

Reazioni avverse da farmaci

INDICE TERAPEUTICO

- L'indice terapeutico di un farmaco è rappresentato dal numero derivante dal rapporto tra la dose tossica e la dose terapeutica.
- Ad esempio per un farmaco che ha una dose tossica di 10 grammi ed una dose terapeutica di 2 grammi:

$$\text{Indice terapeutico: } \frac{\text{Dose tossica}}{\text{Dose terapeutica}} = \frac{10}{2} = 5$$

- Risulta evidente che quanto più l'indice terapeutico di un farmaco è basso (vicino all'unità) tanto più ristretto è il margine di sicurezza nel dosaggio del farmaco.

INDICE TERAPEUTICO

- L'indice terapeutico non rappresenta la valutazione di un farmaco dal punto di vista dell'efficacia e/o della tollerabilità ma ci indica soltanto la vicinanza o meno della dose tossica rispetto a quella terapeutica.
- Farmaci con un basso indice terapeutico (ad esempio antiepilettici, teofillina, aminoglicosidi, antitumorali, warfarin) devono essere monitorati. Il monitoraggio si può effettuare direttamente, cioè prelevando dei campioni di sangue e determinando la quantità di farmaco presente, o indirettamente attraverso dei parametri di laboratorio, ad esempio per il warfarin o altri anticoagulanti misurando il tempo di coagulazione del sangue. In base ai risultati ottenuti si aggiusta la dose da somministrare.

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- La valutazione clinica di un farmaco è un processo complesso non esprimibile con un semplice rapporto tra dose tossica e dose terapeutica (**indice terapeutico**). Si tratta, infatti, di esprimere un giudizio valutando da una parte i benefici che si ottengono e dall'altra i rischi che si corrono utilizzando il farmaco (**rapporto beneficio/rischio**).
- Per stabilire un corretto rapporto beneficio/rischio per un farmaco è necessario conoscere i benefici che si ottengono (quindi conoscere i dati sulla sua efficacia clinica) e i rischi derivanti dal suo uso (quindi conoscere i suoi effetti avversi).
- Bisogna tenere presente che il rapporto beneficio/rischio di un farmaco può essere diverso a seconda del paziente e/o della patologia da trattare. Quindi in certe situazioni un farmaco, che ha in generale un rapporto beneficio/rischio favorevole (cioè i benefici superano i rischi), potrebbe avere un rapporto sfavorevole (i rischi superano i benefici).

Conoscere per una migliore definizione del rapporto benefici/rischi



REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'EMA

(Direttiva 2010/84/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo)

Una risposta ad un medicinale che provoca danno e che sia non intenzionale.

L'abbreviazione di Reazione Avversa da Farmaci maggiormente utilizzata è **ADR** dall'inglese Adverse Drug Reaction

Tutti i farmaci possono provocare delle reazioni avverse. Naturalmente esistono delle differenze tra i diversi principi attivi in termini di gravità delle reazioni, di apparati colpiti, di frequenza delle reazioni.

“Lo stesso medicamento dovrebbe avere sempre la stessa azione, ma così non è poiché essa varia molto nei vari casi e a secondo i vari individui in cui sono adoperati”

..... Problemi legati all'uso dei farmaci!

MODULAZIONE DELLE RISPOSTE RECETTORIALI

RECETTORI e
SISTEMI di TRASDUZIONE



Ruolo chiave nei processi di omeostasi cellulare



Fine controllo sia quantitativo che qualitativo
della loro attività

Condizioni di alterato controllo delle risposte recettoriali:

- **Myastenia Grave** (\downarrow nAChR sulla giunzione neuromuscolare)
- **Diabete insulina-resistente** (\downarrow rec. x l'insulina)
- **Insuff cardiaca o infarto** $\Rightarrow \oplus$ prolungata SN simpatico $\Rightarrow <$ capacità dei rec β -adrenergici di trasdurre il segnale
- **Ipersensibilità da denervazione** della fibra muscolare $\Rightarrow \uparrow$ nAChR (es. tossina botulinica)
- **Abuso di nicotina** (sensitizzazione: up-regulation nAChR)
- **Tolleranza farmacologica** (es: broncodilatatori $\Rightarrow \downarrow \beta_2$)

DESENSITIZZAZIONE

Riduzione delle risposte recettoriali dovuta a trattamento prolungato con agonisti

