



FarmaNews n.3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MAGGIO-GIUGNO 2026

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- AIFA richiama all'uso corretto del paracetamolo, con particolare attenzione ai casi di sovradosaggio intenzionale negli adolescenti
- Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Adalain
- Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Ontozry (cenobamato)
- AIFA introduce un pittogramma ufficiale per le Note Informative Importanti di Sicurezza (NIIS)
- Aggiornamenti dal PRAC riunione 8-11 giugno 2026

05-05-2026 AIFA richiama all'uso corretto del paracetamolo, con particolare attenzione ai casi di sovradosaggio intenzionale negli adolescenti

Nel quadro delle attività di monitoraggio sulla sicurezza dei medicinali e in linea con le iniziative recentemente intraprese a livello europeo, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), richiama l'attenzione sull'importanza di un uso corretto e consapevole del paracetamolo, con particolare riferimento ai casi di sovradosaggio intenzionale negli adolescenti. L'iniziativa, in linea con le recenti attività europee di farmacovigilanza, si basa sull'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e del Centro Antiveleni di Pavia, che evidenziano un numero significativo di casi di sovradosaggio intenzionale in questa fascia di età. Pur in assenza di un incremento dei casi nel tempo o di evidenze riconducibili a comportamenti imitativi o "sfide social", il fenomeno rappresenta un rischio clinico rilevante.

AIFA ricorda che il paracetamolo, se assunto secondo le indicazioni, è un medicinale sicuro ed efficace per il trattamento sintomatico di dolore e febbre, mentre un uso improprio o il superamento delle dosi raccomandate può causare gravi effetti indesiderati, soprattutto a livello epatico. L'AIFA raccomanda pertanto di:

- attenersi scrupolosamente alle dosi indicate nel foglio illustrativo o nella prescrizione medica;
- rispettare l'intervallo minimo tra le somministrazioni ed evitare l'uso contemporaneo di più medicinali contenenti paracetamolo o di altre sostanze potenzialmente epatotossiche;
- rivolgersi immediatamente ai servizi di emergenza o a un Centro Antiveleni in caso di sospetto sovradosaggio, anche in assenza di sintomi.

Viene inoltre richiamata l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai fini del monitoraggio della sicurezza dei medicinali.

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

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-richiama-uso-corretto-paracetamolo-particolare-attenzione-casi-sovradosaggio-intenzionale-negli-adolescenti>



07-05-2026 **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Adalain**

Il 7 maggio 2026, Aristo Pharma GmbH, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha diffuso un aggiornamento relativo al profilo di sicurezza di Adalain (adapalene + benzoil perossido gel per uso topico).

L'adapalene è un retinoide topico indicato per il trattamento cutaneo dell'acne vulgaris, in presenza di comedoni, papule e pustole. In considerazione del noto effetto teratogeno dei retinoidi assunti per via orale e sulla base della revisione delle evidenze condotta nel 2018 dal Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), è stato ribadito che, a scopo precauzionale, anche i retinoidi per uso topico, incluso l'adapalene, sono controindicati nelle donne in gravidanza e in quelle che pianificano una gravidanza.

Sebbene i dati disponibili indichino che l'esposizione sistemica conseguente all'applicazione topica di adapalene sia minima e che il rischio di effetti avversi sul feto sia ritenuto improbabile, la particolare sensibilità dell'uomo alla tossicità dei retinoidi ha portato all'adozione di un approccio prudentiale.

Si raccomanda pertanto agli operatori sanitari di non prescrivere né consigliare l'uso di adapalene alle pazienti in gravidanza o che intendono pianificare una gravidanza, di informare le donne in età fertile del rischio teratogeno e della controindicazione all'uso durante la gravidanza e di interrompere immediatamente il trattamento qualora la gravidanza sia confermata o sospetta.

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

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-di-sicurezza-niis-su-adalain>



12-05-2026 **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Ontozry (cenobamato)**

Il 12 maggio 2026, Il titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale Ontorzy, a base di cenobamato, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha diffuso un nuovo segnale di sicurezza relativo al rischio di grave danno epatico, inclusi casi di insufficienza epatica, osservati soprattutto in pazienti in trattamento concomitante con altri farmaci antiepilettici.

