono gli effetti avversi gravi come quelli mostrati in tabella. Anzi, molti non necessitano del ritiro del farmaco. In ogni caso, i farmaci in tabella dovrebbero servire da monito sui danni sconosciuti che un nuovo farmaco può generare.

Poiché gli effetti avversi possono non essere rilevati, quando si utilizza un nuovo farmaco, bisogna essere particolarmente attenti su reazioni farmacologiche non evidenziate precedentemente. Se un paziente che prende un nuovo farmaco inizia a manifestare sintomi inusuali, è prudente sospettare che il nuovo farmaco possa esserne la causa – anche se i sintomi non sono stati ancora menzionati in letteratura.

Praticare la discrezione riguardo i nuovi farmaci

Quando si pensa di prescrivere un nuovo farmaco, i clinici dovrebbero seguire la seguente linea guida: *Non essere il primo ad adottare il nuovo né essere l'ultimo ad abbandonare il vecchio*. Ricorda che l'obiettivo terapeutico è di produrre il massimo beneficio con il minimo danno. Per raggiungere quest'obiettivo, dobbiamo bilanciare il rischio inerente nel dare un farmaco con i suoi potenziali benefici. Di regola, i nuovi farmaci hanno effetti molto simili a quelli dei farmaci più vecchi. Cioè, è raro che un nuovo farmaco riesca a fare qualcosa che il vecchio farmaco non può fare di già. In conseguenza, il bisogno di trattare uno specifico disordine raramente costituisce la ragione impellente per selezionare un nuovo farmaco rispetto ad uno che è disponibile da anni. Inoltre, i nuovi farmaci presentano maggiori rischi rispetto ai vecchi. Come già detto, i nuovi farmaci potrebbero avere degli effetti avversi ancora non rilevati, e questi effetti potrebbero essere molto negativi per alcuni pazienti. Al contrario, farmaci più vecchi e più familiari è meno probabile possano dare cattive sorprese. Di conseguenza, quando soppesiamo i benefici di un nuovo farmaco contro i suoi rischi, è probabile che i benefici siano insufficienti per giustificare i rischi – soprattutto quando un farmaco più vecchio, le cui proprietà sono ben conosciute, darebbe probabilmente un trattamento adeguato. Quindi, quando si arriva ad usare un nuovo farmaco, è di solito meglio adottare la regola dell'aspettare e vedere, lasciando a clinici più avventurosi la scoperta dei pericoli nascosti che un nuovo farmaco può originare.

NOMI DEI FARMACI

L'argomento del nome dei farmaci è importante e confuso. È importante perché il nome influenza la nostra capacità di dare spiegazioni sulle medicine. L'argomento è però anche confuso in quanto siamo in un sistema in cui uno stesso farmaco può avere numerosi nomi.

Nell'approccio a questo argomento, cominciamo con il definire le tipologie di nomi possedute dai farmaci. Dopo di ciò considereremo 1) i problemi che insorgono dall'assegnazione di molteplici nomi ad uno stesso farmaco, e 2) i benefici nell'uso di un solo nome: il nome generico (non commerciale).

I tre tipi di nome dei farmaci

I farmaci hanno tre tipologie di nomi: 1) un nome chimico, 2) un nome generico o non commerciale, ed 3) un nome commerciale o della casa produttrice. Gli esempi sono riportati in tabella 3-3. Tutti i nomi in tabella appartengono allo stesso farmaco, che noi conosciamo familiarmente come *tylenol*.

Nome chimico. Il nome chimico costituisce una descrizione di un farmaco che usa la nomenclatura della chimica. Un nome chimico di un farmaco può essere lungo e complesso. A causa della sua complessità, i nomi chimici non sono appropriati per un uso quotidiano. Per esempio, poche persone vorrebbero parlare usando il termine chimico *N-acetil-para-amminofenolo* quando potrebbe essere usato un nome generico (*acetaminofene*) o commerciale (*tachipirina*) più semplice.

