

# FOCUS

## *farmacovigilanza*

► SETTEMBRE 2012 ◀



## Farmacovigilanza e decisioni prescrittive

**Gerald J Dal Pan**

Director, Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration

**U**no dei ruoli fondamentali delle agenzie regolatorie dei farmaci è fornire informazioni tempestive e accurate sulla sicurezza e l'efficacia delle medicine. Mentre gli studi clinici pre approvazione fanno emergere le reazioni avverse comuni associate al farmaco in esame e solo alcune di quelle gravi, il profilo globale di sicurezza di un farmaco viene definito solo dopo l'approvazione sulla base dei dati che emergono durante la commercializzazione. Per questo motivo i sistemi di farmacovigilanza post approvazione sono attivati per riconoscere reazioni avverse in precedenza non note e per caratterizzare meglio le reazioni avverse siano esse già note o del tutto nuove.

Mentre gli studi clinici pre approvazione sono condotti da un piccolo numero di medici ricercatori, il monitoraggio sulla sicurezza post approvazione coinvolge responsabilmente e in molti modi l'intero sistema del farmaco. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) descrive in effetti la farmacovigilanza come un'attività che coinvolge molti partecipanti: "La farmacovigilanza coinvolge a diversi livelli tutta la comunità: pazienti, prescrittori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, istituzioni e accademia e la segnalazione può essere effettuata non solo dall'operatore sanitario ma anche dai cittadini".<sup>1</sup>

Poiché un sistema efficace di farmacovigilanza si basa sulle osservazioni cliniche durante la cura, i medici prescrittori che seguono i pazienti per le reazioni sospette da farmaco e che le segnalano ai centri di farmacovigilanza, alle autorità regolatorie e alle aziende farmaceutiche forniscono un *input* fondamentale per il sistema stesso.

Ciononostante un sistema efficace di farmacovigilanza richiede molti più *input* e un'analisi dei dati di sicurezza dei farmaci. Il sistema può generare anche più *output*. Quello che è essenziale per la farmacovigilanza, come detto all'inizio, è l'informazione rapida e accurata sulla sicurezza dei farmaci,

## Avanti con il sito

La ripresa delle attività dopo le vacanze si è accompagnata a un nuovo balzo in avanti dei contatti del nostro sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu).

Nell'ultimo mese oltre 4.000 persone hanno visitato il sito rispetto alle 3.000 in media al mese del primo semestre dell'anno.

Se si confrontano i dati dell'anno scorso (dalla messa online del sito nel maggio 2011 fino alla fine di settembre 2011) con lo stesso periodo di quest'anno si ha un aumento del 190% del numero dei visitatori, tra l'altro con una certa affezione visto che ormai quasi il 20% degli utenti non è nuovo ma ritorna nel sito perché evidentemente ha trovato informazioni utili per la propria professione.

Gli utenti sono arrivati al sito o perché ne erano venuti a conoscenza o perché hanno cercato informazioni di farmacovigilanza nei sistemi di ricerca come Google, al riguardo i termini di ricerca più utilizzati quest'anno sono stati: bifosfonati, tiocolchicoside, sartani, biologici, buflomedil, con un andamento stagionale, nell'ultimo periodo per esempio al secondo posto come richieste ci sono gli antistaminici.

A dimostrazione della diffusione dei dispositivi mobili anche in Italia, il 17% degli utenti ha visitato il sito usando uno *smartphone* o un *tablet*.

Nell'arco di 16 mesi (dalla messa online del maggio 2011 a oggi) sono già state pubblicate nel sito [farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu) 387 notizie dalle agenzie internazionali (FDA, EMA, AIFA), al ritmo di quasi una al giorno, e 67 notizie commentate dalla letteratura scientifica, oltre a otto numeri di *Focus Farmacovigilanza* e al relativo archivio.

che poi l'intero sistema che utilizza i farmaci – specie medici e pazienti – può usare per prendere decisioni appropriate riguardo alla terapia. Questa informazione è inviata tipicamente al medico prescrittore sotto forma di aggiornamento della scheda tecnica del prodotto o di una qualche forma di allerta.

Se da una parte molto è stato scritto sul ruolo dei medici prescrittori e degli altri operatori sanitari nel segnalare le sospette reazioni avverse, ci sono meno informazioni su come il prescrittore dovrebbe usare gli output dei sistemi di farmacovigilanza; inoltre ci sono pochi dati su come le decisioni prescrittive siano state influenzate dall'aggiornamento della scheda tecnica del prodotto e dalle informazioni di allerta delle agenzie regolatorie del farmaco. Dusetzina e colleghi<sup>2</sup> hanno recentemente condotto una revisione sistematica di 49 studi pubblicati tra gennaio 1990 e novembre 2010 sull'impatto delle informazioni di allerta

>>> segue a pagina 8

## Sommario

- 2 **L'istruttiva storia di bevacizumab e ranibizumab**
- 3 **Buone notizie sull'osteonecrosi della mandibola**
- 6 **I rischi degli antidepressivi in gravidanza**
- 7 **Anticoagulanti orali ed L-carnitina: un'associazione a rischio**



## Bevacizumab e ranibizumab a confronto nella degenerazione maculare

Un farmaco efficace, sicuro, poco costoso, ma senza indicazione è meglio di un farmaco efficace, sicuro, molto costoso ma con l'indicazione? La storia di bevacizumab e ranibizumab fa riflettere

"Not me drugs", così Campbell<sup>1</sup> definisce il ranibizumab e il bevacizumab. Ciò in contrasto con l'espressione "me too drugs" comunemente usata per indicare un prodotto molto simile a un altro già noto (per esempio statine, ACE inibitori eccetera). Entrambi i farmaci derivano dallo stesso anticorpo precursore (il bevacizumab è l'anticorpo completo di cui il ranibizumab è un frammento) e agiscono bloccando il recettore per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), con il conseguente rallentamento o interruzione della crescita anormale dei vasi sanguigni, meccanismo che è alla base di diverse condizioni patologiche, tra cui la degenerazione maculare della retina legata all'età.

