

# FOCUS

## farmacovigilanza



► LUGLIO - AGOSTO 2015 ◀

### Oppioidi: la vera preoccupazione è che non si usano nel dolore

**Roberto Leone e Lara Magro**

*Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica,  
Sezione di farmacologia, Università di Verona*

**A**ll'inizio di quest'anno, in occasione della presentazione del rapporto OsMed/AIFA sul consumo dei medicinali nel nostro Paese, la ministra Lorenzin ha espresso "forte preoccupazione per l'aumento del consumo di oppiacei". E' giustificata la preoccupazione della Lorenzin? Ma non eravamo il Paese con uno dei più bassi consumi di morfina nel mondo? E' cambiato qualcosa? Questa "forte preoccupazione" da dove nasce?

#### Il consumo in Italia

Come è noto gli oppioidi sono farmaci essenziali per il trattamento del dolore, cronico e acuto, moderato-severo sia di origine neoplastica sia da altre cause, quale per esempio il dolore post operatorio. La prevalenza del dolore oncologico varia tra il 52% e il 77% negli studi più vecchi a valori più bassi negli studi più recenti compresi tra il 24% e il 60% per i pazienti in terapia farmacologica e tra il 62% e l'86% per i pazienti con tumore in stadio avanzato. La prevalenza in Italia del dolore cronico non oncologico, una delle indicazioni per il ricorso agli analgesici oppioidi in base al tipo di dolore e di paziente, è stimata intorno al 26%.<sup>1</sup> E' in questo quadro che devono essere letti e interpretati i dati di consumo in Italia, tenendo anche presente l'allarme - probabile fonte della preoccupazione della Lorenzin - proveniente dagli Stati Uniti sulla possibilità di abuso degli oppioidi prescritti come farmaci antidolorifici.

Come si può notare dalla Tabella 1 a pagina seguente, il consumo di oppioidi non è particolarmente elevato in Italia attestandosi nel 2013 a 5,2 DDD/1.000 abitanti al giorno.

L'oppioide di maggiore utilizzo è la codeina in associazione con il paracetamolo (tipico farmaco del secondo gradino della scala dell'OMS per il trattamento del dolore neoplastico) seguito dal tramadolo, mentre tra gli oppioidi forti il farmaco di maggiore consumo è il fentanil (in particolare nella formulazione cerotti transdermici).

L'andamento temporale dei consumi degli oppioidi in Italia mostra un incremento (percentualmente elevato, ma non altrettanto in termini assoluti), in particolare nei primi anni dell'ultimo decennio. L'aumento è stato determinato dal cambiamento della legislazione sulla prescrizione (anno 2001) e, a partire dal 2005, dall'immissione in commercio di nuove formulazioni farmaceutiche e di principi attivi in commercio da tempo in altri Paesi ma non in Italia (per esempio ossicodone e idromorfone). La codeina in combinazione con il paracetamolo è il principio attivo che ha registrato il maggiore incremento di utilizzo seguito dal fentanil e dal tramadolo. La morfina viene poco utilizzata a livello territoriale e l'incremento dal 2010 al 2011 è da attribuire al consumo a livello delle strutture pubbliche, non conteggiato negli anni precedenti; questo vale anche per altri oppioidi, per esempio per la buprenorfina tipicamente utilizzata nell'ambito delle strutture pubbliche nella disintossicazione dei tossicodipendenti. Negli ultimi tre anni, in ogni caso, complessivamente si registra una situazione stabile con aumenti di consumo, peraltro contenuti, solo per l'associazione codeina più paracetamolo.

#### Il confronto con gli altri Paesi

Notoriamente in ambito internazionale l'Italia è sempre stato uno dei Paesi con il minore consumo di oppioidi. Per esempio nel 2005 la percentuale della spesa farmaceutica italiana per gli oppioidi rispetto alla spesa farmaceutica totale era 0,6%, superiore solo a quella di Grecia e Portogallo ma decisamente inferiore rispetto agli altri paesi europei, quali Germania (3,8%) e Regno Unito (3,9%).<sup>2</sup> In particolare il consumo di morfina è sempre stato molto basso rispetto a quello di altri Paesi: per esempio nel 2006 in Italia è stato inferiore ai 5 mg pro capite, al di sotto sia della media europea (12,6 mg pro capite) sia di quella mondiale (6,0 mg pro capite), tanto da spingere alcuni epidemiologi italiani a parlare di "morfinofobia".<sup>3</sup> Questa situazione, pressoché costante anche negli anni successivi, fino al 2010, colloca l'Italia tra i Paesi del mondo con un basso (inadeguato) consumo di analgesici oppioidi, almeno 5 volte inferiore rispetto al consumo necessario a trattare il dolore cronico da tumore e HIV/AIDS o quello acuto da incidenti.<sup>4</sup> Anche i dati europei IMS del 2013, pur in un quadro di aumento generale in Europa del consumo di oppioidi (+9% rispetto al

|          |  |
|----------|--|
| <b>3</b> | <b>Tutto sull'uso cronico di cannabis e reazioni avverse</b> |
| <b>5</b> | <b>Le ultime notizie dalla letteratura internazionale</b>    |
| <b>6</b> | <b>L'annosa questione della politerapia nell'anziano</b>     |
| <b>7</b> | <b>Con il sorafenib attenzione a cuore e cervello</b>        |

continua a pag. 2



2009), vedono comunque l'Italia tra i Paesi con la minore attenzione per il problema dolore in generale e con il minore utilizzo di oppioidi in particolare. Nel 2013 l'Italia si posiziona ultima, tra i Paesi top 5 dell'UE, a livello di consumi di oppioidi in termini di unità standard (SU), con un consumo di 397 milioni di SU rispetto a 5,58 miliardi di SU nel Regno Unito, 2,4 miliardi di SU in Francia, 1,16 miliardi di SU in Germania e 761 milioni di SU in Spagna. Al contrario l'Italia è il Paese europeo con il maggiore ricorso ai FANS, come percentuale rispetto al totale degli analgesici impiegati.<sup>5</sup>

