



FarmaNews n.2

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MARZO-APRILE 2025

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **I prodotti medicinali di terapia avanzata non regolamentati presentano gravi rischi per la salute**
- **L'EMA ha concluso la revisione del medicinale per la perdita di peso Mysimba**

13/03/2025_I prodotti medicinali di terapia avanzata non regolamentati presentano gravi rischi per la salute

Le autorità mettono in guardia sui prodotti non regolamentati nell'UE, tra cui le terapie oncologiche con cellule dendritiche.

L'EMA e i capi delle agenzie per i medicinali (HMA) stanno avvertendo il pubblico sulla pericolosità dei prodotti medicinali di terapia avanzata non regolamentati (ATMP) proposti ai pazienti nell'Unione Europea.

Gli ATMP sono prodotti medicinali basati su geni, tessuti o cellule, regolamentati (ad esempio autorizzati dall'EMA o approvati da un'autorità nazionale) e che possono offrire importanti benefici ai pazienti. Devono soddisfare rigorosi standard di sicurezza ed efficacia stabilite dalle linee guida provenienti dall'Unione Europea.

Tuttavia, alcuni soggetti, aziende e cliniche commercializzano ATMP non regolamentati direttamente ai pazienti, spesso con poche o nessuna prova che i prodotti funzionino o siano sicuri. Alcuni dei prodotti non regolamentati nell'UE sono venduti come terapie con cellule dendritiche, che utilizzano un tipo di cellula immunitaria (cellula dendritica) che attacca le cellule tumorali.

I prodotti sono solitamente venduti su siti Web o canali di social media come ultima speranza di cura, sfruttando le preoccupazioni dei pazienti e delle loro famiglie. Le autorità competenti nazionali stanno prendendo provvedimenti per fermare la vendita di tali prodotti e, in alcuni casi, coinvolgendo anche la polizia.

Le autorità stanno allertando il pubblico sul fatto che i prodotti non regolamentati potrebbero mettere a rischio i pazienti, causando gravi effetti collaterali senza apportare benefici, possono inoltre presentare significativi rischi correlati alla loro qualità a causa della mancanza di una rigorosa supervisione e conformità normativa nel processo di produzione, che può portare a contaminazione, composizione del prodotto incoerente e conservazione del prodotto inappropriata. I pazienti potrebbero anche affrontare costi finanziari considerevoli e stress emotivo a causa di trattamenti inefficaci o dannosi.

È importante che ai pazienti vengano offerti solo ATMP, comprese le terapie con cellule dendritiche, che siano state autorizzate o approvate da un ente regolatorio con procedure centralizzate.

Nel caso in cui venga offerto un ATMP, è necessario consultare fonti ufficiali e affidabili, come l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) o l'autorità nazionale competente (NCA) per confermare che il suo impiego sia stato approvato per l'indicazione terapeutica prevista. Inoltre è necessario discutere sempre dei potenziali trattamenti con medici qualificati.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/i-prodotti-medicinali-di-terapia-avanzata-non-regolamentati-presentano-gravi-rischi-per-la-salute>

28/03/2025_L'EMA ha concluso la revisione del medicinale per la perdita di peso Mysimba.

I benefici continuano a superare i rischi, insieme a nuove misure di minimizzazione del rischio e maggiori informazioni sugli effetti cardiaci a lungo termine.

Mysimba è un medicinale indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti obesi (con un indice di massa corporea - BMI - pari o superiore a 30) o in sovrappeso (con un BMI compreso tra 27 e 30) e in presenza di una o più complicazioni correlate al peso, quali diabete, dislipidemia o ipertensione. L'autorizzazione all'immissione in commercio di Mysimba è stata rilasciata il 26 marzo 2015.

La revisione di Mysimba è stata avviata il 1 settembre 2023, su richiesta della Commissione Europea, ai sensi dell'Articolo 20 del Regolamento (CE) No 726/2004. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i benefici di Mysimba continuano a superare i rischi. Ad oggi, gli studi hanno dimostrato che non vi è alcun problema di sicurezza cardiovascolare quando Mysimba viene utilizzato fino a 12 mesi. Tuttavia, l'azienda dovrà fornire maggiori informazioni derivanti da uno studio in corso (INFORMUS) sugli effetti cardiovascolari del medicinale nei pazienti trattati per più di un anno. Sono inoltre in fase di implementazione nuove misure per minimizzare i potenziali rischi cardiovascolari correlati all'uso a lungo termine. I risultati sono attesi per il 2028, e l'azienda dovrà fornire delle relazioni annuali sull'avanzamento dello studio. Il CHMP ha imposto questo studio come condizione per il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Inoltre, gli operatori sanitari devono effettuare una valutazione annuale e discutere con i pazienti se Mysimba rimanga un trattamento favorevole per loro, tenendo conto di eventuali cambiamenti nel loro rischio cardiovascolare e del mantenimento della perdita del peso.

Le informazioni del prodotto di Mysimba e la checklist per gli operatori sanitari saranno aggiornate per essere allineate all'esito di questa revisione. Una lettera con le opportune raccomandazioni sarà inviata a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale.

Informazioni per i pazienti:

-Dopo l'inizio del trattamento con Mysimba, il medico monitorerà la perdita di peso e dovrà interromperlo se non avrà perso almeno il 5% del peso corporeo iniziale dopo 16 settimane. Inoltre, se la perdita iniziale di peso corporeo di almeno il 5% non è mantenuta dopo il primo anno di trattamento, il medico farà interrompere Mysimba e discuterà le opzioni di trattamento alternative.

- Ogni anno, il medico dovrà considerare se Mysimba rimane un trattamento favorevole, tenendo conto di eventuali cambiamenti del rischio cardiovascolare e del mantenimento della perdita di peso.

Informazioni per gli operatori sanitari:

- Attualmente, il trattamento con Mysimba deve essere interrotto se ci sono dubbi sulla sicurezza o tollerabilità del trattamento in corso, inclusi problemi relativi all'aumento della pressione sanguigna, o se i pazienti hanno perso meno del 5% del loro peso corporeo iniziale dopo 16 settimane. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata annualmente.

- Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo un anno se non viene mantenuta una perdita di peso di almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

- Gli operatori sanitari devono valutare annualmente e discutere con i pazienti se Mysimba continua a essere un trattamento favorevole per loro, tenendo conto di eventuali cambiamenti nel rischio cardiovascolare del paziente e se la perdita di peso è stata mantenuta.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-ha-concluso-la-revisione-del-medicinale-per-la-perdita-di-peso-mysimba>



COMUNICAZIONE RELATIVA ALLA GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI

Sezione «Sicurezza dei farmaci»

- **Comunicazione dell'agenzia italiana del farmaco sulla gestione a livello nazionale dei questionari di follow-up relativi a specifiche reazioni avverse (*Specific AR FUQ*)**



02/04/2025_ Comunicazione dell'agenzia italiana del farmaco sulla gestione a livello nazionale dei questionari di follow-up relativi a specifiche reazioni avverse (*Specific AR FUQ*)

Per *AR FUQ* si intendono quei questionari finalizzati alla raccolta di informazioni strutturate e dettagliate su specifiche reazioni avverse che possono avere un impatto sul rapporto beneficio/rischio del prodotto medicinale o avere implicazioni sulla salute pubblica.

Nel caso in cui l'Azienda farmaceutica dovesse inviare uno *Specific AR FUQ* per una scheda di segnalazione, dovrà contattare direttamente il Responsabile locale di farmacovigilanza (RLFV) riportato nella scheda stessa, alla sezione "sender", il quale si attiverà prontamente per acquisire tali informazioni dal segnalatore e per aggiornare di conseguenza la scheda in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza).

Lo *Specific AR FUQ* debitamente compilato potrà essere allegato alla scheda di sospetta reazione avversa registrata in RNF, previo oscuramento dei dati personali presenti. La scheda presente in RNF sarà aggiornata con le informazioni incluse nel questionario al fine di renderle disponibili in Eudravigilance ai Titolare AIC, i quali di prassi non hanno visibilità degli allegati presenti nella banca dati europea.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-sulla-gestione-nazionale-dei-questionari-di-follow-up-specific-ar-fuq->

SELEZIONE DALLA LETTERATURA



**Towards better patient care:
drugs to avoid in 2025**

Prescrire International • February 2025 • Volume 34 - Issue 267 • Page 52-1

A cura di Ilenia De Carlo

Verso una migliore assistenza ai pazienti: farmaci da evitare nel 2025

Per facilitare la scelta di cure di alta qualità e prevenire danni sproporzionati ai pazienti, Prescrire ha pubblicato il suo aggiornamento annuale sui farmaci da evitare, ritenendoli più pericolosi che benefici.

Uno degli obiettivi principali della Rivista è fornire agli operatori sanitari (e quindi ai loro pazienti) informazioni chiare, indipendenti, affidabili e aggiornate, prive di conflitti di interesse e che supportino un'assistenza di alta qualità.