Ma conviene partire dall'inizio. Nel 2005 il bevacizumab viene approvato dall'EMA come terapia sistemica anticancro, mentre il ranibizumab viene autorizzato nel 2007 per l'uso intravitale nella degenerazione maculare.<sup>2</sup> Tuttavia, prima che gli studi di fase III sul ranibizumab venissero completati, in letteratura si erano già diffuse prove a favore dell'impiego intravitale *off-label* del bevacizumab. Dal 2007, nonostante la disponibilità sul mercato del primo farmaco approvato per la degenerazione maculare, il ranibizumab, a livello mondiale i consumi del bevacizumab hanno continuato a prevalere su quelli del ranibizumab (secondo uno studio condotto sui dati del sistema Medicare,<sup>3</sup> nel 2008 il 58% dei pazienti con degenerazione maculare è stato trattato con bevacizumab).

Le due molecole, pur condividendo il meccanismo d'azione ed essendo entrambe efficaci nel contrastare la degenerazione maculare, hanno una notevole

differenza di prezzo:<sup>4</sup> mentre il ranibizumab viene commercializzato in singole fiale sterili, il bevacizumab deve essere frazionato dalle farmacie ospedaliere in dosi più piccole a partire dalle fiale disponibili in commercio per le indicazioni oncologiche, generando una differenza di costo, variabile da paese a paese, che in Italia è di circa 70 volte meno rispetto al ranibizumab.

A questo punto è legittimo chiedersi come mai il bevacizumab non venga registrato per la degenerazione maculare. Come è noto, secondo l'attuale normativa, la richiesta di ampliamento delle indicazioni spetta al titolare all'immissione in commercio (AIC), in questo caso la Roche; quest'ultima però non ha mai voluto richiedere l'estensione, per motivi non specificati.

In questa situazione il ranibizumab (di cui è titolare AIC la Genentech, azienda controllata dalla Roche) continua a mantenere una importante quota di mercato, poiché è l'unico farmaco autorizzato per la degenerazione maculare dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo, nonostante le prove di uguale efficacia del bevacizumab.

Benché l'efficacia del bevacizumab fosse già stata constatata sul campo, solo nel maggio 2011 è stato pubblicato il primo studio di confronto diretto (CATT) tra i due farmaci. Questo studio, senza sponsor commerciali, ha confrontato il bevacizumab e il ranibizumab, sia nella somministrazione mensile sia al bisogno, dimostrandone la pari efficacia nel migliorare l'acuità visiva a un anno. Nonostante lo studio CATT non fosse stato disegnato per valutare i due farmaci in termini di sicurezza, tali risultati sono stati utilizzati per suggerire che il bevacizumab (il cui rischio anti trombotico è noto quando somministrato per via sistemica e

quindi a dosi circa 150 volte superiori rispetto a quelle intravitreali) sia meno sicuro per via intravitale del ranibizumab, anche alla luce del suo differente assorbimento sistemico e del tempo di emivita.<sup>5</sup> In particolare, una maggior percentuale di pazienti trattati con il bevacizumab aveva eventi avversi gravi che hanno portato all'ospedalizzazione.

Gli autori dello studio CATT affermano però che tali differenze sono attribuibili al caso e non a reali differenze di rischio. I pazienti nel braccio in trattamento con bevacizumab erano infatti già in partenza meno sani (per esempio avevano più fattori di rischio cardiovascolare), più anziani e perciò con caratteristiche sbilanciate rispetto al braccio di studio trattato con ranibizumab.<sup>6</sup> Inoltre, gli effetti sistemici che si sono verificati nel CATT non sono quelli riscontrati con l'impiego del bevacizumab per via sistemica e, oltretutto, stranamente l'incidenza di reazioni avverse è stata superiore in coloro che hanno ricevuto meno dosi di bevacizumab (trattamento al bisogno rispetto a terapia mensile). Ecco perché gli autori dell'editoriale pubblicato nel 2012 sulla rivista *Clinical and Experimental Ophthalmology* scrivono che se i dati di sicurezza dello studio CATT fossero reali, allora il bevacizumab dovrebbe essere somministrato con maggiore frequenza in quanto protettivo.<sup>6</sup>

I risultati del secondo e ultimo anno dello studio CATT hanno confermato la sovrapposibilità del profilo di sicurezza delle due molecole, senza differenze di mortalità, eventi aterosclerotici e ictus.<sup>7</sup>

Dall'analisi *ad interim* del primo anno di un altro studio *no profit* (IVAN)<sup>8,9</sup> emerge addirittura un maggior rischio di attacco cardiaco e ictus associato al ranibizumab, sebbene si tratti anche in questo caso di differenze non statisticamente significative.

Va sottolineato che le prove più recenti confermano l'associazione tra malattia cardiovascolare<sup>10</sup> e degenerazione maculare, senza che vi sia un rischio aggiuntivo nei trattati con bevacizumab.<sup>11</sup> Oltre allo studio CATT, in letteratura

