



# FarmaNews n.5

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

SETTEMBRE-OTTOBRE 2025

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo



# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- ▶ **Aggiornamenti importanti dal PRAC - Riunione del 27-30 Ottobre 2025**
- ▶ **Nifedicor 20 mg/ml gocce orali, soluzione (nifedipina) modifica del contagocce che varia la quantità di medicinale erogata**
- ▶ **Caspofungin: Evitare l'uso di membrane in poliacrilonitrile durante la terapia sostitutiva renale continua.**
- ▶ **Crysvita (burosumab): Rischio di grave ipercalcemia**
- ▶ **Finasteride, Dutasteride: Nuove misure per minimizzare il rischio di ideazione suicidaria.**
- ▶ **Clozapina: aggiornate le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi**
- ▶ **Aggiornamenti importanti dal PRAC - Riunione del 1-4 Settembre 2025**

## **31/10/2025\_Aggioramenti importanti dal PRAC - Riunione del 27-30 Ottobre 2025**

L'**acido tranexamico** è un farmaco antifibrinolitico che agisce impedendo la degradazione dei coaguli di sangue. È indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a un anno per la prevenzione e il trattamento delle emorragie.

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato segnalazioni di gravi eventi avversi (come forte dolore alla schiena, ai glutei e alle gambe, convulsioni e aritmie cardiache) e decessi dovuti a somministrazione intratecale accidentale di acido tranexamico iniettabile, spesso dovuti a confusione con anestetici locali utilizzati nelle stesse procedure.

Il PRAC raccomanda la massima cautela nella manipolazione e somministrazione di questo medicinale, al fine di garantire che venga somministrato esclusivamente per via endovenosa (in vena). Non deve essere somministrato per via: intratecale, epidurale, intraventricolare, intracerebrale.

Raccomandazioni per prevenire errori:

1. Etichettare chiaramente le siringhe contenenti acido tranexamico come "destinate esclusivamente all'uso endovenoso".
  2. Conservare separatamente l'acido tranexamico dagli anestetici locali e da altri farmaci somministrabili per via intratecale.
- Le informazioni e il confezionamento esterno dei medicinali a base di acido tranexamico iniettabile saranno aggiornati per evidenziare l'uso esclusivo per via endovenosa.

La presente Nota Informativa Importante di Sicurezza (DHPC) sarà inoltrata dal CMDh e successivamente distribuita agli operatori sanitari dai titolari AIC e pubblicata sulla pagina Direct healthcare professional communications e nei national registers in EU Member States.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamenti-dal-prac-riunione-27-30-ottobre-2025>

## **15/10/2025\_Nifedicor 20 mg/ml gocce orali, soluzione (nifedipina) modifica del contagocce che varia la quantità di medicinale erogata.**

Nifedicor, medicinale a base di nifedipina, è utilizzato per il trattamento della cardiopatia ischemica (angina pectoris cronico-stabile, angina pectoris vasospastica) e dell'ipertensione arteriosa (crisi ipertensiva e della Sindrome di Reynaud).

Il farmaco Nifedicor 20 mg/ml gocce orali (nifedipina) ha un nuovo contagocce, che ha portato alla variazione della quantità di principio attivo presente in ciascuna goccia, comportando un potenziale rischio di errore terapeutico. Il nuovo contagocce infatti eroga un nuovo volume, doppio rispetto al precedente, per cui ogni singola goccia ora contiene 1 mg di nifedipina.

Con il precedente contagocce: ogni goccia conteneva 0,5 mg di nifedipina (20 gocce = 10 mg); con il nuovo contagocce: ogni goccia contiene 1 mg di nifedipina (10 gocce = 10 mg).

Al farmaco con il nuovo contagocce è stato assegnato un nuovo codice AIC: 024608061.

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-nifedicor>



## **09/10/2025\_Caspofungin: Evitare l'uso di membrane in poliacrilonitrile durante la terapia sostitutiva renale continua.**

Caspofungin è un antimicotico sterile e liofilizzato per infusione endovenosa.

È indicato per il trattamento delle infezioni micotiche invasive in pazienti adulti o pediatrici e viene anche utilizzato come terapia empirica in pazienti adulti o pediatrici con sospette infezioni micotiche e che presentano febbre e neutropenia.

