

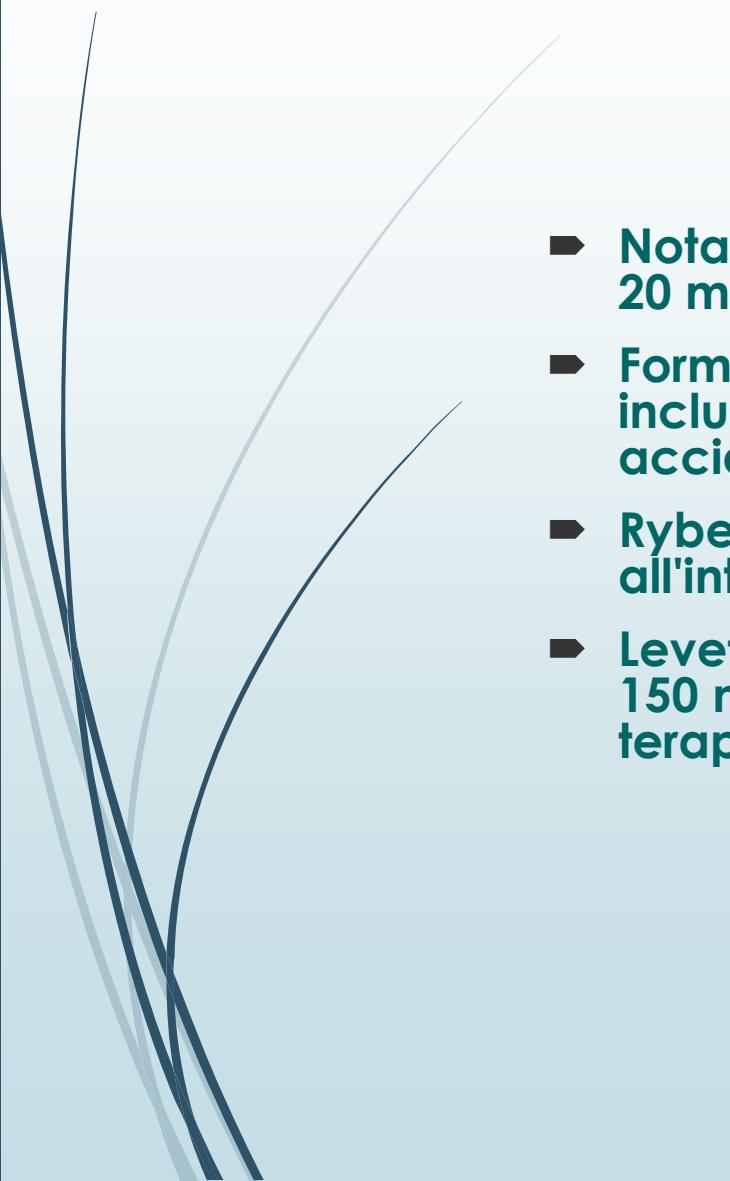


# FarmaNews n.6

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

NOVEMBRE-DICEMBRE 2025

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



## NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- ▶ **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Carbamazepina (Tegretol 20 mg/ml Sciropo)**
- ▶ **Formulazioni endovenose di acido tranexamico - Reazioni avverse gravi, incluse reazioni ad esito fatale, dovute a somministrazione intratecale accidentale.**
- ▶ **Rybelsus (semaglutide orale): rischio di errore terapeutico dovuto all'introduzione di una nuova formulazione con maggiore biodisponibilità**
- ▶ **Levetiracetam (Keppra® e levetiracetam UCB) soluzione orale (flacone da 150 ml per bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni) e rischio di errore terapeutico a causa del cambio di siringa graduata**

## **19/12/2025\_Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Carbamazepina (Tegretol 20 mg/ml Sciroppo)**

Tegretol® 20 mg/ml sciroppo è indicato per il trattamento di varie condizioni, inclusa l'epilessia (tipo tonico-clonico generalizzato e crisi epilettiche parziali).