**Mentre andiamo in stampa è uscita una comunicazione AIFA sull'Avastin®: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/> alla voce sicurezza, a cui rimandiamo per maggiori informazioni.**



sono stati pubblicati altri dati sulla sicurezza del bevacizumab. Curtis<sup>12</sup> ha condotto uno studio di coorte retrospettivo che ha coinvolto oltre 146.000 pazienti, dal quale, dopo aggiustamento per i fattori socio-economici, non sono emerse differenze tra bevacizumab e ranibizumab in termini di mortalità, infarto miocardico acuto, ictus e sanguinamenti. Anche dall'analisi pubblicata nel giugno 2012 e condotta su oltre 116.000 pazienti con patologia della retina seguiti per otto anni, non è emersa alcuna differenza tra i due farmaci negli eventi di ospedalizzazione per ictus ischemico.<sup>13</sup> Nell'agosto 2011, la FDA ha diffuso un'allerta<sup>14</sup> riguardante 12 casi di infezione (endoftalmite) verificatisi a Miami in pazienti trattati con bevacizumab. Tutti i casi erano riconducibili a fiale allestite dalla stessa farmacia della Florida, che probabilmente non ha preparato il farmaco in condizioni di assoluta sterilità. Il dottor Dhaliwal, specialista in malattie della retina, al quale il *New York Times* ha chiesto un parere in proposito,<sup>15</sup> ha risposto così: "Smettereste di mangiare hamburger perché è stata trovata della carne contaminata

in Texas?". Va sottolineato che l'FDA nella sua allerta non vieta l'uso del farmaco, ma si limita a raccomandarne l'allestimento in condizioni di sterilità e a segnalare qualsiasi reazione avversa. Non bisogna tra l'altro dimenticare che la somministrazione intravitreale di per sé espone al rischio di rare complicanze quali infezioni ed emorragia del vitreo. La questione della possibile estensione di un'indicazione, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza emersi in letteratura, anche senza l'esplicita richiesta del titolare di AIC è, alla luce di questi eventi, particolarmente di attualità. Come più volte ribadito da Silvio Garrattini,<sup>16,17</sup> quando gli interessi commerciali ostacolano o addirittura si oppongono alle aspettative di salute pubblica le agenzie regolatorie devono essere in grado di approvare le indicazioni che soddisfano le esigenze dei pazienti dal punto di vista della migliore efficacia, della sicurezza e del costo. La comunità scientifica deve impegnarsi affinché l'attuale normativa europea venga modificata e ricercatori indipendenti e autorità regolatorie possano essere riconosciuti come richiedenti (*applicant*) per allargare l'indicazione di

un farmaco sulla base di studi clinici indipendenti.

**Chiara Biagi**

CReVIF, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

#### Bibliografia

1. Brit Med J 2012;344:e2941. CDI □□□
2. Br J Ophthalmol 2011;95:308-17. CDI □□□
3. Am J Ophthalmol 2011;151:887-95. CDI ■□□
4. Brit Med J 2012;344:e3012. CDI □□□
5. ARVO 2011 Visionary Genomics. Poster 664. CDI ■■■■
6. Clin Experiment Ophthalmol 2012;40:3-5. CDI □□□
7. Ophthalmology 2012;119:1388-98. CDI ■□□
8. Ophthalmology 2012 May;119:1399-411. CDI ■□□
9. Brit Med J 2012;344:e3275. CDI □□□
10. Lancet 2012;379:1728-38. CDI ■■■■
11. BMC Ophthalmol 2010;10:31. CDI ■□□
12. Arch Ophthalmol 2010;128:1273-9. CDI ■□□
13. Ophthalmology 2012;119:1604-8. CDI □□□
14. FDA alerts health care professionals of infection risk from repackaged Avastin intravitreal injections 30-8-2011. CDI □□□
15. New York Times 2011; 4 ottobre
16. Brit Med J 2010;341:c3721. CDI □□□
17. Brit Med J 2012;344:e3553. CDI □□□

## Osteonecrosi della mandibola da bifosfonati: prevenzione e trattamento

E' semplice la prevenzione dell'osteonecrosi della mandibola da bifosfonati e anche il trattamento sembra ormai codificato nei centri di riferimento

Il trattamento di patologie quali l'osteoporosi, il morbo di Paget, così come la prevenzione di complicanze scheletriche che si possono sviluppare in presenza di metastasi ossee da tumori solidi o ematologici, prevede secondo le linee guida un trattamento pluriennale con farmaci che controllano il rimodellamento osseo quali i bifosfonati o il denosumab.<sup>1</sup> L'utilizzo terapeutico di questi farmaci ha fatto emergere una nuova patologia, l'osteonecrosi della mandibola.<sup>2-4</sup> Questa è una osteomielite dei mascellari senza segni di guarigione per alme-

no otto settimane, in pazienti in terapia con bifosfonati o denosumab non sottoposti a trattamenti radianti al cavo orale e in assenza di metastasi ossee in tale sede. Il paziente con osteonecrosi della mandibola può essere asintomatico o avere dolore, ascessi dentali e tragitti fistolosi.

L'incidenza di osteonecrosi della mandibola varia dall'1,2 al 9,9% e generalmente dipende dalla dose e dal tempo di esposizione del paziente ai bifosfonati. Nella famiglia dei bifosfonati, gli aminobifosfonati e soprattutto quelli più potenti somministrati per via orale o endovenosa sono più correlati allo sviluppo di osteonecrosi della mandibola (per esempio alendronato, ibandronato, pamidronato e acido zoledronico).<sup>5</sup>

I fattori di rischio di osteonecrosi della mandibola più frequenti sono: intervento chirurgico (estrazione dentaria, implantologia), traumatismi a livello

del cavo orale (decubito protesico), scarsa igiene orale e parodontopatie croniche in concomitanza alla terapia con bifosfonati o denosumab. Tali fattori causano un aumento del rimodellamento osseo nelle sedi in cui si accumulano maggiormente i bifosfonati, i quali a loro volta bloccano il processo riparativo mediato dagli osteoclasti e favoriscono lo sviluppo di un ascesso fino alla osteomielite.<sup>6,7</sup>

Le associazioni di odontoiatri, a livello nazionale e internazionale, concordano sulla necessità di prevenire l'osteonecrosi della mandibola con uno screening odontoiatrico ed eventuale bonifica dentale prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati.

