

Comitato di Redazione: Barbaglio Giorgio, Cavallazzi Mario, Chiappa Laura, Gambera Marco, Gilberti Lavinia, Gonella Giancarlo, Lanzeni Felice, Lorini Monia M.B., Nisic Andrea, Rea Bruna, Spinetti Anna, Spoldi Laura, Strippoli Antonio, Taveggia Giovanni, Tumiatì Michele, Zanzottera Bruno, Zenoni Stefano.

FV e Frutti di Bosco: c'è da preoccuparsi?



Indice:

Epatite A e frutti di bosco surgelati	pag 2
Intervista: Prof. Clementi e Dr.ssa Radice-H Sacco di Milano	pag 6
Quali differenze fra i Farmaci generici e i brand?	pag 9
Bambini e Farmaci	pag 12
Case report	pag 14
Andamento delle ADRs nel territorio bergamasco	pag 15
Scheda ADR	pag 17

Epatite A nei frutti di bosco, il gruppo di lavoro e la situazione all'11 novembre 2013

Nota del Ministero della Salute Novembre 2013

L'epidemia di epatite A correlata al consumo di frutti di bosco surgelati è tuttora in corso ed ha colpito diversi Paesi dell'Unione Europea. Di conseguenza, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), su mandato della Commissione europea coordinerà un gruppo di lavoro per definire il quadro epidemiologico e investigare la tracciabilità delle materie prime al livello internazionale, in collaborazione con i Paesi Membri coinvolti nell'epidemia, tra cui l'Italia con gli esperti della task force del Ministero della Salute. Le indagini svolte dalla task force mostrano che, seppure ci sia stato un decremento nel numero dei casi rispetto al picco verificatosi nei mesi di aprile e maggio scorso, le segnalazioni pervenute al Sistema di Sorveglianza Nazionale sono ancora oltre l'atteso per il nostro Paese. L'analisi della tracciabilità delle materie prime utilizzate per i lotti di frutti di bosco contaminati consente di formulare l'ipotesi di una possibile contaminazione all'origine o lungo la filiera di lavorazione e distribuzione delle singole materie prime congelate. Tale ipotesi deve, tuttavia, ancora essere supportata da ulteriori evidenze microbiologiche o epidemiologiche. Sebbene tutti i lotti risultati positivi alle analisi siano stati prontamente ritirati e richiamati dal mercato a tutela della salute dei consumatori, non è escluso che vi siano in commercio altri mix di frutti di bosco surgelati/congelati contaminati, diversi da quelli oggetto di allerta. Il Ministero della salute raccomanda, quindi, di **consumare i frutti di bosco congelati/surgelati solo cotti, facendoli bollire (100°) per almeno 2 minuti.**

Pertanto è necessario:

- utilizzare i frutti di bosco surgelati solo per preparazioni portate a 100° (temperatura di ebollizione) per almeno 2 minuti, ad esempio salse o marmellate
- non impiegare i frutti di bosco crudi per guarnire i piatti (ad esempio la superficie di una crostata, semifreddi, yogurt ecc.)

- lavare accuratamente i contenitori e gli utensili usati per maneggiare i frutti di bosco scongelati.

La situazione:

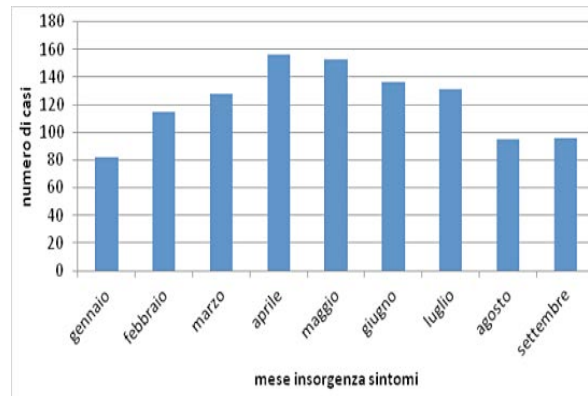
I dati delle notifiche pervenute al Ministero della salute, integrati con i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), mostrano da gennaio 2013, un importante incremento del numero dei casi di epatite A, rispetto agli anni precedenti. A seguito di tale aumento di casi umani di epatite A, osservato soprattutto nelle regioni del centro-nord Italia, il Ministero della Salute ha attivato una *task force* composta da esperti dello stesso Ministero, dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna (IZSLERL), Centro di riferimento nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare. Il 23 maggio 2013 il Ministero della Salute ha emanato una circolare indirizzata agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e Province autonome e agli Uffici periferici del Ministero preposti ai controlli all'importazione degli alimenti di origine vegetale, per rafforzare le misure di sorveglianza sui casi e avviare indagini mirate sul territorio nazionale. Il 26 giugno 2013, è stata, inoltre trasmessa alle Regioni la nota n. 27588, destinata primariamente ai Servizi di Igiene degli Alimenti e Nutrizione, mirata a rafforzare la sorveglianza sulle matrici alimentari e a fornire apposite schede di rilevazione. Il 29 luglio sono state fornite, con nota n. 32593, ulteriori indicazioni per il controllo ufficiale in frontiera e sul territorio. Tali indicazioni sono utili anche ad orientare l'attività di autocontrollo, responsabilità dell'operatore del settore alimentare. Il 3 ottobre con nota n. 40408 sono state formulate a tutti gli operatori del settore alimentare ulteriori raccomandazioni circa la produzione e l'utilizzo dei frutti di bosco congelati. È stata anche divulgata la metodica analitica da utilizzare per l'autocontrollo aziendale. Il 14 ottobre presso l'Istituto superiore

di sanità è stata inoltre accreditata la metodica ISO/TS 15216-2. Il 15 ottobre il Ministero della Salute ha incontrato le Associazioni di categoria che rappresentano gli operatori del settore

alimentare, per valutare l'efficacia dei sistemi di controllo posti in atto e condividere ulteriori possibili azioni per offrire adeguate garanzie ai consumatori.

Andamento del focolaio (gennaio - settembre 2013)

Di seguito è riportata la descrizione dell'andamento dei casi di Epatite A in Italia da gennaio a settembre 2013, ottenuta dai dati di notifica pervenuti al Ministero della Salute (DG Prevenzione) ed all'ISS, combinati con dati del sistema di sorveglianza SEIEVA (dati provvisori).



Tra i casi segnalati nel 2013, l'età mediana è di 36 anni (range 1-92 anni) con una distribuzione fra

maschi e femmine molto simile (53% vs 47%). Analizzando i dati sul consumo di frutti di bosco da maggio 2013 (data di pubblicazione della Circolare Ministeriale) emerge che il 76% dei casi che riportava l'informazione ha consumato frutti di bosco.

Grafico. Andamento per mese di insorgenza sintomi delle segnalazioni pervenute al sistema di notifica delle malattie infettive ed al sistema SEIEVA, gennaio-settembre 2013.

