



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 2, No. 4, Maggio 2018



## Vaccinazioni: la nuova guida sulle controindicazioni.

Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità hanno reso disponibile la quinta edizione della "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni", uno strumento di consultazione per il personale sanitario che opera nel campo delle vaccinazioni.

La guida ha lo scopo di fornire un supporto tecnico per una corretta valutazione di controindicazioni o di precauzioni alla somministrazione di un vaccino. La vaccinazione in presenza di controindicazioni o precauzioni può aumentare il rischio di reazioni avverse gravi; ma, al contrario, può accadere che alcuni sintomi o condizioni vengano erroneamente considerati vere controindicazioni o situazioni che inducono un atteggiamento di prudenza quando in realtà non precludono la vaccinazione. Questi errori comportano opportunità perse per la somministrazione dei vaccini.

Il documento è stato redatto sulla base delle migliori evidenze e delle indicazioni internazionali in tema di buona pratica vaccinale disponibili al momento della pubblicazione, sulla base dei manuali o di specifici documenti redatti da numerosi Paesi; in particolare, lo spunto strutturale deriva dal documento prodotto dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel 2003. Nella guida vengono presi in considerazione tutti i vaccini disponibili in Italia.

Per praticità di consultazione la guida è strutturata in 4 sezioni, all'interno delle quali le voci sono indicate in ordine alfabetico: Reazioni temporalmente associate a una precedente dose; Allergie; Condizioni e circostanze particolari; Terapie e Trattamenti.

In ogni sezione: la prima colonna riporta in ordine alfabetico reazioni, allergie, condizioni particolari, terapie o trattamenti; la seconda colonna individua i vaccini cui sono riferite le diverse controindicazioni o precauzioni; la terza colonna esprime il giudizio d'idoneità alla vaccinazione in rapporto ai sintomi e agli stati morbosi riferiti; le note forniscono precisazioni sul giudizio d'idoneità, descrivono le eccezioni e le situazioni particolari e riportano in dettaglio ulteriori informazioni.

L'obiettivo di questa guida consiste nel facilitare il più possibile l'attività vaccinale offrendo raccomandazioni per l'uso dei vaccini anche in circostanze nelle quali, per il singolo operatore sanitario, sia difficile reperire dati di sicurezza ed efficacia che lo possano supportare nel processo decisionale.

Quando si somministra una vaccinazione alla presenza di una precauzione, deve essere valutato solo il beneficio/rischio individuale. In caso di precauzione, i principali elementi da valutare per definire il beneficio e il rischio legato alle reazioni avverse della vaccinazione sono: valutazione del beneficio (vantaggio della

### In questo numero

Nuova guida sulle controindicazioni ai vaccini.	1
Limitazioni per Keytruda® e Tecentriq®.	2
Rischio di nuovo tumore con Xgeva®.	2
Errori di dosaggio con metotrexato.	2
Non prelevare insulina dalle cartucce!	2
Benzodiazepine: Italia vs. Canada.	3
Dabigatran e gotta: nuovo segnale?	3
Allarme fegato per supplementi dietetici ed erbe.	3
Quetiapina + acido valproico: segnale OMS.	4

somministrazione del vaccino, probabilità di contrarre la malattia, frequenza e gravità delle complicanze della malattia); valutazione del rischio (frequenza e gravità delle reazioni avverse).

La Guida specifica anche le modalità con cui si prevede la rilevazione delle precauzioni e controindicazioni alle vaccinazioni, analizzate nel documento. Tutto il personale sanitario che esegue una vaccinazione deve verificare la presenza di controindicazioni e/o di precauzioni in ogni persona prima di somministrare qualsiasi vaccino.

Il triage prevaccinale può essere effettuato dal personale sanitario con una serie completa di precise e semplici domande, utilizzando una scheda anamnestica standardizzata. Nella Guida sono previste due schede per il triage, definite in modo da essere coerenti con i contenuti della guida ed in grado di individuare tutte le condizioni che sono considerate nella guida.