Un'analisi dei consumi di farmaci per il trattamento del dolore nella regione Veneto nel 2006 mostra come il ricorso agli oppioidi sia nettamente inferiore rispetto al consumo dei FANS non solo a livello territoriale (1,5 rispetto a 18,0 DDD/1000 abitanti al giorno), come atteso, ma anche a livello ospedaliero (13,0 rispetto a 51,6 DDD/100 giorni di degenza). D'altra parte la riluttanza alla prescrizione degli oppioidi da parte dei medici ospedalieri italiani viene confermata anche da una recente indagine<sup>6</sup> che mostra come la prevalenza di pazienti anziani dimessi dall'ospedale con una prescrizione di oppioidi sia solo leggermente superiore a quella dei pazienti in ingresso, con un lieve incremento nell'ultimo dei tre periodi considerati: 5,8% rispetto a 3,8% nel 2008, 5,3% rispetto a 3,6% nel 2010 e 6,6% rispetto a 4,1% nel 2012. Gli autori dello studio fanno anche notare come la maggioranza delle

prescrizioni riguardino codeina e tramadolo e che il 58% dei pazienti con dolore significativo vengono dimessi senza alcuna prescrizione di analgesici.

### Un giusto equilibrio

I dati sopra analizzati non mostrano una tendenza in Italia a un uso terapeutico eccessivo di oppioidi con conseguenti rischi di abuso e dipendenza. Al contrario emerge che in Italia, nonostante i cambiamenti legislativi, non si risponde ancora in maniera adeguata ai reali bisogni dei malati con dolore. E permangono le vecchie barriere culturali che limitano l'accesso ai farmaci oppioidi. Il timore di abuso, dipendenza e *addiction* sono tra i motivi principali per cui alcuni Paesi, tra cui l'Italia, limitano l'accesso agli analgesici oppioidi. Stati Uniti e Canada hanno tra i più alti livelli di prescrizione di oppioidi al mondo accompagnati, però, anche da gravi eventi avversi, quali misuso, abuso e dipendenza. Da una recente ricerca statunitense è emerso che la prescrizione di oppioidi ha visto un aumento nel periodo 2002-2010 per poi assestarsi dal 2011 al 2013 e che la mortalità associata a questa classe di farmaci ha avuto un andamento quasi parallelo.<sup>7</sup> Weisberg e coll. hanno recentemente messo a confronto due sistemi di prescrizione degli analgesici oppioidi: quello statunitense e quello inglese.<sup>8</sup> Il confronto tra questi due paesi sottolinea importanti caratteristiche dei sistemi di prescrizione, di cultura e di salute che possono essere permissive o protettive per lo sviluppo

di una crisi di salute pubblica. Negli ultimi anni si è registrata nel Regno Unito una tendenza simile a quella americana nell'aumento del consumo di oppioidi, sebbene a livelli inferiori, ma senza un incremento segnalato di uso improprio o di decessi. Secondo gli autori il sistema britannico ha messo in atto una serie di misure (quali linee guida, tavole rotonde, training, monitoraggio, ricerca) finalizzate a una prescrizione equilibrata degli oppioidi.

La situazione inglese è un chiaro esempio (viste anche le somiglianze del sistema sanitario nazionale, ben diverso da quello statunitense) di come possa essere gestita, anche a livello italiano, una buona e accurata prescrizione di analgesici oppioidi senza incorrere in fenomeni di abuso, dipendenza o *addiction*. È importante, infatti, raggiungere un giusto equilibrio, ricorrendo a prescrizioni appropriate senza limitare l'accesso a questi farmaci o facilitarne l'abuso, farmaci che ricordiamo sono indispensabili nella cura del dolore e nel fine vita. È fondamentale, quindi, creare una cultura condivisa tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato oncologico e del dolore in generale.

La speranza è che le diverse iniziative realizzate contribuiscano a innalzare la soglia di attenzione degli operatori verso l'uso dei farmaci oppioidi, in particolar modo verso la cura del dolore grave, un campo in cui il nostro Paese registra ancora un pesante ritardo. Questo aumento di prescrizioni deve, ovviamente, avvenire seguendo le raccomandazioni pubblicate in letteratura

Tabella 1. Consumo (DDD/1.000 abitanti al giorno) degli analgesici oppioidi in Italia dal 2002 al 2013. Dati estrapolati dai Rapporti OsMed 2013 e 2010

| Farmaco                  | 2002       | 2003       | 2004       | 2005       | 2006       | 2007       | 2008       | 2009       | 2010       | 2011*      | 2012       | 2013       |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Codeina più paracetamolo |            |            | 0,1        | 0,1        | 0,2        | 0,3        | 0,6        | 0,8        | 0,9        | 1,3        | 1,5        | 1,6        |
| Fentanil                 | 0,1        | 0,2        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,4        | 0,4        | 0,4        | 0,4        | 0,8        | 0,8        | 0,8        |
| Tramadolo                |            |            | 0,1        | 0,4        | 0,6        | 0,7        | 0,8        | 0,8        | 0,8        | 0,9        | 0,8        | 0,8        |
| Morfina                  | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,4        | 0,5        | 0,5        |
| Buprenorfina             |            |            |            | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,2        | 0,8        | 0,6        | 0,5        |
| Ossicodone combinazioni  |            |            |            | <0,1       | <0,1       | <0,1       | 0,1        | 0,2        | 0,2        | 0,3        | 0,4        | 0,5        |
| Ossicodone               |            |            |            | <0,1       | <0,1       | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        |
| Tapentadol               |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            | 0,1        | 0,2        |
| Idromorfone              |            |            |            |            |            | <0,1       | <0,1       | <0,1       | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        |
| <b>Totale</b>            | <b>0,2</b> | <b>0,3</b> | <b>0,6</b> | <b>1,1</b> | <b>1,3</b> | <b>1,7</b> | <b>2,2</b> | <b>2,5</b> | <b>2,8</b> | <b>4,8</b> | <b>5,0</b> | <b>5,2</b> |

\*A partire dal 2011 i dati aggregano l'erogazione in regime di assistenza convenzionata con l'acquisto dei medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche, mentre in precedenza i dati sono relativi solo all'assistenza convenzionata (territoriale fascia A SSN).