Desensitizzazione omologa: riguarda il recettore di superficie attivato dall'agonista

Desensitizzazione eterologa: l'attivazione prolungata di un sistema recettoriale induce desensitizzazione di altri recettori che utilizzano la stessa via di trasduzione del segnale o gli stessi effettori (es. GPCRs)

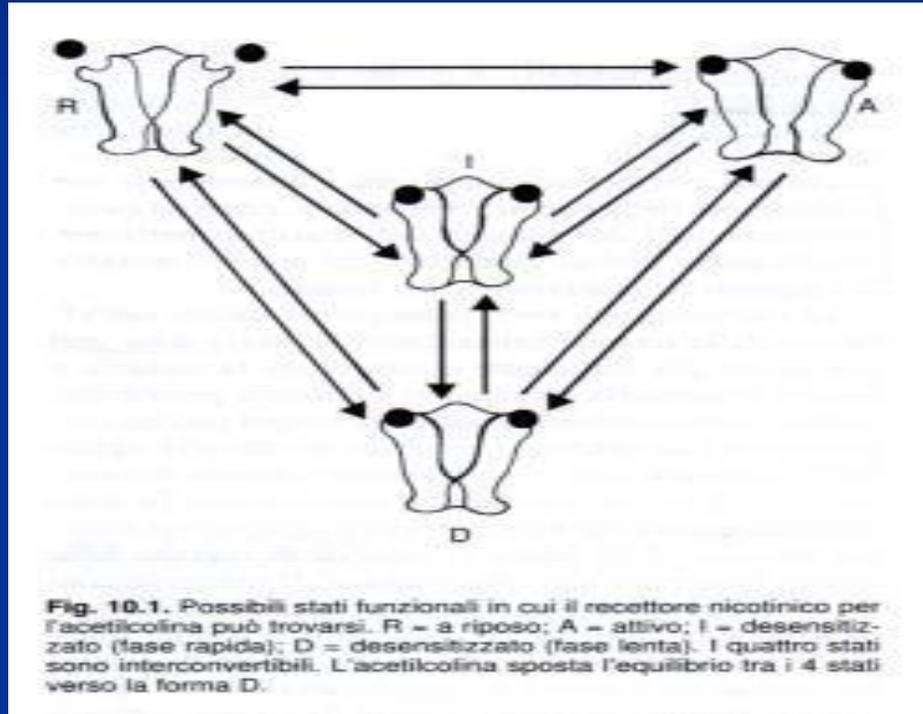
Meccanismi di desensitizzazione:

- $< n^{\circ}$ recettori ($< B_{max}$) = *down-regulation*
- $<$ affinità ($> K_d$)
- incapacità di trasdurre il segnale

Desensitizzazione dei recettori-canale

L'applicazione di agonisti produce due rapidi cambiamenti nella macromolecola recettoriale:

- 1) **R** → **A**: Legame dell'agonista ⇒ transizione conformazionale ⇒ apertura del canale (in ~1 msec)
- 2) **A** → **D**: Transizione del rec nello stato desensitizzato → il canale rimane chiuso nonostante l'affinità x l'agonista ↑ notevolmente



La desensitizzazione equivale ad una riduzione della capacità di andare incontro al cambio conformazionale necessario per produrre l'apertura del canale.

Variazioni di affinità e numero di recettori hanno < rilevanza nella genesi della desensitizzazione

Meccanismi di desensitizzazione del recettore nicotinic muscolare

Il recettore può esistere in 4 stati (R: a riposo, A: attivo, I: inattivo e D: desensitizzato) in equilibrio fra loro (transizione allosterica: la transizione attraverso i 4 stati avviene spontaneamente)

La desensitizzazione è rapida e descritta da 2 componenti:

I: rapida ($KT \sim 2/\text{sec}$ = inattivazione del 50% dei rec in poche centinaia di msec)

D: lenta ($KT \sim 0.01/\text{sec}$ = inattivazione del 50% dei rec in ~ 1 min)

Ach + R \rightarrow spostamento dell'equilibrio da R agli altri stati \rightarrow l'Ach stabilizza il rec verso lo stato D (canale chiuso)

In alcuni recettori nicotinici neuronali:

Alta sensibilità alla desensitizzazione \Rightarrow l'esposizione cronica alla nicotina porta a depressione persistente della trasmissione sinaptica \Rightarrow Up-regulation!