Sono stati riportati casi di inefficacia di caspofungin in pazienti sottooposti a terapia sostitutiva renale continua nella quale vengono utilizzate membrane filtranti in poliacrilonitrile.

Il rischio di fallimento del trattamento antimicotico può comportare un peggioramento dell'infezione sistematica, con possibile esito fatale.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informa-va-importante-di-sicurezza-niis-su-caspofungin>

## 09/10/2025\_Crysvita (burosumab): Rischio di grave ipercalcemia

Crysvita (burosumab) è indicato per il trattamento di:

- Ipofosfatemia legata all'X (XLH), nei bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiografica di malattia ossea, e negli adulti.
- Ipofosfatemia correlata al FGF23 nell'osteomalacia tumorale (TIO) associata a tumori mesenchimali fosfaturici non resecabili con intenti curativi o localizzati, nei bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.

Casi di ipercalcemia grave sono stati riportati nella fase post-commercializzazione in pazienti affetti da iperparatiroidismo terziario associato ad altri fattori di rischio per ipercalcemia.

Per prevenire l'insorgenza di ipercalcemia grave nei pazienti vulnerabili, si raccomanda di monitorare i livelli di calcemia sierica e di ormone paratiroideo prima e durante il trattamento; prestare particolare attenzione ai pazienti con iperparatiroidismo terziario monitorando e gestendo eventuali altri fattori di rischio ( immobilizzazione prolungata, disidratazione, ipervitaminosi D o compromissione della funzione renale).

L'ipercalcemia deve essere controllata, seguendo le linee guida cliniche locali, prima dell'inizio del trattamento con burosomab o durante il trattamento, se riscontrata.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informazione-importante-di-sicurezza-niis-su-crysvita-burosomab->

## 16/09/2025\_Finasteride, Dutasteride: Nuove misure per minimizzare il rischio di ideazione suicidaria.

A seguito di un riesame, condotto a livello europeo dall' Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), dei dati disponibili relativi all'insorgenza di ideazione e comportamenti suicidari in soggetti che venivano trattati con inibitori della 5-alfa reduttasi, si è concluso che il livello di evidenza di questi eventi varia a seconda delle rispettive indicazioni, principi attivi e formulazioni.

- Per quanto riguarda la **finasteride a basso dosaggio** (1 mg), usata per l'alopecia androgenetica, è stato confermato che l'ideazione suicidaria rappresenta una possibile reazione avversa, sebbene con frequenza non nota. In diversi casi, la comparsa di disturbi sessuali — già noti come effetto collaterale — ha contribuito a determinare alterazioni dell'umore e pensieri suicidari. Per questo motivo, i pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e rivolgersi subito al medico se manifestano depressione, ideazione suicidaria o disfunzioni sessuali. Inoltre, nelle confezioni di finasteride 1 mg verrà inserita una scheda paziente con informazioni sui rischi e sulle azioni da intraprendere.
- Anche per la **finasteride a dosaggio più alto** (5 mg), indicata per l'iperplasia prostatica benigna, l'ideazione suicidaria è riconosciuta come reazione avversa con frequenza non definita. Le informazioni sul prodotto già riportano l'avvertenza di consultare immediatamente un medico in caso di sintomi depressivi o pensieri suicidari.
- Diverso il discorso per la **finasteride ad uso topico**, dove attualmente non vi sono dati sufficienti a supportare un legame con il rischio di ideazione suicidaria. Per questo non sono previsti aggiornamenti nelle avvertenze.
- Per la **dutasteride**, pur non essendo emerse evidenze dirette di un'associazione con l'ideazione suicidaria, per cautela — vista la similarità del meccanismo d'azione con la finasteride — le informazioni sul prodotto saranno aggiornate, con la raccomandazione ai pazienti di rivolgersi immediatamente al medico se compaiono sintomi di alterazioni dell'umore.

Il riesame dei dati a livello europeo ha raccolto 325 casi di ideazione suicidaria segnalati: 313 relativi a finasteride e 13 a dutasteride (con un caso di uso concomitante). La maggior parte riguardava pazienti trattati per alopecia, mentre i casi nei pazienti con iperplasia prostatica benigna erano dieci volte inferiori. Tali segnalazioni vanno comunque considerate nel contesto di un'esposizione molto ampia: circa 270 milioni di pazienti/anno trattati con finasteride e 82 milioni con dutasteride.