Studio caso-controllo

Al fine di descrivere l'epidemiologia, formulare ipotesi sulla causa dell'epidemia, testare tali ipotesi ed individuare la fonte comune dell'infezione, il Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS) dell'ISS, in collaborazione con alcune delle Regioni interessate dall'incremento di casi di epatite A (P.A. di Trento e Bolzano, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia e Puglia), ha

messo a punto un protocollo di studio analitico caso-controllo di tipo appaiato. Lo studio, che ha coinvolto 538 persone (119 casi e 419 controlli), ha permesso di evidenziare che i frutti di bosco rappresentano il fattore di rischio più associato alla malattia durante l'epidemia. Il consumo di frutti di mare crudi e i viaggi sono riconosciuti come fattori di rischio normalmente associati alla malattia in Italia.

Indagini di Laboratorio

Il gruppo di lavoro del Reparto Epatiti Virali, Dip. MIPI dell'ISS, ha eseguito le indagini di laboratorio sui campioni clinici pervenuti dei casi per sequenziale i virus. Si è occupato inoltre dell'analisi complessiva delle sequenze, sia quelle

Analisi delle sequenze

Tutte le sequenze virali italiane disponibili, in totale 241, sono state sottoposte a confronto tra loro e con quelle fornite dai laboratori di riferimento olandese e tedesco, ottenute rispettivamente da un turista olandese e da un turista tedesco con epatite A che avevano soggiornato nella P.A. di Trento durante il periodo di presunta esposizione. Il confronto è stato allargato a ceppi di riferimento corrispondenti ai diversi genotipi di HAV (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB).

ottenute in ISS sia quelle inviate dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna (IZSLER) e dai Laboratori di riferimento regionali.

Si può concludere che 175/241 casi (72.6%) presentano la sequenza virale "outbreak" (genotipo 1A con sequenza KF182323) o una sequenza altamente correlata. Ciò indica una fonte comune di infezione. La sequenza da frutti di bosco, identica a quella dei casi, suggerisce fortemente che tale alimento possa essere la fonte di infezione. Nei rimanenti 66/241 casi (27.3%) si osserva la presenza di ceppi non correlati alla sequenza "outbreak", di genotipo IA (18.3%) e IB (9.1%).

Situazione epidemiologica europea al 30 settembre 2013

- In 4 paesi del Nord Europa (Danimarca, Svezia, Norvegia e Finlandia) dall'Ottobre 2012 all'Aprile 2013 sono stati segnalati 71 casi, di cui 28 confermati (ceppo HAV **genotipo IB** sequenza KC876797). La fonte di infezione è stata individuata epidemiologicamente in frutti di bosco surgelati, per cui sono ancora in corso indagini per stabilire origine/marca.
- In 6 paesi (Danimarca, Inghilterra, Germania, Olanda, Norvegia e Svezia) da Novembre 2012 ad Aprile 2013 si sono verificati 80 casi di Epatite A di cui 15 confermati (ceppo HAV **genotipo IB** diverso da quello isolato nel focolaio precedente). Nessuna fonte di infezione specifica è stata ancora individuata, ma tutti i casi hanno viaggiato in Egitto nel periodo di esposizione.
- Si sono verificati 11 casi di Epatite A in turisti stranieri che hanno soggiornato in Italia ove, compatibilmente al tempo di incubazione della malattia potrebbe essere avvenuta l'esposizione.
- Irlanda, Olanda e Francia hanno segnalato casi di Epatite A associati al consumo di frutti di bosco, causati da un virus identico a quello dell'epidemia Italiana, senza storia di viaggi in Italia.

Pertanto l'epidemia è stata classificata come "multistato", dal momento che coinvolge più di un Paese Europeo.

Indagini sulla tracciabilità

Proseguono le indagini sulla tracciabilità a monte delle materie prime, tutte di provenienza extranazionale. Le evidenze sinora raccolte continuano ad indicare come ipotesi più consistente una contaminazione a livello di raccolta/produzione correlata a frutti di bosco. Le informazioni di tracciabilità raccolte ed analizzate fino al momento non indicano una fonte comune

di contaminazione dei mix di frutti di bosco surgelati. È quindi molto probabile che la contaminazione sia avvenuta a livello di produzione primaria dei frutti di bosco o in un punto della filiera di lavorazione e/o distribuzione degli stessi, ma tale ipotesi deve ancora essere supportata da ulteriori evidenze.

Notifiche RASFF

NOTIFICA RASFF	MOTIVO	NOME PRODOTTO	DITTA	LOTTO	SCADENZA	RITIRO DAL MERCATO	RICHIAMO DAL MERCATO
2.013.694	Presenza virus HVA	Misto frutti di bosco "Bosco Reale" gr. 200	Asiago Food Spa	13036	feb-15	SI	SI
2.013.756	Presenza virus HVA	Misto bosco surgelato "Bosco buono" gr. 450	Green Ice Spa	13015	31/12/2014	SI	SI
				13129	apr-15	SI	SI
				13136	apr-15	SI	SI
				13004	dic-14	SI	SI
13059	gen-15	SI	SI				
2.013.757	Presenza virus HVA	Frutti di bosco congelati 1 kg	Erica Spa	49/13	Fine agosto 2014	SI	SI

2.013.880	Presenza virus HVA	Misto bosco surgelato "Bosco buono" gr. 300	Green Ice Spa	13079	feb-15	SI	SI
20.131.229	Presenza virus HVA	Cocktail de fruits rouges bio	Picard	1.2.3.10.18.04 A3	giu-14	SI	SI
20.131.334	Presenza virus HVA	La Valle degli orti, gr. 300	Buitoni-Nestlè	s1314408880	mag-15	SI	SI
20.131.350	Presenza virus HVA	More selvatiche congelate, 10 kg	Romania	3052	--	Analisi in autocontrollo; prodotto non commercializzato	
20.131.403	Presenza virus HVA	La Valle degli orti	Buitoni-Nestlè	3164088803	mag-15	SI	SI

Per ulteriori informazioni si rimanda anche:

- alla consultazione del report di EFSA/ECDC (aggiornamento del 9 luglio)
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_1176_listaFile_itemName_0_file.pdf
- alle FAQ pubblicate dal Ministero della Salute
- http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_1.jsp?lingua=italiano&id=160
- alla pagina dell'Istituto Superiore di Sanità (Epicentro) dedicata all'epidemia di epatite A.

Il Bollettino intervista il Prof. Emilio Clementi e la Dr.ssa Sonia Radice



Il **Prof. Emilio Clementi** è Professore Ordinario di Farmacologia presso l'Università degli Studi di Milano e responsabile del Laboratorio di Farmacologia molecolare e cellulare presso il Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco; presidente collegio didattico interdipartimentale del corso di laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva direttore dell'U.O. di Farmacologia Clinica dell'Ospedale A.O. L. Sacco di Milano.