La redazione di Prescrire è composta da un'ampia gamma di professionisti sanitari che operano in diversi settori, senza conflitti di interesse e da una vasta rete di revisori esterni (specialisti nel settore di riferimento, metodologi e professionisti rappresentativi dei nostri lettori) e ogni articolo viene sottoposto a molteplici controlli di qualità e controlli incrociati in ogni fase del processo editoriale (vedi Informazioni su Prescrire > Come lavoriamo in inglese.prescrire.org). Il processo editoriale è collettivo, come simboleggiato dalla firma "©Prescrire". Prescrire si dichiara anche profondamente indipendente, in quanto «i finanziati derivano interamente dai nostri abbonati, non abbiamo pubblicità a pagamento, non riceviamo sovvenzioni o sussidi di alcun tipo e non abbiamo azionisti. Nessuna azienda, organizzazione professionale, sistema assicurativo o autorità coinvolta nel settore sanitario ha alcuna influenza, finanziaria o di altro tipo, sul contenuto delle nostre pubblicazioni.»

La valutazione da parte di Prescrire del rapporto rischio/beneficio di un farmaco in una determinata situazione è supportata da una rigorosa procedura basata su: una ricerca sistematica e riproducibile della letteratura; un'analisi dei dati sugli esiti rilevanti per il paziente; la priorità delle prove di più alto livello; il confronto con il trattamento standard, se disponibile; e la valutazione degli effetti avversi noti, prevedibili e sospetti del farmaco.

In sintesi

Per facilitare la scelta di cure di alta qualità e prevenire danni sproporzionati ai pazienti, la Rivista Prescrire pubblica annualmente un aggiornamento sui farmaci da evitare, ritenendoli più pericolosi che benefici.

Uno degli obiettivi principali della Rivista è fornire agli operatori sanitari (e quindi ai loro pazienti) informazioni chiare, indipendenti, affidabili e aggiornate, prive di conflitti di interesse e che supportino un'assistenza di alta qualità. La revisione dei farmaci da evitare del 2025 comprende tutti i farmaci esaminati da Prescrire tra il 2010 e il 2024 autorizzati nell'Unione Europea o in Francia. Include 106 farmaci più dannosi che benefici in tutte le indicazioni approvate.



Il rapporto rischio-beneficio di un farmaco e la scelta delle opzioni terapeutiche devono essere continuamente rivalutati man mano che vengono resi disponibili nuovi dati sull'efficacia o sugli effetti avversi e nuovi trattamenti. Non tutti i farmaci sono uguali e non tutti i nuovi farmaci

rappresentano un progresso clinico. Alcuni farmaci sono utili in determinate situazioni, offrendo un vantaggio terapeutico rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili, mentre altri sono più pericolosi che benefici e non dovrebbero mai essere usati.

Per i pazienti interessati, quando la terapia farmacologica sembra essere la soluzione migliore, sono disponibili altre opzioni con un migliore rapporto rischi-benefici. E in alcune situazioni, l'opzione più prudente è rinunciare alla terapia farmacologica.

Anche quando i pazienti gravemente malati hanno esaurito tutte le altre opzioni terapeutiche, non vi è alcuna giustificazione per esporli a farmaci con gravi effetti avversi, quando non è stato dimostrato che migliorino la loro prognosi o la loro qualità di vita.

Può essere accettabile testare tali farmaci in studi clinici, a condizione che i pazienti interessati siano pienamente consapevoli delle incertezze che circondano il rapporto rischio/beneficio del farmaco e delle ragioni della sua continua valutazione, attraverso discussioni adattate al loro livello di comprensione. Quando tali pazienti scelgono di non partecipare a uno studio clinico, sono necessari un supporto adeguato e cure sintomatiche per mitigare l'assenza di opzioni farmacologiche efficaci.

La revisione dei farmaci da evitare del 2025 comprende tutti i farmaci esaminati da Prescrire tra il 2010 e il 2024 autorizzati nell'Unione Europea o in Francia. Include 106 farmaci più dannosi che benefici in tutte le indicazioni approvate.

Questa è la tredicesima revisione annuale consecutiva di Prescrire sui farmaci da evitare. Identifica i farmaci più pericolosi che benefici, insieme a riferimenti bibliografici a supporto. L'obiettivo è aiutare a scegliere trattamenti di alta qualità ed evitare di danneggiare i pazienti o di esporli a rischi sproporzionati. I farmaci elencati (a volte solo una forma farmaceutica specifica o un dosaggio specifico) dovrebbero essere evitati in tutte le situazioni cliniche per le quali sono autorizzati in Francia o nell'Unione Europea.



Le valutazioni di Prescrivere su farmaci e indicazioni si basano su una ricerca bibliografica sistematica e riproducibile e sull'analisi collettiva dei dati risultanti da parte della redazione, utilizzando una procedura consolidata:

- i dati di efficacia sono prioritari in modo che il peso maggiore sia attribuito agli studi che forniscono solide evidenze a supporto, ovvero studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco;
- il farmaco viene confrontato con il trattamento standard (non necessariamente un farmaco) quando ne esiste uno, dopo un'attenta determinazione del miglior comparatore;
- i risultati analizzati sono quelli basati sugli endpoint clinici più rilevanti per i pazienti interessati (come la mortalità, i sintomi più fastidiosi o la qualità della vita, a seconda della situazione), o su endpoint surrogati (come marcatori di laboratorio o risultati di imaging) laddove sia stato dimostrato che sono correlati con endpoint clinici pertinenti.

Gli effetti avversi di un farmaco possono essere più difficili da analizzare, poiché sono spesso meno documentati della sua efficacia. Questa discrepanza deve essere tenuta in considerazione nel determinare il rapporto rischio-beneficio del farmaco. Il profilo degli effetti avversi di ciascun farmaco viene valutato esaminando i vari segnali di sicurezza emersi durante gli studi clinici e gli studi di farmacotossicologia su animali e considerando le sue somiglianze farmacologiche con altri farmaci. Quando un nuovo farmaco viene approvato, permangono molte incertezze. Alcuni effetti avversi rari e gravi potrebbero essere stati trascurati durante gli studi clinici e potrebbero emergere solo dopo diversi anni di utilizzo routinario da parte di un gran numero di pazienti.

La valutazione empirica del rapporto danno-beneficio di un farmaco, basata sull'esperienza individuale, può aiutare a orientare ulteriori ricerche, ma è soggetta a notevoli distorsioni che riducono fortemente il livello di evidenza dei risultati. Ad esempio, può essere difficile attribuire un esito specifico a un particolare farmaco, poiché devono essere presi in considerazione altri fattori, tra cui la storia naturale della malattia, l'effetto placebo, l'effetto di un altro trattamento o un cambiamento nella dieta o nello stile di vita. Allo stesso modo, un medico che osserva un miglioramento in alcuni pazienti non può sapere quanto le condizioni di molti altri pazienti siano peggiorate quando hanno ricevuto lo stesso trattamento.

Il modo migliore per ridurre al minimo il bias soggettivo causato da valutazioni non comparative e non in cieco su un numero limitato di pazienti è dare priorità ai dati sperimentali ottenuti da pazienti che hanno accettato di partecipare a studi clinici, in particolare a studi randomizzati in doppio cieco, rispetto alle cure standard.



Quando si trovano ad affrontare una condizione grave per la quale non esiste un trattamento efficace, alcuni pazienti scelgono di rinunciare al trattamento, mentre altri sono disposti a provare qualsiasi farmaco se offre la minima possibilità di un sollievo anche temporaneo, nonostante il rischio di gravi effetti avversi.

Ma i pazienti in questa situazione non devono essere trattati come cavie. Le valutazioni dei farmaci appartengono alla sfera della ricerca clinica formale e correttamente condotta, non dell'assistenza sanitaria. È ovviamente utile arruolare i pazienti in studi clinici, a condizione che siano consapevoli dei rischi noti o prevedibili e della natura incerta dei possibili benefici. Ma i pazienti in questa situazione non devono essere trattati come cavie. Le valutazioni dei farmaci appartengono alla sfera della ricerca clinica formale e correttamente condotta, non dell'assistenza sanitaria. È ovviamente utile arruolare i pazienti in studi clinici, a condizione che siano consapevoli dei rischi noti o prevedibili e della natura incerta dei possibili benefici. E i risultati di questi studi devono essere pubblicati in dettaglio (siano essi positivi, negativi o inconcludenti) per far progredire la conoscenza medica. Tuttavia, tutti i pazienti devono essere consapevoli che hanno la possibilità di rifiutare di partecipare a una sperimentazione clinica o di rifiutare un trattamento "di ultima possibilità" con un rapporto rischi-benefici incerto. Devono essere rassicurati sul fatto che si tratta di opzioni concrete e che, se rifiutano, non saranno abbandonati, ma continueranno a ricevere le migliori cure disponibili.

Sebbene il supporto, l'attenzione e i trattamenti sintomatici non siano intesi a curare o rallentare la progressione della malattia di base, sono elementi utili per l'assistenza al paziente.