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-finasteride-dutasteride-nuove-misure-per-minimizzare-il-rischio-di-ideazione-suicidaria>

## **08/09/2025\_Clozapina: aggiornate le raccomandazioni per il monitoraggio di routine dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi**

La clozapina può aumentare il rischio di sviluppare neutropenia e agranulocitosi. Per ridurre al minimo questo rischio, è richiesto un monitoraggio regolare dell'emocromo. Le nuove evidenze hanno portato a una revisione delle raccomandazioni.

Il monitoraggio deve basarsi esclusivamente sulla conta assoluta dei neutrofili (ANC), considerata il parametro più specifico e clinicamente rilevante. Non è più obbligatorio monitorare la conta totale dei globuli bianchi (WBC).

- Soglie conta assoluta dei neutrofili (ANC) aggiornate-L'inizio del trattamento con clozapina è raccomandato solo nei pazienti con ANC  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ) e nei pazienti con neutropenia etnica benigna (BEN) confermata con ANC  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ).

- Requisiti aggiornati di monitoraggio ANC-L'ANC del paziente deve essere monitorata come segue:  
settimanalmente durante le prime 18 settimane di trattamento mensilmente per le successive 34 settimane (cioè fino al completamento del primo anno di trattamento) se non si sono verificati episodi di neutropenia durante il primo anno di trattamento, il monitoraggio dell'ANC può essere ridotto ad una volta ogni 12 settimane (trimestralmente) se non si sono verificati episodi di neutropenia durante i primi due anni di trattamento, l'ANC deve essere valutata una volta all'anno.

Il rischio di neutropenia è più elevato nel primo anno di trattamento e tende a diminuire successivamente.

Le informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti clozapina saranno aggiornate per riflettere le nuove soglie di ANC e le modifiche alla frequenza di monitoraggio.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/niis-clozapina-e-rischio-neutropenia-e-agranulocitosi>

## 05/09/2025\_Aggioramenti importanti dal PRAC - Riunione del 1-4 Settembre 2025

### 1. Avvio riesame sui medicinali per uso umano contenenti levamisolo.

In Italia, non sono autorizzati medicinali per uso umano contenenti levamisolo. Il PRAC esaminerà tutte le evidenze disponibili relative al rischio di leucoencefalopatia relativamente ai medicinali, comprese eventuali misure di minimizzazione del rischio già in atto. Alcuni dei casi segnalati descrivono demielinizzazione del sistema nervoso centrale, una forma di leucoencefalopatia. 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.

### 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 (antimicotico somministrato per infusione endovenosa per il trattamento delle infezioni fungine negli adulti e nei bambini). La CRRT prevede una dialisi continua nei pazienti con insufficienza renale acuta e sovraccarico di liquidi. 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 ridurne l'efficacia. Il fallimento del trattamento può essere fatale in pazienti in condizioni critiche. Gli operatori sanitari sono invitati a controllare il tipo di membrana per emofiltrazione impiegata, sia prima di iniziare sia nel corso del trattamento. Qualora vengano utilizzate membrane derivate dal PAN, si raccomanda di sostituirle con una membrana alternativa o di considerare l'uso di un medicinale antimicotico diverso.

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 nei pazienti trattati con burosumab. In particolare, è stata segnalata ipercalcemiagrave in pazienti con iperparatiroidismo terziario.

I pazienti con ipercalcemia da moderata a grave ( $> 3,0 \text{ mmol/L}$ ) non devono assumere burosumab se non quando l'ipercalcemia non sia adeguatamente trattata e risolta. Nei pazienti trattati con il farmaco, 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, prolunga mancanza di movimento, disidratazione, ipervitaminosi D (tossicità da vitamina D) o compromissione renale possono aumentare il rischio di ipercalcemia. Le informazioni sul prodotto Crysvita saranno aggiornate per includere queste raccomandazioni di monitoraggio e per riportare i seguenti possibili effetti collaterali: iperparatiroidismo, ipercalcemia, ipercalciuria (aumento dei livelli di calcio nelle urine) e incremento dei livelli di ormone paratiroidico nel sangue.