La **Dott.ssa Sonia Radice** è responsabile del laboratorio di Farmacologia e Tossicologia - Università degli Studi di Milano - coordinatrice del Servizio Farmacovigilanza dipartimentale dell'UO di Farmacologia Clinica-dipartimento di Scienze Cliniche L. Sacco coordinatrice regionale e nazionale progetto farmacovigilanza MEAP (monitoraggio degli eventi avversi in pediatria), coordinatrice regionale progetto farmacovigilanza VIGER (monitoraggio eventi avversi in geriatria) coordinatrice locale progetto FARMAMONITO coordinatrice locale progetto MEREAFAPS coordinatrice locale progetto REACT coordinatrice locale progetto "antipsicotici in pediatria" in collaborazione con IRCCS E. Medea "La nostra famiglia" e la II Università di Napoli membro della rete Oncologica Lombarda WP9 dal 2011 - Università degli Studi Di Milano



Attività della Farmacologia Clinica per la corretta efficacia terapeutica dei farmaci: ruolo dell'U.O. di Farmacologia Clinica H. Sacco di Milano nella terapia personalizzata e come riferimento di consulenza farmacologica per gli operatori sanitari.

La nostra Unità Operativa di Farmacologia Clinica opera quotidianamente avvalendosi di una équipe multiprofessionale altamente specializzata, col triplice fine di ottimizzare le terapie farmacologiche, ridurre il rischio di reazioni avverse e di fallimenti terapeutici. L'integrazione degli aspetti chiave della farmacologia clinica: farmacocinetica, farmacogenetica, farmacovigilanza e sperimentazione clinica del farmaco si fondono per poter garantire l'ottimizzazione delle terapie e migliorare l'approccio prescrittivo nella quotidiana pratica clinica.

La personalizzazione della terapia farmacologica, mediante il monitoraggio terapeutico del farmaco accompagnato dallo screening farmacogenetico, quando sia predittivo della risposta farmacologica in termini di efficacia e/o tossicità, è estremamente utile al singolo paziente. Queste attività si integrano con un'intensa sorveglianza post-marketing, attiva sul territorio, che permette di monitorare costantemente il profilo di sicurezza dei farmaci, prevalentemente nelle popolazione a rischio, pediatriche e geriatriche, ed identificare possibili reazioni prevenibili e quindi evitabili, contribuendo a delineare le basi

per un buon approccio prescrittivo basato su evidenze sempre più concrete.

La combinazione di queste attività fornisce le basi per realizzare importanti e strategici avanzamenti in campo scientifico-sanitario, in quanto indispensabile strumento per prevenire e ridurre importanti reazioni avverse ai farmaci ed eventuali fallimenti terapeutici. Non meno importante, abbiamo evidenze di come la appropriatezza prescrittiva comporti non solo un miglioramento nella terapia individuale ma riduca anche il costo economico/paziente per il sistema sanitario, riducendo i costi indiretti.

Crediamo sia indispensabile creare un fitto e saldo network tra le diverse strutture sanitarie regionali e nazionali, e colmare il vuoto di comunicazione attraverso il coinvolgimento attivo di ogni figura professionale direttamente e indirettamente coinvolta. A tal proposito, abbiamo reso operativo e a completa disposizione un sistema di counseling farmacologico garantendo la diffusione delle conoscenze di esperti del settore, su temi scottanti e bisognosi di maggiori chiarimenti in campo clinico-farmacologico. La completa e immediata messa in circolo e diffusione di tali preziose informazioni rappresentano la forza motrice della nostra attività, convinti che sia il primo passo verso un corretto e sicuro uso del farmaco.

La limitata diffusione dei test farmacocinetici e farmacogenetici nella pratica clinica ha ripercussioni importanti in tema di salute pubblica?

Assolutamente sì perché l'uso non ottimale del farmaco contribuisce in parte sia al progressivo aumento della spesa farmaceutica (la mancata applicazione del test farmacogenetico limita all'empirismo la scelta terapeutica ed aumenta i fallimenti terapeutici che richiedono nuove terapie e nuove prescrizioni a carico del SSR), che al progressivo aumento delle reazioni avverse di tipo iatrogeno osservate negli ultimi anni. Le stime attuali ci dicono infatti che l'utilizzo non appropriato dei farmaci è tra le prime cause di morte e/o di invalidità permanente nel mondo, con ripercussioni sulla salute del paziente e con un aumento dei costi per il SSR (per la terapia e la gestione degli eventi avversi). Un esempio è uno studio che abbiamo eseguito nella nostra azienda ospedaliera su una coorte di pazienti HIV positivi dove abbiamo dimostrato che il monitoraggio terapeutico del farmaco aumenta l'aderenza terapeutica, e riduce significativamente i tempi di degenza in ospedale. Questo è da attribuirsi ad una terapia ottimale, con aumentata compliance da parte del paziente e si traduce complessivamente in un maggiore beneficio per il paziente accompagnato da risparmio di spesa.

Sinergia fra U.O. di Farmacologia Clinica e Centro Regionale di FV a garanzia di un sicuro e appropriato utilizzo dei farmaci. Alcuni esempi.

L'importanza di concentrare e sfruttare al meglio le potenzialità di diverse attività e figure professionali finalizzate ad uno stesso scopo rappresenta sicuramente il primo passo verso il raggiungimento di obiettivi e traguardi importanti. Un esempio su tutti, la stretta collaborazione tra la nostra Unità di farmacologia e il Centro Regionale di FV che cerca di migliorare l'utilizzo dei farmaci, attraverso la messa a punto di numerose iniziative e provvedimenti, indirizzati sia agli stretti collaboratori che ad un pubblico più vasto e variegato coinvolto nel mondo della farmacovigilanza.

Di recente ad esempio abbiamo collaborato con il Centro Regionale di FV per effettuare un'indagine approfondita circa l'uso dell'allopurinolo nel paziente iperuricemico, in seguito alle numerose segnalazioni di sospette reazioni avverse che hanno coinvolto tale farmaco nell'insorgenza di reazioni cutanee

cl clinicamente rilevanti. Ad oggi vi è purtroppo una sorprendente carenza di dati relativi alla gestione del paziente iperuricemico asintomatico e la mancanza di specifiche linee guida predispone il medico prescrittore ad un abuso di tale farmaco anche in condizioni in cui la condizione clinica-patologica del paziente non giustificerebbe tale trattamento, esponendolo al rischio di gravi reazioni avverse.

Ciò che emerso dalle nostre analisi risulta in accordo con il quadro generale, nel quale l'allopurinolo si colloca tra i farmaci maggiormente prescritti nella fascia geriatrica, responsabile dell'insorgenza di gravi reazioni avverse prevalentemente cutanee (l'80%), ma cosa più importante, la terapia con allopurinolo (in termini di dosaggio e indicazione) è risultata non del tutto adeguata in moltissimi dei pazienti sottoposti a trattamento. Abbiamo quindi elaborato un documento al fine di diffondere l'informazione presso gli operatori sanitari interessati alla prescrizione, con specifiche direttive in cui abbiamo illustrato le sole condizioni che necessitano di trattamento con allopurinolo, in quanto pochi pazienti iperuricemici sviluppano poi gotta.