Sebbene vi sia una notevole incertezza sul rapporto rischi/benefici dei farmaci sottoposti a valutazione clinica, i farmaci utilizzati per la terapia di routine devono avere un rapporto rischi/benefici favorevole. È nell'interesse comune che i farmaci ricevano l'autorizzazione all'immissione in commercio solo sulla base di una comprovata efficacia rispetto alle cure standard, insieme a un profilo di effetti avversi accettabile nella situazione specifica, poiché, in generale, una volta concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio, vengono raccolte poche, se non addirittura nessuna, informazioni aggiuntive sull'efficacia. E nei rari casi in cui vengono ritirati farmaci con un rapporto rischio-beneficio sfavorevole, il processo è lento.

106 dei farmaci esaminati da Prescrire tra il 2010 e il 2024, autorizzati in Francia o nell'Unione Europea, risultano più pericolosi che benefici in tutte le indicazioni autorizzate. Questi sono elencati prima in base all'area terapeutica in cui vengono utilizzati e poi in ordine alfabetico in base alla loro denominazione comune internazionale (DCI).

Questi 106 farmaci comprendono:

- sostanze di comprovata efficacia, ma, date le situazioni cliniche in cui vengono utilizzate, i loro effetti avversi sono sproporzionati rispetto ai benefici che forniscono;
- farmaci più vecchi che sono stati sostituiti da farmaci più recenti con un rapporto rischio-beneficio migliore;
- farmaci recenti che hanno un rapporto rischio-beneficio meno favorevole rispetto alle opzioni esistenti;
- farmaci che non hanno un'efficacia comprovata oltre a quella di un placebo, ma che comportano un rischio di effetti avversi particolarmente gravi.

Per ciascun farmaco, vengono indicate le principali ragioni per cui si ritiene che abbia un rapporto rischio-beneficio sfavorevole, insieme a uno o più riferimenti bibliografici di Prescrivere dove gli abbonati troveranno ulteriori dettagli, nonché i riferimenti esterni su cui si è basata l'analisi. Quando sono disponibili opzioni migliori, vengono brevemente menzionate, così come le situazioni (gravi o non gravi) in cui non esiste un trattamento adeguato.

Le differenze tra la versione di quest'anno e quella dell'anno scorso sono dettagliate nella sezione "Principali cambiamenti nell'aggiornamento 2025 dei farmaci da evitare di Prescrivere".

Ambito cardiologico

L'**aliskiren**, un inibitore della renina che abbassa la pressione arteriosa, non ha dimostrato di prevenire gli eventi cardiovascolari. Inoltre, uno studio su pazienti diabetici ha dimostrato che l'aliskiren era associato a un aumento degli eventi cardiovascolari e dell'insufficienza renale (Prescrivere Int n. 106, 129, 166, 184; Rev Prescrivere n. 349). È preferibile scegliere uno dei numerosi farmaci antipertensivi consolidati, come un diuretico tiazidico o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Bezafibrato, **ciprofibrato** e **fenofibrato** sono farmaci ipolipemizzanti senza efficacia comprovata nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, tutti presentano numerosi effetti avversi, tra cui disturbi cutanei, ematologici e renali (Prescrivere Int n° 85, 117, 174). Quando l'uso di un fibrato è giustificato, il gemfibrozil è l'unico con un certo grado di efficacia comprovata contro le complicanze cardiovascolari dell'ipercolesterolemia, a condizione che la funzionalità renale e i livelli sierici di creatinfosfochinasi siano attentamente monitorati.



Il **dronedarone**, un antiaritmico chimicamente correlato all'amiodarone, è meno efficace dell'amiodarone nel prevenire la recidiva di fibrillazione atriale. Tuttavia, presenta almeno altrettanti effetti avversi gravi, in particolare patologie epatiche, polmonari e cardiache (Prescrivere Int n° 108, 120, 122; Rev Prescrivere n° 339). L'amiodarone è un'opzione migliore.

Il **nicorandil**, un vasodilatatore con efficacia esclusivamente sintomatica nella prevenzione dell'angina da sforzo, può causare gravi ulcerazioni mucocutanee (Prescrivere Int n. 81, 95, 110, 131, 132, 163, 175, 241; Rev Prescrivere n. 336, 419). Un nitrato è un'opzione migliore per la prevenzione degli attacchi di angina.

L'**ivabradina**, un inibitore cardiaco, può causare disturbi visivi, disturbi cardiovascolari (incluso infarto del miocardio), bradicardia potenzialmente grave e altre aritmie cardiache. Non presenta vantaggi rispetto ad altre opzioni disponibili né nell'angina né nello scompenso cardiaco (Prescrivere Int n. 88, 110, 111, 118, 155, 165; Rev Prescrivere n. 403, 413). I trattamenti consolidati che si sono dimostrati efficaci nell'angina includono i beta-bloccanti o, in alternativa, i calcio-antagonisti come amlodipina e verapamil. Esistono anche opzioni migliori per lo scompenso cardiaco, a seconda della situazione del paziente, tra cui l'astensione dall'aggiunta di un altro farmaco a un regime terapeutico ottimizzato.

L'**olmesartan**, un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB o sartani) commercializzato da solo o in combinazione con idroclorotiazide o amlodipina, non è più efficace di altri ARB contro le complicanze dell'ipertensione. Tuttavia, può causare enteropatia simil-sprue che porta a diarrea cronica (potenzialmente grave) e perdita di peso, epatite autoimmune e, potenzialmente, un aumento della mortalità cardiovascolare (Prescrivere Int n. 148, 171, 242; Rev Prescrivere n. 324, 374). Tra i molti altri ARB disponibili, è preferibile scegliere losartan o valsartan, che non sembrano avere questi effetti avversi.

La **ranolazina**, autorizzata come agente antianginoso, ma con un meccanismo d'azione poco chiarito, presenta effetti avversi sproporzionati, data la sua minima efficacia nel ridurre la frequenza degli attacchi di angina, tra cui: disturbi gastrointestinali, disturbi neuropsichiatrici, palpitazioni, bradicardia, ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT ed edema periferico (Prescrivere Int n° 102; Rev Prescrivere n° 350; Interazioni Medicamenteuses Prescrivere).



La **trimetazidina**, un farmaco dalle proprietà incerte utilizzato nell'angina, non ha dimostrato alcuna efficacia, se non un modesto effetto sui sintomi, evidenziato principalmente nei test da sforzo. In uno studio randomizzato controllato con placebo su 6000 pazienti con coronaropatia seguiti per diversi anni, non si è dimostrata più efficace del placebo nel prevenire gli attacchi di angina. Tuttavia, la trimetazidina può causare parkinsonismo, allucinazioni, trombocitopenia e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (Prescrivere Int n. 84, 100, 106, 266; Rev Prescrivere n. 342, 357, 404, 457). È preferibile scegliere trattamenti con un rapporto rischio/beneficio più consolidato nell'angina: alcuni beta-bloccanti o, in alternativa, calcio-antagonisti come amlodipina e verapamil.

Il **vernakalant**, un antiaritmico iniettabile utilizzato nella fibrillazione atriale, non ha dimostrato di ridurre la mortalità né l'incidenza di eventi tromboembolici o cardiovascolari. I suoi effetti avversi includono diverse aritmie (Prescrivere Int n. 127). L'amiodarone rappresenta una scelta più prudente per la cardioversione farmacologica.

Ambito dermatologico

Finasteride 1 mg, autorizzato per la calvizie maschile, è un inibitore della 5-alfa reduttasi con un'efficacia molto modesta in questa situazione, aumentando leggermente la densità dei capelli sulla sommità della testa (di circa il 10%), ma solo durante il trattamento. Tra gli effetti avversi più degni di nota figurano disfunzione sessuale (disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, diminuzione della libido), depressione, pensieri suicidari e cancro al seno (Prescrivere Int n. 175, 196, 248; Rev Prescrivere n. 335). Quando si sceglie un approccio farmacologico, il minoxidil topico, usato con cautela, è meno pericoloso.

La **mequitazina**, un antistaminico sedativo con attività antimuscarinica, autorizzato per le allergie, ha solo un'efficacia modesta. Tuttavia, comporta un rischio maggiore di aritmie cardiache dovute al prolungamento dell'intervallo QT rispetto ad altri antistaminici, in particolare nei pazienti in cui l'isoenzima del citocromo P450 CYP2D6 metabolizza il farmaco lentamente (una caratteristica che pazienti, medici e farmacisti generalmente ignorano), o quando somministrato in concomitanza con farmaci che inibiscono il CYP2D6 (Rev Prescrivere n° 337). Un antistaminico "non sedativo" « senza attività antimuscarinica, come cetirizina o loratadina, è un'opzione migliore in questa situazione.