La scheda per il neonato, il lattante e il bambino fino ai 18 mesi di età prevede alcune specifiche domande utili ad evidenziare alcune condizioni che devono essere valutate nella somministrazione di vaccini vivi, in particolare, nel primo anno di vita. La seconda è utilizzata per il bambino di età superiore a 18 mesi, l'adolescente e l'adulto.

Non è necessario misurare la febbre o eseguire una visita medica prima della vaccinazione salvo che la persona non appaia ammalata o riferisca una malattia in corso e sia, quindi, opportuno valutare se eseguire comunque la vaccinazione. Allo stesso modo non sono richiesti esami di laboratorio o altri accertamenti diagnostici da eseguire di routine prima della vaccinazione.

Nei pochi casi particolari in cui sono richiesti specifici accertamenti, questi sono riportati nelle note.

Approfondimenti:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2759\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf)

*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.*



## Nuove limitazioni per Keytruda® e Tecentriq®.

Keytruda® (pembrolizumab) è autorizzato nell'UE per il cancro uroteliale (tumore della vescica e delle vie urinarie), il melanoma, il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il linfoma di Hodgkin classico. Tecentriq® (atezolizumab) è autorizzato per il cancro uroteliale e il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

I dati preliminari degli studi Keynote-361 e IMvigor130 mostrano nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia e con tumori con bassa espressione di PD-L1, una sopravvivenza ridotta con Keytruda® e Tecentriq® rispetto alla chemioterapia.

Sulla base dei dati degli studi, che sono ancora in corso, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato di limitare l'uso di questi medicinali quando indicati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale come di seguito indicato.

Keytruda® in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti:

- che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino, o
- che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con un Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$ .

Tecentriq® in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico:

- dopo una precedente chemioterapia contenente platino, o
- che sono considerati non eleggibili al cisplatino e il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1  $\geq 5\%$ .

Approfondimenti:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT\\_Keytruda\\_e\\_Tecentriq\\_01.06.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Keytruda_e_Tecentriq_01.06.2018.pdf)



## Rischio di errori di dosaggio con metotrexato.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione riguardante il rischio di errori di dosaggio dei medicinali contenenti metotrexato.

Il metotrexato quando è utilizzato per malattie infiammatorie, come l'artrite e la psoriasi, è assunto una volta alla settimana, quando usato per alcuni tipi di cancro, il medicinale è somministrato più frequentemente e la dose utilizzata è più elevata.

In alcuni pazienti, gli errori di dosaggio hanno determinato la somministrazione errata della dose, una volta al giorno invece che una volta a settimana. Di conseguenza, i pazienti hanno ricevuto una quantità eccessiva del medicinale, in alcuni casi con gravi conseguenze.

Il rischio di errori di dosaggio con metotrexato è noto da alcuni anni e in alcuni paesi dell'UE sono già in atto misure per ridurre questo rischio, compreso l'uso di promemoria visivi (pittogrammi) sulle confezioni dei medicinali. Tuttavia, una recente valutazione ha rilevato che si verificano ancora eventi avversi gravi correlati al sovradosaggio, compresi casi fatali.

L'agenzia del farmaco spagnola (AEMPS) ha quindi chiesto all'EMA un'ulteriore indagine sulle motivazioni per cui continuano a verificarsi errori di dosaggio, al fine di identificare le misure per prevenirli.

Approfondimento:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Methodrexate\\_IT\\_13.04.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Methodrexate_IT_13.04.2018.pdf)



## Rischio di nuovo tumore maligno primitivo con Xgeva®.

Xgeva® (denosumab) è indicato per: prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso; trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità.

In un'analisi combinata di quattro studi di fase III condotti su pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore maligno primitivo è stata riportata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Xgeva® (denosumab 120 mg una volta al mese) rispetto a quelli trattati con acido zoledronico (4 mg una volta al mese) durante le fasi di trattamento primario in doppio cieco di questi studi.

L'incidenza cumulativa a un anno è stata rispettivamente dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico. Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per tumori singoli né per raggruppamenti di tumori.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il foglio illustrativo di Xgeva® saranno aggiornati con queste informazioni.