Il medicinale non deve essere utilizzato nei neonati a termine di età < 4 settimane, né nei prematuri con età gestazionale < 44 settimane (calcolate dalla data dell'ultima mestruazione).

La formulazione contiene glicole propilenico (25 mg/mL), eccipiente la cui concentrazione supera la soglia raccomandata per i neonati (1 mg/kg/giorno). Nei neonati, dosi  $\geq$  1 mg/kg/giorno si accumulano nell'organismo a causa dell'immaturità delle vie metabolic renali, con rischio di gravi reazioni avverse quali:

- acidosi metabolica
- disfunzione renale (necrosi tubulare acuta e insufficienza renale acuta)
- disfunzione epatica

L'impiego può essere considerato solo se non disponibili alternative terapeutiche e quando il beneficio atteso supera i rischi. È necessario un attento monitoraggio clinico, compresa la valutazione del gap osmolare e/o anionico.

La somministrazione concomitante di altri medicinali contenenti glicole propilenico o di substrati dell'alcol deidrogenasi (es. etanolo) aumenta il rischio di tossicità.

Le altre formulazioni orali di carbamazepina prive di glicole propilenico non sono soggette a questa restrizione.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/niis-su-carbamazepina-tegretol-20-mg-ml-sciroppo>

## **11/12/2025\_Formulazioni endovenose di acido tranexamico - Reazioni avverse gravi, incluse reazioni ad esito fatale, dovute a somministrazione intratecale accidentale.**

L'acido tranexamico è un farmaco antifibrinolitico indicato per la prevenzione e il trattamento delle emorragie dovute a fibrinolisi generalizzata o locale in adulti e bambini da 1 anno di età.

Le soluzioni iniettabili di acido tranexamico sono autorizzate esclusivamente per somministrazione endovenosa. L'uso intratecale, epidurale, intraventricolare o intracerebrale è controindicato.

Sono stati riportati gravi eventi avversi, anche fatali, dovuti a somministrazione intratecale accidentale, spesso per scambio con anestetici locali durante procedure che prevedono entrambi i farmaci.

Le reazioni avverse segnalate includono dolore severo, miocloni, convulsioni, aritmie e decessi.

È raccomandato:

- etichettare chiaramente le siringhe contenenti acido tranexamico per uso EV,
- conservare separatamente il farmaco dagli anestetici locali iniettabili,
- prestare particolare attenzione durante manipolazione e somministrazione.

Le informazioni di prodotto saranno aggiornate per rafforzare queste avvertenze.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/niis-su-formulazioni-endovenose-acido-tranexamico>

## **01/12/2025\_Rybelsus (semaglutide orale): rischio di errore terapeutico dovuto all'introduzione di una nuova formulazione con maggiore biodisponibilità**

Rybelsus® è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 non sufficientemente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico.

È stata approvata una nuova formulazione di Rybelsus®, bioequivalente alla precedente, ma con maggiore biodisponibilità.

La nuova formulazione ha la stessa efficacia, sicurezza e modalità di somministrazione della formulazione iniziale (1 compressa/die), ma richiede dosaggi più bassi per ottenere la stessa esposizione al farmaco:

- 1,5 mg (invece di 3 mg),
- 4 mg (invece di 7 mg)
- 9 mg (invece di 14 mg).

Le due formulazioni coesistono temporaneamente sul mercato: ciò può generare confusione ed errori terapeutici con rischio di sovradosaggio ed eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea).

Pazienti già in terapia devono essere informati del cambiamento quando ricevono prescrizione o dispensazione della nuova formulazione.

I nuovi pazienti devono iniziare direttamente con la nuova formulazione.