Potenziale transmembranario:

- l'iperpolarizzazione accelera la desensitizzazione
- la depolarizzazione rallenta la desensitizzazione

Modulazione allosterica:

Gli anestetici locali accelerano la velocità di desensitizzazione

L'ACh si lega a siti allosterici bloccando il rec nello stato inattivo (inibizione isosterica) → scompare con la depolarizzazione

I **curari** depolarizzanti (es: succinilcolina) resistenti alle AChE provocano fascicolazioni seguite rapidamente da rilassamento (completo nel giro di 2 min)

Nell'intossicazione acuta da **anticolinesterasici**, l'eccesso di ACh provoca paralisi muscolare dovuta a depressione della trasmissione sinaptica

Come i recettori-canale, anche i recettori accoppiati a proteine G vanno incontro a **desensitizzazione**, solo che è una desensitizzazione diversa perché mentre il recettore-canale desensitizza rapidamente in quanto questa è una proprietà intrinseca al recettore stesso ed è facilmente inattivato in riferimento alla somministrazione del farmaco (ad esempio, la desensitizzazione del recettore-canale avviene per somministrazione di una dose singola di succinilcolina), nel caso delle proteine G si ha una perdita della risposta recettoriale dovuta soltanto al trattamento cronico da farmaci agonisti del recettore accoppiati alle proteine G.

Il trattamento cronico con farmaci attivi sulle proteine G può indurre un fenomeno di tolleranza farmacologica su base farmacodinamica, prettamente legato al meccanismo d'azione dei farmaci e correlato alle modificazioni dei recettori che vengono esposti cronicamente ad un farmaco.

È un fenomeno che reverte con la sospensione della terapia.

Le conseguenze di tolleranza in corso di terapia sono:

- La stessa dose di farmaco può non essere sufficiente a controllare la malattia ed occorre aumentare il dosaggio per ottenere lo stesso effetto; ovviamente si potrà andare incontro ad un nuovo stato di tolleranza.
- Possibilità che la sospensione rapida della malattia si accompagni ad un *effetto rimbalzo* dovuto ad uno squilibrio recettoriale. Ad esempio, se il soggetto è trattato con broncodilatatori, agonisti del recettore β -adrenergico, e si sospende bruscamente la terapia, il soggetto può andare incontro a crisi asmatica; se il soggetto è trattato con farmaci antiipertensivi che attivano un recettore adrenergico, la sospensione brusca della terapia può causare una crisi ipertensiva (come nel caso di utilizzo di clonidina).

Modulazione delle risposte recettoriali

Causate da eccesso di stimolazione

Desensitizzazione

Condizione per cui un recettore non risponde più all'agonista pur essendo presente sia il farmaco che il recettore
Fenomeno che ha luogo per molti recettori (anche non di tipo recettore-canale)
Spesso legato a fosforilazione modulata da altri recettori

Downregulation

Condizione per cui una cellula riduce la risposta ad un agente/farmaco riducendo il numero di recettori presenti per quella sostanza

Causate da mancanza di stimolazione

Upregulation

Condizione per cui una cellula aumenta la propria sensibilità all'agente/farmaco mancante aumentando il numero di recettori presenti per quella sostanza
Provoca iperreattività
Situazione classica: denervazione o uso cronico di antagonisti

REAZIONE AVVERSA DA FARMACI DEFINIZIONE DELL'OMS

(Tech Rep Serv WHO, n. 498, 1972)

Una risposta ad un farmaco che procuri danno e che sia non intenzionale, e che si verifica alle dosi **normalmente** utilizzate nell'uomo per profilassi, diagnosi o terapia.

REAZIONI AVVERSE (ADR)

- ogni farmaco è “Giano bifronte”
- valutazione del rapporto **rischio/beneficio**
- malattie iatrogene (iatrogeniche)
- **FARMACOVIGILANZA**

FATTORI RILEVANTI PER LA COMPARSA DI ADR

-1-

Relativi al farmaco

- **Caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche**
- **Dose**
- **Frequenza e via di somministrazione**
- **Durata della terapia**
- **Formulazione farmaceutica**

FATTORI RILEVANTI PER LA COMPARSA DI ADR

-2-

Relativi al paziente

- **Età**
- **Sesso**
- **Gravidanza**
- **Gravità della patologia**
- **Patologie concomitanti-intercorrenti**
- **Allergie**
- **Predisposizioni genetiche**