DDD: Defined Daily Dose (dose giornaliera definita)

ra per prevenire l'epidemia di abuso prescrittivo evidenziato in altri paesi, in particolare negli Stati Uniti.<sup>9</sup>

#### Bibliografia

1. Libro bianco sul dolore cronico in Italia, Health

Publishing & Services, 2014:45-66. **CDI NS**

2. Quaderni di Farmacoecologia 2007;2:7-13. **CDI NS**

3. Ann Oncol 2009;20:961-70. **CDI NS**

4. J Pain Palliat Care Pharmacother 2011;25:6-18. **CDI ■■■**

5. Libro bianco sul dolore cronico in Italia, Health

Publishing & Services, 2014:25-43. **CDI NS**

6. Intern Emerg Med 2015;10:305-13. **CDI ■■■■**

7. N Engl J Med 2015;372:241-8. **CDI □□□**

8. Int J Drug Policy 2014;25:1124-30. **CDI □□□**

9. Pain Physician 2012;15:ES9-ES38. **CDI □□□**

## Gli effetti avversi dell'uso cronico di cannabis

Uno sguardo a 360 gradi con gli ultimi aggiornamenti sulla farmacovigilanza della cannabis

In Europa, secondo l'Osservatorio Europeo (EMCDDA, 2013)<sup>1</sup>, il 22% (70 milioni) dei soggetti tra i 15 e i 64 anni ha usato preparazioni di cannabis (prevalentemente marijuana) a scopo ricreazionale almeno una volta nel corso della vita, il 7% (23 milioni) nell'ultimo anno e il 4% (14 milioni) nell'ultimo mese. Queste percentuali aumentano (17%) se si considera l'uso nell'ultimo anno nella fascia di età 15-24 anni. L'uso di cannabis ha inizio nell'adolescenza e la sua prevalenza è massima tra i 15 e i 24 anni (tarda adolescenza-precoce età adulta), il periodo che corrisponde alla scuola media e all'università, riducendosi drasticamente con l'assunzione di responsabilità lavorative, familiari e sociali. In generale, il rischio e la gravità degli effetti avversi a lungo termine associati all'uso giornaliero di cannabis sono maggiori nell'adolescenza, una fase critica dello sviluppo nella quale il cervello va incontro alla maturazione finale, con la potatura (*pruning*) di sinapsi in eccesso.<sup>2,3</sup>

### Dipendenza

L'uso di cannabis è associato a dipendenza (*addiction*) nel 9% di coloro che l'hanno utilizzata almeno una volta nella vita (*lifetime prevalence*), nel 17% degli adolescenti e nel 25-50% dei consumatori giornalieri.<sup>4</sup> Nonostante l'uso di cannabis sia associato a un rischio di sviluppare dipendenza circa tre volte inferiore a quello di droghe più pesanti (per esempio l'eroina) la prevalenza dell'uso di cannabis è tale che la dipendenza alla cannabis è or-

mai un problema sociale non meno grave della dipendenza all'eroina. In realtà, nell'ultimo decennio anche la natura di droga leggera della cannabis è andata modificandosi per effetto soprattutto dell'introduzione di nuove tecniche di coltivazione delle varietà tradizionali (*Sinsemilla*) e di *cultivar* geneticamente modificate contenenti elevate concentrazioni di tetraidrocannabinolo (THC). Per questo motivo il titolo delle preparazioni di marijuana è andato progressivamente aumentando, passando dal 4% del 1995 all'attuale 12%.<sup>3,4</sup> Forse anche in parte a causa

di questa evoluzione, il profilo della dipendenza alla cannabis è diventato sempre più somigliante a quello delle droghe pesanti, con la chiara individuazione e codificazione come entità sintomatologica (DSM-V) di una crisi di astinenza, caratterizzata da forte desiderio di consumare la droga (*craving*), irritabilità e aggressività, disforia, umore depresso, anoressia, disturbi del sonno e strani sogni, agitazione motoria. Nell'astinenza da cannabis i sintomi fisici sono meno intensi rispetto a quelli dell'astinenza da alcol e da eroina, ma non il *craving*.<sup>5</sup> L'astinenza ha