La confezione e la forma delle compresse per la nuova formulazione differiscono dalla formulazione iniziale, ma il colore delle diverse fasi di dosaggio è stato mantenuto simile.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/niis-su-rybelsus-semaglutide-orale>

**03/11/2025\_Levetiracetam (Keppra® e levetiracetam UCB) soluzione orale (flacone da 150 ml per bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni) e rischio di errore terapeutico a causa del cambio di siringa graduata**

- La siringa graduata da 3 mL (in grado di erogare fino a 300 mg di levetiracetam) sarà sostituita da una nuova siringa da 5 mL (in grado di erogare fino a fino a 500 mg).
- La nuova siringa presenta graduazioni ogni 0,1 mL e tacche aggiuntive da 0,25 mL.
- Le informazioni sul prodotto e il foglio illustrativo sono stati aggiornati di conseguenza.

Il cambio di siringa può comportare errori di dosaggio e rischio di sovradosaggio, con possibili effetti come sonnolenza, agitazione, ridotta coscienza, depressione respiratoria e coma. Indicazioni operative:

- Al momento della prescrizione o dispensazione, informare i caregiver del cambiamento di siringa e del nuovo volume.
- Istruirli su come misurare correttamente la dose e ricordare di consultare il nuovo foglio illustrativo, che contiene anche le istruzioni per la pulizia della siringa (sciacquo con acqua fredda, senza separare le parti).
- Nessuna modifica nelle presentazioni di levetiracetam soluzione orale:
  - Flacone da 150 mL con siringa da 1 mL (infanti <6 mesi).
  - Flacone da 300 mL con siringa da 10 mL (bambini ≥4 anni).

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-levetiracetam-keppra-e-levetiracetam-ucb->

# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Sam West, Jadine Scragg, Paul Aveyard, Jason L Oke, Lia Willis, Stella J P Haffner,  
Heather Knight, Danni Wang, Sarah Morrow, Laura Heath, Susan A Jebb,  
Dimitrios A Koutoukidis

## **Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis**

BMJ 2026; 392 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-085304>

A cura di Ilenia De Carlo

# Recupero ponderale dopo sospensione dei farmaci per la gestione del peso: revisione sistematica e meta-analisi

## In sintesi

In base ai dati di questa revisione sistematica e meta-analisi con i nuovi e più potenti incretino-mimetici (semaglutide e tirzepatide) è stato osservato un maggior recupero di peso entro il primo anno dall'interruzione del trattamento (9,9 kg vs 6,0 kg degli altri incretino-mimetici) e un più veloce ritorno al peso basale (1,5 anni vs 1,6 degli altri incretino-mimetici). Inoltre, ci sono indicazioni di un ulteriore guadagno ponderale.

Il recupero ponderale è significativamente più rapido dopo la cessazione dei WMM (qualsiasi farmaco per il controllo del peso) rispetto agli interventi comportamentali (1,7 anni per WMM vs 3,9 anni per BWMPs).

Per quantificare e confrontare il tasso di ripresa ponderale dopo la sospensione dei farmaci per il controllo del peso (WMM) negli adulti con sovrappeso o obesità, è stata effettuata una revisione sistematica e meta-analisi di 37 studi (63 bracci di intervento, 9341 partecipanti; studi clinici randomizzati controllati e studi comparativi non randomizzati) in cui i partecipanti ( $\geq 18$  anni) sono stati assegnati all'uso di WMM o a programmi di gestione comportamentale del peso (BWMPs).

Il gruppo WMM includeva: semaglutide, tirzepatide, liraglutide, exenatide, cagrilintide, orlistat, fentermina+topiramato, lorcaserin, naltrexone+bupropione, sibutramina, rimonabant, fentermina, topiramato, benzfetamina, dietilpropione cloridrato, fendimetrazina, fenfluramina e dexfenfluramina.

Il trattamento con WMM doveva durare  $\geq 8$  settimane, con un follow-up  $\geq 4$  settimane dopo la cessazione del trattamento. Gli studi potevano combinare interventi farmacologici e comportamentali. Per gli studi controllati, il confronto poteva includere qualsiasi intervento non farmacologico, come interventi comportamentali, placebo o nessun supporto; il gruppo di controllo doveva essere presente sia per il periodo di trattamento sia per il periodo di follow-up post-trattamento.