Xgeva® è sottoposto a monitoraggio addizionale ▼. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Approfondimenti:

[http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/it\\_xgeva\\_dhcp\\_16.05.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/it_xgeva_dhcp_16.05.2018.pdf)



## Errato prelevare insulina da siringhe pre-riempite e cartucce.

L'Agenzia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli Operatori Sanitari e dei Pazienti diabetici sulle misure da adottare per ridurre il rischio di errori terapeutici associati all'estrazione di insulina con una siringa da cartucce e penne pre-riempite.

L'estrazione di insulina dalle cartucce e dalle penne comporta un rischio di errore di dosaggio a causa di:

- mescolamento di tipi diversi di insulina;
- errori di conversione della dose, in particolare con concentrazioni di insulina differenti;
- compromissione delle capacità di dosaggio della penna.

È sconsigliato l'impiego di siringhe per prelevare la dose necessaria da cartucce e penne pre-riempite.

Ai pazienti devono essere ricordate le seguenti azioni da intraprendere in caso di malfunzionamento della penna:

- assicurarsi di avere sempre a disposizione penne monouso, aghi e/o cartucce per penne riutilizzabili;
- essere consapevoli di come ottenere una penna sostitutiva in caso di emergenza (nel caso di penne monouso: avere sempre disponibile una penna di scorta; nel caso di penne riutilizzabili: contattare il medico per la prescrizione di una formulazione alternativa dell'insulina);
- la manomissione della penna e/o della cartuccia per le penne riutilizzabili può portare a imprecisioni nella somministrazione delle dosi successive.

**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](http://www.vigifarmaco.it).

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

## Benzodiazepine: in Italia “su i consumi”, in Canada “deprescribing”.



Da un approfondimento pubblicato dall'AIFA sui consumi di psicofarmaci in Italia negli ultimi tre anni - ovvero antidepressivi, antipsicotici e benzodiazepine - emerge che il trend di impiego di questi medicinali risulta pressoché stabile. In particolare, per quanto riguarda gli antidepressivi, tra il 2015 e il 2017 i consumi si attestano su una media di 40 dosi giornaliere ogni mille abitanti (DDD/1000 abitanti die).

L'unico lieve aumento si registra nei consumi di benzodiazepine (BZRA), intesi come ansiolitici, ipnotici e sedativi: nel 2017, infatti, si osserva un consumo di circa 50 DDD/1000 abitanti ogni giorno, con un incremento di circa l'8% rispetto all'anno precedente.

I BZRA sono ampiamente prescritti come trattamento a lungo termine per l'insonnia negli adulti sia in comunità sia in strutture di lungo-degenza. Tuttavia, sebbene l'uso a breve termine (fino a sei settimane) possa portare a miglioramenti nell'insongenza e nella durata del sonno, l'uso prolungato di questi farmaci può dare dipendenza fisica e psicologica. Dati recenti suggeriscono inoltre che l'efficacia di questi farmaci diminuisce dopo quattro settimane, mentre gli effetti avversi potrebbero persistere.

L'uso di BZRA è associato ad un aumento del rischio di cadute, incidenti automobilistici, problemi di memoria e sedazione diurna, in particolare modo negli anziani. Choosing Wisely Canada raccomanda che i BZRA debbano essere evitati come trattamento di prima linea dell'insonnia nelle persone anziane.

Secondo le raccomandazioni delle nuove linee guida pubblicate su Canadian Family Physician, i medici dovrebbero discutere la necessità di ridurre gradualmente i BZRA in tutti i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, indipendentemente dalla durata del trattamento, e in quelli di età compresa tra 18 e 64 anni che usano questi farmaci da più di quattro settimane.

In particolare, dovranno essere discussi i danni dell'uso continuato, l'efficacia ridotta nel tempo, la riduzione graduale del dosaggio e le raccomandazioni per il monitoraggio dei potenziali sintomi di astinenza.

Questa linea guida non si applica ai pazienti con disturbi del sonno particolari, ansia o depressione non gestita o altre patologie fisiche o mentali che potrebbero causare o aggravare l'insonnia.