RILEVANTI FATTORI PER LA COMPARSA DI ADR -3-

Estrinseci addizionali

- Interazioni tra farmaci
- Autosomministrazione
- Interazioni con cibo/bevande
- Consumo di alcool
- Farmaci scaduti
- Conservazione del farmaco
- Inquinanti ambientali

CLASSIFICAZIONE DELLE ADR IN BASE AL MECCANISMO

- Effetti collaterali
- Effetti tossici
- Reazioni immuno-mediate
(ipersensibilità o allergie)
- Reazioni farmacogenetiche
(idiosincrasia, iperattività)
- Farmacodipendenza
- Teratogenesi (embrio- fetotossicità)

EFFETTI COLLATERALI

Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo

- Cefalea da nitrati
- Nausea da digitale
- Ipokaliemia da diuretici

EFFETTI TOSSICI

Sono espressione della tossicità del farmaco e si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari pazienti, o in determinate condizioni cliniche

- ❖ Alcalosi respiratoria da aspirina
- ❖ Danno epatico da paracetamolo
- ❖ Aritmie da digitale

Esempi di reazioni avverse da farmaci su base immunologica

Cute

- Orticaria
- Rash maculopapulare
- Eritema nodoso
- Eczema
- Eruzione lichenoide
- Vasculite
- Sindrome di Stevens-Johnson
- Necrolisi epidermica tossica

Sangue

- Trombocitopenia
- Agranulocitosi
- Anemia emolitica
- Anemia aplastica

Fegato

Fegato

- Epatite colestatica
- Epatite epatocellulare

Rene

Rene

- Nefrite interstiziale
- Glomerulonefrite

Polmone

Polmone

- Polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale)

Sistemiche

Sistemiche

- Anafilassi
- Vasculiti
- Malattia da siero
- LES

Tempo di comparsa delle reazioni allergiche

0-60 min Reazioni acute	1-24 ore Reazioni subacute	1g-varie settimane Reazioni ritardate
Shock anafilattico		
Orticaria/angioedema/asma bronchiale/febbre		
	Esantema, porpora vascolare, pneumopatie agranulocitosi, trombocitopenia, malattia da siero, angioite allergica	
		Malattie di organo, dermatiti

Reazioni avverse su base genetica

Legate a variazioni su base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iper-reattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci.

IPER-REATTIVITA

Polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P-450 o di altri enzimi farmacometabolizzanti (es. apnea da succinilcolina, neuropatie da isoniazide)

IDIOSINCRASIA

Carenza di G6PD (anemia emolitica da agenti ossidanti)

Carenza di metaemoglobina reductasi (metaemoglobinemia da cloroquina)

Carenza di glutathione (epatotossicità da paracetamolo)

Ulteriori reazioni avverse da farmaci

Farmacodipendenza:

oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, purganti,.....

Teratogenesi:

ACE-inibitori, carbamazepina, tetracicline, warfarin, fenitoina, ciclofosfamide, retinoidi, danazolo,.....

Tabella 3.1 Classificazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) sulla base del meccanismo.

ADR	Caratteristiche	Alcuni esempi
Effetti collaterali	Effetti che accompagnano l'azione terapeutica del farmaco e che si verificano in organi o distretti diversi da quelli desiderati. Sono dovuti essenzialmente alla sua distribuzione in tutto l'organismo e si manifestano alle dosi terapeutiche	Cefalea da nitrati; nausea da digitale; ipokaliemia da diuretici
Effetti tossici	Sono espressione della tossicità del farmaco e compaiono a dosi sovraterapeutiche, ma si possono verificare anche a dosi terapeutiche in particolari pazienti o in determinate condizioni cliniche	Alcalosi respiratoria da aspirina; danno epatico da paracetamolo; aritmie da digitale
Reazioni immuno-mediate (ipersensibilità o allergie)	I farmaci possono indurre reazioni allergiche in caso siano proteine potenzialmente immunogene, diventino antigeni completi legandosi a proteine endogene, causino o potenzino una reazione fra un antigene <i>self</i> modificato e un anticorpo, causino la sintesi di autoanticorpi	Shock anafilattico da penicillina; orticaria da amoxicillina; porpora trombotica trombocitopenica da ticlopidina; lupus eritematoso sistemico da idralazina; dermatite da contatto da disinfettanti
Reazioni farmacogenetiche (idiosincrasia, iperattività)	Legate a variazioni su base genetica che possono alterare la farmacocinetica (iperattività) o la risposta tissutale (idiosincrasia) ai farmaci. Principali cause sono i polimorfismi genetici a livello del sistema citocromo P450, di altri enzimi farmacometabolizzanti o di sistemi enzimatici detossificanti (es. G6PD o glutatione reduttasi)	Apnea da succinilcolina; neuropatie da isoniazide; metaemoglobinemia da cloroquina; anemia emolitica da cefotetan
Farmacodipendenza	Desiderio compulsivo di assumere un farmaco. Alla sospensione si può manifestare una sindrome di astinenza caratteristica del farmaco causante dipendenza. Si accompagna a tolleranza, cioè la necessità di aumentare la dose per ottenere l'effetto ricercato	Dipendenza da oppioidi, da benzodiazepine, da amfetamine ecc.
Teratogenesi (embrio-/feto-tossicità)	Capacità di un farmaco, somministrato a una gestante, di provocare malformazioni (sia macroscopiche sia funzionali) nel nascituro. Il tipo di malformazione dipende dal periodo dell'esposizione	Ipoplasia nasale da warfarin; malformazioni ossee da tetracicline; ipotensione fetale da enalapril; malformazioni dell'orecchio interno da aminoglicosidi