Nel 2009 abbiamo condotto una ricerca per confrontare la frequenza di insorgenza della osteonecrosi della mandibola in pazienti sottoposti a screening odontoiatrico (154 soggetti)



rispetto ai pazienti non sottoposti a visita odontoiatrica (812 soggetti) prima di iniziare il trattamento con bifosfonati. Lo studio ha chiaramente dimostrato che il rischio di insorgenza dell'osteonecrosi della mandibola si riduceva del 77% nel gruppo sottoposto a screening odontoiatrico prima di iniziare i bifosfonati e a intervalli di sei mesi. Con questa semplice prevenzione la frequenza di insorgenza dell'osteonecrosi della mandibola si attestava all'1,4%.<sup>8</sup>

Il quesito clinico successivo riguardava la terapia da praticare in caso il paziente sviluppasse un'osteonecrosi della mandibola nonostante la prevenzione odontoiatrica o a causa della sua mancanza. In assenza di linee guida, sono state proposte terapie per l'osteonecrosi della mandibola sia farmacologiche sia chirurgiche.

La terapia conservativa prevede l'uso di terapia antibiotica associata o meno alla terapia iperbarica. Interventi chirurgici estesi, in assenza di sequestro dell'osso necrotico, possono peggiorare il quadro clinico per sovrinfezione batterica con ritardata guarigione della lesione di osteonecrosi fino alla espansione della lesione.

Abbiamo successivamente effettuato due studi clinici di valutazione di sicurezza e di efficacia dell'utilizzo di ozono medicale (O<sub>3</sub>) su lesioni di osteonecrosi con scopo antibatterico per favo-

rire la guarigione delle ferite. Tutti i pazienti sono stati trattati con un antibiotico ad ampio spettro (azitromicina 500 mg/die per 10 giorni) a scopo di detergere la lesione da essudazioni prima di intraprendere la terapia con O<sub>3</sub>.<sup>9,10</sup> Le lesioni della mandibola di dimensione <2,5 cm sono state trattate con applicazioni di O<sub>3</sub> in forma gelatinosa (ozono gelificato a 4°C) per 10 minuti ogni 3 giorni per un totale di 10 applicazioni;<sup>9</sup> mentre le lesioni >2,5 cm sono state trattate con insufflazioni di O<sub>3</sub> medicale con la stessa cadenza (10 minuti di esposizione a O<sub>3</sub> ogni 3 giorni per un minimo di 10 insufflazioni).<sup>10</sup>

Il risultato atteso dalla terapia con O<sub>3</sub> era una riduzione dell'area di osteonecrosi che potesse facilitare il successivo intervento chirurgico. In entrambi gli studi abbiamo riscontrato non solo una buona tolleranza della metodica ma anche la comparsa di sequestro osseo della lesione necrotica che in molti casi ha permesso un'espulsione spontanea dell'osso necrotico (asportato con pinze anatomiche) o la possibilità di eseguire un intervento chirurgico meno invasivo per la bonifica completa della lesione di osteonecrosi. In tutti i casi trattati, seguiti per un periodo medio di 18 mesi, non si è assistito ad alcuna recidiva di malattia.

Attualmente presso il nostro Istituto sono rari i casi di osteonecrosi della

mandibola in pazienti trattati con bifosfonati, mentre sono ancora frequenti i casi di pazienti con osteonecrosi della mandibola provenienti da altre regioni e trattati con successo tanto da rendere il nostro un centro di eccellenza per la cura di osteonecrosi della mandibola a livello sia regionale sia nazionale.

**Carla Ida Ripamonti<sup>1</sup>,  
Stefania Boldini<sup>1</sup>, Massimo Maniezzo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Struttura Semplice Dipartimentale Cure di Supporto al Paziente oncologico, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

<sup>2</sup> Ambulatorio Odontoiatrico, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

#### Bibliografia

1. Linee Guida AIOM Ruolo dei bifosfonati nel trattamento delle metastasi ossee 2011. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
2. Cancer 2005;104:83-93. **CDI NS**
3. J Clin Oncol 2006;24:945-52. **CDI □□□**
4. J Clin Oncol 2005;23:8580-7. **CDI ■■■□**
5. Support Care Cancer 2010;18:1099-106. **CDI □□□**
6. Crit Rev Oncol Hematol 2007;62:148-152. **CDI ■■■■**
7. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-76. **CDI □□□**
8. Ann Oncol 2009;20:137-45. **CDI NS**
9. Oral Oncol 2011;47:185-90. **CDI □□□**
10. J Bone Oncol 2012; in press.



**Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (case report, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.**

### Un effetto paradossale della chemioterapia

Tra gli effetti avversi di alcuni chemioterapici si può ora aggiungere un'azione paradossale, favorente sulla crescita tumorale, con aumento della resistenza al trattamento. La segnalazione giunge da un lavoro pubblicato su *Nature Medicine* condotto da ricercatori statunitensi nell'ipotesi che i danni indotti dalla chemioterapia ai tessuti sani circostanti al tumore possano in qualche modo favorire la crescita del tumore stesso.<sup>1</sup>

Per valutare le risposte ai danni indotti da

trattamento nelle cellule benigne presenti nel microambiente tumorale sono stati esaminati i tessuti raccolti prima e dopo terapia in uomini con cancro della prostata arruolati in un trial clinico che combinava un trattamento con il farmaco genotossico mitoxantrone più docetaxel. Anzitutto è stata valutata la presenza di danni al DNA dei fibroblasti circostanti al tumore: dopo la chemioterapia si è osservata la comparsa di danni al DNA nei fibroblasti peritumorali, in precedenza non presenti. L'ipotesi è quindi che i farmaci abbiano indotto queste anomalie. Il fatto è che a se-

guito del danno al DNA si scatena una risposta infiammatoria nei fibroblasti normali che porta alla secrezione di diversi fattori, alcuni dei quali sostengono la crescita delle cellule tumorali residue, portando in tal modo a una resistenza al trattamento. In particolare si è osservato l'incremento della proteina Wnt16B, prodotta in eccesso dai fibroblasti con mutazioni al DNA e che viene captata dalle cellule tumorali circostanti nelle quali agisce come grilletto per attivare la cascata oncogenica.