### CANNABINOIDI PER USO MEDICO REGISTRATI O IMPORTABILI IN ITALIA

- Sativex®:** è l'unico medicinale contenente cannabinoidi commercializzato in Italia e approvato come antispastico nei casi di sclerosi multipla. È una soluzione idroalcolica contenente 27 mg di THC e 25 mg di cannabidiolo per ml di soluzione acquosa contenente 0,4 mg di etanolo per ml. Viene somministrato come spray orale. È un antispastico di seconda scelta, dato che viene somministrato nei casi che non rispondono al baclofen. Gli effetti sulla spasticità sono stati studiati in pazienti che non rispondevano adeguatamente ai classici antispastici. Il 42% dei pazienti ha ottenuto miglioramenti e tra questi i tre quarti mostravano entro 4 settimane un miglioramento superiore al 30% rispetto a quelli trattati con placebo.<sup>1</sup> Il Sativex® non produce gli effetti psicomimetici della marijuana fumata.<sup>2</sup> Alle dosi massime può produrre capogiri, stanchezza e confusione. Interagisce con l'alcol e i farmaci depressivi potenziandone gli effetti e la capacità di interferire con la guida.
- Dronabinol:** (-)-trans-delta-9-tetraidrocannabinolo sintetico prodotto come medicinale generico (THC Pharm GmbH) e come specialità (Marinol®, Solvay, USA capsule dosate a 2,5, 5 e 10 mg). Indicazioni: antiemetico in corso di chemioterapia; orossizzante in pazienti con HIV.
- Nabilone:** cannabinoidi sintetico; antiemetico in corso di chemioterapia. Specialità: Cesamet®, capsule da 1 mg.
- Galenici:**
  - Bedrocan, cannabis fiori al 22% di THC, cannabidiolo (CBD) <1% in singole dosi da 0,33 g
  - Bedica, cannabis fiori al 14-17% di THC, CBD <1%
  - Bedrobinol, cannabis fiori al 14% di THC, CBD <1%
  - Bediol, cannabis fiori 6,5% THC, CBD 8%

#### Bibliografia

1. Multiple Sclerosis 2010;16:707-14. **CDI NS**

2. Expert Opin Drug Saf 2011;10:675-85. **CDI ■■■■**

un ruolo motivazionale nel consumo di cannabis, come dimostrato dal fatto che i soggetti in astinenza consumano cannabis con lo scopo di attenuarne gli effetti e l'astinenza rende più difficile smettere di consumarla.

### Gateway hypothesis

Uno degli aspetti più controversi dell'epidemiologia della cannabis è la possibilità che il suo uso in età ado-

lescenziale faciliti la transizione verso l'uso di droghe illecite ad alto potenziale d'abuso. Vari meccanismi sono stati proposti per spiegare questa associazione.

Anche se non esplicitamente, la *gateway hypothesis* prevede che la relazione tra la cannabis e le droghe ad alto potenziale d'abuso sia di natura causale, dovuta cioè alle proprietà della cannabis.

Alternativamente, l'associazione tra

l'uso di cannabis e di altre droghe potrebbe derivare da una comunanza di fattori individuali, di natura genetica o ambientale (*common liability*). Per esempio un ridotto controllo degli impulsi o una maggiore tendenza a ricercare la gratificazione (*reward seeking*), dovuti a fattori di natura genetica, potrebbe determinare una maggiore vulnerabilità individuale nei confronti dell'uso di cannabis e di altre droghe illecite. Un'altra possibilità è che i soggetti che utilizzano la cannabis abbiano una maggiore opportunità di essere esposti ad altre droghe con cui condividono il mercato illegale.<sup>5</sup>

L'ipotesi di una relazione causale tra uso di cannabis e uso di droghe pesanti è indimostrabile con metodi epidemiologici; studi sperimentali preclinici hanno però dimostrato che un'esposizione ripetuta al THC, il principio attivo della cannabis, nel corso dell'adolescenza è associato a un aumento delle proprietà gratificanti e di rinforzo dell'eroina in ratti geneticamente vulnerabili alle droghe.<sup>5</sup> Perciò in soggetti geneticamente predisposti l'esposizione alla cannabis aumenta il rischio di uso di droghe più pesanti (eroina).

### Disturbi cognitivi

L'uso giornaliero di cannabis nel corso dell'adolescenza è associato ad alterazioni dello sviluppo di aree cerebrali di natura cognitiva come il precuneo e l'ippocampo, a una riduzione in età adulta delle funzioni cognitive, con riduzione globale del quoziente intellettivo, a un ridotto rendimento scolastico e a una maggiore frequenza di interruzione degli studi.

Lo studio del metabolismo e dell'ossigenazione locale attraverso l'imaging cerebrale (risonanza magnetica funzionale, tomografia a emissione di positroni), combinato allo studio neuropsicologico delle funzioni cognitive ha dimostrato che nei consumatori giornalieri adulti una normale performance cognitiva è ottenuta attraverso il reclutamento di altre aree cerebrali, la cui funzione supplisce al malfunzionamento delle aree normalmente deputate a quelle funzioni.

Pertanto la mancanza di alterazioni cognitive evidenziabili attraverso i test neuropsicologici non esclude l'esistenza di deficit funzionali associati a un uso pesante di cannabis. Studi longitudinali escludono che le alterazioni cognitive a lungo termine associate

## REGIONE CHE VAI EROGAZIONE CHE TROVI

La specialità medicinale Sativex® è dotata di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), mentre le preparazioni a base di infiorescenze femminili sono prive di AIC e pertanto utilizzabili solo come materia prima per l'allestimento di preparazioni magistrali da parte delle farmacie su ricetta medica non ripetibile e con onere economico a carico del paziente. L'assunzione di tali preparazioni può avvenire per via orale (attraverso la preparazione di tisane o diluizione di soluzioni oleose) o per via inalatoria (tramite appositi vaporizzatori).

A livello nazionale, Sativex® viene erogato gratuitamente attraverso le farmacie ospedaliere su prescrizione di Centri autorizzati (previa compilazione di un apposito registro AIFA), limitatamente ai "pazienti con spasticità moderata-grave affetti da sclerosi multipla e inadeguata risposta ad altri antispastici".

Nel corso di questi ultimi anni le varie Regioni hanno disciplinato in modo diverso l'erogazione gratuita di cannabinoidi anche per altre condizioni cliniche. Nel 2012 la Regione Veneto con specifica Legge Regionale (LR 38/2012) e successiva delibera applicativa (DGRV 2526/2014) ha consentito l'erogazione gratuita di tutti i cannabinoidi (Sativex® e preparazioni magistrali) per i pazienti affetti da "grave spasticità da lesioni midollari non rispondenti alle terapie raccomandate", previa predisposizione di un Piano terapeutico rilasciato da Centri autorizzati ed erogazione diretta da parte delle farmacie ospedaliere.