Tabella 3.1 Classificazione delle reazioni avverse da farmaci (ADR) sulla base del meccanismo.

Esempi di ADR dovute a patologie concomitanti -1-

Patologia	Farmaco	ADR	Meccanismo
Insuff. renale	Aminoglicosidi	Ototoxicità	Inib. eliminazione
Cirrosi	Lidocaina	Tossicità SNC	Inib. metabolismo
Patologie emorragiche	Aspirina	↑ rischio sanguinamento	Farmacodinamico
Gastroenterite acuta	CO	Gravidanza indesiderata	Inib. assorbimento
Schizofrenia	Corticosteroidi	Aggravamento schizofrenia	Farmacodinamico
Asma	β-antagonisti	Broncospasmo acuto	Farmacodinamico

Esempi di ADR dovute a patologie concomitanti -2-

Patologia	Farmaco	ADR	Meccanismo
Insuff. renale	Digossina	Toss. digitalica	Inib. eliminazione
Ulcera peptica	FANS	Emorragia GI	Farmacodinamico
Ipertiroidismo	ACO	↓ risposta terap.	Alteraz. sensibilità tissutale
Infezioni oculari	Corticosteroidi topici	Esacerbazione infezione	Farmacodinamico
Iperuricemia	Tiazidi	Gotta	Farmacodinamico
Glaucoma	Corticosteroidi sistemici	↑ pressione endoculare	Farmacodinamico

INTERAZIONI TRA FARMACI

- Le interazioni tra farmaci sono una delle principali fonti di problemi clinici
- Le interazioni **farmacodinamiche** in genere si possono prevedere in base all'azione dei farmaci
- Le interazioni **farmacocinetiche** sono di difficile previsione, sia quali- che quantitativamente
- **Il metabolismo da citocromo P450** rappresenta il principale sito di interazioni farmacocinetiche

TOLLERANZA (o abitudine):

Diminuzione della risposta farmacologica ad una determinata dose di farmaco (a seguito di somministrazioni ripetute)

TACHIFILASSI:

Tolleranza che si instaura rapidamente (dopo poche somministrazioni di farmaco. Es: nitriti, amine simpaticomimetiche)

BRADIFILASSI:

Tolleranza che si instaura lentamente (dopo numerose somministrazioni di farmaco)

FARMACODIPENDENZA:

La condizione che porta alla ricerca e alla somministrazione compulsiva di un farmaco, con alterazioni del comportamento se questo è necessario per assicurarsene la fornitura. L'uso continua nonostante la presenza di effetti psicologici o fisici avversi prodotti dal farmaco.

- Dipendenza psichica: desiderio incoercibile di assumere la sostanza
- Dipendenza fisica: comparsa di una crisi di astinenza dopo sospensione dell'assunzione della sostanza

FARMACODIPENDENZA

- La dipendenza da una sostanza (che viene da questo punto di vista definita come droga) si caratterizza come un desiderio compulsivo e irrefrenabile di assunzione della stessa (**dipendenza psichica**).
- La **dipendenza fisica** si manifesta attraverso la **sindrome d'astinenza** che compare quando non si assume più la droga. La sindrome d'astinenza si verifica dopo un certo periodo di tempo dall'ultima assunzione (variabile a seconda del tipo di droga) ed è caratterizzata da una serie di eventi spiacevoli, anche gravi, tipici di ciascuna droga.