**1. Nature Medicine  
2012;DOI:10.1038/nm.2890 CDI □□□**



## Progestinici e rischio di trombosi

L'uso dei contraccettivi a base di solo progestinico sembra non associarsi a un aumento del rischio di trombosi, tranne che per le formulazioni per via iniettiva. In sintesi è questa la conclusione di una revisione sistematica condotta da ricercatori di Boston e pubblicata sul *British Medical Journal*.<sup>1</sup>

È opinione comune che la contraccezione con il solo progestinico si associ a un rischio ridotto di trombosi per cui viene raccomandata a donne ad alto rischio di questo evento, come accade nel periodo post parto, nelle donne con trombofilia o in quelle con una storia di tromboembolia venosa.

I ricercatori hanno individuato 2.022 possibili articoli dalla letteratura, selezionandone alla fine otto che soddisfacevano tutti i criteri stabiliti a priori per l'inclusione nella revisione. Si tratta di otto studi osservazionali nei quali in totale 147 donne hanno avuto una diagnosi di trombosi venosa durante l'uso di un contraccettivo solo progestinico.

Completata la revisione sistematica è stata condotta una metanalisi: le donne trattate con i contraccettivi solo progestinici avevano un rischio relativo di trombosi di 1,03 (limiti di confidenza al 95% da 0,76 a 1,39) rispetto alle donne che non facevano uso del contraccettivo solo progestinico.

L'analisi per sottogruppi rispetto alla via di somministrazione del farmaco confermava che non c'era un'associazione fra trombosi e uso del contraccettivo solo progestinico per bocca (rischio relativo: 0,90, limiti di confidenza al 95% da 0,57 a 1,45) o con dispositivo intrauterino medicato (rischio relativo: 0,61, limiti di confidenza al 95% da 0,24 a 1,53).

Si osservava invece un'associazione positiva fra uso della via iniettiva e trombosi (rischio relativo: 2,67 sempre rispetto alle non utilizzatrici, limiti di confidenza al 95% da 1,29 a 5,53).

Dal punto di vista pratico questa revisione conferma quanto già indicato dalle linee guida sull'uso dei contraccettivi nelle donne a rischio di trombosi, ma pone in guardia dalla via iniettiva per la quale occorrono ulteriori studi e dati a conforto perché il maggiore rischio emerso in questa metanalisi potrebbe essere dovuto semplicemente a un *bias* di selezione delle pazienti arruolate.

1. *Brit Med J* 2012;345:e4944. **CDI** □□□



## Finasteride e sintomi depressivi

L'assunzione di finasteride come terapia per la calvizie potrebbe indurre pensieri

suicidari anche dopo l'interruzione della terapia. È quanto emerge da uno studio retrospettivo<sup>1</sup> condotto su 61 giovani ex utilizzatori del farmaco che avevano riportato problemi di disfunzione sessuale in corso di trattamento, persistenti da oltre tre mesi dall'ultima assunzione del farmaco. Questi soggetti sono stati messi a confronto con 29 soggetti con alopecia androgenica che non avevano mai assunto finasteride.

Dai punteggi assegnati con il questionario Beck Depression Inventory II (BDI-II) si possono fare alcune considerazioni. La frequenza dei sintomi depressivi al Beck Depression Inventory II era significativamente superiore negli ex utilizzatori di finasteride (75% dei casi) rispetto ai controlli (10% dei casi,  $p < 0,0001$ ). Inoltre il 44% dei soggetti trattati con finasteride ha ammesso di avere pensieri suicidari (il 5% ha addirittura selezionato la frase del questionario "vorrei suicidarmi"), contro il 3% dei controlli ( $p < 0,0001$ ).

Sicuramente depressione e disfunzione sessuale sono strettamente correlate, l'una può essere causa dell'altra e viceversa, ma c'è anche l'ipotesi tutta da approfondire con ulteriori studi secondo la quale dietro l'insorgenza di queste manifestazioni psichiatriche ci sia la minor produzione di alcuni neurosteroidi, tra cui l'allopregnanolone.

1. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1220-3. **CDI** □□□



## La comunicazione dell'FDA sull'ondansetrone

### Che cosa succede

A fine giugno la Food and Drug Administration ha pubblicato una comunicazione che mette in guardia dall'uso di dosaggi elevati per via endovenosa di ondansetrone, perché può associarsi a un prolungamento dell'intervallo QT, con un aumento del rischio di *torsade de pointes*.

L'ondansetrone è un farmaco usato da tempo nella prevenzione e trattamento della nausea da chemioterapici, radioterapia e chirurgia e fa parte della famiglia degli antagonisti del recettore della 5 idrossitriptamina.

### Qual è il problema?

Secondo dati parziali ricavati da uno

studio di cui si attendono i risultati definitivi, l'iniezione endovenosa in unica soluzione di 32 mg di ondansetrone o più può influenzare l'attività elettrica cardiaca e causare le torsioni di punta. I dati sarebbero convincenti, tanto che la Glaxo SmithKline ha annunciato che modificherà la scheda tecnica del prodotto per rimuovere la dose singola da 32 mg.

Secondo gli esperti dell'FDA la nuova segnalazione non modifica quanto già raccomandato per la posologia per via orale dell'ondansetrone e neppure quanto previsto per le dosi più basse per via endovenosa.

### Conclusioni

• Occorre evitare dosi di ondansetrone per via endovenosa di 32 mg o

superiori; per cautela è meglio non superare la soglia massima di 16 mg per via endovenosa in un'unica somministrazione.