Ontozry è un farmaco antiepilettico indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio focale, con o senza generalizzazione secondaria, nei pazienti adulti con epilessia non adeguatamente controllata nonostante il trattamento con almeno due farmaci antiepilettici.

In sintesi:

- è raccomandata la valutazione della funzionalità epatica prima dell'avvio della terapia e il monitoraggio durante il trattamento;
- nei pazienti con segni o sintomi suggestivi di danno epatico (affaticamento, anoressia, dolore addominale, urine scure, ittero) devono essere eseguiti tempestivamente esami clinici e di funzionalità epatica;
- i pazienti devono essere informati di contattare immediatamente il medico in presenza di tali sintomi;
- in caso di sospetto o conferma di danno epatico, deve essere considerata la riduzione della dose o l'interruzione graduale del trattamento.

Le informazioni di prodotto saranno aggiornate e il danno epatico sarà inserito tra gli effetti indesiderati rari del medicinale.

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

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sicurezza-niis-su-ontozry-cenobamato>



27-05-2026 **AIFA introduce un pittogramma ufficiale per le Note Informative Importanti di Sicurezza (NIIS)**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha introdotto un nuovo pittogramma ufficiale per identificare le Note Informative Importanti di Sicurezza (NIIS), con l'obiettivo di migliorarne la riconoscibilità da parte degli operatori sanitari e favorire una più immediata individuazione delle comunicazioni riguardanti la sicurezza dei medicinali.

Le NIIS rappresentano uno strumento fondamentale di farmacovigilanza, attraverso il quale vengono trasmesse tempestivamente agli operatori sanitari informazioni aggiornate sul profilo di sicurezza dei medicinali, a seguito di nuove evidenze emerse dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali aggiornamenti possono determinare modifiche alle condizioni d'uso dei farmaci, al fine di garantirne un impiego sempre più sicuro.

L'iniziativa nasce dalla constatazione che, essendo le NIIS diffuse tramite le aziende farmaceutiche, il loro carattere istituzionale non è sempre immediatamente riconoscibile. Per questo motivo, in linea con i migliori standard europei, AIFA ha sviluppato un simbolo grafico dedicato, costituito da una lente di ingrandimento con un punto esclamativo e da una combinazione cromatica blu e rossa, studiata per richiamare i concetti di attenzione e vigilanza.

A partire dalle prossime comunicazioni, il pittogramma sarà presente sulla busta esterna delle spedizioni cartacee, nel corpo delle e-mail inviate agli operatori sanitari e all'interno della stessa NIIS come elemento identificativo.

L'AIFA considera questa iniziativa un intervento strategico per rafforzare il sistema di farmacovigilanza e agevolare medici e farmacisti nell'individuazione delle comunicazioni di maggiore rilevanza per la sicurezza dei pazienti. L'Agenzia ricorda, inoltre, che tutte le NIIS sono consultabili nella sezione dedicata del portale istituzionale AIFA.

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

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-introduce-pittogramma-per-le-niis>



12-06-2026 Aggiornamenti dal PRAC riunione 8-11 giugno 2026

Il 12 giugno 2026 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), attraverso il proprio Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC), ha reso noti gli esiti della riunione tenutasi dall'8 al 12 giugno, con particolare riferimento a valproato, Ixchiq (vaccino chikungunya) e Tavneos (avacopan):

1. Valproato e rischio di disturbi del neurosviluppo (figli di padri trattati)

Le evidenze risultano non concordanti e non è possibile stabilire un nesso causale certo con il farmaco. Pertanto restano in vigore le misure precauzionali introdotte nel 2024 per i pazienti di sesso maschile trattati nei tre mesi precedenti il concepimento ed è stato raccomandato l'aggiornamento delle informazioni di prodotto per includere i dati più recenti.

2. Ixchiq (vaccino chikungunya)

Il PRAC raccomanda di limitare l'uso del vaccino Ixchiq esclusivamente a persone ad alto rischio di infezione da chikungunya. La decisione segue la revisione di eventi avversi gravi (inclusi casi neurologici e rare ospedalizzazioni/decessi). Il vaccino deve essere utilizzato solo dopo attenta valutazione beneficio/rischio e non è raccomandato in soggetti immunocompromessi o in co-somministrazione con altri vaccini.