### **2.3 Remsima (infl iximab):**

nuova formulazione endovenosa controindicata nei pazienti conintolleranza ereditaria al fruttosio.

Remsima è un medicinale biosimilare contenente infl iximab 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 nuovaformulazione endovenosa di Remsima non deve essere somministrata a persone conintolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) in quanto contiene sorbitolo. Piccole quantità disorbitolo somministrate per via endovenosa possono provocare reazioni avverse gravi epotenzialmente 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 voltaapprovata, sostituirà la formulazione attuale, inoltre il farmaco è disponibile anche come soluzione iniettabile sottocutanea in siringa preriempita o penna. Sebbene questaformulazione sottocutanea contenga anch'essa sorbitolo, è considerata sicura per le personecon HFI. 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 uno dei componenti, 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 100mg/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, ameno 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 1mg/kg/die. 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 acidosemetabolica, disfunzione renale, inclusa necrosi tubulare acuta, 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, inoltre Tegretol 100 mg/5 mL viene somministrato con altri medicinali contenenti glicolepropilenico 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 e queste restrizioni non si applicano ad altre formulazioni liquide di carbamazepina che non contengono glicolepropilenico.

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

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamenti-dal-prac-riunione-1-4-settembre-2025>

# SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Salvatore Crisafulli · Francesco Ciccimarra · Fabio Scapini · Luca L'Abbate · Emmanuele A. Jannini ·  
Maria Cristina De Martino · Elisa Giannetta · Jordi Mestres · Marco Tuccori · Gianluca Trifirò.

## **Sexual Dysfunctions Associated with Proton Pump Inhibitors: Insights from VigiBase, the World Health Organization Pharmacovigilance Database**

Drug Safety  
<https://doi.org/10.1007/s40264-025-01626-6>

A cura di Ilenia De Carlo

# Disfunzioni sessuali associate agli inibitori della pompa protonica: approfondimenti da VigiBase, il database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

## In sintesi

Nel corso degli anni sono stati pubblicati diversi studi osservazionali e case report che ipotizzano una potenziale associazione tra l'uso di inibitori della pompa protonica (PPI) e disfunzioni sessuali in pazienti di entrambi i sessi. Crisafulli e coll. hanno indagato la potenziale associazione tra l'uso di PPI e l'insorgenza di disfunzione sessuale utilizzando VigiBase. I risultati di questo studio suggeriscono la presenza di segnali di sicurezza relativamente a disfunzione erettile, disagio genitale e carenza di estrogeni. Ulteriori studi osservazionali saranno necessari per convalidare e caratterizzare ulteriormente questi potenziali segnali di sicurezza.

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono tra le classi di farmaci più comunemente prescritte al mondo sia per la prevenzione delle ulcere indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei sia per il trattamento dei disturbi correlati all'acidità (ad esempio malattia da reflusso gastroesofageo e ulcera peptica).

Un'ampia mole di prove ha documentato un aumento del rischio di gravi reazioni avverse, soprattutto con l'uso prolungato e inappropriato di questi farmaci. Dato l'uso diffuso di IPP, questi farmaci sono stati anche associati a un gran numero di potenziali effetti avversi. Tuttavia, molte di queste associazioni potrebbero essere infondate e in gran parte determinate da fattori confondenti come la politerapia e le comorbilità sottostanti.

Nel corso degli anni, diversi studi osservazionali pubblicati e casi clinici hanno ipotizzato una potenziale associazione tra l'uso di IPP e l'insorgenza di disfunzioni sessuali (DS) sia negli uomini che nelle donne.

Le disfunzioni sessuali sono condizioni mediche che possono colpire qualsiasi fase del ciclo di risposta sessuale e individui di qualsiasi età. La Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi di Salute Correlati, 11<sup>a</sup> Edizione, nel Capitolo 17 (HA00–HA8Z) "Condizioni correlate alla salute sessuale", elenca sei principali famiglie di disfunzioni sessuali: disfunzione del desiderio sessuale ipoattivo (maschile e femminile), disfunzioni dell'eccitazione sessuale (che comprendono sintomi correlati all'erezione e alla lubrificazione), disfunzioni orgasmiche (maschile e femminile), disfunzioni eiacularie (eiaculazione precoce o ritardata), incongruenza di genere e disturbi da dolore sessuale.