Altro esempio meritevole di essere ricordato riguarda il tema, ad oggi scottante dell'utilizzo off-label del farmaco. In collaborazione con il Centro Regionale di FV, abbiamo analizzato tutte le prescrizioni farmaceutiche pediatriche dispensate a livello regionale al fine di individuare e tracciare il profilo prescrittivo del medico lombardo e il suo atteggiamento circa l'uso del farmaco non previsto dall'RCP, mettendo in luce importanti criticità. Su tutte, l'attuale elevata prescrizione di farmaci controindicati nella fascia pediatrica che pone numerosi interrogativi a cui tutta la comunità scientifica deve trovar risposta.

Quale esperienza è derivata dai progetti di FV attiva? In particolare, quali elementi nuovi nella terapia farmacologica sono emersi? Quali i possibili sviluppi meritevoli di essere proposti?

La preziosa opportunità di coordinare progetti di FV nelle popolazioni a rischio, ci pone in una posizione privilegiata per osservare costantemente importanti criticità legate all'utilizzo del farmaco. Gli aspetti da poter valutare sono molti e tutti di estrema rilevanza, dalle numerose reazioni avverse evitabili in quanto dovute a note interazioni farmacologiche, ad un eccessivo utilizzo improprio del farmaco e

alla numerosità di reazioni avverse clinicamente significative che quotidianamente riceviamo. L'aspetto però che mi preme sottolineare è sicuramente legato alle reazioni avverse non note e, quindi difficilmente diagnosticabili, causa di cascate prescrittive deleterie per i pazienti.

Al fine quindi di aiutare il medico prescrittore e tutti gli operatori sanitari a individuare precocemente una reazione avversa di natura iatrogena, spesso legata a interazioni farmacologiche non ancora note, è nostro compito andare a valutare da un punto di vista farmacologico tutti i casi clinici rilevanti che giungono alla nostra attenzione, al fine di ottenere preziose informazioni che prontamente diffondiamo a tutti gli operatori sanitari.

E' bene quindi sottolineare l'importanza di formare, istruire e comunicare con tutti coloro che quotidianamente lavorano a stretto contatto con il paziente; chi non è in grado di riconoscere prontamente una reazione avversa a farmaco, rappresenta una causa di pericolo per il paziente stesso.

Il dover segnalare tutte le reazioni avverse, anche quelle conosciute e attese, disincentiva i medici a segnalare le ADR, ritenendole una perdita di tempo?

Il problema della sottosegnalazione è difficile da arginare, c'è sempre stato e sarebbe già una vittoria riuscire a contenerlo. Noi ci stiamo lavorando e, su diversi fronti, in quanto crediamo fortemente nell'importanza di un'attiva e

numerosa partecipazione di tutti per la riuscita di un buon sistema di farmacovigilanza.

Sicuramente con la nuova normativa, l'obbligo morale di dover segnalare tutte le reazioni avverse, conosciute e non, uso improprio, abusi, ecc.. se da un lato rappresenta un vantaggio importante in quanto amplia lo spettro di conoscenze che deriva dalla possibilità di analizzare un numero più elevato di reazioni, dall'altro lato sicuramente pone il medico segnalatore scettico davanti un bivio che nella maggior parte dei casi lo porta purtroppo a non segnalare sulla base della convinzione che se una reazione avversa è già di per se nota, non ha alcun senso sottoporla all'attenzione dell'agenzie regolatorie.

Ribadisco quindi anche in questo caso l'importanza della formazione sul campo, al fine di far capire la reale importanza di un attivo sistema di monitoraggio post-marketing anche per le segnalazioni note delle quali rimane importante seguire l'andamento relativamente ad esempio alla percentuale di insorgenza.

Troppe volte ci siamo imbattuti in medici segnalatori che per pigrizia o negligenza hanno preferito non segnalare. Noi dal canto nostro crediamo che informare e documentare chi invece ottempera ai suoi obblighi morali, fornendo un'informazione di ritorno su quanto da loro segnalato, potrebbe rappresentare, e per ora si è dimostrato tale, un ottimo modo per continuare a stimolare chi già collabora attivamente e incoraggiare e incitare i più scettici.

Farmaci generici "Non ci sono differenze significative coi brand" Monitorate 6 molecole in altrettante aree terapeutiche: questi i risultati.

Quotidiano Sanità 27.12.2013

Lo rivela il primo studio retrospettivo su 350.000 pazienti, che ha analizzato sei medicinali per: dislipidemia (simvastatina); ipertensione (amlodipina); cardiologia (propafenone); psichiatria (sertralina); osteoporosi (alendronato) e diabetologia (metformina). Un risultato importante anche dal punto di vista farmacoeconomico. I dati, presentati a Roma, sono pubblicati su PlosOne

23 DIC - I generici "off-patent" (a brevetto scaduto) non presentano differenze statisticamente significative rispetto ai corrispondenti brand. È quanto emerge dal primo studio osservazionale retrospettivo che ha analizzato la persistenza, l'aderenza e altri parametri di sei molecole specifiche a partire dai database relativi a circa 350.000 pazienti lombardi. Realizzato con il contributo incondizionato di DOC Generici, lo studio è stato pubblicato su *PlosOne* e i risultati preliminari sono stati presentati a Roma in occasione dei recenti congressi SIA, SIMI e SISA. "L'introduzione dei farmaci generici è un passo importante nel controllo dei costi sanitari e nel liberare risorse che possano essere utilizzate per terapie innovative", dichiara il Professor **Alberico L. Catapano**, Presidente della Società Europea Aterosclerosi e Ordinario di Farmacologia all'Università di Milano. "Allo stesso tempo è fondamentale dimostrare che gli effetti misurabili nella popolazione esposta siano del tutto confrontabili a quelli del farmaco originatore. I dati preliminari oggi a disposizione vanno in questa direzione". Lo studio - il primo con queste caratteristiche - ha confrontato popolazioni omogenee per età e sesso, in trattamento con farmaco brand o con il relativo farmaco generico, prendendo in considerazione i database amministrativi dal 2008 al 2011 relativi a 347.073 pazienti appartenenti a 5 ASL lombarde (Bergamo, Lecco, Milano città, Milano 2-Melegano, Pavia), cioè il 9,02% della popolazione totale di queste unità sanitarie, che è di circa 4 milioni di persone.

Le 6 aree terapeutiche e le molecole studiate sono: dislipidemia (simvastatina) - C10AA01, ipertensione (amlodipina) - C08CA01,

cardiologia (propafenone) - C01BC03, psichiatria (sertralina) - N06AB06, osteoporosi (alendronato) - M05BA04 e diabetologia (metformina) - A10BA02.