La **mequitazina**, un antistaminico sedativo con attività antimuscarinica, autorizzato per le allergie, ha solo un'efficacia modesta. Tuttavia, comporta un rischio maggiore di aritmie cardiache dovute al prolungamento dell'intervallo QT rispetto ad altri antistaminici, in particolare nei pazienti in cui l'isoenzima del citocromo P450 CYP2D6 metabolizza il farmaco lentamente (una caratteristica che pazienti, medici e farmacisti generalmente ignorano), o quando somministrato in concomitanza con farmaci che inibiscono il CYP2D6 (Rev Prescrivere n° 337). Un antistaminico "non sedativo « senza attività antimuscarinica, come cetirizina o loratadina, è un'opzione migliore in questa situazione.

La **prometazina iniettabile**, un antistaminico utilizzato per trattare l'orticaria grave, può causare trombosi, necrosi cutanea e cancrena a seguito di stravasamento o iniezione accidentale in un'arteria (Prescrivere Int. n. 109). La desclorfeniramina iniettabile, che non sembra comportare questi rischi, è un'opzione migliore.

Pimecrolimus e **tacrolimus topici**, due immunosoppressori utilizzati nell'eczema atopico, possono causare cancro della pelle e linfoma. Questi effetti avversi sono sproporzionati, poiché la loro efficacia si discosta di poco da quella dei corticosteroidi topici ad alta potenza (Prescrivere Int n. 71, 101, 110, 118, 131, 224; Rev Prescrivere n. 311, 331, 343, 367, 428) (c). In questa situazione, l'uso giudizioso di un corticosteroide topico per trattare le riacutizzazioni è un'opzione migliore. Sono disponibili pochissimi dati di valutazione comparativa su pimecrolimus o tacrolimus in pazienti in cui un corticosteroide topico ha fallito.

Semi di arachidi in polvere, contenenti **proteine di arachidi**, assunti per via orale per desensibilizzare i pazienti con allergia alle arachidi, hanno ridotto l'incidenza e l'intensità delle reazioni allergiche alle arachidi in un test condotto in ospedale. Tuttavia, aumentano l'incidenza di reazioni allergiche nella vita quotidiana dei pazienti, comprese le reazioni che richiedono la somministrazione di adrenalina (Prescrivere Int n. 238). In assenza di un'alternativa migliore, le misure di prima scelta rimangono una dieta priva di arachidi e l'accesso a penne iniettive per adrenalina, che i pazienti e chi li assiste dovrebbero imparare a utilizzare correttamente.

Ambito diabetologico

Diversi farmaci ipoglicemizzanti presentano un rapporto rischio-beneficio sfavorevole. Riducono leggermente la glicemia, ma non hanno un'efficacia dimostrata contro le complicanze del diabete (eventi cardiovascolari, insufficienza renale, disturbi neurologici) e presentano numerosi effetti avversi. Il farmaco ipoglicemizzante di prima scelta per il diabete di tipo 2 è la metformina. Se la metformina da sola non è sufficientemente efficace, le altre opzioni da considerare sono: continuare a usare la metformina, con l'aggiunta di un agonista del recettore del GLP-1 come dulaglutide o semaglutide (per iniezione sottocutanea); oppure aggiungere una gliflozina come dapagliflozin per i pazienti con insufficienza cardiaca o insufficienza renale moderata con proteinuria; oppure aggiungere un'insulina se evitare l'aumento di peso non è una priorità; o, in alternativa, aumentare leggermente il target di HbA1c.

Le **gliptine** (inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4)), ovvero alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin e vildagliptin, presentano un profilo di effetti avversi gravoso che include gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e reazioni cutanee come la sindrome di Stevens-Johnson), infezioni (in particolare delle vie urinarie e delle vie respiratorie superiori), pancreatite, pemfigoide bolloso e ostruzione intestinale (Prescrivere Int n. 121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216; Rev. Prescrivere n. 349, 352, 354, 362, 365, 379, 473, 478).

Il **pioglitazone** presenta anche un profilo di effetti avversi gravoso, tra cui insufficienza cardiaca, cancro alla vescica e fratture ossee (Prescrivere Int n. 129, 160).



Perdita di peso

All'inizio del 2025, nessun farmaco è in grado di indurre una perdita di peso duratura senza danni. I fondamenti di una perdita di peso sicura e duratura sono cambiamenti nella dieta e attività fisica, insieme a un supporto psicologico se necessario.

Bupropione + naltrexone è una combinazione di un farmaco chimicamente correlato ad alcune anfetamine (bupropione) e di un antagonista del recettore degli oppioidi (vedere anche bupropione nella sezione "Smettere di fumare" di questo articolo) (Prescrivere Int n. 164, 262).

L'**orlistat** ha solo un effetto modesto e transitorio sul peso: i pazienti hanno perso circa 3,5 kg rispetto al placebo nell'arco di 12-24 mesi, senza alcuna evidenza di efficacia a lungo termine. I disturbi gastrointestinali sono molto comuni, mentre altri effetti avversi includono danni al fegato, iperossaluria e fratture ossee negli adolescenti. L'orlistat altera l'assorbimento gastrointestinale di molti nutrienti (vitamine liposolubili A, D, E e K), con conseguente rischio di carenza, e riduce anche l'efficacia di alcuni farmaci (ormoni tiroidei, alcuni antiepilettici). La diarrea grave causata da orlistat può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali (Prescrivere Int n° 57, 71, 107, 110; Interazioni Medicinali Prescrivere).



Ambito gastroenterologico

L'**acido obeticolico**, un derivato degli acidi biliari autorizzato per la colangite biliare primitiva, non migliora lo stato di salute dei pazienti né da solo né in combinazione con l'acido ursodesossicolico. Spesso peggiora i sintomi principali della malattia (prurito e affaticamento) e sembra provocare gravi effetti avversi epatici, talvolta fatali. Anche dopo il fallimento di altri trattamenti, l'acido obeticolico è un farmaco da evitare (Prescrivere Int n. 197).

Le **argille medicinali**, ovvero **montmorillonite beidellitica**, **diosmectite**, **idrotalcite** e **caolino**, utilizzate da sole o in prodotti multi-ingrediente per il trattamento di vari disturbi intestinali, tra cui diarrea, bruciore di stomaco e reflusso gastroesofageo, dovrebbero essere evitate perché naturalmente contaminate da piombo. Il piombo ha una tossicità neurologica, ematologica, renale, cardiovascolare e riproduttiva e la gravità della maggior parte di questi effetti tossici aumenta con la dose a cui i pazienti sono esposti (Prescrivere Int n. 203; Rev Prescrivere n. 429, 430).

In caso di diarrea, le argille alterano l'aspetto delle feci senza ridurre la perdita di liquidi o il conseguente rischio di disidratazione.

Nella malattia da reflusso gastroesofageo non complicata, quando il trattamento farmacologico sembra efficace, altri farmaci presentano un rapporto rischio-beneficio positivo, come un breve ciclo di dosi moderate di un antiacido privo di argilla, ad esempio bicarbonato di sodio + alginato di sodio.

Ambito gastroenterologico

I neurolettici **domperidone**, **droperidolo** e **metopimazina** possono provocare aritmie e morte improvvisa, e domperidone e metopimazina, almeno, aumentano il rischio di ictus ischemico. Questi effetti avversi sono inaccettabili dati i sintomi che trattano (nausea e vomito e reflusso gastroesofageo nel caso del domperidone) e la loro scarsa efficacia (Prescrivere Int n. 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243, 265; Rev Prescrivere n. 403, 404, 492).

Altri farmaci presentano un rapporto rischio-beneficio favorevole nella malattia da reflusso gastroesofageo, come gli antiacidi privi di argilla o, quando i sintomi sono gravi o persistenti, l'omeprazolo per poche settimane al massimo, a condizione che la sua interruzione sia pianificata fin dall'inizio e che il paziente sia consapevole dell'importanza di passare a un trattamento diverso in caso di sintomi da astinenza.

Nelle rare situazioni in cui il trattamento con un neurolettico antiemetico appare giustificato, la metoclopramide presenta un rapporto rischio-beneficio migliore.

La **metoclopramide** provoca anche gravi eventi cardiaci, ma ha dimostrato efficacia contro nausea e vomito. È tuttavia essenziale ridurre al minimo l'esposizione, evitare l'uso continuativo, monitorare frequentemente i pazienti e tenere conto delle interazioni.

La **prucalopride**, un farmaco chimicamente correlato ai neurolettici, è autorizzata per la stitichezza cronica, ma ha un'efficacia modesta, riscontrata solo in circa un paziente su sei. Il suo profilo di effetti avversi è scarsamente documentato e include, in particolare, disturbi cardiovascolari (palpitazioni, eventi cardiovascolari ischemici e possibile prolungamento dell'intervallo QT), depressione, pensieri suicidari e teratogenicità (Prescrivere Int n. 116, 137, 175). Non vi è alcuna giustificazione per esporre i pazienti con stitichezza semplice a tali rischi. Se le misure dietetiche non sono sufficientemente efficaci, i lassativi formanti massa, i lassativi osmotici o, molto occasionalmente, altri lassativi (lubrificanti, stimolanti o preparati rettali), usati con cautela e pazienza, rappresentano scelte più sicure rispetto alla prucalopride.