Nome generico. Negli USA il nome generico è assegnato dal United States Adopted Names Council. Ciascun farmaco ha un solo nome generico. Il nome generico è anche conosciuto come nome *non della proprietà* o *Nome Adottato negli Stati Uniti*. I nomi generici sono meno complessi rispetto ai nomi chimici ma tipicamente più complessi dei nomi commerciali. Per i motivi già descritti, i nomi generici sono preferibili ai nomi chimici nell'uso generale.

Nome commerciale. I nomi commerciali, chiamati anche *nomi della proprietà* o *di marca*, sono i nomi con cui un farmaco è commercializzato. Questi nomi sono creati dalle compagnie farmaceutiche con lo scopo che sia semplice per infermieri, medici, farmacisti, e pazienti pronunciarli e ricordarli. Dal momento che ogni farmaco può essere venduto con diverse formulazioni e da più compagnie, il numero di nomi commerciali che un farmaco può avere è piuttosto grande. Per esempio, in tabella 3-3 per uno stesso farmaco, *tylenol*, sono dati ben 25 nomi commerciali che sono attualmente in commercio per indicare il farmaco il cui nome generico è acetaminofene (paracetamolo).

I nomi commerciali devono essere approvati dall'FDA. Il processo di revisione cerca di assicurare che non ci siano nomi commerciali troppo simili. Inoltre, i nomi commerciali non possono sottintendere una improbabile efficacia – il che può spiegare perché la *Sibutramina* (una nuova pillola dimagrante) è chiamata *Meridia* rispetto a nomi più suggestivi, tipo *Grasso che se ne va* o *perdi peso*.

Quale nome si deve usare, generico o commerciale?

Noi usiamo i nomi dei farmaci in due modi: 1) per comunicazioni scritte o orali sulle medicine e 2) per etichettare i contenitori dei farmaci. In entrambi i casi, è imperativa l'accuratezza. Perché la comunicazione sia accurata, quando leggiamo o scriviamo il nome di un farmaco, dobbiamo sapere a quale composto si riferisce quel nome. Non possiamo sapere cosa c'è in quella pillola se non conosciamo qual è il nome scritto sul suo contenitore. Allo stesso modo, non possiamo comunicare oralmente qualcosa sul farmaco se il nome che usiamo non è conosciuto. Chiaramente, se dobbiamo comunicare in maniera accurata, il riconoscimento del nome è essenziale. Come discuteremo, il riconoscimento dei nomi verrebbe facilitato con l'uso universale dei nomi generici.

I piccoli problemi con i nomi generici

In quasi tutti i casi, il nome generico di un farmaco è più complicato del nome commerciale. Questo è illustrato in Tabella 3-4, che paragona il nome generico e quello commerciale di 6 farmaci comuni. Una analisi semplice rivela che la media di sillabe nei nomi generici presenti in tabella è 4.3. Al contrario, la media per i nomi commerciali è solo 2.3 sillabe. Quindi, il nome generico è in genere lungo il doppio rispetto a quello commerciale.

Poiché i nomi generici sono più complessi dei nomi commerciali, possono essere più difficili da ricordare e pronunciare. Come esercizio, si provi a pronunciare i nomi della tabella. Mentre i nomi come *Motrin* o *Prozac* scivolano sulla lingua con facilità, i corrispettivi generici – *ibuprofen* e *fluoxetina* – tendono ad “annodare” la lingua.

Perché i nomi generici sono più complicati dei nomi commerciali? Un motivo è che l'industria farmaceutica ha un ruolo importante nella scelta dei nomi generici. Quando una compagnia farmaceutica ha sviluppato un nuovo farmaco, propone un nome generico al United States Adopted Name Council, l'organismo responsabile per l'assegnazione ad un farmaco del nome generico. Di regola, il Consiglio adotta il nome suggerito dalla casa farmaceutica. Dal momento che, in prospettiva commerciale, è vantaggioso per la compagnia avere un nome commerciale più facile del nome generico, è improbabile che una compagnia suggerisca un nome generico semplice ed eufonico. Inoltre contribuiscono alla complessità del nome generico le linee guida stabilite dal Consiglio per i nomi dei farmaci.