FARMACODIPENDENZA

- La dipendenza fisica si instaura dopo un tempo variabile, anche in questo caso, a seconda del tipo di droga (ad esempio è più rapida con l'eroina) e della dose.
- La dipendenza fisica è sempre accompagnata dal fenomeno della **tolleranza**, cioè dalla necessità di aumentare la dose della droga per ottenere l'effetto desiderato.
- Esempi di farmacodipendenza: oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, alcool, cannabinoidi, cocaina, purganti

PROBLEMI LEGATI ALLA INTRODUZIONE E REINTRODUZIONE DEI FARMACI

INTRODUZIONE

- **risposta normale (normosensibilità)**
- **risposta aumentata (ipersensibilità-iperreattività congenita IDIOSINCRASIA)**
- **risposta ridotta (iposensibilità) o alcun effetto (insensibilità congenita)**

REINTRODUZIONE

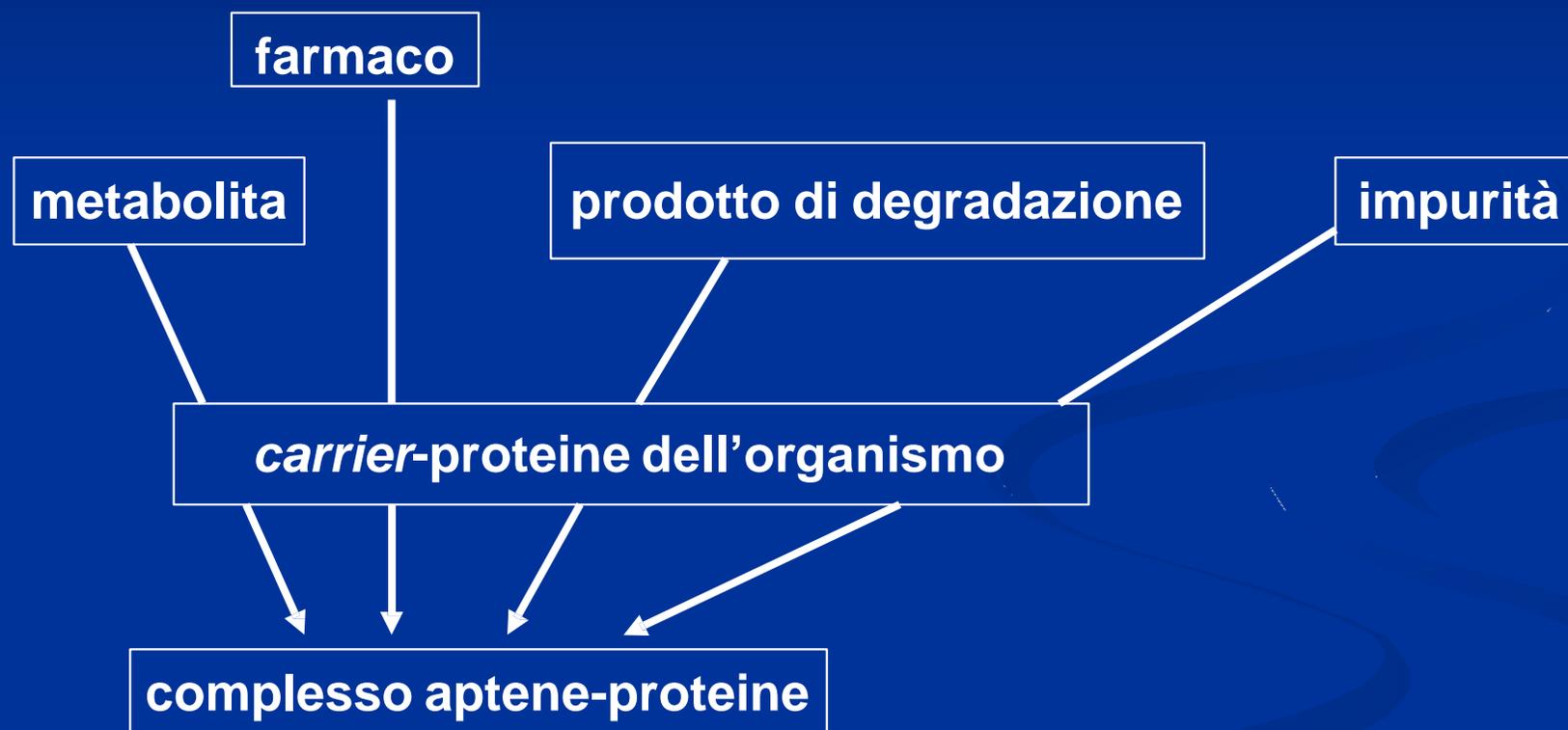
- risposte successive uguali alla prima (azione costante)
- risposta aumentata con il ripetersi delle somministrazioni, ma con costante sensibilità-reattività (**FARMACOACCUMULO**)
- risposte ridotte progressivamente sino alla scomparsa dell'azione farmacologica (farmacoiposensibilità e iporeattività acquisita, **FARMACOABITUDINE**)
- risposte abnormi dovute ad ipersensibilità (**FARMACOALLERGIA**)
- risposte aumentate e/o abnormi alla sospensione improvvisa o meno del farmaco (**EFFETTO REBOUND SINDROME DI ASTINENZA**)