In base allo studio, dopo 34 mesi di osservazione, la conformità e la persistenza sono in favore dei farmaci generici in tutte le aree terapeutiche e statisticamente significative per quanto riguarda i seguenti gruppi: metformina, amlodipina, simvastatina, and sertralina. Gli outcomes considerati sono l'aderenza e la persistenza in terapia, la mortalità, il consumo di risorse e altri "health costs", come ospedalizzazioni e visite specialistiche: essi non mostrano differenze significative, a livello statistico, tra il generico off-patent e il brand off-patent. Nelle conclusioni dello studio, inoltre, si legge che Il farmaco off-patent generic appare anche in Italia un'opportunità terapeutica di elezione in funzione degli esiti clinici e delle ricadute economiche sia per il National Health Service sia per il cittadino. Il farmaco off-patent generic può portare ad un aumento dell'efficienza dei sistemi sanitari e aumentare la proporzione della popolazione che beneficia di una copertura sanitaria.

Dettagli sui dati preliminari

"I dati preliminari dimostrano sostanziali uguaglianze in aderenza e persistenza terapeutica, ospedalizzazioni, ricorso a visite ambulatoriale, per quanto riguarda l'utilizzo di un calcio-antagonista generico e uno di marca in circa 120.000 pazienti", ha affermato Professor **Enrico Agabiti Rosei**, Direttore della Clinica Medica dell'Università di Brescia e Direttore del Dipartimento di Medicina dell'Azienda Spedali Civili di Brescia.

“Per quanto riguarda l’ambito delle dislipidemie, in oltre 90.000 pazienti analizzati, sono stati riscontrati risultati analoghi anche nell’utilizzo di simvastatina dimostrando sovrapposibilità tra i due trattamenti, brand e generico, per quanto riguarda parametri surrogati di efficacia e sicurezza (aderenza, persistenza, ospedalizzazioni, mortalità)”. “Il propafenone è un farmaco antiaritmico usato soprattutto per la prevenzione della fibrillazione atriale e di altre aritmie sopraventricolari”, ha dichiarato il Professor **Alberto Margonato**, Professore di ruolo Università Vita e Salute S. Raffaele, Direttore Cardiologia/UTIC Ospedale S. Raffaele, Milano. “I dati preliminari dello studio dimostrano che non ci sono differenze significative fra generico e farmaco originatore per i principali punti considerati e cioè persistenza, compliance e ospedalizzazioni”. Per quanto riguarda la psichiatria “sono stati confrontati i dati di efficacia e tollerabilità di sertralina generico e del farmaco di marca” - dichiara il **Prof. Claudio Mencacci**, Direttore Dipartimento Neuroscienze AO Fatebenefratelli Milano e Presidente Società Italiana di Psichiatria - “per circa 35.000 pazienti in Lombardia. Da una prima analisi emerge che” - conclude il prof. Mencacci - “non esistono significative differenze tra i due gruppi”. Relativamente all’osteoporosi “sono state valutate eventuali differenze nel proseguimento e nell’aderenza alla terapia tra alendronato generico e alendronato di marca nella pratica clinica” - afferma il Professor **Carlomaurizio Montecucco**, Professore ordinario di Reumatologia dell’Università di Pavia e direttore della Struttura di Reumatologia al Policlinico S. Matteo. “Il campione selezionato di cinque ASL includeva 20.711 pazienti, con età media di 73 anni. Dopo 34 mesi di osservazione, la compliance non sembra essere statisticamente differente ma i dati relativi ai giorni di proseguimento della terapia sembrano essere favorevoli all’alendronato generico”. “I dati ottenuti da studi sulla popolazione con patologie croniche sono preoccupanti” ha dichiarato il Dottor **Roberto Trevisan**, Direttore USC Malattie Endocrine-Diabetologia A.O. Papa Giovanni XIII di Bergamo, “perché dimostrano che l’aumento della compartecipazione alla spesa dei farmaci conduce a una riduzione dell’assunzione dei farmaci stessi. In particolare desta preoccupazione il dato che siano soprattutto i diabetici ad assumere meno farmaci se costretti a

pagare un costo più alto. La buona notizia è che nello studio in questione sembrerebbe che i pazienti che assumono il farmaco generico rispetto a quello di marca non solo risparmiano denaro, ma anche dimostrano una maggiore aderenza alla terapia e nessun aumento né di mortalità né di ospedalizzazione, con una conseguente riduzione della spesa farmaceutica”.

Aspetti economici e legislativi

Lo studio ha approfondito anche aspetti di farmacoeconomia con l’obiettivo di analizzare l’impatto economico dell’utilizzo dei generici per la sostenibilità della spesa nel sistema sanitario italiano. “I farmaci OFF patent, a brevetto scaduto rappresentano ad oggi, in Italia, quasi la metà del consumo territoriale e circa il 28% della spesa”, dichiara il Prof. **Giorgio Colombo**, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia. “Tuttavia la maggiore prescrizione si concentra ancora sui prodotti branded, a differenza di quanto avviene in altri Paesi europei dove si privilegia il farmaco equivalente puro (unbranded) con un consumo pari al 60%-80% del mercato, contro il 15% dell’Italia. Il farmaco generico a brevetto scaduto può portare ad un aumento dell’efficienza dei sistemi sanitari e può aumentare la proporzione della popolazione che beneficia di una copertura sanitaria”. “Il farmaco equivalente ha un valore sociale per diversi motivi”, ha affermato il Dottor **Gualtiero Pasquarelli**, Amministratore Delegato DOC Generici.

“Prima di tutto possiamo affermare che se l’Italia non avesse imboccato la strada del generico nel 2001 oggi la spesa farmaceutica territoriale non sarebbe in equilibrio e avrebbe gli stessi seri problemi di sostenimento della spesa ospedaliera. La conseguenza sarebbe quella di rendere ancora più difficile l’introduzione, nel mercato italiano, di farmaci innovativi per patologie non ancora opportunamente trattate. Un secondo aspetto è quello relativo ai prodotti a totale carico dei consumatori.

“La presenza del generico permette l’accesso al farmaco anche a fasce di popolazione che prima, a causa dei prezzi elevati, ne erano escluse. Un esempio su tutti è quello del sildenafil, che grazie alla presenza del generico ha permesso una maggiore accessibilità a chi ne ha effettivamente bisogno.

Con i farmaci equivalenti è possibile garantire, quindi, un migliore servizio farmaceutico per tutti”, continua **Pasquarelli**. “Un aspetto che mi sta particolarmente a cuore riguarda la legge italiana sui farmaci generici, una delle più equilibrate in Europa: garantisce l’accesso al farmaco equivalente e non priva il medico o il paziente di continuare ad utilizzare la specialità originale se il primo lo ritiene opportuno o il paziente lo desidera. È un sistema basato non sull’imposizione del generico, come avviene in alcuni stati europei, ma sulla persuasione del paziente da parte degli operatori sanitari, medici e farmacisti, ogni volta che l’uso del farmaco equivalente risulta appropriato. Ritengo tuttavia che questa legge possa essere migliorata rendendo esplicito il divieto di sostituzione, in corso di terapia e salvo casi eccezionali, di un generico con un altro generico, fonte questa di malintesi e talvolta di scarsa adesione alla terapia. Diciamo che la mancanza di un esplicito divieto rende talvolta cauto il medico nel proporre la sostituzione della specialità con il farmaco generico equivalente. In realtà la legge dice che a prezzi uguali un generico non deve essere sostituito in corso di terapia con un altro generico di egual prezzo, salvo una diversa scelta del consumatore. Per me sarebbe più appropriato un esplicito divieto togliendo così ogni alibi

contrario alla sostituzione della specialità con il relativo farmaco equivalente ogni volta che ve ne siano le condizioni. Direi comunque”, conclude Pasquarelli, “che in assenza di una legge in tal senso, basterebbe un minimo di collaborazione tra medico e farmacista: se è il medico che opta per la sostituzione della specialità con un determinato farmaco equivalente, il farmacista ne dovrebbe sempre rispettare la scelta. E vale anche il contrario: se il medico delega al farmacista la scelta del farmaco generico equivalente, dovrebbe poi a sua volta rispettare la scelta del farmacista visto che tutti i farmaci generici equivalenti hanno pari dignità”.