Nel luglio 2014, la Giunta della Regione Emilia-Romagna ha emanato la legge "Disposizioni organizzative per l'erogazione di farmaci a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale" riguardante sia i medicinali (Sativex®), per i quali si precisa che vanno osservate le indicazioni contenute nel prontuario terapeutico regionale, sia le preparazioni magistrali a base dei principi attivi cannabinoidi. Sarà la commissione regionale del farmaco a individuare gli ambiti di utilizzo appropriati per le preparazioni. La legge distingue l'ambito ospedaliero o struttura assimilabile da quello territoriale. Per il primo viene specificato che i farmaci cannabinoidi prescritti dal medico specialista devono essere allestiti e dispensati dalla farmacia ospedaliera, con spesa a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR); ciò si applica anche in caso di prosecuzione del trattamento in sede di dimissione. La spesa rimane a carico SSR anche nei casi in cui il trattamento venga iniziato in ambito domiciliare se la prescrizione viene fatta da un medico dipendente o convenzionato con il SSR mediante l'impiego del ricettario SSR. Qualunque sia l'ambito di prescrizione, fermo restando quanto previsto dal Prontuario Terapeutico Regionale per le specialità medicinali (Sativex®), l'impiego dei farmaci cannabinoidi deve avvenire, in ogni caso, nell'ambito di un protocollo che evidenzii l'obiettivo terapeutico, la sicurezza nell'uso dei farmaci e i criteri di follow-up del paziente. È data facoltà alla Regione di elaborare proposte e pareri sull'utilizzo appropriato dei farmaci cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del SSR.

Nel maggio del 2013 la Giunta della Regione Lombardia, in ottemperanza a quanto disposto dall'AIFA, ha individuato i centri autorizzati per la diagnosi e la cura della sclerosi multipla per natalizumab, fingolimod e *Cannabis sativa*. Inoltre ai fini del corretto utilizzo dei farmaci, delta-9-tetraidrocannabinolo compreso, viene ribadita la necessità dell'inserimento delle schede AIFA di monitoraggio intensivo nei tempi e modi previsti dall'agenzia.

**Chiara Biagi<sup>1</sup>, Monia Donati<sup>1</sup>, Umberto Gallo<sup>2</sup>, Mauro Venegoni<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia, Università di Bologna

<sup>2</sup> Dipartimento Interaziendale Politiche del Farmaco, ULSS 16, Padova

<sup>3</sup> Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Lombardia

all'uso di cannabis siano antecedenti all'uso stesso, anche se non possono dimostrarne la relazione causale.<sup>3</sup>

### Schizofrenia

L'uso regolare di cannabis raddoppia il rischio di sviluppare una psicosi di tipo schizofrenico (da 7/1.000 a 14/1.000). Questo rischio si raddoppia (dal 10 al 20%) anche nel caso di soggetti che hanno un parente di primo grado affetto da psicosi.<sup>6</sup>

L'uso di cannabis anticipa l'emergenza di sintomi psicotici di 2-6 anni in soggetti predisposti in rapporto alla frequenza dell'uso, alla potenza delle preparazioni di cannabis e alla precocità dell'esposizione. Se esistesse un rapporto causale tra uso di cannabis e insorgenza di schizofrenia, all'aumento della prevalenza dell'uso di cannabis avvenuto negli anni '80 e '90 dovrebbe corrispondere un au-

mento dei casi di schizofrenia rispetto agli anni precedenti. Due studi hanno confermato questa predizione ma altri due hanno dato risultati negativi e un quinto studio del 2008 concludeva che era troppo presto per trarre conclusioni. Purtroppo non sono disponibili studi più recenti.<sup>4,7</sup>

### Altri effetti avversi

La cannabis è considerata una droga dotata di un indice di mortalità acuta vicina allo zero. L'uso pesante di cannabis è tuttavia associato a disturbi di natura cardiovascolare e respiratoria. Sono stati riportati casi di morte improvvisa in soggetti fumatori di marijuana affetti da disturbi cardiaci, nei quali la causa di morte è stata attribuita agli effetti cardiostimolanti della cannabis.<sup>8</sup>

Il fumo pesante di cannabis è associato a un maggior rischio di bronchite

cronica, aumentato rischio di infezioni polmonari e di cancro del polmone. Tuttavia in questi studi l'uso di tabacco costituisce un elemento di confondimento che non consente di trarre conclusioni sull'effettivo ruolo del fumo di cannabis in tali condizioni.

**Gaetano Di Chiara**

Dipartimento di Scienze Biomediche,  
Università degli Studi di Cagliari

#### Bibliografia

1. European Drug Report 2013. EMCDDA, Lisbona, 2013.
2. Pharmacol Ther 2015;148:1-16. **CDI** □□□
3. N Engl J Med 2014;370:2219-27. **CDI** □□□
4. Drug Test Anal 2014;6:39-45.
5. Medicina delle Tossicodipendenze 2014;13:15-25.
6. Front Psychiatry 2013;4:128. **CDI** □□□
7. Front Psychiatry 2014;5:54. **CDI** □□□
8. Drug Alcohol Rev 2010;29:318-30. **CDI** NS



## DALLA LETTERATURA

### Allopurinolo e ipersensibilità

Il ricorso all'allopurinolo nei pazienti con iperuricemia asintomatica e con malattie renali o cardiovascolari si associa a un rischio aumentato di reazioni di ipersensibilità gravi.

L'allopurinolo viene sempre più utilizzato per la riduzione dell'uricemia in soggetti asintomatici, ma sono state segnalate reazioni di ipersensibilità anche fatali, incluso il rash con eosinofilia e sintomi sistemici, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrosi epidermica tossica.

