



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 3, No. 1, Gennaio 2019

RISK
Management

Contraccettivi ormonali combinati e rischio TEV.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti dienogest/etinilestradiolo sono autorizzati per la contraccezione ormonale orale e il trattamento dell'acne volgare moderato nelle donne che decidano di usare la contraccezione orale.

Una recente meta-analisi di quattro studi osservazionali ha dimostrato che i COC contenenti dienogest/etinilestradiolo (DNG/EE) erano associati a un rischio leggermente superiore di TEV rispetto ai COC contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE). Tutti e quattro gli studi inclusi nella meta-analisi erano ampi studi osservazionali, prospettici, controllati, che seguivano una serie di coorti. Complessivamente, il set di soggetti analizzati includeva dati provenienti da 228.122 utilizzatrici di contraccettivi ormonali. I partecipanti allo studio europeo hanno utilizzato DNG/EE e LNG/EE (usando solo preparazioni con 30 µg di EE) per un totale di 38.708 donne-anno e di 45.359 donne-anno, rispettivamente.

La meta-analisi ha evidenziato un rapporto di rischio aggiustato di 1,57 (IC 95% 1,07-2,30) per il rischio di TEV con DNG/EE rispetto al LNG/EE. Sulla base di questi risultati, il rischio annuale di TEV nelle donne che assumono DNG/EE è stimato in 8-11 casi di TEV per 10.000 donne. Il rischio annuale di TEV nelle donne sane che utilizzano un contraccettivo ormonale combinato che contiene etinilestradiolo più levonorgestrel, norgestimato o noretisterone è stimato in 5-7 casi di TEV ogni 10.000 donne per anno. Il rischio annuale di TEV in donne sane che non utilizzano un contraccettivo ormonale combinato è stimato a 2 casi di TEV per 10.000 donne per anno.

Molti studi hanno valutato il rischio di TEV (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) tra le utilizzatrici di diversi COC. Sulla base della totalità dei dati, si è concluso che il rischio di TEV differisce leggermente tra i medicinali, con un rischio inferiore per quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone e

In questo numero.

Contraccettivi ormonali combinati: rischio TEV.	1
Acidi grassi Omega-3 in prevenzione secondaria.	2
Metamizolo: dose massima e controindicazioni.	2
Tiamazolo: pancreatite acuta e contraccezione.	2
La fitovigilanza è disponibile on-line.	3
TOS trans-dermica e TEV: meno rischi.	3
Ceftriaxone: epatiti negli over 75.	3
Tramadolo: interazioni farmacologiche.	4

norgestimato.

I medici prescrittori devono essere a conoscenza delle informazioni più aggiornate sul medicinale e delle linee guida in materia, al momento di definire il tipo di contraccettivo più appropriato per ogni donna. L'uso di qualsiasi COC aumenta il rischio di TEV rispetto al non uso. Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne ricominci 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 tutte le donne che presentano segni e sintomi deve essere chiesto se stanno assumendo altri medicinali o se stanno utilizzando un contraccettivo ormonale combinato.

La decisione di utilizzare un medicinale diverso da quello con un più basso rischio di TEV deve essere presa solo dopo una discussione con la donna per assicurarsi che abbia compreso il rischio di TEV associato all'uso di COC contenenti dienogest e come i fattori di rischio individuali possano contribuire all'insorgenza di TEV.

Nota Informativa Importante AIFA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_NII_COC_02.01.2019.pdf

Documenti di orientamento aggiornati sui COC.

Sono stati appositamente aggiornati i documenti di orientamento per contribuire a facilitare i consulti tra medico e paziente, tra cui:

- una [lista di controllo](#) (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC in modo appropriato;
- una [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.



Acidi grassi omega-3: no in prevenzione secondaria di infarto e ictus.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 contengono gli acidi grassi acido eicosapentaenoico (EPA) a acido docosaesaenoico (DHA) che si trovano comunemente nell'olio di pesce. Sono assunti per via orale e sono autorizzati nella maggior parte degli Stati Europei per prevenire malattie cardiache o ictus dopo infarto miocardico (in associazione con altri medicinali) e per ridurre alcuni tipi di grassi nel sangue, ad una dose di 1 g al giorno.

In seguito ad una rivalutazione richiesta dell'Agenzia Svedese per i medicinali, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto; pertanto, questi medicinali non saranno più autorizzati per tale uso poiché il rapporto rischio/beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus è ora negativo.

La rivalutazione condotta dal CHMP si è basata su tutti i dati disponibili sull'efficacia dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 in questa indicazione. La revisione ha esaminato i risultati dello studio in aperto "GISSI Prevenzione" condotto nel 1999 che supportava l'autorizzazione iniziale di questi medicinali, nonché studi di coorte retrospettivi, studi clinici randomizzati controllati più recenti e risultati di meta-analisi.