Nell'analisi primaria, è stato calcolato il tasso assoluto di ripresa del peso dopo la cessazione del WMM. Le analisi dei sottogruppi predefiniti includevano il confronto tra diverse classi di WMM (tutti i WMM, tutti gli incretino-mimetici e i nuovi incretino-mimetici più efficaci (semaglutide e tirzepatide)) e il confronto con una precedente revisione degli stessi autori che valutava il tasso di ripresa del peso dopo i BWMP. Come analisi secondaria, è stata calcolata la variazione dei marcatori cardiometabolici (HbA1c, glicemia a digiuno, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica, colesterolo totale e trigliceridi) dopo la cessazione del WMM.

## RISULTATI

In media, la perdita di peso al termine del trattamento è stata rispettivamente di:

- 8,3 kg (da 7,2 a 9,5) con tutti i WMM;
- 10,1 kg (da 8,2 a 11,9) con tutti gli incretino-mimetici;
- 14,7 kg (da 11,1 a 18,4) con i nuovi incretino-mimetici più efficaci.

La stima del tasso mensile di ripresa ponderale è stato di:

- 0,4 kg (IC al 95% da 0,3 a 0,5) per qualsiasi WMM (63 gruppi di intervento, 6322 partecipanti);
- 0,5 kg (da 0,4 a 0,7) per tutti gli incretino-mimetici (32 gruppi di intervento, 4757 partecipanti);
- 0,8 kg (da 0,7 a 0,9) per gli incretino-mimetici più recenti e più efficaci (10 gruppi di intervento, 1776 partecipanti).

Il recupero di peso stimato entro il primo anno dall'interruzione del trattamento è stato di:

- 4,8 kg (da 3,6 a 6,0) per WMM;
- 6,0 kg (da 4,8 a 8,4) per tutti gli incretino-mimetici
- 9,9 kg (da 8,4 a 10,8) incretino-mimetici più recenti ed efficaci.
- ritorno al peso basale entro 1,7 anni (IC al 95% da 1,3 a 2,1) dopo la cessazione di qualsiasi WMM
- ritorno al peso basale entro 1,6 anni (da 1,1 a 2,1) per tutti gli incretino-mimetici
- ritorno al peso basale entro 1,5 anni (da 1,0 a 1,9) per gli incretino-mimetici più recenti ed efficaci.

In sintesi, dopo la sospensione di qualsiasi WMM, il recupero di peso si è verificato a un tasso medio mensile di 0,4 kg, con una stima di ritorno al peso basale 1,7 anni dopo la sospensione.

Si è stimato che i marcatori cardiometabolici (HbA1c, glicemia a digiuno, colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica e diastolica) fossero vicini ai livelli basali entro la fine del follow-up e che sarebbero tornati ai livelli basali entro 1,4 anni dalla sospensione di WMM. Confronti indiretti hanno mostrato che i soggetti hanno ripreso peso più rapidamente dopo la sospensione di WMM rispetto a quelli sottoposti a BWMP, indipendentemente dalla quantità di peso persa durante il trattamento.

# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Linman Wu, Dan Zhao, Yongqing Lan, Liuyin Jin and Lijuan Yang

## **Comparison of serious adverse effects of methylphenidate, atomoxetine and amphetamine in the treatment of ADHD: an adverse event analysis based on the FAERS Database**

BMC Pharmacology and Toxicology (2025) 26:38  
<https://doi.org/10.1186/s40360-025-00868-5>

A cura di Ilenia De Carlo

# Confronto degli effetti avversi gravi di metilfenidato, atomoxetina e anfetamina nel trattamento dell'ADHD: un'analisi degli eventi avversi basata sul database FAERS

## In sintesi

L'analisi condotta sul database FAERS ha trovato che i più comuni effetti avversi sistemici, per metilfenidato, atomoxetina e anfetamina, erano i disturbi psichiatrici, tra cui aggressività, comportamento anomalo e irrequietezza. Lo studio ha rilevato un'associazione significativa tra tutti e tre i farmaci per l'ADHD e il suicidio. Altri significativi segnali di sicurezza che richiedono particolare attenzione sono la dissezione coronarica con anfetamina, pubertà precoce con metilfenidato e lesioni testicolari e peniene e danni epatici con atomoxetina.