I grandi problemi dei nomi commerciali

Uno stesso farmaco può avere diversi nomi commerciali. La principale obiezione ai nomi commerciali è che sono molti. Nonostante un farmaco possa avere un solo nome generico, può avere un numero illimitato di nomi commerciali. Con l'espansione del numero dei nomi commerciali per uno stesso farmaco, il peso del suo riconoscimento diventa progressivamente più pesante. Per esempio, il farmaco che ha nome generico paracetamolo, possiede più di venti nomi commerciali (tabella 3-3). Nonostante che molti clinici riconosceranno il nome generico di questo farmaco, pochi sono a conoscenza di tutti

i nomi commerciali. Come si può vedere, ricordare un nome generico - anche se complesso - è sempre più facile che ricordare una serie di nomi commerciali. Quindi, se i nomi generici fossero universalmente impiegati, sarebbe facilitata una corretta comunicazione. Al contrario, l'uso di molti nomi commerciali non aggiunge nulla se non ulteriore confusione.

A causa di una comunicazione nebulosa sui farmaci, l'uso dei nomi commerciali può portare ad una "doppia medicazione" - con risultati potenzialmente disastrosi. Poiché i pazienti spesso vanno da più di un clinico, è possibile che ad un paziente venga prescritto uno stesso farmaco da due diversi medici. Se queste prescrizioni sono scritte con nomi commerciali diversi, le due confezioni che i pazienti ricevono saranno designate con nomi diversi. In conseguenza, nonostante le due confezioni contengano lo stesso farmaco, il paziente può non farci caso. Se entrambi i farmaci vengono assunti, ne risulteranno dosi eccessive. Ma, se viene usato il nome generico, entrambe le etichette avranno la stessa dicitura, e quindi i pazienti sapranno che le due confezioni contengono lo stesso farmaco. Cosciente di ciò, il paziente consulterà il medico che ha prescritto il farmaco per sapere come si deve comportare.

Lo stesso nome commerciale può essere utilizzato per prodotti diversi. Come è indicato in tabella 3-5, prodotti che hanno nomi commerciali molto simili possono contenere farmaci molto diversi. Per esempio, nonostante i due prodotti Monistat abbiano un nome quasi identico, di fatto contengono due farmaci diversi. La confusione potrebbe essere evitata etichettando i due prodotti come *Miconazolo* e *Tioconazolo*, piuttosto che *Monistat* e *Monistat I*.

Il problema diventa ancora più complesso per prodotti che contengono due o più farmaci. Quando questi prodotti di combinazione sono chiamati con il nome commerciale, è improbabile che questo dia indicazione del numero dei farmaci contenuti e della loro identità. Nell'esempio della tabella 3-5, non c'è niente che possa far pensare che il nome commerciale *Excedrin Tablets* indica la presenza di tre farmaci diversi: aspirina, Paracetamolo e caffeina. Inoltre, non ci sono indicazioni nei nomi commerciali *Excedrin Tablets* e *Excedrin P.M.* che ci possa far pensare ad una differente composizione dei due farmaci. Utilizzando invece nomi generici tipo *paracetamolo più aspirina più caffeina* e *paracetamolo più difenilidramina* la confusione verrebbe eliminata.