Viola Rita

“Bambini e Farmaci”. Presentazione di una tesi di laurea interessante.



Dr.ssa Chiara De Amici

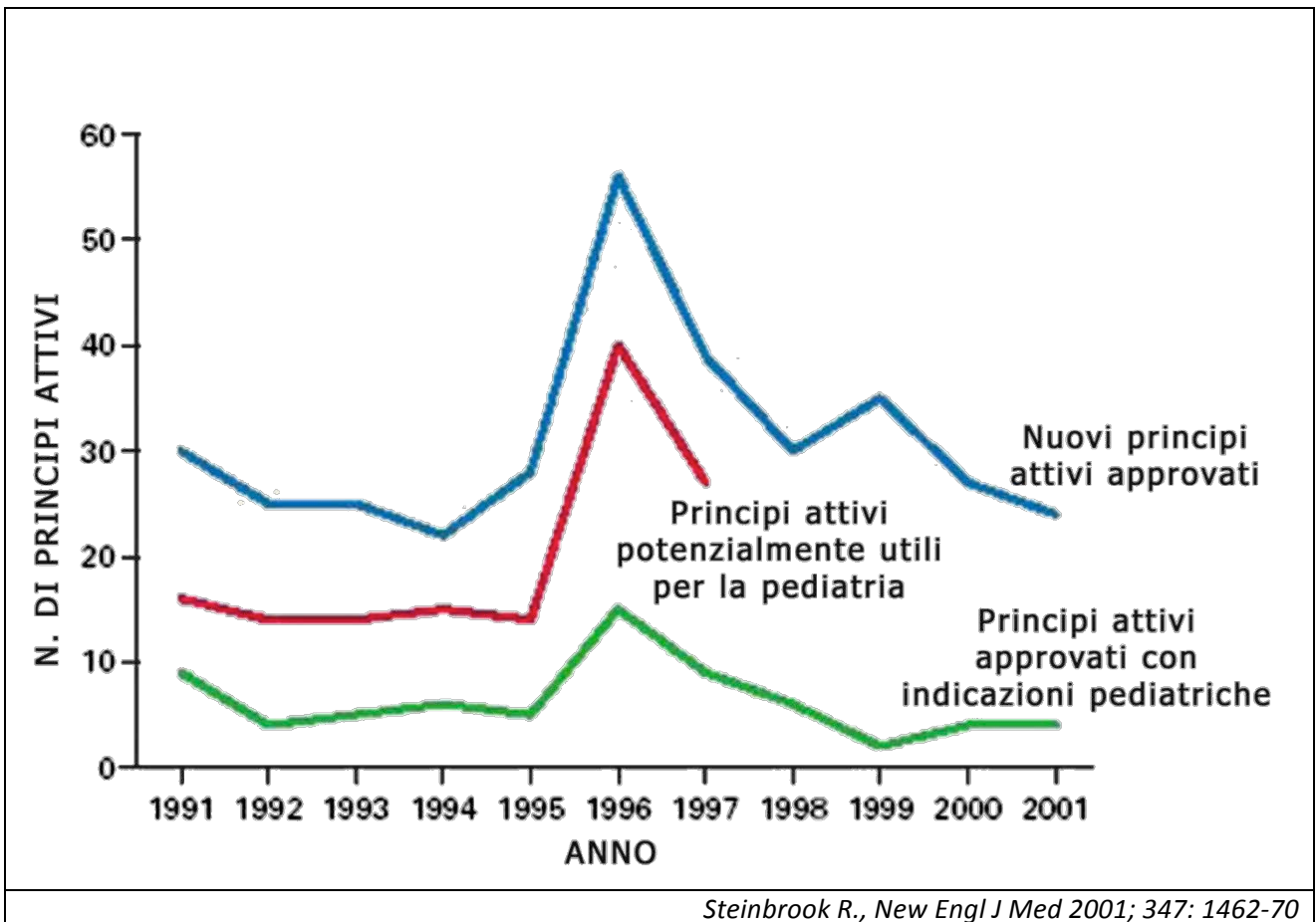
Chiara De Amici. Laureata nel marzo 2013 presso l'università statale di Milano con una tesi dal titolo “Bambini e Farmaci”. Dopo la laurea ha svolto due mesi di servizio presso il dispensario di una missione in India. Attualmente lavora presso una Farmacia territoriale della provincia di Bergamo.

Le terapie farmacologiche pediatriche non sono mai un percorso semplice: dalla sperimentazione alla somministrazione i farmaci per i bambini sono una sfida per il medico, per il farmacista e per mamma e papà. Innanzitutto la definizione “bambino” è troppo vaga: intendiamo un neonato o un dodicenne? Purtroppo i confini dell'età pediatrica non sono netti e dalla nascita all'adolescenza si evidenziano numerosi cambiamenti fisiologici, che comportano altrettante differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche rispetto all'adulto. È quindi evidente che il processo morboso e lo schema posologico pediatrico devono essere attentamente valutati.

Dai dati di farmaco utilizzazione emerge che i bambini, soprattutto tra 1 e 3 anni, sono grandi utilizzatori di farmaci, quindi anche il farmaco, inteso sia come principio attivo sia come forma farmaceutica, deve possedere caratteristiche specifiche che ne garantiscano l'uso sicuro anche in pediatria. È invece un dato di fatto che i medicinali disponibili sul mercato con specifiche indicazioni pediatriche sono una minoranza e tra i nuovi principi attivi approvati solo una piccola parte vengono studiati per i bambini. La discrepanza tra principi attivi potenzialmente utili per la pediatria e quelli che effettivamente hanno delle indicazioni pediatriche determina l'uso off-label di numerose molecole. L'uso del farmaco al di fuori delle sue indicazioni non è una pratica esente da rischi, perché non c'è nessuna garanzia sulla sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Le strategie finalizzate a incentivare la ricerca pediatrica sono essenzialmente tre: il lavoro dei working group pediatrici, l'incentivazione di sperimentazioni che coinvolgano i bambini e la farmacovigilanza. In modo particolare quest'ultima è interessata da nuove direttive europee, che dal 2010 introducono diverse novità. La strategia adottata ha come obiettivo il potenziamento del sistema affinché diventi efficiente e trasparente, attraverso l'ampliamento della definizione di reazione avversa, l'unificazione dei database a cui giungono le segnalazioni e la possibilità anche per i pazienti di segnalare direttamente via web. Inoltre vengono richiesti alle aziende gli studi PASS, condotti durante la fase post-marketing in base al reale uso del farmaco, sia on-label sia off-label.