La revisione ha concluso che, mentre era stata osservata nello studio originale in aperto "GISSI Prevenzione" una piccola riduzione



del rischio relativo, tali effetti benefici non sono stati confermati in studi randomizzati controllati più recenti.

Nei pazienti in trattamento con medicinali a base di acidi grassi omega-3 per ridurre il rischio di problemi cardiaci, sarà necessario individuare la migliore opzione di trattamento alternativo.

I pazienti in terapia con medicinali a base di acidi grassi omega-3 per ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue potranno continuare il trattamento in quanto questa rivalutazione non influisce sull'autorizzazione dei medicinali a base di acidi grassi omega-3 nel trattamento dell'ipertrigliceridemia.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Omega_3_EMA_14.12.2018.pdf



Metamizolo: dose massima e controindicazioni.

Il metamizolo, noto anche come dipirone, è un analgesico (antidolorifico) che può anche alleviare la febbre e lo spasmo muscolare. È stato usato per molti decenni nell'UE per via orale, come supposte o per iniezione, per trattare il dolore severo e la febbre che non possono essere controllati con altri trattamenti.

A seguito di una revisione richiesta dalla Polonia, il Comitato per i medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA raccomanda che la dose massima giornaliera del medicinale e le controindicazioni relative al suo utilizzo durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno siano armonizzate per tutti i prodotti sul mercato dell'UE.

Le raccomandazioni dell'EMA comprendono l'impostazione di una dose singola massima per bocca di 1 g, somministrata fino a 4 volte al giorno (dose giornaliera massima di 4 g), in pazienti di età pari o superiore ai 15 anni. Il trattamento dovrebbe iniziare alla dose minima raccomandata e dovrebbe essere aumentata solo se necessario. Se somministrato per iniezione, la dose giornaliera totale non deve superare i 5 g. Le dosi nei pazienti più giovani dovrebbero essere basate sul loro peso corporeo, ma alcuni prodotti potrebbero non essere adatti a causa del loro dosaggio.

La revisione ha trovato alcune prove di effetti sui reni e sulla circolazione del feto se il medicinale viene usato negli ultimi 3 mesi di gravidanza e pertanto il medicinale non deve essere usato in questo periodo. Come precauzione, il metamizolo non deve essere usato durante l'allattamento perché il bambino può ricevere elevate quantità di medicinale rispetto al suo peso attraverso il latte.

Comunicazione EMA:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Metamizole_Art-31_EMA_14.12.2018.pdf



Tiamazolo: pancreatite acuta e contraccezione.

I medicinali a base di tiamazolo (metimazolo) vengono utilizzati nella terapia medica dell'ipertiroidismo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di pancreatite acuta con l'utilizzo di medicinali a base di tiamazolo, con probabile eziologia di tipo immunologico.

Nel caso in cui un paziente presenti pancreatite acuta, il trattamento con tiamazolo deve essere interrotto immediatamente. Dato che la riesposizione potrebbe determinare il ripresentarsi della pancreatite acuta, con un più rapido tempo di insorgenza, questo medicinale non deve essere somministrato a pazienti con storia di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di tiamazolo.

Una nuova revisione dei risultati di studi epidemiologici e dei casi spontanei rafforza l'evidenza che il tiamazolo sia sospettato causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e ad alte dosi.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tiamazolo. L'ipertiroidismo nelle donne in gravidanza deve essere trattato adeguatamente per prevenire gravi complicazioni nella madre e nel feto.

Il tiamazolo deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto a seguito di una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio per ogni singolo caso e solo alla dose efficace più bassa senza somministrazione supplementare di ormoni tiroidei. Si raccomanda un monitoraggio attento della madre, del feto e del neonato.

Nota Informativa Importante:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Thiamazole_carbimazole_IT_16.01.2019.pdf

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

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

Anche la fitovigilanza è ora disponibile on-line.

Il sempre maggiore numero di persone che fa uso dei prodotti di derivazione naturale e la sempre più diffusa pubblicità (non contrapposta a una corretta comunicazione sui potenziali rischi) pone l'esigenza di un attento monitoraggio del loro livello di attività nelle varie fasce di popolazione per rilevare eventuali effetti inattesi o reazioni avverse.

È attivo il sistema "VigiErbe" per segnalare, online, le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico), medicinali omeopatici privi di AIC e altri prodotti di origine naturale.

La segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse associate a integratori e agli altri prodotti sopra elencati è uno strumento fondamentale nella sorveglianza del profilo di rischio, spesso in assenza di solide evidenze di benefici associati a questi prodotti.