Il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo che in genere esordisce nell'infanzia, con sintomi che in alcuni individui persistono fino all'età adulta. I sintomi principali includono ritardi nello sviluppo, disattenzione, iperattività e impulsività, con una prevalenza di circa 1,4-3,0%. A livello globale, l'ADHD colpisce circa il 5% dei bambini e degli adolescenti e il 2,5% degli adulti. Metilfenidato, atomoxetina e anfetamina sono i farmaci più comunemente prescritti per l'ADHD, ma a dispetto del loro uso diffuso, gli studi clinici sui loro gravi effetti avversi sono limitati.

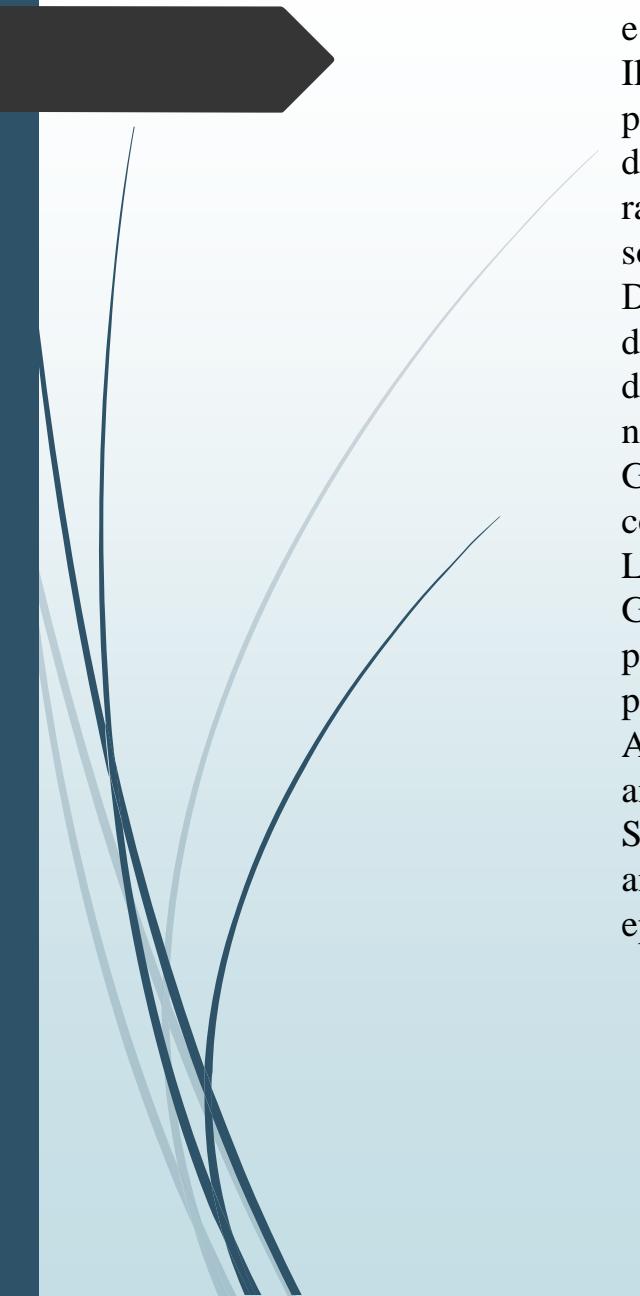
Questo studio ha utilizzato il database FAERS per analizzare la sicurezza di questi farmaci. Il sistema di segnalazione degli eventi avversi (FAERS) della Food and Drug Administration degli Stati Uniti è un database open source che include segnalazioni di eventi avversi ed errori terapeutici inviati alla FDA.