La normativa è ancora troppo recente per poter parlare di veri e propri risultati, ma dai dati disponibili a oggi è evidente che le ADR sono una realtà anche e soprattutto dell'età pediatrica e un efficace sistema di farmacovigilanza è un forte incentivo alla segnalazione, che dovrebbe portare a un uso più sicuro del farmaco sul bambino. E il farmacista in tutto questo che ruolo ha? Per le caratteristiche della professione e la posizione di diretto contatto con i pazienti il farmacista è fondamentale in farmacovigilanza, dove dimostra di poter dare il maggior apporto e i migliori risultati.



Case report

Interazioni tra farmaci: estroprogestinico ed antibiotico

L. Piazzoni, G. Khawam e A. Strippoli

La paziente

La paziente è una donna di 40 anni, etnia caucasica, in terapia da tempo con estroprogestinico (Drospirenone ed etinilestradiolo).

Evento

Lo scorso mese di agosto la signora entra accidentalmente in contatto con un paziente che si rivela affetto da meningite. Inizia quindi la profilassi prevista con rifampicina 600mg. La signora assume 2cpx2 per due giorni e a seguire 1cpx2 per altri due giorni.

Reazione avversa da interazione

Ad una visita ginecologica con ecografia transvaginale si evidenzia la presenza di un corpo luteo che degenera poi in una cisti di rilevanti dimensioni (6cm x 5,5cm). Il segnalatore ipotizza una diminuita efficacia dell'estroprogestinico dovuta ad interazione con l'antibiotico.

Si valuta l'opportunità di intervento chirurgico in urgenza per l'asportazione, in caso di mancato riassorbimento.

Esito

In periodo peri-mestruale la signora presenta forti dolori addominali e una abbondante emorragia con perdita di membrane. Al successivo controllo non si evidenzia più presenza di corpo luteo e si conclude quindi che sia stato espulso spontaneamente.

Conclusioni

La letteratura presenta numerose evidenze di interazione tra estroprogestinici e rifampicina,

che determina una diminuzione dei livelli plasmatici dell'anticoncezionale.

La rifampicina, come altri antibiotici ed altri farmaci, è infatti un noto induttore degli enzimi epatici e si verifica quindi una aumentata clearance degli ormoni sessuali e una successiva perdita della loro efficacia.

Work in progress

Per la prevenzione di casi di interazione tra farmaci, risulta fondamentale l'attenzione dei prescrittori ad una anamnesi approfondita di tutte le terapie assunte dai pazienti, ma anche una partecipazione attiva dei pazienti che devono ricordare ai medici tutte le terapie che stanno assumendo, comprese quelle a base di prodotti erboristici od omeopatici, spesso trascurati ma



potenzialmente causa di numerose interazioni con farmaci.

<http://www.flickr.com/photos/hispanicoreloaded/2595262522/>

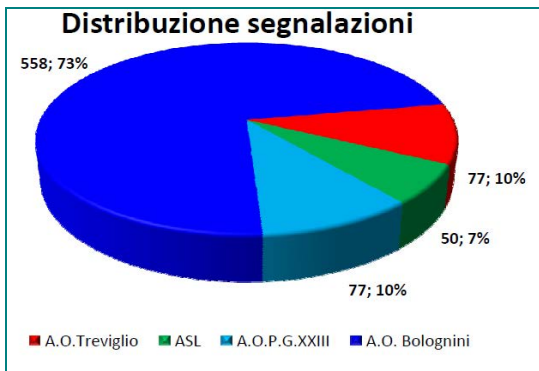
Sospette ADRs segnalate nel territorio bergamasco nel 3° trimestre 2013

A.Nisic, L.Spoldi, M.Dimatteo, M. Lorini, A. Strippoli.

Abbiamo raccolto in un unico report a valenza provinciale le segnalazioni di sospette ADRs delle Aziende Sanitarie pubbliche bergamasche (ASL, A.O. Papa Giovanni XXIII, A.O.Bolognini e A.O. di Treviglio), per rendere più rapida la consultazione dei dati.

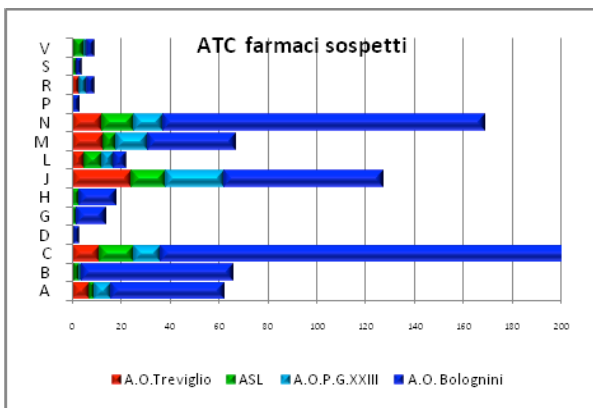
Numero di segnalazioni.

Durante il terzo trimestre 2013 sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza 762 segnalazioni di sospette ADRs. Il grafico sottostante illustra la distribuzione delle segnalazioni per Azienda Sanitaria.



Analisi dei principi attivi.

Poiché ogni sospetta ADR potrebbe essere causata da più farmaci sospettati, il numero dei principi attivi è superiore alle sospette reazioni avverse segnate.



In base alla classificazione ATC si può osservare come nel primo trimestre prevalgano le reazioni avverse dei farmaci appartenute alla classe ATC C *apparato cardiovascolare*. Seguono quelle provocate da *farmaci che agiscono sul sistema nervoso* (ATC N) e i *farmaci antimicrobici*, anti - infettivi e vaccini (ATC

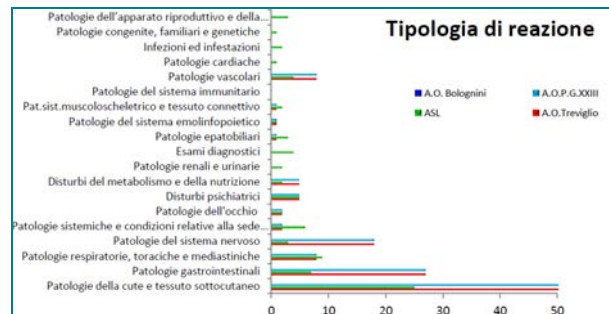
J) seguiti dai farmaci attivi sul sistema *muscolo scheletrico* (ATC M).

Nella tabella seguente viene illustrata schematicamente la distribuzione farmaci sospetti per ATC / Azienda Sanitaria.