- I pazienti già a rischio di sindrome del QT lungo (per motivi congeniti, bradiaritmia, o in trattamento con farmaci che prolungano il QT) andrebbero trattati con cautela con ondansetrone per via endovenosa.
- Eventuali squilibri elettrolitici andrebbero trattati prima di iniziare una terapia con ondansetrone.
- Negli adulti, se si vuole usare la via endovenosa, si può ricorrere allo schema posologico di 0,15 mg/kg ogni 4 ore per 3 dosi.

FDA Drug Safety Communication, giugno 2012, [www.fda.org](http://www.fda.org)



## Rubrica Farmaci & Gravidanza

a cura di **Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

### Quali antidepressivi usare nei nove mesi

#### Un problema frequente

La depressione materna è una complicanza potenzialmente grave della gravidanza, con incidenza stimata da vari studi in un range compreso tra il 7% e il 23% ed esiti che possono comprendere eventi neonatali di varia gravità (per esempio nascita pretermine) ma anche ritardo nello sviluppo neurologico e preeclampsia.

Questi problemi, uniti a quelli classici della depressione (per esempio l'ideazione suicidaria) giustificano la necessità di valutare i rischi un trattamento antidepressivo in queste circostanze.<sup>1</sup>

#### L'uso degli antidepressivi in gravidanza

Secondo i dati registrati dallo Sloane Epidemiology Center Birth Defect Study il tasso di esposizione ad antidepressivi nel primo trimestre di gravidanza è in aumento negli ultimi 30 anni, essendo passato dall'1% al 7% delle donne gravide.<sup>2</sup> In particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno rimpiazzato quasi completamente gli antidepressivi triciclici come trattamento di prima linea della depressione in gravidanza. Sertralina (0,74% di tutte le prescrizioni in gravidanza) e fluoxetina (0,64%) sono tra i 20 farmaci maggiormente prescritti nel primo trimestre di gravidanza.<sup>2</sup>

#### Gli inibitori della ricaptazione della serotonina

Dati da studi realizzati prima del 2000 fornivano dati piuttosto deboli riguardo a un'associazione tra esposizione a inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e sviluppo di malformazioni fetali maggiori.<sup>3</sup> Nel corso dell'ultimo decennio (vedi anche *Focus* n. 47, novembre 2006 e *Focus* n. 42, agosto 2005) questa visione è un po' cambiata dopo che alcuni studi hanno segnalato un potenziale rischio di malformazioni soprattutto cardiache in bambini esposti in utero a paroxetina.<sup>4</sup> Uno studio caso-controllo ha rilevato un aumento del rischio (odds ratio aggiustato: 6,1, limiti di confidenza al 95% da 2,2 a 16,8) di ipertensione polmonare persistente nei neonati esposti a inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Il rischio assoluto sembra essere tuttavia piuttosto basso (6-12 casi per 1.000 gestanti esposte).<sup>5</sup> L'esposizione a inibitori della ricaptazione della serotonina (comprensivi gli inibitori selettivi, la venlafaxina e la duloxetina) nel terzo trimestre è infine associata al rischio di sindrome comportamentale neonatale rispetto alla non esposizione o all'esposizione nel primo trimestre (rischio relativo: 3,0, limiti di confidenza al 95% da 2,0 a 4,4).<sup>6</sup>

#### Il bupropione

Per il bupropione in uno studio è documentato il rischio di difetti cardiaci,<sup>7</sup> e in un altro studio un aumento del rischio di aborto spontaneo (bupropione: 20 casi, 14,7%; controlli esposti a farmaci non teratogeni: 6 casi, 4,5%; p=0,009, vedi *Focus* n. 61, settembre 2010).<sup>8</sup> Questi risultati non sono stati confermati in altri studi e quindi è necessario un approfondimento per chiarire la questione.

#### Il litio

Il litio è considerato un trattamento di prima scelta per il disturbo bipolare in gravidanza. E tuttavia una revisione recente ha descritto studi prospettici e studi caso-controllo che sembrano confermare il rischio di un difetto cardiaco a carico della valvola tricuspide noto come anomalia di Ebstein (4,45-7,6/1.000 nati vivi) e un potenziale aumento del rischio di difetti del tubo neurale.<sup>9</sup> Le gestanti che richiedono un trattamento con litio dovrebbero essere sottoposte a stretto controllo ginecologico e psichiatrico durante la gravidanza e sarebbe auspicabile la prescrizione di integratori di folati. Il parto dovrebbe inoltre avvenire in strutture provviste di reparti per la terapia intensiva neonatale per fronteggiare l'evenienza di complicanze post partum.<sup>9</sup>

#### In pratica

Il ricorso al trattamento antidepressivo in gravidanza è una evenienza piuttosto frequente. I dati a disposizione sembrano confermare una sicurezza relativa di molti trattamenti (gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina rimangono il trattamento di prima scelta, con l'esclusione di paroxetina) con i benefici che superano i rischi.

Per precauzione è opportuno escludere il trattamento con farmaci per i quali esistono maggiori prove di rischio (per esempio paroxetina e bupropione). E' tuttavia importante continuare a monitorare la situazione dell'uso di antidepressivi in gravidanza, perché le conoscenze in merito ai rischi di impiego degli antidepressivi durante la gestazione sono in continua evoluzione.