Uno studio condotto sui dati raccolti nel Registro sanitario nazionale di Taiwan tra il 2005 e il 2011 è servito per quantificare il fenomeno.<sup>1</sup> Sono stati analizzati oltre 23 milioni di soggetti, selezionando quelli che avevano ricevuto una prescrizione di allopurinolo (1.613.719) e tra questi l'attenzione si è concentrata sui nuovi utilizzatori del farmaco (495.863). Veniva considerata ipersensibilità all'allopurinolo una reazione comparsa entro 3 mesi dalla prima prescrizione.

E' stato rilevato un tasso di incidenza annuale di 4,68 casi di ipersensibilità al farmaco ogni 1.000 nuovi utilizzatori, di 2,02 casi di ospedalizzazioni legate al farmaco ogni 1.000 nuovi utilizzatori, e di 0,39 casi

di morte correlata al farmaco ogni 1.000 nuovi utilizzatori.

I fattori di rischio per l'ipersensibilità erano il sesso femminile, l'età superiore ai 60 anni, un dosaggio quotidiano iniziale superiore ai 100 mg, la presenza di malattie renali o cardiovascolari e l'uso per trattare forme asintomatiche di iperuricemia.

Sulla base di questi dati i ricercatori consigliano di usare cautela nella prescrizione dell'allopurinolo nei pazienti con iperuricemia asintomatica e compresente malattia renale o cardiovascolare, visto il rischio di possibili reazioni avverse fatali.

1. JAMA Intern Med 2015;DOI:10.1001/jamainternmed.2015.3536. **CDI** □□□



### SSRI e fratture

L'uso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina può associarsi, anche nei pazienti non psichiatrici, a un aumentato rischio di fratture.

A seguito dell'approvazione da parte dell'FDA dell'uso della paroxetina nelle donne in menopausa per il trattamento delle vampate, si sta diffondendo l'uso di questi

antidepressivi anche al di fuori delle indicazioni classiche. Ora uno studio statunitense si concentra sul rischio di frattura associato a questi antidepressivi in questa condizione.<sup>1</sup>

Sono state confrontate due popolazioni di donne in menopausa: 137.031 donne (senza disturbi psichiatrici) che avevano iniziato un trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e (per controllo) 236.294 donne che erano in trattamento con antiH2 o inibitori della pompa protonica. L'esito primario era il tasso di fratture.

Il tasso di fratture era più alto nelle donne trattate con SSRI rispetto alle altre (hazard ratio a 1 anno 1,76) e tale rischio si manteneva alto anche a 3 (hazard ratio 1,73) e a 5 anni (hazard ratio 1,67).

Secondo i ricercatori questo aumento del rischio di frattura va tenuto presente quando si somministra un antidepressivo non in ambito psichiatrico. Tra l'altro la persistenza dell'aumento di rischio nel tempo induce a suggerire che qualora si voglia prescrivere un trattamento di questo tipo a una donna in menopausa è meglio impostare una terapia di breve durata.

1. Inj Prev 2015;10.1136/injuryprev-2014-041483. **CDI** □□□



## Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Graziano Onder<sup>1</sup>** e **Luca Pellizzari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup> Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

### Il divario tra linee guida e pratica quotidiana

La corretta prescrizione farmacologica nel paziente anziano è una delle attuali maggiori sfide della geriatria clinica. Come noto, gli anziani hanno spesso molteplici patologie croniche concomitanti (multimorbilità), che richiedono l'uso contemporaneo di molteplici farmaci (polifarmacoterapia), che comporta un aumentato rischio di interazioni tra farmaci e di conseguenza di reazioni avverse.<sup>1</sup>

La polifarmacoterapia è spesso una diretta conseguenza dell'applicazione delle linee guida delle società internazionali alla popolazione geriatrica. Le linee guida infatti sono spesso sviluppate per singola patologia e non tengono conto delle possibili interazioni tra farmaci. Un recente lavoro di Dumbreck e colleghi pubblicato<sup>2</sup> ha mostrato come i farmaci indicati da tre linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – quelle sullo scompenso cardiaco, sulla depressione e sul diabete mellito tipo 2 – possano comportare numerose interazioni potenzialmente rischiose per la salute quando combinati con i farmaci indicati da linee guida del NICE per il trattamento di altre patologie croniche. Sono infatti poche le linee guida che considerano che i pazienti a cui sono dirette potrebbero avere altre patologie concomitanti e, per questo motivo, assumere altri farmaci.

Ciò nasce dal fatto che i pazienti anziani, a causa della loro complessità, sono poco rappresentati nei maggiori trial clinici e, come conseguenza, nelle linee guida che su essi si basano. Si apre quindi un importante divario tra la teoria e la pratica clinica che costituisce a oggi una delle maggiori sfide nella corretta prescrizione in età geriatrica.

Nonostante esistano specifici percorsi regolatori per lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci, si è ancora lontani dal considerare la farmacoterapia in maniera complessiva. I farmaci hanno una rete di effetti che va ben oltre uno specifico target, soprattutto in pazienti con patologie multiple. Molti effetti avversi inattesi, anche gravi, possono emergere solo in fase di sorveglianza post marketing, dopo che molti pazienti hanno utilizzato il farmaco e sono stati esposti ai possibili rischi.