Un'analisi dei dati di farmacovigilanza condotta dal Centro di Farmacovigilanza dei Paesi Bassi Lareb ha evidenziato una disproporzione dei casi di disfunzione erettile (DE) correlata a PPI. In dettaglio, sono state ricevute 17 segnalazioni di DE in associazione a omeprazolo e per otto di queste è stato osservato un dechallenge positivo.



Inoltre, sulla base di 66 segnalazioni di DE associate a esomeprazolo recuperate da EudraVigilance, nell'ottobre 2023, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'Agenzia europea per i medicinali ha avviato un *referral (deferimento)* e ha richiesto ulteriori indagini per valutare la potenziale associazione di esomeprazolo/omeprazolo con DE e altre DS. In questo caso, la sessualità alterata o la DS potrebbero essere associate a un disturbo dopaminergico centrale e/o direttamente ad alti livelli di prolattina sia negli uomini che nelle donne. L'uso di inibitori della pompa protonica è stato collegato a iperprolattinemia, che può avere un effetto significativo sulla qualità della vita e sulla fertilità del paziente, nonché a reazioni avverse genitourinarie e ginecologiche.

Pertanto, esplorare la potenziale associazione tra IPP e DS è particolarmente importante, poiché DE (disfunzione erettile), ejaculazione retrograda, insufficienza puberale e iperprolattinemia sono inclusi nell'elenco dei termini di eventi medici importanti (IME). Questo elenco, sviluppato dal gruppo di lavoro di esperti di EudraVigilance, mira a facilitare la classificazione delle sospette reazioni avverse gravi e include eventi potenzialmente letali, eventi che provocano il decesso o richiedono il ricovero ospedaliero/ il prolungamento della degenza ospedaliera o che causano disabilità/incapacità persistente o significativa, nonché anomalie congenite/ difetti alla nascita.

Ad oggi, gli effetti potenzialmente dannosi degli IPP sulla salute riproduttiva maschile e femminile sono stati poco studiati. Alla luce di queste evidenze e considerando anche l'uso diffuso e spesso inappropriato degli IPP, è necessario approfondire l'associazione tra IPP e disfunzione sessuale. Pertanto, lo scopo di questo studio è stato esplorare la relazione tra IPP e DS eseguendo un'analisi di disproporzionalità su VigiBase.

VigiBase, il database globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità contenente le segnalazioni di casi individuali di sicurezza (ICSR) di sospette reazioni avverse, è il più grande database di segnalazione spontanea (SRS) al mondo, contenente attualmente oltre 34 milioni di ICSR su sospette reazioni avverse inviate da circa 150 paesi membri.

L'analisi ha incluso le ICSR (rapporti sulla sicurezza di singoli casi) relative agli IPP approvati per l'uso dall'EMA e/o dalla Food and Drug Administration statunitense (FDA), ovvero omeprazolo (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC]: A02BC01), pantoprazolo (ATC: A02BC02), lansoprazolo (ATC: A02BC03), rabeprazolo (ATC: A02BC04) ed esomeprazolo (ATC: A02BC05), come farmaci sospetti o interagenti. Le sospette reazioni avverse di interesse sono state identificate utilizzando la Query Standardizzata MedDRA (SMQ) "Disfunzione sessuale".

Inoltre, poiché l'iperprolattinemia potrebbe in futuro essere un fattore intermedio nell'associazione SD-PPi, sono state anche identificate le reazioni avverse al farmaco (ICSR) relative agli IPP con Termine Preferito (PT) "iperprolattinemia".

Fino al 4 settembre 2024, 30.548.821 ICSR deduplicati (esclusi i vaccini) sono stati raccolti in VigiBase, di cui 420.598 (1,4%) riguardavano gli IPP in studio.

Le segnalazioni di casi individuali di sicurezza relative all'SMQ "disfunzione sessuale" e al PT iperprolattinemia rappresentavano 870 (0,2%) delle ICSR correlate agli IPP.

Di questi, 841 ICSR (96,7%) che riportavano informazioni sul sesso dei pazienti sono stati inclusi nelle analisi, con l'omeprazolo come farmaco più frequentemente segnalato ( $N = 432$ ; 51,4%), seguito da esomeprazolo ( $N = 162$ ; 19,3%), pantoprazolo ( $N = 132$ ; 15,7%), lansoprazolo ( $N = 110$ ; 13,1%) e rabeprazolo ( $N = 40$ ; 4,7%).