**Marco Tuccori**

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

#### Bibliografia

1. *Pharmacol Ther* 2012;135:71-7. **CDI** ■■■□
2. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:51.e1-8. **CDI** NS
3. *Clin Ther* 2009;31:1426-53. **CDI** □□□
4. *Clin Ther* 2007;29:918-26. **CDI** NS
5. *N Engl J Med* 2006;354:579-87. **CDI** ■■■□
6. *JAMA* 2005;293:2372-83. **CDI** ■■■□
7. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:52.e1-52.e6. **CDI** NS
8. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-6. **CDI** NS
9. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:425-37. **CDI** □□□



# Quello strano gonfiore ai glutei

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

Cesare è un signore di 86 anni che vive in famiglia e dal mese di ottobre 2010 è in terapia anticoagulante orale con warfarin per una trombosi venosa profonda prossimale. Dall'inizio del trattamento il paziente ha eseguito con regolarità i controlli dell'INR, i cui valori sono risultati sempre compresi nel range terapeutico previsto dagli standard internazionali (valori INR 2-3). Nel mese di maggio 2011 Cesare, a seguito della comparsa di una facile esauribilità fisica con pallore, viene sottoposto dal proprio medico curante ad alcuni esami di laboratorio che rivelano la presenza di una grave anemia (Hb 6,1 g/l) e di un INR >7. Il paziente viene quindi ricoverato d'urgenza in ospedale dove sono confermati i risultati degli esami eseguiti a domicilio e riscontrata la comparsa di gonfiore/tumefazione ai glutei, senza alterazioni discromiche della cute sovrastante. L'analisi agli ultrasuoni documenta la presenza di liquido, bilateralmente concamerato, a livello dei glutei e non rifornito da vasi. Nel corso del ricovero Cesare viene sottoposto a un trattamento standard per la coagulopatia in atto attraverso la somministrazione di 4 mg di vitamina K e ripetute emotrasfusioni (4 unità).

Dall'anamnesi farmacologica degli ultimi mesi non si rilevano variazioni nel regime dietetico né modificazioni della terapia riguardo ai farmaci cronici già assunti in precedenza dal paziente a eccezione dell'impiego, nella settimana precedente il ricovero, di L-carnitina, utilizzata a scopo "ricostituente" e somministrata per via intramuscolare al dosaggio di 1 g/die.

Nel corso del ricovero ospedaliero la terapia con warfarin viene temporaneamente sospesa e, a seguito del progressivo miglioramento del quadro clinico, Cesare è dimesso dopo 9 giorni con il suggerimento di proseguire a domicilio la profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare e, ovviamente, con la raccomandazione di evitare per il futuro l'assunzione di qualsiasi prodotto a base di L-carnitina.

## Un'associazione da evitare

La L-carnitina, che prende il suo nome dal fatto di essere stata identificata per la prima volta negli estratti di carne, è un fattore vitaminosimile necessario per il metabolismo bioenergetico delle cellule perché consente il trasferimento degli acidi grassi all'interno dei mitocondri dove operano gli enzimi adibiti alla loro ossidazione. La L-carnitina è disponibile in commercio sia sotto forma di specialità medicinale per il trattamento del deficit primario o secondario di carnitina sia in numerosi integratori alimentari che vengono tradizionalmente usati in diverse forme di astenia e/o adinamia.

Per quanto riguarda il caso di Cesare il breve intervallo temporale intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'uso di L-carnitina non permette di escludere una sua possibile interazione con il warfarin. A questo proposito è necessario sottolineare che la letteratura internazionale, pur non riportando specifici casi di aumento dell'INR dovuto alla concomitante assunzione di warfarin ed L-carnitina, descrive ampiamente due episodi nei quali, oltre alla L-carnitina, l'anticoagulante orale coinvolto è l'acenocumarolo, molecola strutturalmente affine al warfarin.

Il primo *report* descrive il caso di una donna di 62 anni – in terapia da 17 anni con acenocumarolo e senza precedenti alterazioni dell'INR in anamnesi – che ha manifestato un episodio di melena dopo 5 giorni di assunzione di L-carnitina (1 g/die) prescritta per il trattamento di un'insufficienza cardiaca. Gli esami clinici rilevavano, al momento del ricovero ospedaliero, un valore di INR di 7 e la presenza di diffuse lesioni emorragiche erosive a livello gastrointestinale.<sup>1</sup>

Il secondo caso riguarda un uomo di 33 anni in trattamento anticoagulante orale da diversi anni a seguito del posizionamento di una protesi valvolare aortica. Il paziente, in terapia con dosaggi fissi di acenocumarolo (3,4 mg/die) e con valori sempre stabili di INR (1,99-2,94), ha manifestato un incremento del valore di INR (>4) a seguito dell'assunzione per 10 settimane di un integratore contenente L-

carnitina al dosaggio di 1 g/die. L'immediata sospensione dell'integratore ha permesso un rapido rientro dell'INR nel range terapeutico.<sup>2</sup>

Dall'analisi della banca dati Micromedex emerge la documentazione dell'interazione della L-carnitina con l'acenocumarolo ma non con il warfarin.<sup>3</sup> Tale interazione viene classificata come maggiore ( clinicamente rilevante) e con meccanismo d'azione non ancora noto. A sostegno bibliografico dell'interazione sono stati riportati i due casi sopra citati.

Il caso qui descritto sottolinea ancora una volta che anche le interazioni farmacologiche tra integratori e warfarin possono rappresentare un serio rischio per la salute, tanto che i pazienti in trattamento con questo farmaco dovrebbero essere esplicitamente scoraggiati dall'assumere integratori di qualsiasi natura se non dopo aver consultato al riguardo il proprio medico curante.<sup>4</sup> Inoltre la segnalazione dei casi di interazione, sia nella letteratura scientifica sia negli opportuni registri di farmacovigilanza, dovrebbe essere considerata una componente essenziale per accrescere la conoscenza sulla sicurezza dei prodotti di origine naturale. E' proprio attraverso la segnalazione attiva delle interazioni sospette che gli operatori sanitari possono svolgere un ruolo importante nel migliorare e rafforzare la conoscenza scientifica su queste importanti reazioni avverse.