#### I dati italiani

In questo ambito un lavoro nel 2013 ha valutato la prevalenza e le caratteristiche delle reazioni avverse da farmaco in soggetti anziani utilizzando i dati di farmacovigilanza di un ospedale italiano.<sup>3</sup> I ricercatori miravano a individuare il contributo di farmaci specifici, categorie terapeutiche e interazioni farmaco-farmaco nello sviluppo delle reazioni avverse. Le principali reazioni avverse erano le emorragie, le reazioni allergiche, l'allungamento eccessivo dell'INR, i sintomi neurologici e neuropsichiatrici. I farmaci più spesso coinvolti erano il warfarin, l'acenocumarolo e l'allopurinolo, mentre le categorie terapeutiche più coinvolte erano gli agenti ematologici e gli inibitori di pompa. Per quanto riguarda le interazioni potenzialmente coinvolte nelle reazioni avverse da farmaco l'associazione controindicata più spesso riscontrata era quella

tra warfarin ed eparina. Le interazioni maggiori più frequenti erano warfarin-statina, warfarin-allopurinolo e warfarin-amiodarone, mentre tra le interazioni moderate quella di warfarin e inibitori di pompa protonica. In particolare modo è emerso come gli inibitori di pompa protonica siano spesso sovrapprescritti in casi in cui non sussiste una vera e propria indicazione basata sulle prove, sovente in pazienti che assumono già numerosi farmaci. Anche l'allopurinolo è spesso prescritto inappropriatamente nell'iperuricemia asintomatica.

#### Come comportarsi

Come si può evitare di entrare nella cascata di problemi che inizia da linee guida inadeguate e prosegue attraverso una polifarmacoterapia per terminare in un aumentato rischio di reazioni avverse da farmaco?

In primo luogo va ribadita la necessità di adoperare strumenti di valutazione globale del soggetto anziano, che permettano di considerare tutti i fattori che possono indirettamente influenzare l'efficacia di un farmaco, dando una priorità alle patologie e ai rispettivi trattamenti.

Inoltre le agenzie e le società scientifiche preposte allo sviluppo di linee guida dovrebbero esplorare le possibilità d'uso di sistemi elettronici che permettano di accedere a più linee guida simultaneamente e di valutare i rischi di interazioni tra farmaci.

Infine, va incoraggiata una periodica e sistematica revisione della terapia, possibilmente utilizzando, a supporto della prescrizione, strumenti di valutazione integrati e tecnologicamente evoluti per individuare possibili prescrizioni inappropriate e stabilire un regime terapeutico personalizzato, che tenga conto delle patologie, delle priorità e non ultimo delle esigenze del singolo paziente.

**Graziano Onder<sup>1</sup>, Agnese Collamati<sup>1</sup>, Luca Pellizzari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup> Geriatria A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

#### Bibliografia

1. J Clin Pharm Ther 2009;34:377-86. CDI □□□
2. Brit Med J 2015;350:h949. CDI □□□
3. Eur J Intern Med.2014;25:843-6. CDI □□□

Iscriviti alla Newsletter nel sito  
[www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)  
Ogni 15 giorni riceverai le notizie  
aggiornate di farmacovigilanza

# Enrico soffre, tra cervello e cuore

Per motivi di privacy i case report sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

La storia clinica di Enrico, 58 anni, inizia nel 2006 quando a seguito di un carcinoma del rene metastatico subisce un intervento di nefrectomia sinistra seguito da un trattamento chemio e radioterapico con una temporanea regressione delle lesioni. Nel 2013, a seguito di una progressione della patologia neoplastica, su suggerimento dell'oncologo viene avviata la terapia con sorafenib (200 mg due volte al giorno). Fino a quel momento Enrico non aveva mai sofferto di disturbi cardiovascolari.

Nell'aprile 2014 Enrico arriva in Pronto soccorso per l'insorgenza di un dolore epigastrico a riposo irradiato al torace e al braccio sinistro. All'ingresso l'obiettività generale e neurologica sono nella norma mentre i valori pressori sono elevati (186/107 mmHg). Successive indagini permettono di riscontrare all'elettrocardiogramma un'onda T negativa in D1-aVL e V6 e un incremento dei valori di troponina I (1,76 µg/l). Enrico viene quindi trasferito in Unità coronarica per una sospetta sindrome coronarica acuta, confermata da un ulteriore riscontro laboratoristico (valore di picco di troponina I pari a 26,6 µg/l).

Dopo qualche giorno viene eseguita una coronarografia che rileva una coronaropatia monovasale della discendente anteriore, trattata efficacemente con angioplastica e impianto di uno stent medicato. Su consiglio dell'oncologo viene sospesa la terapia con sorafenib. A qualche ora dall'intervento, Enrico lamenta cefalea ingravescente e diffusa con disturbo del visus. Una prima valutazione neurologica suggerisce la comparsa di una possibile cecità corticale per cui viene eseguita una TC cerebrale diretta che risulta, tuttavia, negativa.

Il giorno successivo il quadro neurologico di Enrico si complica: accanto alla persistenza della cefalea compaiono afasia, mancata reazione alla minaccia visiva, deficit dell'attenzione e della comprensione di ordini semplici. Il paziente viene quindi sottoposto a risonanza magnetica cerebrale che evidenzia la presenza di minute lesioni iperintense in regione cerebellare bilateralmente e una in regione corticale frontale sinistra.

Nelle successive 48 ore la situazione neurologica di Enrico presenta un progressivo e rapido miglioramento con scomparsa della cefalea e recupero del linguaggio. L'obiettività ritorna normale dopo circa 5 giorni e, a distanza di 15 giorni, una risonanza cerebrale di controllo rileva la completa scomparsa delle lesioni precedentemente segnalate.

La diagnosi alla dimissione è di sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST in coronaropatia critica monovasale e leucoencefalopatia reversibile delle regioni posteriori, possibilmente correlata a un effetto avverso del sorafenib.

## Una coppia di reazioni avverse

Il sorafenib è un agente antitumorale registrato in Italia per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali avanzato. L'azione antiproliferativa sulle cellule neoplastiche si esplica attraverso l'inibizione di numerose protein-chinasi intracellulari (per esempio Raf-chinasi). Il farmaco, inoltre, ha un'attività antiangiogenica che si manifesta attraverso l'inibizione di protein-chinasi associate a recettori di membrana come per esempio il VEGF-R (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor).