	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V
A.O.Treviglio	7	1	11				24	5	13	12		3		1
ASL	2	2	14	1	2	3	14	7	5	13	0	0	2	4
A.O.P.G.XXIII	7	1	11				24	5	13	12		3		1

Analisi per tipologia di reazione

Il grafico illustra la tipologia delle reazioni registrate dai sanitari suddivise per SOC (Classificazione Organo Sistemica).

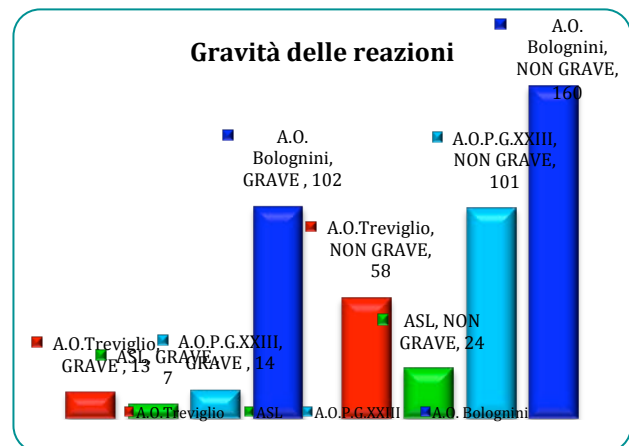


* non pervenuti dati A.O.Bolognini

Analisi della gravità delle reazioni.

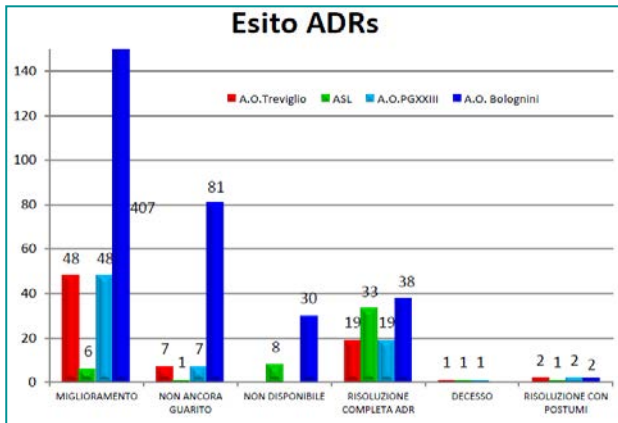
Delle sospette reazioni avverse segnalate, quelle valutate "gravi" sono state il 33% (N=251); mentre il 67% (N=511) quelle "non gravi".

Nel grafico vengono riportate le sospette reazioni avverse in funzione dalla loro gravità .



Analisi degli esiti degli eventi.

La maggior parte delle reazioni ha esitato in miglioramento (N=509), 109 hanno avuto una risoluzione completa, 96 pazienti non sono ancora guariti, 7 pazienti hanno riportato postumi.



Nella tabella sottostante viene indicata l'esito delle ADRs suddivisa per Azienda Sanitaria pubblica.

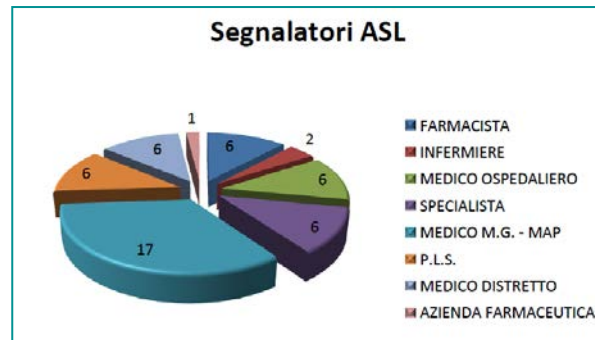
	MIGLIORAMENTO	NON ANCORA GUARITO	NON DISPONIBILE	RISOLUZIONE COMPLETA ADR	DECESSO	RISOLUZIONE CON POSTUMI
A.O. Treviglio	48	7		19	1	2
ASL	6	1	8	33	1	1
A.O. PGXXIII	48	7		19	1	2
A.O. Bolognini	407	81	30	38		2

Analisi dei segnalatori.

Per ogni Azienda Sanitaria pubblica è stata indagata la fonte della segnalazione. Nel leggere questi dati bisogna tener conto della tipologia di operatori sanitari che vi operano e dei pazienti assistiti.

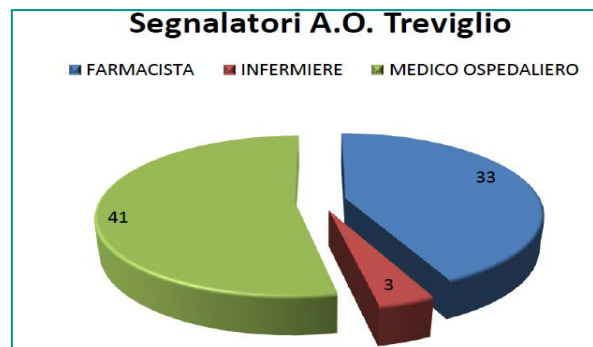
- ASL

In Regione Lombardia l'ASL raccoglie le segnalazioni proveniente dagli operatori sanitari che operano sul territorio, nelle RSA, RSD, presso le strutture sanitarie di ricovero e cura private, sia accreditate che non, e da parte dei cittadini. Per questo motivo i segnalatori dell'ASL sono il gruppo più eterogeneo.

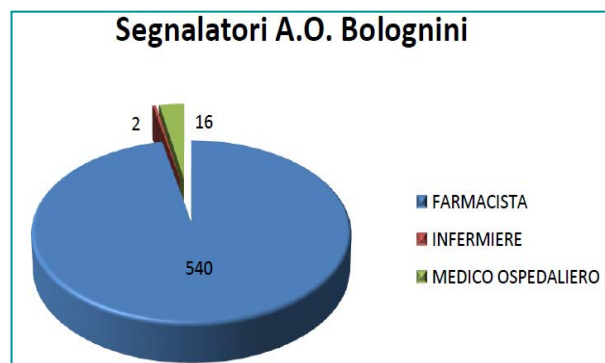




Si coglie l'occasione per ricordare che l'ASL ha reso disponibile, per tutti i MAP del territorio, l'accesso alla banca dati Micromedex preziosa fonte di informazioni sui farmaci, la loro sicurezza e le eventuali interazioni.

- A.O. Treviglio



- A.O. Bolognini



 SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) 					
<small>A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it/it/responsabili)</small>					
1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI (<i>*se il segnalatore è un medico</i>)					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE: GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (<i>riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti</i>):			10. ESITO DATA: <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
11. AZIONI INTRAPRESE (<i>specificare</i>):			In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20		
INFORMAZIONI SUI FARMACI					
12. FARMACI/OI SOSPETTI/II (<i>indicare il nome della specialità medicinale o del generico</i>). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici					
A)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
B)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
C)	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (<i>specificare</i>)			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione					
Prego girare il foglio ➔					