FARMACOACCUMULO

- da reintroduzione troppa ravvicinata, prima che sia conclusa l'azione precedente
- da lenta escrezione del farmaco con lunga durata di azione (**emetina-digossina**)
- da interazione farmacologica (es. farmacorepressione)
- da alterata metabolizzazione e/o escrezione (**patologie epatiche- patologie renali**)

FARMACOALLERGIA

POSSIBILITA' VARIE DI FORMAZIONE IN VIVO DI COMPLESSI APTENE-PROTEINA



MECCANISMI ALLERGICI

**ESPOSIZIONE
INIZIALE**

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



l'antigene elicitava la formazione
di proteine o cellulari o umorali
(anticorpi)



**SUCCESSIVA
ESPOSIZIONE**

composto o suoi metaboliti
(aptene)



coniugazione con proteine
(antigene)



**REAZIONE
ANTIGENI-ANTICORPI**



danno cellulare

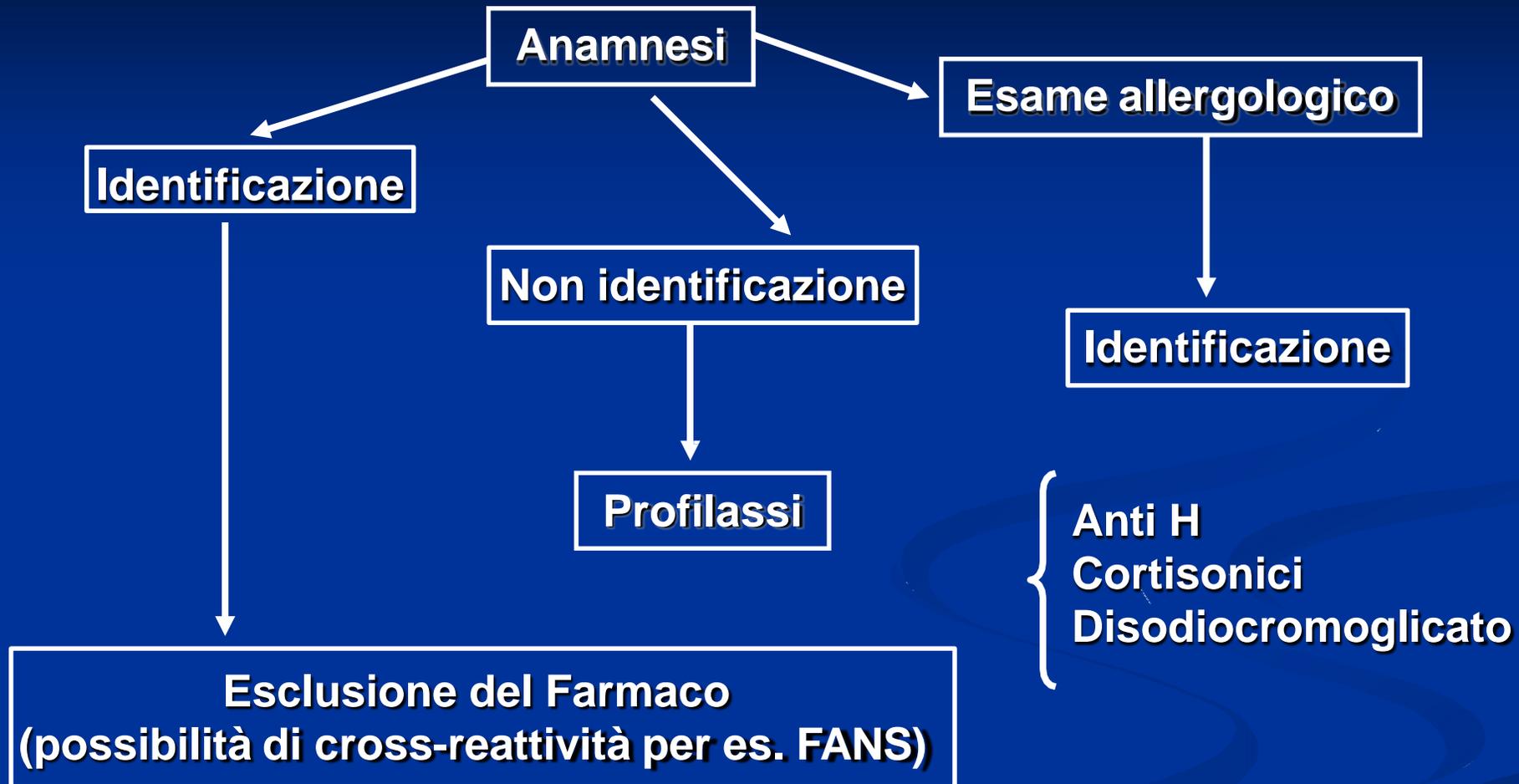


liberazione di mediatori
(H-bradichinine - 5HT - PG - SRS-A)

CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI ALLERGICHE SECONDO IL MECCANISMO IMMUNOLOGICO SOSPETTATO

TIPO	MEDIATORI	MANIFESTAZIONI CLINICHE
I	IgE (IgG)	Anafilassi sistemica, asma, orticaria, angioedema
II e III	IgG, IgM, \pm C'	Malattia da siero, vasculite, febbre, citopenia ematica, orticaria diffusa, eritema nodoso, glomerulite, alveolite allergica
IV	linfociti T linfocine	Eritrodermia <i>rash</i> morbilliforme e maculopapulare, febbre, sindrome di Lyell, dermatite da contatto
Non ben definita		Fotosensibilità, lupus eritematoso, epatite, pancitopenia