*Le nuove linee guida di pratica clinica pubblicate su Canadian Family Physician hanno l'obiettivo di fornire un aiuto ai medici a ridurre in sicurezza le prescrizioni di agonisti dei recettori delle benzodiazepine (BZRA) in pazienti adulti*

*Le linee guida sono consultabili in lingua inglese al seguente link:*

<http://www.cfp.ca/content/cfp/64/5/339.full.pdf>

## Dabigatran e gotta: potrebbe trattarsi di un nuovo segnale.



Il centro per il monitoraggio delle reazioni avverse (Centre for Adverse Reactions Monitoring - CARM) dell'agenzia regolatoria neozelandese (MEDSAFE) ha posto l'attenzione relativamente ad un possibile rischio di patologia gottosa correlata all'utilizzo di dabigatran.

Dabigatran è farmaco anticoagulante appartenente alla categoria degli inibitori diretti della trombina usato in condizioni quali: prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica; prevenzione del tromboembolismo venoso; trattamento e prevenzione della trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare.

A settembre 2017 il CARM ha ricevuto una segnalazione di aggravamento della gotta dopo l'inizio del trattamento con dabigatran. Il paziente ha riscontrato un marcato aumento degli episodi di gotta dopo l'inizio del trattamento con dabigatran, situazione migliorata dopo che il trattamento con dabigatran è stato interrotto, senza altri interventi.

La gotta non è un effetto avverso noto di dabigatran e non è inclusa nella scheda tecnica. Una ricerca nel database globale delle reazioni avverse dell'OMS (VigiBase), ha rivelato 71 segnalazioni in tutto il mondo di sintomi di gotta o gotta, sospettati di essere associati all'uso di dabigatran.

MEDSAFE vorrebbe ottenere ulteriori informazioni su queste possibili reazioni avverse, per questo ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari e dei cittadini sulla segnalazione di casi di gotta o sintomi simili a gotta in pazienti che assumono dabigatran.

Approfondimento: Prescriber Update. 2018; 39: 7.  
<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2018/DabigatranAndGout.asp>

## Allarme epatotossicità per supplementi dietetici e a base di erbe.



Il mercato mondiale dei supplementi dietetici e a base di erbe è in piena espansione. Questi prodotti promettono di rivitalizzare, reintegrare e rinvigorire, in parte attraverso miscele brevettate di estratti di erbe; ma i benefici per la salute di tali prodotti sono in gran parte non supportati da dati scientifici e sono sempre più frequenti gli effetti collaterali dannosi, tra cui la tossicità epatica.

I sondaggi indicano che circa il 20% della popolazione europea e la metà di quella americana utilizza questi prodotti.

Che gli integratori a base di erbe e dietetici siano associati a rischi per la salute, comprese le interazioni potenzialmente pericolose con farmaci e altri composti a base di erbe, non è nuovo. Ma le segnalazioni di tossicità epatica attribuite a questi prodotti sono aumentate negli ultimi anni. Nel 2013-14 negli Stati Uniti, il 20% dei casi di danno epatico indotto da farmaci (DILI) è stato correlato all'uso di integratori, rispetto al 7% nel 2004-05. In un registro spagnolo DILI, il 13% dei casi è stato attribuito a questi prodotti. Altre nazioni riportano situazioni ancora più preoccupanti.

Nuove prove stanno emergendo anche in merito al tipo di danno epatico causato. Secondo i dati del registro spagnolo DILI i fenomeni di epatotossicità associati all'uso di supplementi sono caratterizzati da un rialzo delle transaminasi particolarmente importante, dunque correlato ad esiti potenzialmente severi. Una percentuale maggiore di pazienti è deceduta o ha dovuto ricorrere ad un trapianto epatico urgente in seguito ad assunzione di supplementi dietetici e a base di erbe, rispetto all'utilizzo di anabolizzanti o di farmaci tradizionali.

Approfondimento: The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2018; 3 (3), 141.