L'analisi retrospettiva sulle segnalazioni presenti nel FAERS dal 2004 al 2023 è stata condotta utilizzando OpenVigil 2.1, uno strumento di data mining online e analisi dei dati di farmacovigilanza ampiamente utilizzato nella ricerca sulla farmacovigilanza.

Per valutare se un farmaco fosse significativamente associato alle reazioni avverse (ADR), è stato calcolato il reporting odds ratio (ROR), il proportional reporting ratio (PRR), le componenti informative (IC) e la media geometrica bayesiana empirica (EBGM) sulla base di analisi di disproportione e bayesiane.

Maggiori sono ROR e PRR, maggiore è il segnale di ADR, il che indica una relazione statistica più forte tra il farmaco target e l'ADR target.

Le reazioni avverse derivanti dall'uso di metilfenidato sono state le più importanti nel 2017, raggiungendo 4.365 casi. Per l'atomoxetina sono state segnalate oltre 4.000 reazioni nel 2004 e nel 2015. Sono stati segnalati meno effetti avversi con le anfetamine rispetto ai primi due farmaci, con oltre 2.000 solo nel 2018 e nel 2022. Gli effetti avversi sono stati segnalati principalmente dai consumatori, seguiti dai medici. La maggior parte delle segnalazioni proveniva dagli Stati Uniti. Le conseguenze avverse più gravi sono classificate al primo posto per "altre condizioni clinicamente rilevanti", seguite dall'ospedalizzazione, decesso, condizioni potenzialmente letali, ecc.



L'indicazione principale di metilfenidato, atomoxetina e anfetamina, nelle segnalazioni, era l'ADHD ( metilfenidato e anfetamina possono essere utilizzati anche per la narcolessia).

Il segnale significativo del metilfenidato è stato il disturbo psicotico (ROR = 4,47, PRR = 3,7). Segnali significativi per l'atomoxetina sono stati osservati nelle categorie dei disturbi psichiatrici (ROR = 5,44, PRR = 4,29) e dei disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella (ROR = 2,49, PRR = 2,46). Il segnale significativo delle anfetamine è rappresentato dai disturbi psicotici (ROR = 4,06, PRR = 3,43). Una revisione dei dati indica che tutte e tre le sostanze sono associate a un aumentato rischio di disturbi psichiatrici.

Dall'analisi per Preferred Terms (PT) è stato stilato un elenco dei 20 principali segnali di sicurezza (per uno di questi, il disturbo del comportamento sociale, gli autori riportano che non è presente nella scheda tecnica dei farmaci). I segnali di sicurezza più comunemente riscontrati per metilfenidato, atomoxetina e anfetamina erano rispettivamente "eritema nel sito di applicazione", "sonnolenza" e "mal di testa".

Gli eventi avversi associati a metilfenidato e atomoxetina erano più comuni nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 12 anni, con una prevalenza dei maschi rispetto alle femmine.

Lo studio ha rilevato un'associazione significativa tra tutti e tre i farmaci per l'ADHD e il suicidio.

Gli individui con ADHD presentano un rischio maggiore di tentativi di suicidio e suicidio, anche quando i disturbi psichiatrici vengono trattati clinicamente, quindi c'è grande preoccupazione circa una possibile associazione tra farmaci per l'ADHD ed eventi correlati al suicidio.

Altri significativi segnali di sicurezza che richiedono particolare attenzione sono la dissezione coronarica con anfetamina, pubertà precoce con metilfenidato e lesioni testicolari e peniene e danni epatici con atomoxetina.

Studi futuri sono necessari per valutare con maggiore accuratezza i rischi di sicurezza di metilfenidato, atomoxetina e anfetamine utilizzando un disegno di studio prospettico più rigoroso in combinazione con studi clinici ed epidemiologici.



# CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
<b>Responsabile</b>	Ilenia Senesi	0861. 888550	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilenia De Carlo	0861. 888522	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	<a href="mailto:ilaria.dicesare@aslteramo.it">ilaria.dicesare@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	<a href="mailto:sabrina.capodifoglio@aslteramo.it">sabrina.capodifoglio@aslteramo.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>