



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 6, Agosto 2018



## Contraccettivi ormonali combinati: uso consapevole.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) intende dare adeguata rilevanza ai documenti già disponibili su benefici e rischi dei contraccettivi ormonali combinati (COC) allo scopo di fornire agli operatori sanitari e alle donne che utilizzano questi medicinali strumenti e informazioni utili, per prevenire e gestire il rischio di coaguli di sangue.

Nel 2014 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha condotto una rivalutazione dei benefici e dei rischi dei COC, in particolare, del rischio di formazione di coaguli di sangue associato al loro uso. Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha poi concluso che i benefici dei COC continuano a superare i rischi e che il rischio di tromboembolismo venoso associato all'uso di tutti i COC è basso.

Questa rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg). Molti studi hanno valutato il rischio di TEV tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati si può concludere che il rischio di TEV è diverso tra i diversi medicinali, con il rischio più basso per quelli contenenti i progestinici levonogestrel, noretisterone e norgestimato.

Il rischio di TEV associato con l'utilizzo di COC è più basso del rischio associato in gravidanza e durante il puerperio.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni sul medicinale più aggiornate e dell'orientamento clinico al momento di discutere il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne cominciano nuovamente l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio intrinseci. I fattori di rischio di TEV cambiano nel tempo ed il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente. Per facilitare le diagnosi precoci a

### In questo numero

Contraccettivi orali combinati: uso consapevole.	1
Documenti di orientamento sui COC.	1
Levetiracetam: uso in gravidanza.	2
Valsartan contaminato da NDMA.	2
Fattori stimolanti e aortite.	2
Cannabis terapeutica: dati sulla sicurezza.	3
Profilo di sicurezza dei NAO.	3
Claritromicina e rischio cardiovascolare.	3
Rosuvastatina-ticagrelor: possibile segnale.	4

tutte le donne che si presentano con i relativi segni e sintomi, dovrebbe essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali "o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato". Si ricorda che una percentuale significativa di eventi tromboembolici non sono preceduti da segni o sintomi evidenti.

È noto che anche il rischio di TEA (infarto miocardico, accidente cerebrovascolare) è aumentato con l'uso di COC, tuttavia non ci sono dati sufficienti per dimostrare se questo rischio vari tra i diversi medicinali.

La decisione su quale medicinale utilizzare deve essere presa solo dopo un confronto con la donna durante il quale venga valutato: il livello di rischio di TEV associato ai diversi medicinali, come i fattori di rischio della donna possano influenzare il rischio di TEV e TEA ed il riscontro delle sue preferenze.

Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo; ad oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e nel sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e TEA.

#### Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_COC\\_26.06.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_COC_26.06.2018.pdf)

## Documenti di orientamento sui COC.

Sono stati redatti alcuni documenti di orientamento per contribuire a facilitare i consulti, tra cui:

- una [lista di controllo](#) (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC appropriato;
- una [carta informativa](#) che riporta i segni ed i sintomi più importanti di TEV e TEA affinché le donne ne siano a conoscenza;
- una breve [scheda informativa](#) per la donna sui COC e sul rischio

di formazione di coaguli nel sangue;

- un [documento di domande e risposte](#) per saperne di più sul rischio di formazione di coaguli di sangue associato all'uso dei contraccettivi ormonali combinati, comprese le condizioni che aumentano tale rischio, i segni e i sintomi associati al verificarsi di un coagulo di sangue e i casi in cui è necessario comunicare a un operatore sanitario che si sta assumendo un COC.

I documenti sono in formato pdf e possono essere scaricati seguendo i link indicati.

*Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.*



## Levetiracetam: uso durante la gravidanza.

Da una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia – più di 1.800, tra le quali in oltre 1.500 l'esposizione si è verificata durante il primo trimestre – non è emerso un aumento nel rischio di malformazioni congenite maggiori.

Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere completamente un rischio teratogeno.

Al momento, è disponibile solo un numero limitato di dati sullo sviluppo neurologico di bambini esposti in utero a levetiracetam in monoterapia. Tuttavia, gli studi epidemiologici disponibili (condotti su circa 100 bambini esposti in utero) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

Il trattamento con levetiracetam (Keppra®) deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti.