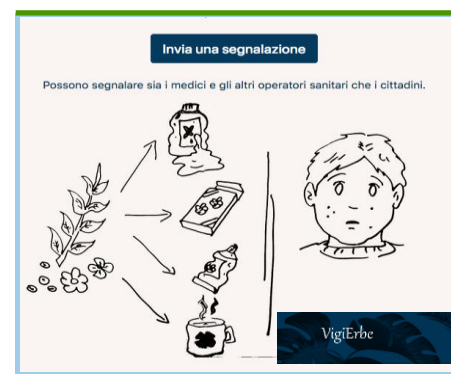
Il problema principale in questo contesto è la sottosegnalazione, che è anche legata alle difficoltà tecniche e "burocratiche" che possono ostacolare l'invio della segnalazione. Nella sorveglianza dei farmaci

la normativa europea ha spinto fortemente nel coinvolgimento diretto dei cittadini, ma ha anche suggerito agli Stati membri di investire risorse nel trovare metodi alternativi alla segnalazione rispetto al modulo cartaceo.

Molti Paesi hanno attivi sistemi per la segnalazione online, che affiancano i sistemi tradizionali di segnalazione. Dove viene attivata, la segnalazione online mostra un impatto molto positivo sul numero di segnalazioni ricevute. Gli strumenti di accesso alle informazioni sul web sono in continua evoluzione, l'utilizzo di sistemi mobili è ormai prevalente rispetto al classico PC.

In questo ambito, importanti progetti europei hanno valutato l'efficacia di specifiche app per smartphone sia per la segnalazione che per l'informazione sulle reazioni avverse. Per quanto riguarda i prodotti naturali, omeopatici o integratori la raccolta delle segnalazioni in alcuni Paesi (ad esempio nel Regno Unito e in Olanda) utilizza gli stessi strumenti online dei medicinali convenzionali.

In Italia il sistema di fitosorveglianza è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in



collaborazione con l'AIFA e con il Ministero della Salute. Il sistema di fitosorveglianza ha raccolto in questi anni oltre 1.700 segnalazioni spontanee, in larga parte provenienti da operatori sanitari, tutte compilate sul modulo cartaceo, inviato per fax o email.

Dal 12 dicembre del 2018 è attivo invece il sito Vigierbe (www.vigierbe.it) dove è possibile inviare la segnalazione online. Il sito, è raggiungibile e utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili e non prevede la registrazione per l'utilizzo.



Terapia ormonale sostitutiva transdermica e TEV: meno rischi?



Nel 2015, in risposta a un dimezzamento dell'uso della terapia ormonale sostitutiva dopo che due ampi studi avevano sollevato preoccupazioni circa il profilo di sicurezza della terapia stessa, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha pubblicato la sua prima linea guida su diagnosi e gestione di sintomi della menopausa nel Regno Unito. La linea guida raccomanda ulteriori ricerche sui rischi della terapia ormonale sostitutiva contenente diversi tipi di progestinici in combinazione con estrogeni. Nel documento è stato inoltre rilevato che il rischio di tromboembolismo (TEV) appare maggiore per i preparati orali che per il trattamento transdermico.

Per meglio valutare l'associazione tra rischio di TEV e uso di differenti tipi di terapia, i ricercatori, utilizzando alcuni database di ricerca in ambito di cure primarie nel Regno Unito, hanno accoppiato i dati di 80.000 donne, con un primo evento TEV verificatosi tra il 1998 e il 2017, a 390.000 controlli senza eventi. Il 7,2% dei casi e il 5,5% dei controlli avevano ricevuto prescrizioni per una terapia ormonale nei 90 giorni precedenti l'evento TEV. La terapia orale con solo estrogeno è risultata associata a un aumento del rischio per TEV (odds ratio [OR]: 1,4), e lo stesso è stato visto per quella con estrogeno più progestinico orale (OR: 1,7). In quest'ultimo caso il rischio maggiore si è riscontrato con estrogeno equino coniugato in aggiunta a medrossiprogesterone acetato (OR: 2,1) e quello inferiore con l'uso di estradiolo e didrogesterone (OR: 1,18). Nessuna preparazione transdermica invece è risultata associata a TEV (OR: 0,93, 95% CI: 0,87 - 1,01).

Approfondimento: Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. *BMJ* 2019;364:k4810.

Segnali dall'OMS: ceftriaxone ed epatite negli anziani.



Ceftriaxone è un antibiotico β -lattamico che inibisce la sintesi della parete cellulare batterica ancorandosi alle "proteine che legano la penicillina (PBP)". È usato nel trattamento di una grande varietà di infezioni. Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riportate per ceftriaxone sono eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, rash e aumento degli enzimi epatici.

In VigiBase, il database globale dell'OMS che raccoglie le segnalazioni di ADR, ci sono 67 casi di epatite associate a ceftriaxone in pazienti di età ≥ 75 anni, provenienti da Australia, Francia, Germania, Italia, Repubblica di Corea, Singapore, Spagna e Stati Uniti.

