



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 Settembre 2025

Aggiornamenti importanti dal PRAC - Riunione del 1-4 Settembre 2025

1. Avvio riesame sui medicinali per uso umano contenenti levamisolo

Il comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza dell'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) ha avviato una procedura di riesame sui medicinali contenenti levamisolo, autorizzati in quattro paesi dell'Unione Europea (UE) per il trattamento delle infezioni causate da vermi parassiti negli adulti e nei bambini.

In Italia, non sono autorizzati medicinali per uso umano contenenti levamisolo.

Il riesame si basa su nuove preoccupazioni circa il rischio di leucoencefalopatia, una condizione potenzialmente grave che danneggia la sostanza bianca del cervello. La sostanza bianca è composta da fibre nervose rivestite da uno strato protettivo chiamato mielina, che consente una comunicazione efficiente tra le diverse parti del cervello.

La leucoencefalopatia può essere pericolosa per la vita e debilitante, soprattutto se non diagnosticata o trattata. Può causare una serie di sintomi neurologici, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, confusione, debolezza o compromissione della funzionalità muscolare, difficoltà di coordinazione dei movimenti e compromissione o perdita della parola o della vista.

La leucoencefalopatia è già stata identificata come un potenziale rischio associato al levamisolo e le informazioni sul prodotto dei medicinali a base di levamisolo includono il termine generale encefalopatia (un gruppo di condizioni correlate a disfunzione cerebrale).

La revisione fa seguito a nuovi dati raccolti nell'ambito del monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali autorizzati nell'UE. Tra questi, sono inclusi casi gravi di leucoencefalopatia riportati a seguito dell'uso di levamisolo, in uno di questi casi è stato registrato un decesso, nonché ulteriori dati pubblicati nella letteratura scientifica.

Il PRAC esaminerà tutte le evidenze disponibili relative al rischio di leucoencefalopatia riportate con medicinali contenenti levamisolo, comprese eventuali misure di minimizzazione del rischio già in atto. Poiché alcuni dei casi segnalati descrivono demielinizzazione del sistema nervoso centrale



(perdita di mielina nel cervello e nel midollo spinale), che è una forma di leucoencefalopatia, il riesame affronterà anche questo aspetto di sicurezza.

Il comitato valuterà inoltre l'impatto del rischio di leucoencefalopatia e demielinizzazione sul rapporto beneficio/rischio di questi medicinali e emetterà una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le relative autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella comunicazione per il pubblico dell'EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-safety-review-levamisole-medicine-used-treat-parasitic-worm-infections>)

2. Nuove informazioni di sicurezza per gli operatori sanitari

2.1 Caspofungina: nuova avvertenza contro l'uso di membrane a base di poliacrilonitrile (PAN) durante la terapia renale sostitutiva continua (CRRT)

Il PRAC ha raccomandato una Nota Informativa Importante di Sicurezza (DHPC - *Dear Healthcare Professional Letter*) che richiama l'attenzione sull'uso di membrane a base di poliacrilonitrile (PAN) durante la terapia renale sostitutiva continua (CRRT) in pazienti in condizioni critiche trattati con caspofungina. La CRRT prevede una dialisi continua nei pazienti con insufficienza renale acuta e sovraccarico di liquidi.

La caspofungina è un medicinale antimicotico somministrato per infusione endovenosa per il trattamento delle infezioni fungine negli adulti e nei bambini.

I dati di laboratorio hanno mostrato che le membrane a base di PAN utilizzate per filtrare il sangue nella CRRT possono legarsi alla caspofungina e ridurre l'efficacia. È stata inoltre segnalata una scarsa efficacia della caspofungina nei pazienti sottoposti a CRRT con queste membrane.

Il fallimento del trattamento antimicotico può portare ad un peggioramento dell'infezione fungina sistemica, che può essere fatale in pazienti in condizioni critiche.

Gli operatori sanitari sono invitati a verificare il tipo di membrana per emofiltrazione utilizzata prima di iniziare e durante il trattamento con caspofungina.

Se si utilizzano membrane derivate dal PAN, gli operatori sanitari devono passare a una membrana alternativa o prendere in considerazione un medicinale antimicotico alternativo.

2.2 Crysvita (burosumab): nuove raccomandazioni per il monitoraggio a causa del rischio di ipercalcemia grave

Il PRAC ha raccomandato una Nota Informativa Importante di Sicurezza (DHPC, Dear Healthcare Professional Letter) per informare gli operatori sanitari del rischio di grave ipercalcemia (livelli alti di calcio nel sangue) nei pazienti trattati con burosumab. Livelli aumentati di calcio sierico, inclusa ipercalcemia grave, e/o dell'ormone paratiroideo (una sostanza prodotta dalla ghiandola paratiroidea, che aiuta l'organismo ad immagazzinare e utilizzare il calcio) sono stati segnalati in pazienti trattati con burosumab. In particolare, è stata segnalata ipercalcemia grave in pazienti con iperparatiroidismo terziario (sovrapproduzione di ormone paratiroideo che porta a ipercalcemia).

I pazienti con ipercalcemia da moderata a grave ($> 3,0$ mmol/L) non devono assumere burosumab fino a quando l'ipercalcemia non sia adeguatamente trattata e risolta.

Nei pazienti trattati con burosumab, i livelli ematici di calcio devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento, da una a due settimane dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose e ogni sei mesi durante il trattamento (o ogni tre mesi nei bambini di età compresa tra uno e due anni). Anche gli ormoni paratiroidi devono essere misurati ogni sei mesi (o ogni tre mesi nei bambini da uno a due anni).