In base ai dati disponibili, levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, se ritenuto clinicamente necessario dopo un'accurata valutazione. Durante la gravidanza occorre tenere presenti le seguenti raccomandazioni:

- si raccomanda di utilizzare la dose efficace più bassa;
- ove possibile, si deve preferire la monoterapia, in quanto la terapia con più farmaci antiepilettici potrebbe comportare un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda dei farmaci antiepilettici usati in associazione;



## Valsartan contaminato da NDMA: valutazione del rischio.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha aggiornato il calcolo del rischio derivante dai medicinali a base di valsartan contenenti N-nitrosodimetilammina (NDMA), tenendo conto dei risultati degli ultimi test sul principio attivo di Zhejiang Huahai.

All'inizio del mese di luglio era stato disposto il ritiro di numerosi lotti di farmaci a base di valsartan a causa della presenza di un'impurezza (NDMA) nel principio attivo prodotto in alcuni siti cinesi – è stata individuata una seconda sostanza, la N-nitrosodietilammina (NDEA).

Il rischio di sviluppare il cancro nell'arco della vita è considerato basso e si stima sia nel range di 1 su 5.000 per un paziente adulto che abbia assunto un medicinale a base di valsartan contenente NDMA alla più alta dose (320 mg) ogni giorno da Luglio 2012 a Luglio 2018.

La valutazione del rischio da parte di EMA si basa sui livelli medi di NDMA nella sostanza attiva prodotta da Zhejiang Huahai dal 2012 (quando l'azienda ha cambiato il suo processo di produzione) e sul presupposto che tutto il NDMA sia trasferito nel prodotto finito.

I pazienti che hanno assunto valsartan a dosi più basse o per periodi di tempo più brevi presentano un rischio inferiore. Il rischio sarà anche inferiore per quei pazienti che hanno assunto valsartan prodotto da Zhejiang Tianyu (quantità inferiori di NDMA rispetto a valsartan prodotto da Zhejiang Huahai).

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valsartan\\_communication\\_IT.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Valsartan_communication_IT.pdf)



Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it).



La campagna "Farmaci in gravidanza" nasce dall'esigenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco di informare la popolazione e gli operatori sanitari sull'importanza di un uso corretto e appropriato del farmaco in gravidanza. È disponibile una guida al corretto uso dei farmaci in gravidanza e in allattamento all'indirizzo:

[http://www.farmaciegravidanza.gov.it/sites/default/files/allegati/170413\\_F%26G\\_Nuovi\\_Testi.pdf](http://www.farmaciegravidanza.gov.it/sites/default/files/allegati/170413_F%26G_Nuovi_Testi.pdf)

- è necessario garantire un'adeguata presa in carico clinico delle donne in gravidanza trattate con levetiracetam (Keppra®), dal momento che i cambiamenti fisiologici che accompagnano la gravidanza potrebbero ridurre il rapporto dose/concentrazioni plasmatiche di levetiracetam (soprattutto durante il terzo trimestre).

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/dhpc\\_keppra\\_09.07.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/dhpc_keppra_09.07.2018.pdf)



## Fattori stimolanti le colonie granulocitarie e aortite.

Dopo l'immissione in commercio dei medicinali contenenti i fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF) – filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim e lipegfilgrastim – in letteratura sono stati segnalati rari casi di aortite quando questi medicinali sono impiegati nei pazienti oncologici trattati con citotossici e nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti).

Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF.

L'incidenza di aortite con filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim e pegfilgrastim è bassa e gli studi epidemiologici sono limitati.

Agli operatori sanitari viene richiesto di illustrare in modo dettagliato ai pazienti trattati con fattori stimolanti le colonie granulocitarie i segni e i sintomi dell'aortite ed istruirli sulla necessità di informare il medico nel caso in cui accusino febbre, dolore addominale, malessere e dolore alla schiena.

Gli stampati di questi medicinali saranno aggiornati con le nuove informazioni che si sono rese disponibili.

Nota Informativa Importante:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII\\_filgrastim-pegfilgrastim-lenograstim-lipegfilgrastim\\_30.07.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_filgrastim-pegfilgrastim-lenograstim-lipegfilgrastim_30.07.2018.pdf)

**Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!**

## Cannabis terapeutica: relazione semestrale sulla sicurezza.

Nell'ambito del progetto pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di cannabis, il Decreto 9-11-2015 sull'uso medico della cannabis prevede il monitoraggio delle prescrizioni e della sicurezza: l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha pubblicato la relazione semestrale.

Al 30 giugno 2018 nel sistema di fitosorveglianza sono state registrate 76 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a uso medico di cannabis, di cui 19 pervenute nel periodo 1.1.2018-30.6.2018.