3. Tavneos (avacopan)

Sono state rafforzate le raccomandazioni per ridurre il rischio di danno epatico grave (DILI) e sindrome da scomparsa dei dotti biliari (VBDS). In particolare:

- monitoraggio della funzionalità epatica: ogni due settimane nei primi tre mesi di terapia, successivamente ogni quattro settimane per i tre mesi successivi e, in seguito, secondo giudizio clinico;
- sospensione immediata del trattamento in caso di segni clinici o alterazioni significative compatibili con VBDS.

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

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamenti-prac-riunione-giugno-2026>



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Muscle toxicity reports in FAERS: a disproportionality analysis with focus on rhabdomyolysis and cross-database assessment

*Zhang L, Wang Y, Wang F, Ji K, Yang L and Li J (2026).
Front. Pharmacol. 17:1852621. doi: 10.3389/fphar.2026.1852621*

A cura di Daniele De Santis



Glossario

- ROR (Reporting Odds Ratio): il metodo ROR valuta la probabilità di un evento avverso segnalato per un farmaco specifico rispetto alla probabilità dello stesso evento con tutti gli altri farmaci. Un segnale è considerato positivo se il numero di segnalazioni (un valore) è ≥ 3 e il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% (CI) per il ROR è > 1 .
- PRR (Proportional Reporting Ratio): il metodo PRR confronta la proporzione di uno specifico evento avverso per un farmaco con la proporzione dello stesso evento per tutti gli altri farmaci. Un segnale viene rilevato quando il numero di segnalazioni (un valore) è ≥ 3 , la statistica del chi-quadrato (χ^2) > 4 e il valore PRR > 2
- BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network): il metodo BCPNN utilizza l'inferenza bayesiana per calcolare l'intervallo di confidenza (IC); un segnale è considerato significativo se il limite inferiore dell'IC al 95% (IC025) è maggiore di 0 e il numero di segnalazioni (un valore) ≥ 3
- PT MedDRA (Preferred Term Medical Dictionary for Regulatory Activities): termine standardizzato che rappresenta un singolo concetto medico all'interno del dizionario internazionale usato in farmacovigilanza
- WHO (World Health Organization): Organizzazione Mondiale della Sanità
- VigAccess: applicazione web pubblica lanciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) basata su dati provenienti da Vigibase, il database mondiale dell'OMS che raccoglie le segnalazioni

Segnalazioni di tossicità muscolare nel database FAERS: un'analisi di sproporzione con particolare attenzione alla rabdomiolisi e alla valutazione comparativa tra database

In sintesi

Questo studio fornisce una valutazione completa delle segnalazioni di tossicità muscolare e dei relativi farmaci, utilizzando i dati FAERS. I risultati dello studio evidenziano l'importanza di una farmacovigilanza continua e possono supportare l'individuazione di segnali e la formulazione di ipotesi per future ricerche.



La tossicità muscolare indotta da farmaci comprende manifestazioni cliniche che vanno dalla mialgia e dall'aumento asintomatico della creatininchinasi fino alla miopatia e alla rabdomiolisi, la forma più grave, associata a complicanze come danno renale acuto, alterazioni elettrolitiche, ospedalizzazione prolungata e morte. Per questo motivo, l'identificazione precoce dei farmaci potenzialmente coinvolti è rilevante sia nella pratica clinica sia nella farmacovigilanza.

Sebbene le statine siano i farmaci più comunemente associati a tossicità muscolare, anche altre classi, tra cui anti-infettivi, psicotropi, corticosteroidi e immunomodulatori, possono causare eventi avversi muscolari. Il riconoscimento di tali eventi è spesso complesso a causa della presenza di fattori confondenti, come patologie concomitanti, insufficienza renale, infezioni, sovradosaggio, immobilizzazione, polifarmacoterapia e interazioni farmacologiche, che possono aumentare il rischio di tossicità grave e rabdomiolisi.

I database di farmacovigilanza, come il FAERS della Food and Drug Administration statunitense, rappresentano una risorsa importante per l'identificazione precoce di segnali di sicurezza. Tuttavia, gli studi precedenti si sono concentrati principalmente su singoli farmaci o su un numero limitato di associazioni farmaco-evento, mentre risultano ancora limitate le valutazioni su ampie classi di farmaci, sugli eventi correlati alla rabdomiolisi e sulle possibili interazioni farmacologiche.