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

## Quetiapina e acido valproico: si rafforza il segnale sul rischio interazione.

Quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico, acido valproico è un antiepilettico; sono entrambi indicati nel trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare e come terapia di mantenimento. Prove limitate dimostrano che la somministrazione concomitante di quetiapina e acido valproico nel disturbo bipolare è più efficace rispetto all'uso della sola quetiapina, sia per i sintomi acuti sia per la terapia di mantenimento.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (EU SmPC) dell'Unione europea di quetiapina menziona un aumento del rischio di effetti collaterali indotti da antipsicotici quando si associa acido valproico, ma aggiunge che la combinazione di quetiapina e acido valproico è normalmente ben tollerata. La US Food and Drug Administration cita uno studio sponsorizzato da Astra Zeneca del 2007, che ha rilevato che l'aggiunta di 1 g/die di acido valproico a 300 mg/die di quetiapina ha prodotto un aumento medio del 17% della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) di quetiapina allo steady state; alle stesse dosi giornaliere, la C<sub>max</sub> di acido valproico allo steady state è risultata ridotta del 10-12%.

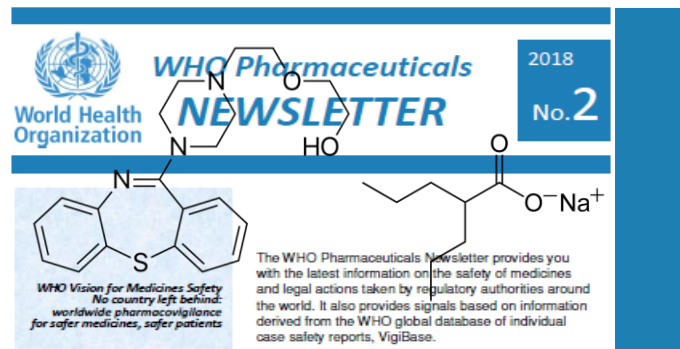
Stockley's Drugs Interactions descrive le prove disponibili sull'interazione farmacocinetica tra quetiapina e acido valproico come "limitate", aggiungendo che i due farmaci non sembrano alterare la reciproca biodisponibilità. Sulla base delle prove considerate, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose in caso di uso concomitante.

In letteratura sono descritti diversi casi gravi relativi all'uso concomitante di quetiapina e acido valproico, che riguardano sospette reazioni avverse muscolo-scheletriche e neuropsichiatriche attribuite a uno dei farmaci o all'interazione tra i due.

A dicembre 2016, in VigiBase, c'erano 1522 segnalazioni riguardanti quetiapina e acido valproico come farmaci sospetti o interagenti. Durante uno screening di rilevamento dei segnali, focalizzato sulle interazioni farmaco-farmaco, tramite restringimento statistico degli odds ratio sono stati selezionati cinque MedDRA Preferred Terms

(aumento della creatinfosfochinasi ematica, coma, livello di coscienza depresso, disorientamento e raddoppiamento). I 20 casi risultanti sono stati divisi in due gruppi – muscoloscheletrici (n=6) e psichiatrici (n=14) – e valutati: almeno sei casi erano stati segnalati in letteratura; c'erano più pazienti maschi nel gruppo raddoppiamento (4: 1) e le concentrazioni plasmatiche di quetiapina hanno suggerito un'interazione farmacocinetica mediata dall'acido valproico. La maggior parte dei casi (15/20) sono stati riportati come gravi.

Tenendo presente i fattori di confondimento segnalati, come la sindrome neurolettica maligna o singoli fattori predisponenti, le informazioni ottenute potrebbero essere considerate per



l'aggiornamento delle informazioni di sicurezza del prodotto. In particolare, se l'associazione di quetiapina e acido valproico è considerata ben tollerata, 15 casi su 20 segnalati sono stati gravi.

Gli psichiatri e i farmacologi clinici potrebbero essere già a conoscenza di questo aspetto, gli altri operatori sanitari no; da ciò l'importanza di rafforzare le informazioni di sicurezza relative ai due farmaci e alla loro associazione.

Approfondimento: WHO Pharmaceuticals Newsletter - No. 2, 2018. [http://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter2\\_18/en/](http://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter2_18/en/)

**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!*