La **tintura di oppio**, una "zuppa" contenente una varietà dicostituenti del papavero *Papaver somniferum* L., è autorizzata per la diarrea grave. Come coadiuvante della reidratazione, l'oppioide loperamide da solo è una scelta più prudente in questa situazione rispetto a una moltitudine di sostanze derivate dal papavero (Rev Prescrivere n° 466).

L'**unguento** al **gliceril trinitrato** allo **0,4%**, un nitrato autorizzato per la ragade anale, non ha dimostrato alcuna efficacia oltre a quella di un placebo nella guarigione delle ragadi anali croniche o nell'alleviare il dolore che causano. Il mal di testa è un effetto collaterale molto comune e può essere grave (Prescrivere Int n. 94). Il trattamento del dolore associato alla ragade anale si basa su un analgesico orale come il paracetamolo e talvolta la lidocaina topica.

Ambito ginecologico/endocrinologico

Il **tibolone**, un ormone steroideo sintetico autorizzato nella terapia ormonale sostitutiva in menopausa, ha proprietà androgeniche, estrogeniche e progestiniche. Come le combinazioni estrogeno-progestiniche, comporta un rischio di effetti avversi cardiovascolari e di cancro (in particolare cancro al seno e all'endometrio), ma presenta ulteriori effetti avversi a causa delle sue proprietà androgeniche (Prescrivere Int n° 83, 111, 137; Rev Prescrivere n° 427). Quando si sceglie la terapia ormonale nonostante i suoi effetti avversi, l'opzione più ragionevole è una combinazione estrogeno-progestinica, utilizzata al dosaggio più basso possibile e per la durata più breve possibile.

Ambito neurologico

Malattia di Alzheimer.

I farmaci disponibili all'inizio del 2025 per la malattia di Alzheimer hanno un'efficacia minima e transitoria e nessuno ha dimostrato di rallentare la progressione verso la dipendenza. Presentano effetti avversi gravi e talvolta fatali e interazioni farmacologiche multiple e potenzialmente pericolose, particolarmente problematiche in quanto questi farmaci sono destinati a un uso a lungo termine (Prescrivere Int n. 128, 150; Rev. Prescrivere n. 363). Le priorità nella gestione della malattia di Alzheimer sono aiutare a organizzare la vita quotidiana del paziente, mantenerlo attivo e fornire supporto e aiuto a chi se ne prende cura e ai familiari.

In Francia, quando il sistema sanitario nazionale ha smesso di rimborsare i farmaci per la malattia di Alzheimer, non è stato riscontrato alcun aumento nel numero di visite o nei tassi di esposizione a psicofarmaci tra i pazienti che erano stati precedentemente esposti regolarmente ad almeno uno di questi farmaci. (Prescrivere Int n. 228).

Gli inibitori della colinesterasi **donepezil**, **galantamina** e **rivastigmina** possono provocare disturbi gastrointestinali (incluso, a volte, vomito grave), disturbi neuropsichiatrici (inclusi depressione e insonnia), anoressia e disturbi cardiaci (inclusi disturbi del ritmo e della conduttanza, bradicardia, svenimento e sincope). Il donepezil può anche causare comportamenti sessuali compulsivi (Prescrivere Int n° 162, 166, 192, 204, 243, 265; Rev. Prescrivere n° 337, 340, 344, 349, 398, 416).

La **memantina**, un antagonista del recettore NMDA del glutammato, può causare disturbi neuropsichiatrici (allucinazioni, confusione, vertigini o mal di testa), che a volte portano a comportamenti violenti, convulsioni, disturbi psicotici, oltre a insufficienza cardiaca o bradiaritmia (Prescrivere Int n° 204, 225, 227; Rev Prescrivere n° 359, 398).

Sclerosi Multipla

Il trattamento standard "modificante la malattia" per la sclerosi multipla è l'interferone beta, nonostante i suoi limiti e i numerosi effetti avversi. Il rapporto beneficio-danno degli altri trattamenti "modificanti la malattia" non è migliore e a volte è chiaramente sfavorevole. Questo vale in particolare per tre immunosoppressori che hanno effetti avversi sproporzionati e che dovrebbero essere evitati.

L'**alemtuzumab**, un anticorpo monoclonale antilinfocitario, ha un'efficacia incerta e non presenta vantaggi dimostrati rispetto all'interferone beta-1a. Presenta numerosi effetti avversi gravi e talvolta fatali, in particolare: reazioni correlate all'infusione (tra cui fibrillazione atriale e ipotensione), infezioni, frequenti malattie autoimmuni (tra cui malattie autoimmuni della tiroide, porpora trombocitopenica immune, citopenia, nefropatia ed epatite), infarto del miocardio, emorragia polmonare, ictus e dissezione arteriosa cervico-cefalica (Prescrivere Int n. 158, 218; Rev. Prescrivere n. 384, 428).

Il **natalizumab**, un altro anticorpo monoclonale immunosoppressivo, può causare infezioni opportunistiche potenzialmente fatali, tra cui leucoencefalopatia multifocale progressiva, reazioni di ipersensibilità potenzialmente gravi e danni al fegato (Prescrivere Int n° 122, 158, 182; 183; Rev Prescrivere n° 330, 464).

La **teriflunomide**, un immunosoppressore, ha un'efficacia incerta e non ha dimostrato vantaggi rispetto all'interferone beta-1a. Presenta effetti avversi gravi e potenzialmente fatali, tra cui danni al fegato, leucopenia e infezioni. Comporta inoltre un rischio di neuropatia periferica (Prescrivere Int n. 158, 253; Rev. Prescrivere n. 482).

Miscellanea

Anche diversi altri farmaci utilizzati, in particolare, nelle forme gravi di epilessia, emicrania, deterioramento cognitivo, vertigini, claudicatio intermittens e morbo di Parkinson, dovrebbero essere evitati.

La **fenfluramina** è un'anfetamina autorizzata come aggiunta alla terapia antiepilettica nella sindrome di Dravet e nella sindrome di Lennox-Gastaut, due forme rare e gravi di epilessia infantile. Nonostante una riduzione della frequenza complessiva delle crisi, la fenfluramina sembra aumentare l'incidenza dello stato epilettico convulsivo. La fenfluramina può provocare valvulopatia cardiaca e ipertensione arteriosa polmonare, motivo per cui il suo uso come soppressore dell'appetito è stato interrotto. Può anche causare disturbi neuropsichiatrici e altri disturbi cardiovascolari (Prescrivere Int n. 233, 263).

Flunarizina e **oxetorone**, due neurolettici utilizzati per prevenire gli attacchi di emicrania, hanno al massimo un'efficacia modesta (la flunarizina previene circa un attacco ogni due mesi), ma possono causare disturbi extrapiramidali, disturbi cardiaci e aumento di peso (Rev Prescrivere n. 321, 359). L'oxetorone causa anche diarrea cronica (Prescrivere Int n. 193). Altre opzioni, come il propranololo, sono preferibili.

Il **Ginkgo biloba**, utilizzato nel trattamento del deterioramento cognitivo negli anziani, non ha un'efficacia comprovata superiore a quella di un placebo, ma può causare emorragia, disturbi gastrointestinali, disturbi cutanei, convulsioni, reazioni di ipersensibilità e potenzialmente aritmie (Prescrivere Int n. 205, 224; Rev. Prescrivere n. 365). Il Ginkgo biloba è utilizzato anche per l'insufficienza venosa, come parte di una combinazione a dose fissa con eptaminolo e troxerutina, ma la sua efficacia in questa indicazione non è migliore (Rev. Prescrivere n. 413). Non esistono farmaci con un rapporto rischio-beneficio favorevole in queste situazioni.



Il **naftidrofurile**, un "vasodilatatore" autorizzato per la claudicatio intermittens associata a malattia arteriosa periferica, aumenta la distanza percorsa a piedi di alcune decine di metri, ma può causare mal di testa, esofagite, ulcere della bocca, disturbi cutanei, calcoli renali e potenzialmente gravi disturbi epatici (Prescrivere Int n. 192; Rev. Prescrivere n. 427, 459). Un programma di esercizi di camminata è un trattamento efficace e meno rischioso.

Il **Piracetam**, uno "psicostimolante", è autorizzato per l'uso in diverse situazioni cliniche, tra cui vertigini, deterioramento cognitivo o neurosensoriale negli anziani, dislessia nei bambini e mioclono di origine corticale. L'efficacia del Piracetam in queste situazioni non è stata stabilita, ma può provocare emorragia, nervosismo, agitazione e aumento di peso (Rev Prescrivere n. 294, 342, 443). Non è noto alcun farmaco che abbia un rapporto rischio-beneficio favorevole in caso di vertigini, deterioramento cognitivo o neurosensoriale o dislessia. I farmaci antiepilettici acido valproico e clonazepam rappresentano opzioni terapeutiche per il mioclono corticale.