L'età mediana dei pazienti era di 62 anni (range: 22-91), le donne rappresentavano il 76% del totale delle segnalazioni. La maggior parte delle segnalazioni (68%) sono state inviate da operatori sanitari della regione Toscana, hanno segnalato anche operatori sanitari di Piemonte, Liguria, Veneto, Lombardia, Abruzzo ed Emilia-Romagna.

Il motivo d'uso prevalente era il dolore neuropatico, seguito da: terapia di supporto e palliativa; inappetenza e dolore oncologico, cefalea.

In 58 casi (76%) era indicato l'uso concomitante di farmaci.

Approfondimento: <http://www.epicentro.iss.it/farmacj/CannabisUsoMedico.asp>.

Sono state riportate reazioni di tipo psichiatrico (disforia, crisi di panico, allucinazioni visive, stordimento, sopore, depressione maggiore, confusione mentale, ecc.); sintomi dermatologici e/o allergici (dermatite, prurito, rossore e gonfiore delle palpebre e del volto, laringospasmo); gastrointestinali (vomito incoercibile, gastroenterite, dissenteria), inefficacia. In 13 segnalazioni le reazioni sono state definite gravi (ospedalizzazione, osservazione breve o visita al Pronto Soccorso).

Tutte le segnalazioni sono state valutate, secondo le modalità del sistema di fitosorveglianza, e la relazione della causalità tra evento e assunzione di cannabis è risultata quasi sempre probabile (solo in due casi la relazione è stata valutata "possibile").

In tre casi è stata assunta per errore una dose di cannabis superiore alla posologia prescritta.

Dall'analisi delle reazioni avverse non sono emersi segnali da approfondire. In alcuni casi è stato richiesto il follow-up dei pazienti, che ha confermato quanto detto. Non è stato ritenuto necessario analizzare i prodotti assunti dai pazienti.



*Gli operatori sanitari che osservano una sospetta reazione avversa devono fornire tempestiva comunicazione all'Iss attraverso la scheda utilizzata nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.*

[http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda\\_fito.pdf](http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/scheda_fito.pdf)

## Profilo di sicurezza dei NAO.

Gli anticoagulanti orali diretti (Direct Oral AntiCoagulants, DOACs), anche noti come Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), hanno fornito per la prima volta un'alternativa terapeutica agli antagonisti della vitamina K (Vitamin K Antagonists, VKAs), di cui il warfarin è il capostipite, mostrando la non inferiorità o superiorità rispetto a esso nella prevenzione dell'ictus in caso di fibrillazione atriale non valvolare.

Tuttavia, una maggiore attenzione deve essere posta nella gestione della terapia del singolo paziente valutando il rapporto rischio/beneficio.

Gli studi di farmacovigilanza basati sulla segnalazione spontanea consentono di reperire informazioni essenziali per l'analisi del profilo di sicurezza dei farmaci nella pratica clinica reale. L'analisi del profilo di sicurezza dei DOACs rispetto al warfarin ha consentito di rilevare associazioni positive con reazioni avverse già individuate nei trial clinici e di identificare nuovi segnali che dovranno essere oggetto di indagini più approfondite.

Un aumentato rischio di emorragie gastrointestinali e, d'altro canto, una riduzione del rischio di emorragie cerebrali sembrano essere i due tratti maggiormente distintivi della terapia con i nuovi anticoagulanti. Dallo studio è inoltre emerso che i DOACs non sono intercambiabili ma deve essere fatta un'accurata contestualizzazione della terapia tenendo conto delle condizioni del paziente.

L'apixaban sembra, al momento, l'anticoagulante con il profilo di sicurezza più favorevole nella classe degli anticoagulanti diretti.

Approfondimento: FOCUS. 2018, Agosto 1. <https://www.farmacovigilanza.eu>

## Claritromicina e rischio cardiovascolare.

La claritromicina è un antibiotico della classe dei macrolidi. Da tempo è noto che gli antibiotici macrolidi, inclusa la claritromicina, sono associati ad effetti sul prolungamento del tratto QT e sulle aritmie cardiache.

Di conseguenza, le informazioni sul prodotto relative a claritromicina forniscono indicazioni sull'uso in pazienti a rischio di aritmia ventricolare compresi quelli con malattia coronarica, grave insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione o bradicardia clinicamente rilevante, disturbi elettrolitici, pazienti che assumono contemporaneamente altri medicinali associati a prolungamento dell'intervallo QT e pazienti con prolungamento del QT, congenito o acquisito, documentato o con aritmia ventricolare pregressa.