APPROCCIO AL PAZIENTE CON DIATESI ALLERGICA



ESEMPI DI FARMACOIDIOSINCRASIA

FARMACO	DEFICIF ENZIMATICO	CONSEGUENZE DELL'IDIOSINCRASIA
Succinilcolina	Pseudocolinesterasi	Apnea prolungata
Difenildantoina	Idrossilazione	Disturbi cerebellari
Primachina Pentachina Antipirina Nitrofurantoina, ecc.	G6PD	Anemia emolitica
Barbiturici	Ac. aminolevulonico sintetasi	Anemia emolitica
Alotano		Ipertermia maligna
Cloramfenicolo		Anemia aplastica
Glucocorticoidi	difetto autosomico recessivo nel 5% dei cittadini USA	Glaucoma

Esempi di farmaci che provocano reazioni allergiche

Anafilassi

- Aspirina
- Cefalosporine
- Diclofenac
- Penicilline
- Streptochinasi
- Cotrimossazolo
- Suxametonio
- Tiopentale
- Tubocurarina

Discrasie ematiche

- Captopril
- Clorpromazina
- Penicilline
- Penicilline
- Sulfasalazina
- Cotrimossazolo
- Ac. Valproico
- Ticlopidina

Reazioni epatiche

- Carbamazepina
- FANS
- Alotano
- Fenitoina
- ACE-inibitori
- Amiodarone

Reazioni cutanee

- Carbamazepina
- Penicilline
- Lamotrigina
- Fenitoina
- Fenobarbitale
- Fluorochinoloni

Gli errori possono avvenire a qualsiasi livello del processo terapeutico che coinvolge i farmaci

Fabbricazione, confezionamento, conservazione

Prescrizione (sia nella scelta della terapia che nell'atto della scrittura)

Trascrizione/interpretazione

Dispensazione/preparazione

Somministrazione

Monitoraggio/raccomandazioni