Il **tolcapone**, un inibitore delle COMT antiparkinsoniano, può causare danni epatici potenzialmente letali (Prescrivere Int n° 82; Rev Prescrivere n° 330). Quando altre opzioni terapeutiche sono state esaurite, l'entacapone è un'opzione migliore.

Malattie infettive

La **moxifloxacina**, un antibiotico fluorochinolone che non è più efficace di altri antibiotici di questa classe, può causare necrosi epidermica tossica ed epatite fulminante, ed è stata anche collegata a un aumento del rischio di disturbi cardiaci (Prescrivere Int n° 62, 103, 117; Rev Prescrivere n° 371).

Un altro fluorochinolone, come la ciprofloxacina o l'ofloxacina, è un'opzione migliore.



Oncologia-Trapianti-Ematologia

Il **defibrotide**, un antitrombotico autorizzato per la malattia veno-occlusiva epatica grave in seguito a trapianto di cellule staminali emopoietiche, non è risultato più efficace nel ridurre la mortalità o nell'indurre la remissione completa della malattia rispetto al trattamento sintomatico in uno studio non in cieco, eppure provoca emorragie a volte fatali (Prescrire Int n. 164). Un'opzione più prudente sarebbe quella di concentrarsi su misure preventive e trattamenti sintomatici.

Antineoplastici

Diversi farmaci antineoplastici presentano un rapporto rischio-beneficio chiaramente sfavorevole. Sono spesso autorizzati per situazioni in cui altri trattamenti sembrano inefficaci. Quando l'esposizione a farmaci altamente tossici non è giustificata da benefici comprovati, è prudente concentrarsi su un'adeguata terapia sintomatica e sul mantenimento della qualità della vita.

La **mifamurtide** è autorizzata in combinazione con altri farmaci chemioterapici per l'osteosarcoma, ma non è stato dimostrato che prolunghi la sopravvivenza e può provocare gravi reazioni di ipersensibilità, versamenti pleurici e pericardici, effetti avversi neurologici e perdita dell'udito (Prescrire Int n. 115; Rev. Prescrire n. 341). È più prudente proporre la chemioterapia senza mifamurtide.



Nintedanib, un inibitore della tirosin-chinasi con attività antiangiogenica, autorizzato in combinazione con docetaxel per alcuni tipi di carcinoma polmonare non a piccole cellule, non ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza. Può provocare danno epatico e numerosi effetti avversi gravi a causa del suo effetto inibitorio sull'angiogenesi, tra cui tromboembolia venosa, sanguinamento, ipertensione, perforazione gastrointestinale e compromissione della guarigione delle ferite (Prescrivere Int n. 173).

Non è stato dimostrato che il **Panobinostat** prolunghi la sopravvivenza nel mieloma multiplo refrattario o recidivante. Provoca numerosi effetti avversi, spesso gravi, che influiscono sulle funzioni vitali, accelerando il decesso di molti pazienti (Prescrivere Int n. 176).

Il **roxadustat**, autorizzato per l'uso nell'anemia associata a malattia renale cronica, non è più efficace delle epoetine nel correggere l'anemia, in generale, ma sembra aumentare la mortalità, soprattutto nei pazienti sottoposti a dialisi. Il suo profilo di effetti avversi appare simile a quello delle epoetine, ma diversi effetti potenzialmente gravi sembrano più frequenti, in particolare: trombosi dell'accesso vascolare (essenziale per l'esecuzione della dialisi), sepsi e disturbi epatici (Prescrivere Int n. 425; Rev. Prescrivere n. 475). L'epoetina rimane un'opzione migliore.

La **trabectedina** non ha mostrato alcuna efficacia tangibile negli studi comparativi sul carcinoma ovarico o sul sarcoma dei tessuti molli, ma presenta effetti avversi molto frequenti e gravi a livello gastrointestinale, ematologico, epatico e muscolare (Prescrivere Int n. 102, 115, 229; Rev. Prescrivere n. 360, 426). Non è ragionevole aggiungere la trabectedina alla chemioterapia a base di platino per il carcinoma ovarico. Quando la chemioterapia è inefficace nelle pazienti con sarcoma dei tessuti molli, è più prudente concentrarsi sui trattamenti sintomatici per limitare le conseguenze cliniche della malattia.



Non è stato dimostrato che **vandetanib** prolunghi la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma midollare della tiroide metastatico o inoperabile. Troppi pazienti sono stati persi al follow-up negli studi controllati con placebo per dimostrare un aumento della sopravvivenza libera da progressione. Gravi effetti avversi (diarrea, polmonite, ipertensione) si verificano in circa un terzo dei pazienti. Esiste anche il rischio di malattia polmonare interstiziale, torsione di punta e morte improvvisa (Prescrivere Int n. 131; Rev. Prescrivere n. 408).

La **vinflunina** ha un'efficacia incerta nel carcinoma vescicale avanzato o metastatico. Uno studio clinico ha fornito una debole evidenza che la vinflunina prolunghi la sopravvivenza mediana di due mesi, nella migliore delle ipotesi, rispetto al trattamento sintomatico. Vi è un elevato rischio di effetti avversi ematologici (inclusa l'anemia aplastica) e di infezioni gravi e disturbi cardiovascolari (torsione di punta, infarto del miocardio, cardiopatia ischemica), che a volte possono portare al decesso (Prescrivere Int n. 112; Rev. Prescrivere n. 360).

Dolore-Ambito Reumatologico

Alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei.

Sebbene i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) condividano un profilo di effetti avversi simile, alcuni espongono i pazienti a un rischio minore rispetto ad altri. Quando il paracetamolo si rivela inadeguato, le opzioni meno rischiose sono l'ibuprofene e il naprossene, a condizione che l'esposizione sia ridotta al minimo e che l'uso continuativo venga evitato.

L'**aceclofenac orale** e il **diclofenac orale** causano più effetti avversi cardiovascolari (tra cui infarto del miocardio e insufficienza cardiaca) e più decessi cardiovascolari rispetto ad altri FANS di pari efficacia (Prescrivere Int n° 167, 210, 263; Rev Prescrivere n° 362, 374).



Gli **inibitori della Cox-2** (coxib), ovvero **celecoxib**, **etoricoxib** e **parecoxib**, sono stati associati a un aumento di eventi cardiovascolari (inclusi infarto del miocardio e trombosi) e reazioni cutanee rispetto ad altri FANS di pari efficacia (Prescrivere Int n. 167; Rev Prescrivere n. 344, 361, 374, 409).

Il **gel** di **ketoprofene** provoca più reazioni di fotosensibilità (eczema, rash bolloso) rispetto ad altri FANS topici di pari efficacia (Prescrivere Int n. 109, 137, 193).

Meloxicam, **piroxicam** e **tenoxicam**, se usati per via sistemica, espongono i pazienti a un aumentato rischio di disturbi gastrointestinali e cutanei (tra cui la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica), ma non sono più efficaci di altri FANS (Prescrivere Int n. 212; Rev. Prescrivere n. 321).

MIORILASSANTI

Vari farmaci usati come miorilassanti non hanno un'efficacia comprovata superiore a quella di un placebo, ma espongono i pazienti al rischio di effetti avversi a volte gravi. Un analgesico efficace è un'opzione migliore, con il paracetamolo come prima scelta, riducendo al minimo l'esposizione, oppure l'ibuprofene o il naprossene come alternative.

La **mefenesina**, assunta per via orale, può causare sonnolenza, nausea, vomito, reazioni di ipersensibilità (inclusi rash cutaneo e shock anafilattico), abuso e dipendenza; l'unguento di mefenesina può provocare gravi reazioni avverse cutanee, tra cui eritema multiforme e pustolosi esantematica acuta generalizzata (Prescrivere Int n. 125, 138; Rev. Prescrivere n. 414, 430). NdR: FARMACO NON IN COMMERCIO IN ITALIA



Il **metocarbamolo** ha molti effetti avversi, in particolare disturbi gastrointestinali e cutanei (incluso l'angioedema) (Rev Prescire n° 282, 338, 468, 480). NdR: FARMACO NON IN COMMERCIO IN ITALIA

Il **tiocolchicoside**, un farmaco correlato alla colchicina, può causare diarrea, mal di stomaco, fotodermatosi e potenzialmente convulsioni, ed è genotossico e teratogeno (Prescire Int n° 168; Rev Prescire n° 282, 313, 321, 367, 400, 412).

OSTEOARTRITE

Alcuni farmaci autorizzati per il loro presunto effetto sul processo che provoca l'osteoartrite dovrebbero essere evitati perché presentano significativi effetti avversi e nessuna efficacia comprovata oltre a quella del placebo. All'inizio del 2025, non esisteva alcun farmaco noto per essere efficace contro la degenerazione articolare con un rapporto rischio-beneficio favorevole.

La **diacereina** può causare disturbi gastrointestinali (tra cui emorragia gastrointestinale e melanosi coli), angioedema ed epatite (Prescire Int n° 159; Rev Prescire n° 282, 321).