I due prodotti a 4-vie presenti in tabella 3-5 illustrano ulteriormente la possibilità che i nomi commerciali possano indurre all'errore. Se nient'altro, il termine *4-vie* suggerisce che il prodotto contenga più di un farmaco. Infatti, il nome sembra voglia significare la presenza di *quattro* farmaci. Però, ciò non è corretto: Nessuna delle due preparazioni contiene 4 farmaci, ma un farmaco solo. Inoltre, bisogna notare che questi nomi così simili si riferiscono, invece, a prodotti completamente differenti; non avendo nessun ingrediente in comune. Quindi, nel caso dei prodotti a 4-vie, possiamo vedere che il nome commerciale non significa né 1) la presenza di quattro farmaci diversi né 2) che questi preparazioni con lo stesso nome abbiano la stessa composizione. Di nuovo, se

questi prodotti venissero chiamati con il nome generico, non creerebbero alcuna confusione.

Forse l'aspetto più fastidioso dei nomi commerciali è illustrato dalla riformulazione del *Kaopectate*, un farmaco anti-diarroico ben conosciuto. Nel 2003, il produttore di *Kaopectate* ha cambiato il principio attivo del *Kaopectate* da *attapulgitte* (che, a sua volta, aveva rimpiazzato qualche anno prima *kaolin e pectate*) a *subsalicilato di bismuto*. Ma, nonostante il principio attivo sia stato cambiato, il nome commerciale no. Quindi, le nuove confezioni di *Kaopectate* contengono adesso un farmaco diverso dalle stesse confezioni del 2002 – e ciò determina un rischio per i pazienti che non possono assumere *salicilato*, ma che non sanno della sua presenza nelle nuove confezioni del farmaco. Questo esempio illustra un punto importante: I produttori possono riformulare i prodotti con nome commerciale a loro piacimento – senza cambiare affatto il nome. Quindi, non c'è nessuna garanzia che il prodotto con nome commerciale che uno acquista oggi contenga lo stesso farmaco che conteneva la confezione acquistata la settimana prima, il mese prima o l'anno prima.

Nella primavera del 1999, L'FDA ha emanato delle regole che aiutano a ridurre la confusione creata dai nomi commerciali – ma solo per i farmaci da banco. Quando la regola sarà attuata, i nomi generici per i farmaci in prodotti da banco saranno chiaramente e preminentemente indicati sull'etichetta, con un formato standard.

Che cosa succederebbe se i piselli fossero venduti come farmaci?

Visti i problemi creati dai nomi commerciali, perché li usiamo? Li usiamo perché lo vuole l'industria farmaceutica. Perché? Perché i nomi commerciali danno all'industria uno strumento unico e potente con cui commercializzare i propri prodotti. Come vedremo, la misura con cui i nomi commerciali sono sfruttati per promuovere la vendita dei farmaci è senza paralleli con la commercializzazione di altri prodotti.

Per capire l'immenso potenziale di vendita che hanno i nomi commerciali, sarà utile considerare la commercializzazione di un prodotto che non è un farmaco. Prendiamo i piselli, per esempio. Tutte le compagnie che vendono i piselli usano lo stesso nome – *piselli* – per identificare questo prodotto. Quando compriamo i piselli, non importa chi li produce, in tutte le confezioni di piselli c'è scritto "PISELLI" a chiare lettere sull'etichetta. Le confezioni di piselli hanno perfino una fotografia dei piselli in etichetta per aiutarci a capire cosa c'è dentro. Come conseguenza, quando scegliamo una confezione di piselli, sappiamo con certezza cosa stiamo comprando.

Ora vediamo cosa ci dovremmo aspettare se i piselli fossero commercializzati come lo sono i farmaci. Con il nuovo sistema, le confezioni di piselli non mostrerebbero alcuna immagine di piselli in etichetta. Né proclamerebbero "PISELLI" a grandi lettere per aiutarci ad identificare il proprio contenuto. Invece, le confezioni di piselli verrebbero decorate con nomi commerciali – tipo *Vegi-P* o *Producin* o *NuPod-500*. Se i piselli fossero