Gli operatori sanitari devono inoltre essere consapevoli che fattori come iperparatiroidismo, prolungata mancanza di movimento, disidratazione, ipervitaminosi D (tossicità da vitamina D) o compromissione renale possono aumentare il rischio di ipercalcemia.

Le informazioni del prodotto di Crysvida saranno aggiornate per includere queste raccomandazioni per il monitoraggio e per aggiungere i seguenti possibili effetti collaterali: iperparatiroidismo, ipercalcemia, ipercalciuria (aumento dei livelli di calcio nelle urine) e aumento dei livelli di ormone paratiroideo nel sangue.

Crysvida è usato per trattare l'ipofosfatemia X-linked (XLH), una malattia ereditaria caratterizzata da bassi livelli di fosfato nel sangue. È anche usato per trattare l'osteomalacia (rammollimento e indebolimento delle ossa) causata da tumori mesenchimali fosfaturici. Questo tipo di tumore produce ormoni, in particolare una sostanza chiamata fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), che causa la perdita di fosfato da parte dell'organismo.

2.3 Remsima (infliximab): nuova formulazione endovenosa controindicata nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio

Remsima è un medicinale biosimilare contenente infliximab ed è utilizzato per trattare l'artrite reumatoide, il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la psoriasi.

Il PRAC ha raccomandato una Nota Informativa Importante di Sicurezza (DHPC, Dear Healthcare Professional Letter) per avvisare gli operatori sanitari che la nuova formulazione endovenosa di Remsima non deve essere somministrata a persone con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) in quanto contiene sorbitolo.

Nelle persone affette da HFI, anche piccole quantità di sorbitolo somministrate per via endovenosa possono provocare reazioni avverse gravi e potenzialmente letali, tra cui ipoglicemia (bassi livelli di glucosio nel sangue), insufficienza epatica acuta, sindrome emorragica (sanguinamento eccessivo), insufficienza renale e morte.

La nuova formulazione è un concentrato per soluzione per infusione, attualmente in fase di valutazione da parte del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA. Una volta approvata, sostituirà la formulazione attuale, una polvere da preparare in una soluzione per infusione che non contiene sorbitolo. Remsima è disponibile anche come soluzione iniettabile sottocutanea in siringa preriempita o penna. Sebbene questa formulazione sottocutanea contenga anch'essa sorbitolo, è considerata sicura per le persone con HFI.

Prima di iniziare il trattamento con la nuova formulazione, concentrato per soluzione per infusione di Remsima, gli operatori sanitari devono accertarsi che il paziente non soffra di intolleranza ereditaria al fruttosio. Le informazioni sul prodotto e la scheda di promemoria per il paziente relative a Remsima saranno aggiornate per includere queste nuove informazioni.

2.4 Tegretol (carbamazepina): uso limitato nei neonati poiché la concentrazione di un eccipiente, il glicole propilenico, supera la soglia raccomandata

Il PRAC ha raccomandato una Nota Informativa Importante di Sicurezza (DHPC, Dear Healthcare Professional Letter) per informare gli operatori sanitari che l'uso di Tegretol 100 mg/5 mL sospensione orale è limitato nei neonati.

Tegretol 100 mg/5 mL, sospensione orale non deve essere utilizzato nei neonati di età inferiore a 4 settimane per i nati a termine, o di età post-mestruale di 44 settimane per i nati pretermine, a meno che altre opzioni terapeutiche non siano disponibili e il beneficio atteso superi i rischi. Questo perché questa formulazione di Tegretol contiene 25 mg per 1 mL dell'eccipiente (ingrediente) glicole propilenico, che supera la soglia raccomandata per i neonati di 1 mg/kg/die[1]. A dosi pari o superiori a 1 mg/kg/die, il glicole propilenico si accumula nei neonati poiché il fegato e i reni non sono sufficientemente maturi per elaborarlo ed eliminarlo completamente dall'organismo. Ciò aumenta il rischio di gravi reazioni avverse come acidosi metabolica (una condizione in cui il sangue è troppo acido), disfunzione renale, inclusa necrosi tubulare acuta (danno alle strutture renali che filtrano il sangue), insufficienza renale acuta e disfunzione epatica.

I neonati trattati con Tegretol 100 mg/5 mL devono essere monitorati dagli operatori sanitari, effettuando anche misurazioni dell'osmolarità e/o del gap anionico (test per valutare l'equilibrio dei liquidi corporei e rilevare livelli anomali di acidi nel sangue). Gli operatori sanitari devono inoltre essere consapevoli che se Tegretol 100 mg/5 mL viene somministrato con altri medicinali contenenti glicole propilenico o con qualsiasi sostanza metabolizzata dall'enzima alcol deidrogenasi, come l'etanolo, il rischio di accumulo e tossicità del glicole propilenico aumenta.

Le informazioni sul prodotto di Tegretol 100 mg/5 mL sono in fase di aggiornamento per riflettere il suo uso limitato nei neonati e per informare sul rischio di gravi reazioni avverse in questi pazienti a causa della concentrazione di questo eccipiente. Questa restrizione non si applica ad altre formulazioni liquide di carbamazepina che non contengono glicole propilenico.

Tegretol 100 mg/5 mL sospensione orale è un medicinale autorizzato a livello nazionale, utilizzato per il trattamento di diverse condizioni, tra cui alcune forme di epilessia.