Come parte di una recente valutazione periodica di routine dei medicinali contenenti claritromicina, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha considerato le prove cumulative disponibili fino ad oggi sulla sicurezza cardiovascolare della claritromicina.

Il PRAC ha osservato che alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associati a macrolidi, inclusa la claritromicina.

Si raccomanda, pertanto, prima di iniziare una terapia con claritromicina, di valutare attentamente queste evidenze bilanciandole con i benefici noti del trattamento, in particolare nei pazienti con un rischio cardiovascolare elevato.

Approfondimento: HPR Drug Safety Information. 2018 June.

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-drug-safety-newsletter-edition-88.pdf?sfvrsn=5>.

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*

## Interazione rosuvastatina ticagrelor: possibile segnale.

Ticagrelor, co-somministrato con acido acetilsalicilico, è un antiaggregante piastrinico indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con sindromi coronariche acute o con una storia di infarto miocardico e un alto rischio di sviluppare un evento aterotrombotico.

Rosuvastatina è un rappresentante della classe delle "statine", farmaci che inibiscono l'enzima HMG-CoA reduttasi e limitano la sintesi del colesterolo, soprattutto a livello epatico.

La rhabdomiolisi è una sindrome causata da una lesione del muscolo scheletrico e comporta la fuoriuscita di grandi quantità di contenuto intracellulare potenzialmente tossico nel plasma. Negli adulti, la triade debolezza muscolare, mialgia e urine scure caratterizza la rhabdomiolisi; mialgie e debolezza muscolare generalizzata sono i sintomi più comuni. Nel 50% dei casi il dolore è prevalentemente localizzato ai gruppi della muscolatura prossimale (cosce e spalle) e la cute può presentare segni di necrosi ischemica. Al quadro clinico si possono associare febbre, dolore addominale, nausea e vomito. La severità delle manifestazioni cliniche varia da forme asintomatiche, rilevate dall'incremento dei livelli sierici di creatinofoschinasi (CPK) - spesso più di quattro o cinque volte al di sopra del limite normale, a forme potenzialmente fatali, quando associate a severe complicanze come l'insufficienza renale acuta (IRA) e l'iperkaliemia.

La rhabdomiolisi è una ben nota reazione avversa (ADR) alle statine, mentre non è elencata tra le ADR ascrivibili a ticagrelor. La co-somministrazione di un altro farmaco che, per un'interazione di tipo metabolico, inibisca il metabolismo di rosuvastatina aumenta il rischio di ADR e, quindi, di rhabdomiolisi. L'interazione tra rosuvastatina e ticagrelor non è menzionata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di entrambi i farmaci.

Attraverso l'analisi di VigiBase (database mondiale delle segnalazioni di sospetta ADR) è stato analizzato un potenziale

segnale di interazione tra ticagrelor e rosuvastatina che porta a rhabdomiolisi. Si tratta di cinque rapporti ben documentati, provenienti da cinque paesi, con un caso molto ben descritto come rapporto di letteratura.

I pazienti che hanno sviluppato rhabdomiolisi erano pazienti ad alto rischio, in particolare anziani con una dose eccessiva di rosuvastatina e due pazienti che assumevano ezetimibe come terapia concomitante (farmaco noto per aumentare la concentrazione di rosuvastatina di un fattore di 1,2).

I casi in VigiBase supportano il segnale di un'interazione tra ticagrelor e rosuvastatina, specialmente nei pazienti ad alto rischio.



L'interazione si può spiegare con un peggioramento della funzione renale causata da ticagrelor, con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di rosuvastatina, che causa quindi rhabdomiolisi.

O meglio, considerato che solamente il 10% di rosuvastatina viene eliminato per via renale, da un'interazione a livello dei trasportatori di membrana (OATP1B1), che, nel caso di poliformismo genetico, può portare ad un aumento del livello di rosuvastatina nel sangue.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;3:10-4.  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272966/WPN-2018-03-eng.pdf?ua=1>.

**ASL VC**  
 S.S. Risk Management  
 Responsabile dr. Germano Giordano  
 c.so M. Abbiate, 21  
 13100 VERCELLI

**Telefono:**  
 +39 0161 593120

**Fax:**  
 +39 0161 593501

**Posta elettronica:**  
 farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

**Responsabile Farmacovigilanza:**  
 dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

**Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!**