Lo studio si propone di caratterizzare in modo sistematico i segnali di tossicità muscolare indotta da farmaci utilizzando i dati del FAERS, con particolare attenzione agli eventi correlati alla rabdomiolisi. A tal fine sono stati impiegati metodi di analisi di sproporzione, analisi stratificate, valutazioni delle interazioni farmaco-farmaco, confronti tra database e revisioni dei foglietti illustrativi, per ottenere una valutazione più completa delle potenziali associazioni osservate nei dati di farmacovigilanza.

Contesto e razionale dello studio

Perché la tossicità muscolare richiede una sorveglianza mirata?

Ampio spettro clinico

La tossicità muscolare indotta da farmaci comprende un ampio spettro clinico: aumento asintomatico della creatinichinasi, mialgia, miopatia e rabdomiolisi.

Rischio clinicamente rilevante

La rabdomiolisi è la tossicità più grave e può causare danno renale acuto, alterazioni elettrolitiche, ospedalizzazione prolungata e morte.

Evidenza ancora frammentata

L'identificazione precoce dei farmaci potenzialmente associati a tossicità muscolare è pertanto di notevole importanza sia nella pratica clinica che nella sorveglianza post-marketing della sicurezza dei farmaci. Le precedenti analisi di farmacovigilanza si sono concentrate soprattutto sulle statine categoria ampiamente riconosciuta come principale responsabile della tossicità muscolare, prove crescenti suggeriscono che una vasta gamma di altri farmaci, inclusi agenti anti-infettivi, farmaci psicotropi, corticosteroidi e terapie immunomodulatorie, possono anche essere associati a eventi avversi (AE) correlati ai muscoli

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Caratterizzare sistematicamente i segnali di tossicità muscolare associati ai farmaci utilizzando i dati FAERS, con particolare attenzione agli eventi correlati alla rabdomiolisi

APPROCCI COMPLEMENTARI

*Analisi di sproporzionalità con ROR, PRR e BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)

- Analisi stratificate per sesso, età e tipologia di segnalatore
- Esplorazione delle interazioni farmaco-farmaco
- Valutazione della coerenza con WHO VigiAccess e revisione dei foglietti illustrativi



Disegno dello studio e metodologia

Fonte dei dati, selezione degli eventi e metriche di sproporzionalità

21

anni di
osservazione
(Q1 2004–Q4 2024)

49.289

segnalazioni
di tossicità muscolare

220

farmaci
con segnali positivi

11

PT MedDRA
analizzati

PERCORSO ANALITICO

1

Estrazione e pulizia dei dati FAERS; inclusi solo i farmaci classificati come Primary Suspect.

2

SMQ “rhabdomyolysis/myopathy”: 15 PT iniziali, 4 esclusi per eziologie prevalentemente ischemiche, endocrine o metaboliche; 11 PT finali.

3

Analisi descrittiva: caratteristiche demografiche, esiti clinici e time to onset; deduplicazione a livello di paziente.

4

ROR, PRR e BCPNN; segnale positivo solo con concordanza dei tre algoritmi. Analisi Ω per DDI (Drug-Drug Interactions), MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker) come analisi di supporto e VigiAccess per valutazione esterna.

Criteria: ROR con limite inferiore IC95% > 1 • PRR > 2 e $\chi^2 > 4$ • IC025 > 0 (con almeno 3 report)