La **glucosamina** può provocare reazioni allergiche (angioedema, nefrite interstiziale acuta) ed epatite (Prescire Int n° 84, 137; Rev Prescire n° 380).



Il **metocarbamolo** ha molti effetti avversi, in particolare disturbi gastrointestinali e cutanei (incluso l'angioedema) (Rev Prescrivere n° 282, 338, 468, 480). NdR: FARMACO NON IN COMMERCIO IN ITALIA

Il **tiocolchicoside**, un farmaco correlato alla colchicina, può causare diarrea, mal di stomaco, fotodermatosi e potenzialmente convulsioni, ed è genotossico e teratogeno (Prescrivere Int n° 168; Rev Prescrivere n° 282, 313, 321, 367, 400, 412).

OSTEOARTRITE

Alcuni farmaci autorizzati per il loro presunto effetto sul processo che provoca l'osteoartrite dovrebbero essere evitati perché presentano significativi effetti avversi e nessuna efficacia comprovata oltre a quella del placebo. All'inizio del 2025, non esisteva alcun farmaco noto per essere efficace contro la degenerazione articolare con un rapporto rischio-beneficio favorevole.

La **diacereina** può causare disturbi gastrointestinali (tra cui emorragia gastrointestinale e melanosi coli), angioedema ed epatite (Prescrivere Int n° 159; Rev Prescrivere n° 282, 321).

La **glucosamina** può provocare reazioni allergiche (angioedema, nefrite interstiziale acuta) ed epatite (Prescrivere Int n° 84, 137; Rev Prescrivere n° 380).

OSTEOPOROSI

Due farmaci utilizzati nell'osteoporosi presentano un rapporto rischio-beneficio sfavorevole. Quando le misure non farmacologiche, più l'integrazione di calcio e vitamina D, non risultano sufficientemente efficaci, l'acido alendronico, il raloxifene o il teriparatide, come alternative, presentano un rapporto rischio-beneficio migliore nel ridurre l'incidenza di fratture cliniche, nonostante i loro notevoli limiti. Non esiste un trattamento farmacologico soddisfacente per la "perdita ossea".

Il **denosumab** 60 mg ha un'efficacia molto modesta nella prevenzione delle fratture osteoporotiche e nessuna efficacia nella "perdita ossea" durante il cancro alla prostata (d). Questo anticorpo monoclonale comporta un rischio sproporzionato di effetti avversi, tra cui dolore alla schiena, ai muscoli e alle ossa, fratture multiple dopo l'interruzione del farmaco, osteonecrosi, disfunzione immunitaria e infezioni gravi (inclusa l'endocardite) a causa dei suoi effetti immunosoppressivi (Prescrivere Int n. 117, 130, 168, 198).

d- Un prodotto a base di denosumab al dosaggio di 120 mg è autorizzato in diverse situazioni, tra cui pazienti con metastasi ossee da tumori solidi. In questa situazione, il denosumab è solo una delle diverse opzioni, ma i suoi rischi non superano chiaramente i benefici (Prescrivere Int n. 130).

Romozosumab è autorizzato per l'osteoporosi postmenopausale grave, sulla base di uno studio clinico condotto su diverse migliaia di donne che ha mostrato un rischio leggermente inferiore di fratture cliniche rispetto all'acido alendronico. Questo leggero aumento deve essere valutato a fronte di un possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari, con una maggiore mortalità tra i pazienti di età pari o superiore a 75 anni (Prescrivere Int n. 223).

Miscellanea

È meglio evitare anche altri farmaci utilizzati per specifici tipi di dolore o in reumatologia.

La **capsaicina**, un estratto di peperoncino rosso autorizzato in forma di cerotto per il dolore neuropatico, è di poco più efficace del placebo, ma può provocare irritazione, dolore intenso e ustioni di secondo grado (Prescrivere Int n° 108, 180; Rev Prescrivere n° 425, 455). La capsaicina rimane una scelta irragionevole anche quando gli antidolorifici sistemici o quelli locali come i cerotti medicati alla lidocaina non riescono a fornire un sollievo adeguato.

L'associazione di **colchicina + oppio in polvere + tiemonio** presenta un rapporto rischio-beneficio sfavorevole, in particolare negli attacchi di gotta e nella pericardite acuta, perché l'azione dell'oppio in polvere e del tiemonio può mascherare l'insorgenza di diarrea, che è un segno precoce di sovradosaggio di colchicina potenzialmente fatale (Prescrivere Int n. 147, 211). Un farmaco antinfiammatorio non steroideo, o un corticosteroide in alternativa, è un'opzione migliore per gli attacchi di gotta.

Il **chinino**, autorizzato per i crampi, può avere effetti avversi potenzialmente letali, tra cui reazioni anafilattiche, effetti ematologici (tra cui trombocitopenia, anemia emolitica, agranulocitosi e pancitopenia) e aritmie cardiache. Questi effetti avversi sono sproporzionati in considerazione della sua scarsa efficacia (Prescrivere Int n. 188; Rev Prescrivere n. 337, 344). Non esistono farmaci con un rapporto rischio-beneficio favorevole per i pazienti con crampi. Lo stretching regolare può essere utile (Rev Prescrivere n. 362).

Ambito Psichiatria-Dipendenza

Farmaci per la depressione.

Diversi farmaci autorizzati per la depressione comportano un rischio maggiore di gravi effetti avversi rispetto ad altri, senza offrire una maggiore efficacia. Gli antidepressivi hanno generalmente solo un'efficacia modesta e spesso richiedono un po' di tempo per fare effetto. È meglio scegliere uno degli antidepressivi con una storia d'uso più lunga e un profilo di effetti avversi adeguatamente documentato, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente.

L'**agomelatina** non ha un'efficacia comprovata superiore a quella di un placebo, ma può causare epatite e pancreatite, suicidio e comportamento aggressivo, rabdomiolisi e gravi reazioni avverse cutanee, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (Prescrivere Int n. 104, 136; Rev Prescrivere n. 397, 419, 432).

Citalopram ed **escitalopram** sono antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) che espongono i pazienti a una maggiore incidenza di prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta e morte improvvisa rispetto ad altri SSRI, nonché a esiti peggiori in caso di sovradosaggio (Prescrivere Int n° 170, 174, 221; Rev. Prescrivere n° 369).

Duloxetina, **milnacipran** e **venlafaxina** sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (noradrenalina) (SNRI) che, oltre a provocare gli effetti avversi degli antidepressivi SSRI, comportano un rischio di disturbi cardiaci a causa della loro attività noradrenergica, tra cui ipertensione, tachicardia, aritmie e prolungamento dell'intervallo QT. Inoltre, il sovradosaggio di venlafaxina è associato a un elevato rischio di arresto cardiaco (Prescrivere Int n° 131, 170, 206, 250; Rev. Prescrivere n° 338; Interazioni Mediche Prescrivere). La duloxetina può anche causare epatite e reazioni di ipersensibilità con gravi effetti cutanei, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (Prescrivere Int n° 85, 100, 111, 142; Rev Prescrivere n° 489).

Ambito Psichiatria-Dipendenza

La **reboxetina** è un inibitore della ricaptazione della noradrenalina, con un effetto più debole sulla ricaptazione della serotonina. Sembra essere meno efficace di altri antidepressivi, inclusa la fluoxetina, e causa effetti avversi antimuscarinici, disfunzione sessuale e perdita di appetito (Rev Prescire n° 489).

Lo spray nasale di **esketamina** è autorizzato per l'uso nella depressione "resistente al trattamento" e nella depressione ad alto rischio di suicidio, ma la sua efficacia è altamente incerta. I suoi effetti avversi neuropsichiatrici sono comuni e includono sintomi dissociativi. È stato segnalato un aumento del rischio di suicidio nelle settimane successive al trattamento. Dipendenza e abuso sono probabili (Prescire Int n° 222, 238; Rev Prescire n° 494). In entrambe queste difficili situazioni cliniche, è più prudente considerare altre opzioni meno pericolose, anche se la loro efficacia è incerta, ad esempio: psicoterapia, a volte con ricovero ospedaliero; aumento della dose dell'antidepressivo; o passaggio a un antidepressivo di una diversa classe farmacologica.

Duloxetina, milnacipran e venlafaxina sono inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (noradrenalina) (SNRI) che, oltre a provocare gli effetti avversi degli antidepressivi SSRI, comportano un rischio di disturbi cardiaci a causa della loro attività noradrenergica, tra cui ipertensione, tachicardia, aritmie e prolungamento dell'intervallo QT. Inoltre, il sovradosaggio di venlafaxina è associato a un elevato rischio di arresto cardiaco (Prescire Int n° 131, 170, 206, 250; Rev. Prescire n° 338; Interazioni Mediche Prescire). La duloxetina può anche causare epatite e reazioni di ipersensibilità con gravi effetti cutanei, tra cui la sindrome di Stevens-Johnson (Prescire Int n° 85, 100, 111, 142; Rev Prescire n° 489).

Altri farmaci psicofarmaci.