commercializzati con nomi commerciali, quando noi andremmo a comprare i piselli saremmo obbligati a leggere molte piccole etichette per trovare il prodotto che vogliamo. E, quando finalmente troviamo la confezione di piselli – per esempio, quella etichettata come *NuPod-500* – probabilmente compreremmo NuPod-500 per tutta la vita, per non avere il disturbo di capire quali altre confezioni con nomi senza alcun significato contengano piselli. Dal punto di vista di chi vende NuPod-500 alle persone, questa tecnica di vendita con nomi commerciali è una tecnica meravigliosa. I consumatori saranno fedeli al loro prodotto non perché sia migliore o meno caro di altri, ma perché l'etichettatura con un nome commerciale rende difficoltoso identificare il competitore per fare paragoni. Per fortuna, questo tipo di vendita non è consentita per i piselli. Quando compriamo piselli, noi vogliamo che ogni confezione abbia scritto in etichetta la parola *piselli* – non *Vegi-P* o *NuPod-500* o qualsiasi altro nome commerciale. Il perché dunque consentiamo di vendere le medicine in questo modo così poco informativo è una domanda fastidiosa.

Quando consideriamo che i farmaci, differentemente dai piselli, non possono essere identificati alla semplice osservazione, l'uso dei nomi commerciali per la vendita diventano oltremodo inquietanti. Con i piselli, una volta che apriamo la confezione, non abbiamo ulteriore bisogno dell'etichetta per identificarne il contenuto. Sappiamo come sono fatti i piselli. Quindi, anche se i piselli venissero commercializzati come i farmaci, non saremmo completamente dipendenti dall'etichetta per identificare il prodotto. Con i farmaci non abbiamo alcuna scelta: Dal momento che non possiamo identificare un farmaco alla vista, non possiamo non fare affidamento sull'etichetta per sapere quale medicina la confezione contiene. E' ironico che un prodotto la cui etichetta è così essenziale per l'identificazione possa essere commercializzata con un sistema che impiega molti nomi commerciali, rendendone così l'identificazione difficoltosa senza alcuna necessità ed in modo pericoloso.

Prodotti generici contro prodotti con nome commerciale

Per completare la discussione sui nomi dei farmaci, occorre rispondere a due domande: 1) Ci sono differenze significative tra marche diverse dello stesso farmaco? e 2) se ci sono, queste differenze giustificano l'uso dei nomi commerciali? La risposta ad entrambe le domande è NO!

I prodotti generici e quelli di marca sono terapeuticamente equivalenti? Quando un nuovo farmaco viene commercializzato, è venduto con un nome commerciale dalla compagnia produttrice. Quando il brevetto della compagnia scade, altre compagnie possono produrre il farmaco e venderlo con il suo nome generico. La domanda che si pone, quindi, è, "le formulazioni generiche sono equivalenti alla formulazione di marca prodotta dal produttore originale?"

Poiché tutti i prodotti equivalenti – generici o di marca – contengono la stessa dose dello stesso farmaco, l'unica vera preoccupazione con le formulazioni generiche è il loro ritmo e l'entità dell'assorbimento. Per pochi farmaci (per es., fenitoina, farfari), anche un piccolo aumento nell'assorbimento può determinare tossicità, ed una piccola diminuzione

può portare al fallimento terapeutico. Quindi, per questi farmaci una piccola differenza di assorbimento può essere importante. In passato, si era preoccupati che le formulazioni generiche di questi farmaci non fossero sicuri ed affidabili come la formulazione di marca. Ma, non c'è nessuna evidenza ben documentata che supporti questa preoccupazione. Quindi, sembra ragionevole concludere che *tutti i prodotti generici approvati dall'FDA sono terapeuticamente equivalenti al corrispettivo di marca*.