Risultati

11

Distribuzione delle segnalazioni per età e sesso – Esito ADR

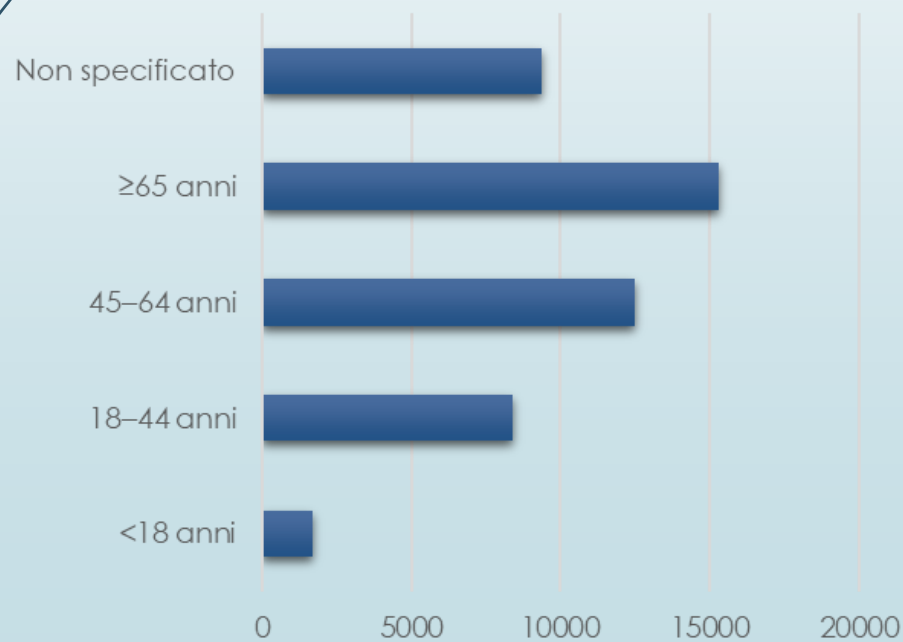
Dall'analisi del database FAERS (2004–2024) sono state identificate 49.289 segnalazioni di tossicità muscolare, corrispondenti a 47.241 pazienti.

I casi hanno interessato prevalentemente uomini (54,0%) e soggetti di età pari o superiore a 65 anni (32,4%). La maggior parte delle segnalazioni è stata inviata da medici (39%) e farmacisti (22,8%), con gli Stati Uniti come principale Paese di provenienza, seguiti da Francia e Giappone.

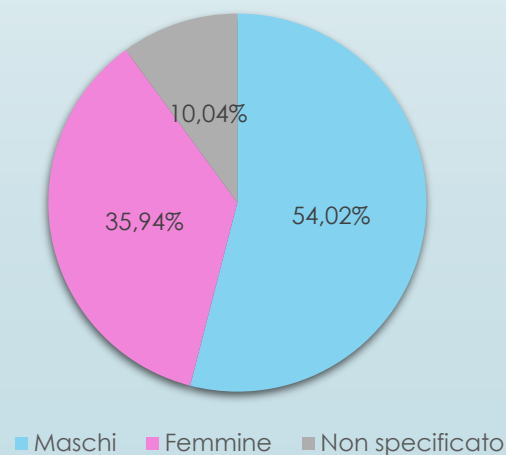
Il numero delle segnalazioni è aumentato progressivamente nel corso degli anni, raggiungendo il picco nel 2019 con 3.248 casi.

Il tempo mediano di insorgenza della tossicità muscolare è risultato pari a 30 giorni dall'inizio della terapia (IQR 4–220 giorni). Il 15% degli eventi si è verificato entro i primi 30 giorni di trattamento.

Quasi tutti i casi (98,2%) sono stati classificati come gravi. L'esito più frequente è stato il ricovero ospedaliero (63,4%), seguito dagli eventi clinicamente rilevanti (57,4%), dagli eventi potenzialmente letali (15,1%), dal decesso (9,9%) e dalla disabilità (6,1%).



Distribuzione per sesso



Risultati

12

I segnali di sproporzionalità più rilevanti per frequenza e intensità

L'analisi ha identificato 220 farmaci associati a un segnale positivo di tossicità muscolare. Tra i Preferred Terms, la rabdomiolisi è risultata l'evento più frequentemente associato, coinvolgendo 219 dei 220 farmaci identificati.

Le categorie terapeutiche maggiormente rappresentate sono risultate: farmaci del sistema nervoso (27,3%); agenti anti-infettivi (22,3%); farmaci cardiovascolari (19,5%).