Giovanni Nante<sup>1</sup>, Umberto Gallo<sup>2</sup>,  
Anna Maria Grion<sup>2</sup>, Lara Magro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinica Geriatrica – ULSS 16 Padova

<sup>2</sup> Dipartimento Assistenza Farmaceutica – ULSS 16 Padova

<sup>3</sup> Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

## Bibliografia

1. J Intern Med 1993;233:94.
2. Swiss Med Wkly 2004;124:385. CDI NS
3. Thomson Healthcare (ultima consultazione del 20/07/2012)
4. Swiss Med Wkly 2004;134:367-8. CDI NS



&gt;&gt; segue da pagina 1

della US Food and Drug Administration sull'utilizzo dei farmaci e la salute.

Alcune allerta hanno un impatto misurabile, quando ciò accade generalmente si osserva una riduzione nell'uso del farmaco. In alcuni casi l'uso dei farmaci si è ridotto però anche in sottogruppi di pazienti che non erano i soggetti destinatari dell'allerta.

Un'analisi sulla sostituzione dei farmaci per i quali c'è stata l'allerta ha trovato che il ricorso ad altri farmaci era variabile secondo le indicazioni terapeutiche. Quando veniva raccomandato un monitoraggio specifico durante l'uso di un dato farmaco, si osservava spesso un declino nell'uso del farmaco con un cambiamento, spesso solo transitorio, nel monitoraggio.

L'analisi di Dusetzina e colleghi fornisce molti spunti rilevanti,<sup>3</sup> uno dei quali è la comprensione di come i medici prescrittori dovrebbero usare l'allerta e di quale dovrebbe essere l'impatto di un'allerta. Poiché l'obiettivo delle schede tecniche aggiornate e dell'allerta sulla sicurezza dei farmaci è di migliorare le decisioni terapeutiche, è importante che i prescrittori comprendano che gli aggiornamenti delle schede tecniche incorporano nuove informazioni sulla sicurezza e che tali informazioni andrebbero usate nella scelta del trattamento migliore per i propri pazienti.

E' perciò fondamentale che i prescrittori vengano a conoscenza delle nuove informazioni di sicurezza sui farmaci.

Allo stesso tempo, però, i medici sono bombardati da informazioni su molte cose e da varie fonti. E' pertanto importante che le informazioni di aggiornamento sulla sicurezza dei farmaci siano disponibili attraverso canali rapidamente identificabili come portatori di informazioni importanti, che il medico deve leggere.

L'informazione dovrebbe arrivare direttamente dalle agenzie regolatorie o dalle aziende farmaceutiche oppure, per via indiretta, per esempio attraverso le società scientifiche, le strutture cliniche e le organizzazioni educative. In aggiunta ai media cartacei tradizionali, possono essere usati diver-

si media elettronici, incluse le e-mail e varie forme di *post* nei siti web.

Come per tutte le forme di comunicazione, però, non è sufficiente che i medici ricevano semplicemente l'informazione, essi devono anche leggerla e farla propria per usarla nel loro processo decisionale al momento della prescrizione. Va detto che non c'è un'azione predefinita che il medico possa fare applicandola a tutti i casi in cui gli arriva l'informazione di un cambiamento della scheda tecnica di un prodotto. Mentre molti studi nella revisione di Dusetzina e colleghi hanno visto un declino nella prescrizione dopo un'allerta, non è detto che la risposta più appropriata a una nuova informazione sulla sicurezza sia la sospensione della prescrizione di un farmaco. Se questa può essere la decisione giusta in alcuni casi, in altri le terapie alternative potrebbero essere meno appropriate per il paziente. Allo stesso modo la decisione di interrompere la terapia e non sostituirla può esporre il paziente a un rischio maggiore per la salute. Il medico dovrebbe soppesare con attenzione come la nuova informazione di sicurezza modifichi il profilo beneficio-rischio di quel farmaco e confrontare lo stesso alle altre opzioni terapeutiche.

Inoltre, se il farmaco non viene sospeso può essere necessario un successivo monitoraggio del paziente per eventuali reazioni avverse legate al farmaco.

In sintesi, il medico ha due ruoli fondamentali nel sistema di farmacovigilanza, posti ai due estremi del processo. Il primo è fornire al sistema di farmacovigilanza osservazioni cliniche puntuali su una sospetta reazione a farmaco; il secondo è usare le informazioni che gli arrivano dal sistema di farmacovigilanza per ottimizzare il processo decisionale nel momento della prescrizione farmacologica.

#### Bibliografia

1. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)
2. Med Care 2012;50:466-78. **CDI NS**
3. Med Care 2012;50:463-5. **CDI NS**

**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

**Focus Farmacovigilanza** Anno XVIII - n. 72, settembre 2012

Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009  
 Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni

**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri

**Comitato di redazione**

**coordinatore:** L. Magro<sup>5</sup>

C. Biagi<sup>2</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, A. Conforti<sup>5</sup>, R. Leone<sup>5</sup>, O. Leoni<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>5</sup>,  
 D. Motola<sup>2</sup>, AL. Rivolta<sup>3</sup>, G. Roberto<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, S. Scotto<sup>3</sup>,  
 L. Sportiello<sup>1</sup>, M. Tuccori<sup>4</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Campania, <sup>2</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>3</sup> Centro FV Lombardia,

<sup>4</sup> Centro FV Toscana, <sup>5</sup> Centro FV Veneto, <sup>6</sup> Zadig

**Comitato di collaborazione scientifica**

E. Arzenton<sup>1</sup>, C. Barbui<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>2</sup>, O. Codella<sup>2</sup>, F. Del Zotti<sup>3</sup>, P. D'Incau<sup>4</sup>,  
 M. Donati<sup>1</sup>, M. Gangemi<sup>3</sup>, P. Minuz<sup>2</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>2</sup>, E. Viola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

<sup>2</sup> Medici universitari/ospedalieri, <sup>3</sup> Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, <sup>4</sup> Farmacisti

**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 - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona

**Redazione**

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 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 web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza*

è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL  
 CHLORINE  
**FREE**  
 GUARANTEED