Ceftriaxone era il solo farmaco sospetto in 27 di questi casi. Il tempo di insorgenza andava dallo stesso giorno della somministrazione a circa quattro mesi, con una mediana di sei giorni. In 53 l'esordio variava dallo stesso giorno a 17 giorni. L'esito è stato riportato in 59 segnalazioni. I pazienti sono stati segnalati come guariti o migliorati in 52 casi e non guariti nei restanti. Nei pazienti guariti o migliorati, il farmaco era sospeso in 50 casi. Il tempo di insorgenza e la guarigione/miglioramento dopo la sospensione del farmaco sono altamente suggestivi di un effetto farmaco-indotto. Inoltre, il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta l'aumento degli enzimi epatici e ci sono casi di questo tipo in letteratura.

In conclusione, anche se l'epatite può avere altre possibili cause in alcuni pazienti di questa serie, l'uso di ceftriaxone sembra la ragione più probabile.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;6:24-30.

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

Tramadolo: principali interazioni farmacologiche.



Bupropione diminuisce gli effetti analgesici di tramadolo, codeina e etilmorfina. Il rischio di effetti noradrenergici (es. tachicardia e ipotensione posturale) può essere aumentato. È consigliato di evitare la combinazione, scegliendo un analgesico diverso da tramadolo, etilmorfina o codeina, come ad esempio morfina, buprenorfina o fentanil. Tramadolo, codeina ed etilmorfina sono profarmaci e la formazione dei metaboliti attivi da parte del CYP2D6 è un prerequisito per l'effetto oppioide. È stato dimostrato che bupropione è un potente inibitore dell'attività del CYP2D6.

Carbamazepina può ridurre e accorciare l'effetto analgesico di tramadolo. Tramadolo, invece, può ridurre la soglia delle convulsioni. La combinazione dovrebbe essere evitata, se possibile. In caso di uso concomitante, monitorare attentamente la risposta analgesica a tramadolo. Considerare la combinazione di codeina con oxcarbazepina, lamotrigina o gabapentina, che hanno minor probabilità di interazione, al posto di carbamazepina. Il meccanismo di interazione non è determinato: è possibile l'induzione del metabolismo di tramadolo da parte di carbamazepina.

Dabigatran. Il rischio di sanguinamento è aumentato. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori di trombina diretti e inibitori della ricaptazione della serotonina a causa del rischio di sanguinamenti. Se l'uso concomitante non può essere evitato considerare la gastroprotezione. L'effetto è sinergistico sull'emostasi.

Fluoxetina può determinare una diminuzione dell'effetto analgesico del tramadolo. L'uso concomitante di agenti serotoninergici (es. SSSRI, duloxetina) e tramadolo potrebbe anche provocare il rischio di sindrome da serotonina. È meglio evitare la combinazione, scegliendo un analgesico che non sia tramadolo, etilmorfina o codeina, per es. buprenorfina. Il tramadolo è un profarmaco e la formazione del metabolita attivo M1 dal CYP2D6 è un prerequisito dell'effetto oppioide. La fluoxetina, la paroxetina e la duloxetina inibiscono tutti questo enzima. La combinazione

potrebbe causare la sindrome da serotonina, in quanto entrambi i farmaci inibiscono la ricaptazione della serotonina, e anche il tramadolo aumenta il rilascio di serotonina.

Venlafaxina. L'uso concomitante di tramadolo e altri farmaci serotoninergici può provocare sindrome serotoninergica. Scegliere un analgesico alternativo che non aumenti l'attività serotoninergica, es. codeina. Il (+)enantiomero di tramadolo aumenta il rilascio e inibisce il reuptake di serotonina. Se un'altra sostanza serotoninergica viene usata contemporaneamente a tramadolo c'è il rischio di iperattività serotoninergica e sindrome serotoninergica.



Sono stati pubblicati diversi case report riguardanti il cotrattamento con tramadolo e altri farmaci che aumentano l'attività serotoninergica e che hanno portato allo sviluppo di sindrome serotoninergica, es. tramadolo e paroxetina, tramadolo e fluoxetina, tramadolo e sertralina, tramadolo, venlafaxina e mirtazapina, tramadolo e amitriptilina.

Warfarin. L'effetto ipoprotrombinemico di warfarin e il rischio di sanguinamento possono essere aumentati in caso di uso concomitante con tramadolo. La combinazione dovrebbe essere evitata. Codeina può essere usata al posto di tramadolo per evitare l'interazione. I meccanismi alla base dell'aumento del tempo di protrombina non sono noti, ma tramadolo può inibire l'aggregazione piastrinica e aumentare il rischio emorragico.

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

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.

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

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

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