Una differenza tra i prodotti di marca e quelli generici giustifica l'uso del nome commerciale? Anche se le formulazioni generiche *fossero* significativamente differenti dalle formulazioni di marca, non ci sarebbe nessuna giustificazione all'uso del nome commerciale per identificare il prodotto preferito. Se i clinici volessero prescrivere un farmaco prodotto da una determinata compagnia, non occorrerebbe far ricorso al nome commerciale per farlo; la loro preferenza può essere indicata semplicemente includendo il nome del produttore sulla ricetta medica. Come con i piselli, se noi preferiamo una marca particolare, noi chiediamo quella. Non abbiamo ritenuto necessario creare un sistema complicato di nomi alternativi per i piselli per distinguere una marca dall'altra. Al contrario, il buon senso ci dice che questo sistema di nomi commerciali rende più difficoltoso – non più facile – comunicare chiaramente i nostri bisogni. Forse un giorno venderemo medicine con lo stesso buon senso che usiamo per vendere vegetali.

Conclusioni sui nomi generici e nomi commerciali

Nella discussione precedente, abbiamo preso in considerazione i vantaggi e gli svantaggi associati con i nomi commerciali e con quelli generici. Abbiamo rilevato che, anche se i nomi generici sono più lunghi, lo svantaggio è più che ammortizzato dal fatto che ciascun farmaco avrebbe un solo nome generico. Al contrario, la sola virtù dei nomi commerciali – facilità di pronuncia e nel ricordarli – è abbondantemente superata dai problemi che originano dall'esistenza dei molti nomi commerciali per ogni singolo farmaco. Molti nomi commerciali possono impedire di riconoscere il nome e possono causare errori di medicazione e di incomprensione sui farmaci. Con i nomi generici, si ottiene la cosa opposta: facilità di comunicazione e promozione della sicurezza e dell'uso efficace dei farmaci. Chiaramente, i nomi generici sono preferibili ai nomi commerciali. In sintonia con questo concetto, fino a che i nomi commerciali non sono messi fuori legge, il meno che possiamo fare è scoraggiarne il loro uso.

FARMACI DA BANCO

I farmaci da banco (FDB) sono definiti come farmaci che possono essere acquistati senza ricetta. Questi agenti si usano per una grande varietà di condizioni, tra cui il dolore lieve, il fastidio da movimento, allergie, raffreddore, costipazione, e bruciore di stomaco. Se un farmaco sia disponibile in seguito a ricetta o come farmaco da banco viene stabilito dall'autorità competente (Ministero Salute).

I farmaci FDB rappresentano una parte importante nella cura della salute. Se usati appropriatamente, questi agenti possono alleviare molti disturbi risparmiando al paziente le spese ed il fastidio di recarsi dal medico. I seguenti fatti sottolineano quanto è importante il mercato dei FDB:

- Gli Americani spendono all'incirca 20 milioni \$ ogni anno sui farmaci FDB.
- I farmaci FDB rappresentano il 60% di tutte le dosi somministrate.
- Il 40% degli americani prendono almeno un FDB ogni 2 giorni.
- Le malattie trattate dai pazienti con i FDB sono 4 volte superiori di numero rispetto a quelle trattate dopo visita medica.
- Nella maggioranza delle malattie (dal 60 al 95%), la terapia iniziale consiste di una auto-cura, anche con FDB.
- L'armadietto farmaceutico casalingo contiene in media 24 FDB.

Alcuni farmaci che all'inizio venivano venduti con la ricetta adesso sono diventati FDB. Dagli anni '70 ad oggi, più di 60 farmaci da prescrizione sono passati a FDB. In questo momento altri 50 farmaci sono in considerazione presso l'FDA per passare a FDB. A causa di questo processo, sempre di più farmaci altamente efficaci diverranno direttamente disponibili ai pazienti. Sfortunatamente, molti pazienti non hanno le conoscenze adeguate per scegliere il farmaco più appropriato tra le tante scelte possibili.

Nel 1999, l'FDA ha emanato una regolamentazione per dare ai FDB etichette standardizzate che siano ad un tempo informative e facili da comprendere. Le nuove etichette, chiamate *fatti sul farmaco*, sono scritte in un linguaggio semplice ed hanno un formato maneggevole. Lo stampato è grande a sufficienza da poter essere letto con facilità. I principi attivi sono elencati per primi, seguiti dalle indicazioni d'uso, dai pericoli, modalità d'uso ed eccipienti. Queste informazioni dovrebbero aiutare i pazienti a scegliere il farmaco che fornisce i maggiori benefici con i minori rischi. L'attuazione di tale regolamentazione avverrà in molti anni.

AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

Persone

Clinici e Farmacisti. Infermieri ed altri clinici possono essere una valida fonte di informazione sulle medicine. I farmacisti sanno molto sui farmaci e di solito sono desiderosi di condividere queste conoscenze.

Centri di controllo delle intossicazioni. I centri di controllo delle intossicazioni si trovano in tutto il paese. Questi centri sono accessibili per telefono, permettendo così un rapido accesso alle informazioni sulle medicine e sostanze tossiche.

Informatori farmaceutici. Gli informatori possono essere una valida sorgente di informazioni sui farmaci. Conoscono molto bene i loro prodotti, e possono fornire informazioni dettagliate ed autorevoli su di essi. Bisogna, tuttavia, considerare che lo

scopo ultimo degli informatori è di vendere - non di istruire. Poiché il loro obiettivo è vendere, gli informatori farmaceutici non danno volontariamente alcuna informazione negativa sui loro prodotti. Così come è improbabile che possano ammettere la superiorità di un prodotto concorrente (così come un venditore di automobili FIAT non vanterà mai un'automobile Citroen!). Tale mancanza di trasparenza non significa che gli informatori non siano etici; fanno semplicemente il loro lavoro. Comunque, dal momento che una informazione completa può essere incompatibile con un successo di vendita, il rappresentante può non essere la migliore sorgente di informazioni – soprattutto se uno vuole stabilire un paragone corretto tra il prodotto dell'informatore ed un farmaco di una ditta concorrente.

Informazioni pubblicate

Le pubblicazioni qui riportate sono referenze generali. Questi lavori coprono un grande intervallo di argomenti ma con scarso approfondimento. Se sono necessari maggiori dettagli, si dovrebbero consultare delle pubblicazioni specializzate, tra cui quelle della tabella 3-6.

Libri di testo

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics è il testo classico di farmacologia usato dagli studenti di medicina e dai clinici praticanti. Come implica il suo nome, il libro si occupa delle informazioni scientifiche che sono alla base dell'uso dei farmaci – e non della terapia in sé. Le nuove edizioni escono ogni 4-5 anni.

Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach è un testo completo di terapia farmacologica. Ciascun capitolo tratta di uno specifico disordine. Per facilitare la comprensione della terapia farmacologica, il libro presenta in tutto il testo anche richiami di patofisiologia.

Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs è un altro testo completo sulla terapia farmacologica, con ciascun capitolo riferito ad un disordine specifico. Questo libro è, però, diverso da tutti gli altri in quanto impiega un approccio con casi clinici per parlare di farmacologia e terapia.

Newsletters

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics è una pubblicazione bimestrale che fornisce informazioni aggiornate sui farmaci. In un numero tipicamente si parla di due o tre farmaci. Le discussioni consistono in un riassunto di dati da studi clinici insieme con una conclusione che riguarda l'utilità terapeutica del farmaco. Le conclusioni possono essere una guida valida nel decidere se usare o no un nuovo farmaco.

Prescriber's Letter è una pubblicazione mensile con informazioni molto aggiornate. Differentemente da *The Medical Letter*, che di solito tratta solo due o tre farmaci, questa pubblicazione tratta (brevemente) la maggioranza degli sviluppi correlati ai farmaci più

importanti. – da farmaci nuovi alle avvertenze dell’FDA sui nuovi usi di vecchi agenti. Inoltre, gli abbonati hanno accesso ad un sito internet che fornisce maggiori informazioni su tutti gli argomenti affrontati nella pubblicazione.