I farmaci con il maggior numero di segnalazioni sono stati atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, seguiti da levetiracetam, quetiapina, olanzapina, ezetimibe, risperidone, ezetimibe/simvastatina e daptomicina.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

43 farmaci con segnali positivi

- Simvastatina**
ROR 61,68 (59,84–63,58)
- Atorvastatina**
ROR 27,47 (26,68–28,27)
- Rosuvastatina**
ROR 27,84 (26,85–28,87)

SISTEMA NERVOSO

60 farmaci con segnali positivi

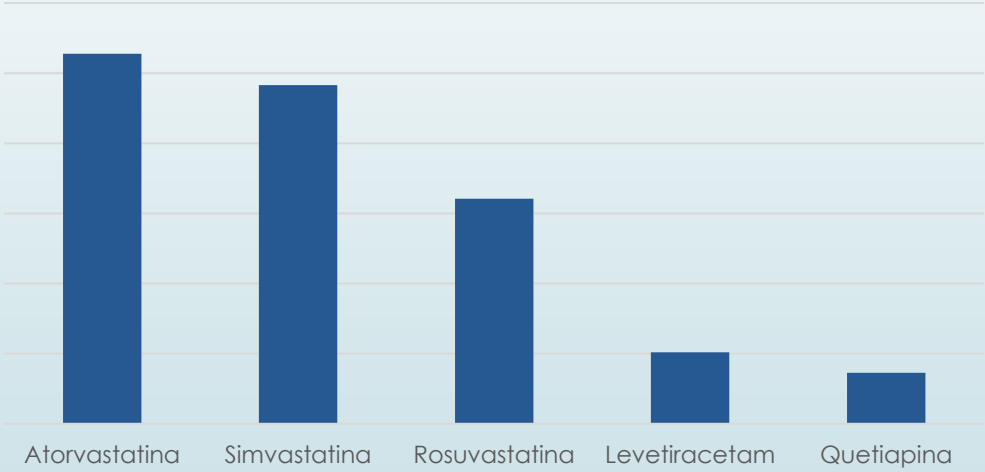
- Levetiracetam**
ROR 7,54 (7,08–8,02)
- Quetiapina**
ROR 2,73 (2,54–2,94)
- Olanzapina**
ROR 4,02 (3,72–4,33)

ANTI-INFETTIVI

49 farmaci con segnali positivi

- Daptomicina**
ROR 26,06 (23,79–28,55)
- Ciprofloxacina**
ROR 2,28 (2,06–2,53)
- Claritromicina**
ROR 5,32 (4,73–5,97)

Top 5 farmaci per frequenza di segnalazione



Analisi interazioni farmacologiche

Drug A	Drug B	n111		Ω (95%CI)
gemfibrozil	simvastatin	145	1.67 (1.43, 1.90)	
dabrafenib	trametinib	80	1.13 (0.82, 1.45)	
ezetimibe	rosuvastatin	73	0.54 (0.21, 0.87)	
clarithromycin	simvastatin	68	2.26 (1.92, 2.60)	
ciclosporin	simvastatin	54	2.19 (1.81, 2.58)	

L'analisi delle interazioni farmacologiche (DDI: Drug-Drug Interactions) ha individuato diverse associazioni con segnali di tossicità muscolare. Le 5 combinazioni più frequentemente segnalate sono risultate gemfibrozil-simvastatina, dabrafenib-trametinib, ezetimibe-rosuvastatina, claritromicina-simvastatina e ciclosporina-simvastatina.

**01****Segnali identificati**

Sono stati identificati 220 farmaci con segnali positivi di tossicità muscolare; le categorie più rappresentate sono sistema nervoso, anti-infettivi e cardiovascolari.

02**Rabdomiolisi**

La rabdomiolisi è il PT più frequentemente associato ai farmaci ed è l'evento muscolare di maggiore rilevanza clinica analizzato nello studio.

03**Coerenza dei risultati**

Le analisi stratificate e l'MGPS hanno mostrato pattern generalmente coerenti; WHO VigAccess ha evidenziato distribuzioni ampiamente simili a FAERS.

04**Interpretazione**

I dati di segnalazione spontanea sono soggetti a bias, sottosegnalazione, confondimento e informazioni cliniche incomplete, pertanto le analisi di disproporzione non implicano di per sé l'esistenza di una relazione causale. Questo studio fornisce comunque una valutazione di farmacovigilanza completa delle segnalazioni di tossicità muscolare e dei relativi farmaci. Sono stati identificati diversi farmaci con segnali non descritti in modo evidente nelle attuali schede tecniche dei prodotti. Questi risultati sottolineano l'importanza di una farmacovigilanza continua e possono supportare l'individuazione di segnali e la formulazione di ipotesi per future ricerche.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA - ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Deputy Responsabile	Ilaria Di Cesare	0861.429244	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Daniele De Santis	0861. 888357	daniele.desantis@aslteramo.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it