Alcuni altri psicofarmaci con efficacia minima o nulla dimostrata hanno effetti avversi sproporzionati.

La **dapoxetina** è un antidepressivo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) utilizzato per l'insoddisfazione sessuale correlata all'eiaculazione precoce. I suoi effetti avversi sono sproporzionati, data la sua modesta efficacia, e includono comportamento aggressivo, sindrome serotoninergica e sincope (Prescrivere Int n. 105; Rev. Prescrivere n. 355). In questa situazione, un approccio psicologico e comportamentale o l'applicazione della combinazione anestetica lidocaina + prilocaina sul glande sono opzioni migliori (Prescrivere Int n. 197).

L'**etifoxina** non ha dimostrato alcuna efficacia contro l'ansia oltre a quella di un placebo, ma può causare epatite e gravi reazioni di ipersensibilità, tra cui la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (Prescrivere Int n. 136, 242; Rev. Prescrivere n. 349, 376, 445, 458). Quando un farmaco ansiolitico è giustificato, una benzodiazepina, utilizzata per il periodo più breve possibile, è una scelta migliore. È consigliabile discutere con il paziente quando e come il farmaco verrà interrotto fin dall'inizio, al fine di ridurre i rischi associati a un uso prolungato.

Pneumologia_ORL

Tosse.

Diversi farmaci utilizzati per alleviare la tosse, un disturbo talvolta fastidioso ma di lieve entità, hanno effetti avversi sproporzionati. Quando la terapia farmacologica per la tosse sembra giustificata, l'oppioide destrometorfano è un'opzione, nonostante i suoi limiti (Rev Prescrire n° 358, 391).

Ambroxolo e **bromexina** sono mucolitici autorizzati per tosse e mal di gola. Non hanno un'efficacia comprovata superiore a quella di un placebo, ma comportano un rischio di reazioni anafilattiche e reazioni cutanee gravi, talvolta fatali, come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica (Prescrire Int n° 159, 184, 192; Rev Prescrire n° 462).

L'**oxomemazina** è un antistaminico sedativo appartenente alla classe delle fenotiazine, con attività antimuscarinica e proprietà neurolettiche. I suoi effetti avversi sono sproporzionati per un farmaco utilizzato per alleviare i sintomi della tosse (Rev Prescrire n. 334, 386, 462; Interazioni Medicamenteuses Prescrire).

La **pentossiverina**, un sedativo della tosse ad azione centrale, può causare disturbi cardiaci, tra cui il prolungamento dell'intervallo QT, e gravi reazioni allergiche (Prescrire Int n° 208; Rev Prescrire n° 462).

Pneumologia_ORL

Mal di gola.

Quando un farmaco sembra necessario per alleviare il mal di gola, in combinazione con misure non farmacologiche come sorseggiare acqua o succhiare caramelle, l'opzione migliore è il paracetamolo, riducendo al minimo l'esposizione.

L'**alfa-amilasi**, un enzima la cui efficacia contro il mal di gola non è stata comprovata oltre a quella di un placebo, può causare a volte gravi disturbi cutanei o allergici, tra cui orticaria, prurito, angioedema, rash maculopapulare ed eritema (Rev Prescire n° 426).

L'**oxomemazina** è un antistaminico sedativo appartenente alla classe delle fenotiazine, con attività antimuscarinica e proprietà neurolettiche. I suoi effetti avversi sono sproporzionati per un farmaco utilizzato per alleviare i sintomi della tosse (Rev Prescire n. 334, 386, 462; Interazioni Medicamenteuses Prescire).

La **pentossiverina**, un sedativo della tosse ad azione centrale, può causare disturbi cardiaci, tra cui il prolungamento dell'intervallo QT, e gravi reazioni allergiche (Prescire Int n° 208; Rev Prescire n° 462).

Miscellanea

È meglio evitare anche altri farmaci utilizzati in caso di patologie polmonari o otorinolaringoiatriche.

I decongestionanti orali o nasali **efedrina**, **nafazolina**, **ossimetazolina**, **pseudoefedrina** e **tuaminoeptano**, così come **fenilefrina** e **xilometazolina**, sono vasocostrittori simpaticomimetici. Possono causare disturbi cardiovascolari gravi e persino letali (crisi ipertensive, ictus e aritmie, inclusa la fibrillazione atriale), nonché colite ischemica e neuropatia ottica ischemica. Sono state segnalate anche la "sindrome da encefalopatia posteriore reversibile" (PRES) e la "sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile" (RCVS) con l'uso di pseudoefedrina. Questi effetti avversi sono inaccettabili per i farmaci indicati per sintomi minori e a rapida risoluzione spontanea, come quelli associati al raffreddore comune (PrescrivereInt n° 136, 172, 178, 183, 208, 231, 262; Rev Prescrivere n° 312, 342, 345, 348, 361, 424).

La polvere per inalazione di **mannitolo**, autorizzata come mucolitico per i pazienti con fibrosi cistica nonostante la mancanza di prove convincenti di efficacia, può causare broncospasmo ed emottisi (Prescrivere Int n. 148). In assenza di un'alternativa migliore, è preferibile scegliere altri mucolitici come il dornase alfa.

Nintedanib, un inibitore della tirosin-chinasi con attività antiangiogenica, non ha dimostrato di migliorare i risultati clinici in nessuna delle sue indicazioni autorizzate: vari tipi di fibrosi polmonare e malattia polmonare interstiziale associata alla sclerosi sistemica. Può provocare danno epatico e molti gravi effetti avversi correlati al suo effetto inibitorio sull'angiogenesi, tra cui tromboembolia venosa, sanguinamento, ipertensione, perforazione gastrointestinale e compromissione della guarigione delle ferite (Prescrivere Int n. 173, 231, 237). È preferibile concentrarsi sui trattamenti sintomatici, nonostante i loro limiti.



Il **roflumilast**, un inibitore della fosfodiesterasi-4 con effetti antinfiammatori, non ha dimostrato di ridurre la mortalità o migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO). Tuttavia, può provocare effetti avversi gastrointestinali, perdita di peso, disturbi psichiatrici (tra cui depressione e suicidio) e potenzialmente cancro (Prescrivere Int n. 134, 176). Nonostante i suoi limiti, il trattamento di questi pazienti si basa principalmente su broncodilatatori per via inalatoria, talvolta associati a un corticosteroide per via inalatoria, ed eventualmente ossigenoterapia.

DISASSUEFAZIONE TABAGICA

Il **bupropione**, un'anfetamina autorizzata per la cessazione del fumo, non è più efficace della nicotina, ma può causare disturbi neuropsichiatrici (tra cui aggressività, depressione e pensieri suicidi), reazioni allergiche potenzialmente gravi (tra cui angioedema e sindrome di Stevens-Johnson), dipendenza e difetti cardiaci congeniti nei bambini esposti al farmaco in utero (Prescrivere Int n. 126, 131; Rev. Prescrivere n. 221, 377). Quando è necessario un farmaco per aiutare a smettere di fumare, la nicotina è una scelta migliore, nonostante i suoi limiti.

AMBITO UROLOGICO

Il **pentosano polisolfato orale**, un derivato dell'eparina autorizzato per la sindrome dolorosa vescicale (cistite interstiziale), ha un'efficacia incerta nell'alleviare i sintomi di questa condizione e presenta gravi effetti avversi, tra cui maculopatia pigmentosa con disturbi visivi e trombocitopenia immunomediata con conseguente rischio di trombosi arteriosa (Prescrivere Int n. 204, 260; Rev. Prescrivere n. 443). In assenza di un'alternativa migliore, è più prudente offrire a questi pazienti farmaci analgesici e misure non farmacologiche a basso rischio di effetti avversi, come l'applicazione di caldo o freddo alla vescica o al perineo ed evitare cibi o attività che esacerbano i sintomi.



In chiusura gli autori si chiedono come sia possibile che farmaci, il cui rapporto rischio-beneficio sia sfavorevole in tutte le indicazioni autorizzate, commercializzati da molti anni e di uso comune, siano ancora in commercio. «Dal punto di vista dei pazienti, quale possibile giustificazione esiste per esporli a un farmaco che ha più effetti avversi rispetto ad altri farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica, o ad altri farmaci altrettanto efficaci? E come si può giustificare l'esposizione dei pazienti a un farmaco con gravi effetti avversi, quando non è stato dimostrato che sia più efficace di un placebo, o che migliori gli esiti clinici rilevanti per il paziente?»

Osservano, inoltre, che gli operatori sanitari dovrebbero attivamente rimuovere questi farmaci, che le aziende farmaceutiche continuano a commercializzare, dall'elenco dei trattamenti utili, e che le autorità regolatorie e sanitarie dovrebbero anche adottare misure concrete per proteggere i pazienti e promuovere l'uso di trattamenti con un rapporto rischio/beneficio accettabile.

«A partire dall'inizio del 2025, non vi è alcun motivo valido per cui questi farmaci, che sono più pericolosi che benefici, debbano mantenere le loro autorizzazioni all'immissione in commercio.»



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it