Libri di Referenze

Il *Physician’s Desk Reference*, conosciuto anche come PDR, è un lavoro di referenza finanziato dall’industria farmaceutica. Le informazioni su ciascun farmaco è identica alle informazioni sul proprio “bugiardino”. Oltre al testo, il PDR ha una sezione di immagini per identificare il prodotto. E’ aggiornato annualmente.

Drug Facts and Comparisons è una referenza completa che contiene monografie virtualmente su tutti i farmaci commercializzati negli Stati Uniti. Sono fornite informazioni sull’azione dei farmaci, indicazioni, avvertenze, precauzioni, reazioni avverse, dose, e somministrazione. Oltre a descrivere le proprietà di singole medicazioni, il libro elenca il contenuto di molti prodotti di combinazione venduti negli USA. I farmaci vengono indicizzati con il nome generico e con quello commerciale. *Drug Facts and Comparisons* è disponibile in un formato a fogli intercambiabili (aggiornato mensilmente) ed in un formato a copertina rigida (pubblicato annualmente).

Un certo numero di referenze sui farmaci sono compilati espressamente per gli infermieri. Tutti gli argomenti di interesse infermieristico specifico, tra cui informazioni sulla somministrazione, valutazione, ed educazione dei pazienti. Altre referenze farmacologiche per infermieri sono *Nurse’s Drug Handbook* e *Mosby’s Drug Guide for Nurses*, entrambi pubblicati annualmente.

Internet

Internet può essere una sorgente valida di informazioni sui farmaci. Comunque, dal momento che chiunque, indipendentemente dalla propria qualifica, può inserire informazioni, non sempre ciò che si trova è accurato. Quindi, bisogna stare attenti al tipo di informazioni che si assumono. Un elenco di informazioni correlate ai farmaci è disponibile online su evolve.elsevier.com/Lehne/.

Punti Chiave

- Il Food, Drug and Cosmetic Act del 1938 è sta la prima legge a regolare la sicurezza dei farmaci.
- Gli emendamenti Harris-Kefauver, approvato nel 1962, è stata la prima legge ad imporre che i farmaci siano di qualche beneficio.
- Il Controlled Substances Act, del 1970, ha stabilito le regole per la produzione e la distribuzione di farmaci con potenziale d’abuso.
- Lo sviluppo di nuovi farmaci è un processo estremamente costoso e dura molti anni.
- Lo studio randomizzato controllato è il modo più affidabile per valutare obiettivamente una terapia farmacologica.

- Lo studio dei farmaci in fase II e III degli studi clinici è limitato ad un numero relativamente piccolo di soggetti, molti dei quali prendono il farmaco per un tempo relativamente breve.
- Dal momento che le donne e i bambini in passato venivano esclusi dagli studi farmacologici, le nostre conoscenze sull'efficacia e sicurezza dei farmaci in questi gruppi è limitata.
- Quando un nuovo farmaco viene immesso in commercio per uso generale, può avere effetti avversi che non sono stati ancora rilevati. Di conseguenza, quando si lavora con un nuovo farmaco, bisogna essere particolarmente attenti a rilevare reazioni farmacologiche ancora sconosciute.
- I farmaci hanno tre tipi di nomi: un nome chimico, un nome generico o non della proprietà, ed un nome commerciale o di marca.
- Ciascun farmaco ha solo un nome generico ma può avere molti nomi commerciali.
- I nomi generici facilitano la comunicazione e quindi vanno bene. Al contrario, i nomi commerciali confondono la comunicazione e dovrebbero essere messi fuori legge.
- I farmaci da banco (FDB) sono definiti come farmaci che possono essere acquistati senza ricetta medica.
- Dal momento che il lavoro del rappresentante farmaceutico è di vendere e non di istruire, queste persone possono non essere la migliore sorgente di informazioni soprattutto se uno sta tentando di stabilire un paragone oggettivo tra il prodotto del rappresentante ed un prodotto concorrente.
- Uno studente di farmacologia dovrebbe sapere che *Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics (G & G)* è il più classico dei testi di farmacologia.