Gli effetti avversi riportati più spesso con sorafenib sono le reazioni cutanee (rash e secchezza della cute) e quelle gastrointestinali (nausea e diarrea).<sup>1</sup> Meno note sono altre importanti reazioni avverse correlate all'inibizione dell'angiogenesi quali la tossicità cardiovascolare (per esempio infarto e scompenso cardiaco) e cerebrale (per esempio leucoencefalopatia posteriore reversibile). Tali reazioni sono riportate in scheda tecnica e classificate come "non comuni" (frequenza <1/1.000).

L'eziologia del danno cardiaco indotto da sorafenib è di natura multifattoriale. L'inibizione del VEGF-R, infatti, può determinare la comparsa di ipertensione e un aumento dell'aggregazione piastrinica. Inoltre altre indagini suggeriscono una possibile tossicità diretta di sorafenib sui cardiomiociti, con conseguente alterazione dei processi di rimodellamento cardiaco. Una revisione indipendente di due studi, condotta dall'FDA, indica che l'incidenza di ischemia o di infarto miocardico si manifesta in circa il 2,9% dei pa-

zienti trattati con sorafenib.<sup>2</sup> La leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) è una sindrome clinica e neuroradiologica descritta per la prima volta nel 1996 da J. Hinchey che si manifesta con cefalea, alterazione dello stato mentale, cecità corticale e altri disturbi visivi.

Tale sindrome è stata associata all'impiego di farmaci ad azione citotossica sull'endotelio vascolare tra i quali immunosoppressori, chemioterapici e, più recentemente, farmaci della "terapia target" che inibiscono il VEGF-R (per esempio sorafenib, sunitinib e bevacizumab). La presenza di ipertensione è inoltre un fattore di rischio predisponente alla comparsa di leucoencefalopatia posteriore reversibile.<sup>3</sup> Nella letteratura internazionale la leucoencefalopatia posteriore reversibile associata all'uso di sorafenib è limitata a pochi case report.<sup>4,5</sup>

La peculiarità del caso clinico di Enrico è la rapida successione temporale di due gravi reazioni avverse avvenute nel medesimo paziente, evenienza mai descritta a oggi per sorafenib. Infatti il calcolo del nesso di causalità effettuato attraverso l'algoritmo di Naranjo indica un'elevata probabilità nell'attribuire al farmaco la comparsa dei due eventi. È inoltre interessante sottolineare che, nonostante la dichiarata selettività del sorafenib (classificato nelle cosiddette "terapie-target"), le reazioni manifestate dal paziente sono da imputare alla diffusa inibizione di protein-chinasi comprese quelle non direttamente coinvolte nell'attività antitumorale.

prosegue da pag 1

I medici dovrebbero essere adeguatamente informati della correlazione tra il sorafenib e la comparsa di eventi cardiovascolari in modo da riconsiderare, in una prospettiva di rischio-beneficio, l'opportunità o meno di proseguire la terapia.

**Edoardo Mampreso<sup>1</sup>, Domenico Marchese<sup>2</sup>, Verena Niederwanger<sup>3</sup>, Umberto Gallo<sup>4</sup>, Anna Maria Grion<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> UO Neurologia Ospedale di Piove di Sacco - ULSS 16

<sup>2</sup> UO Cardiologia Ospedale S. Antonio - ULSS 16

<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova

<sup>4</sup> SC Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS 16

#### Bibliografia

1. N Engl J Med 2008;359:378-90. **CDI ■■■■**
2. Clin Cancer Res 2006;12:7271-8.
3. Curr Oncol Rep 2008;10:86-91.
4. J Clin Onc 2006;24:48. **CDI □□□**
5. Med Oncol 2010;27:1436-7. **CDI NS**



## DALLE AGENZIE

### Gadolinio e depositi cerebrali

#### Che cosa succede

La FDA ha emesso una Drug safety communication relativa all'uso dei mezzi di contrasto al gadolinio impiegati nella risonanza magnetica. Sembra infatti che la ripetizione di più esami con questo mezzo di contrasto comporti la possibile deposizione del gadolinio a livello cerebrale.

#### Qual è il problema

Alcuni recenti studi hanno rilevato la presenza di depositi di gadolinio in alcune aree cerebrali di pazienti sottoposti a 4 o più risonanze magnetiche con contrasto e ciò a distanza di molto tempo dall'esecuzione degli esami

stessi. Alcuni reperti autoptici confermano tale possibilità; studi nell'animale sembrano indicare una diversa propensione dei mezzi di contrasto al gadolinio a depositarsi a seconda della loro diversa capacità di liberare il gadolinio stesso.

#### Conclusioni

A oggi, secondo l'FDA, non c'è alcuna dimostrazione che la presenza di depositi di gadolinio nel cervello si associ a problemi particolari di salute. Occorre comunque tenere presente che tali depositi sono stati rilevati anche in soggetti con una funzione renale (la via di escrezione del gadolinio è renale) del tutto normale. Il consiglio è di

eseguire le risonanze con contrasto al gadolinio solo quando appropriato e di ridurne se possibile il numero nello stesso paziente (come accade in caso di tumore, di sclerosi multipla o di altre malattie).

FDA, luglio 2015, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

*Focus farmacovigilanza* indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□** assenza di conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■□□** presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
- CDI ■■■□** presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
- CDI ■■■■** presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
- CDI NS** non specificati

Visita il sito internet [farmacovigilanza.eu](http://farmacovigilanza.eu) e rimani aggiornato su farmaci e sicurezza

**Focus Farmacovigilanza** Anno XXI - n. 89, luglio-agosto 2015  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**  
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

**Comitato di redazione**  
**coordinatore:** L. Magro<sup>3</sup>

C. Biagi<sup>1</sup>, E. Buccellato<sup>1</sup>, A. Cocci<sup>2</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>, U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Veneto, <sup>4</sup> Università di Firenze, <sup>5</sup> Università di Pisa, <sup>6</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano  
tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)

**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia

#### Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)  
sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.