Nel complesso, tali segnalazioni riguardavano principalmente pazienti di sesso maschile (rapporto uomini/donne = 5,2) e di età compresa tra i 18 e i 64 anni. Le segnalazioni di SD e iperprolattinemia correlate agli IPP provenivano principalmente dall'Europa ( $N = 419$ ; 46,2%) e dall'America ( $N = 357$ ; 39,2%) e sono state segnalate principalmente da medici ( $N = 289$ ; 31,9%) e consumatori ( $N = 218$ ; 24,0%).

Sono state segnalate 186 reazioni avverse gravi (20,5%), che hanno riguardato principalmente pazienti di sesso maschile (72,6%).

Con un totale di 532 casi, la DE è stata il PT più comunemente segnalato, seguito da desiderio sessuale ipoattivo [ovvero diminuzione ( $N = 143$ ) e perdita ( $N = 31$ ) della libido], iperprolattinemia ( $N = 66$ ), disfunzione sessuale ( $N = 52$ ) e secchezza vulvovaginale ( $N = 26$ ).



Tra i 42 PT inclusi nella definizione ristretta dell'SMQ "disfunzione sessuale", è stata osservata una disproporzionalità delle segnalazioni di almeno un PPI per tre (7,1%) PT. Di questi, due (ovvero disfunzione erettile e fastidio genitale) appartengono alla classe sistemica organica "Disturbi riproduttivi e della mammella" e uno (ovvero carenza di estrogeni) alla classe sistemica organica "Disturbi endocrini".

È stato osservato un ROR aggiustato statisticamente significativo per l'omeprazolo in relazione alla DE (ROR aggiustato, 1,76; IC al 95% 1,54-2,01) e per l'esomeprazolo, in relazione al fastidio genitale (ROR aggiustato, 3,66; IC al 95% 1,34-10,04) e alla carenza di estrogeni (ROR aggiustato, 3,80; IC al 95% 1,03-13,99) nelle pazienti di sesso femminile.

I risultati dell'analisi per sottogruppo che ha limitato la popolazione dello studio ai pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni hanno inoltre evidenziato ulteriori potenziali segnali di sicurezza riguardanti una diminuzione della libido indotta dall'omeprazolo e un ipogonadismo indotto dall'esomeprazolo negli individui di sesso maschile, nonché un disagio genitale indotto dall'omeprazolo nelle donne.

Sebbene i sistemi di segnalazione spontanea non consentano di stimare i tassi di incidenza delle reazioni avverse, la frequenza relativa delle segnalazioni può comunque fornire un'indicazione approssimativa della potenziale entità del problema.

A questo proposito, il fatto che solo lo 0,2% degli ICSR che coinvolgono PPI si riferisca a SD non riflette la reale incidenza di questi eventi, ma potrebbe comunque suggerire che tali reazioni rappresentino un problema di sicurezza relativamente raro o sconosciuto, ma clinicamente rilevante.

Si stima che circa il 25% di tutti i casi di DE sia causato da farmaci, in particolare antidepressivi, antipsicotici, antipertensivi, antineoplastici, antistaminici, farmaci con attività anticolinergica e antiormoni.

La prevalenza della DE iatrogena potrebbe essere ancora più elevata considerando che diverse malattie croniche non trasmissibili condividono la capacità di produrre DS attraverso lo stesso meccanismo d'azione proinfiammatorio, ma sono, allo stesso tempo, trattate con una serie di farmaci erettolitici sopra menzionati.

Sebbene sia noto che i bloccanti del recettore dell'histamina di tipo 2, utilizzati per il trattamento dell'iperacidità gastrica, producono disfunzioni sessuali attraverso un effetto antistaminergico, l'attuale letteratura medica che valuta l'associazione tra l'uso di PPI e l'insorgenza di DE è limitata.

Uno dei primi studi che ha esplorato la potenziale associazione tra DE e omeprazolo è stato uno studio di farmacovigilanza condotto dall'Uppsala Monitoring Center, risalente al 1992. Questo studio ha descritto 15 casi di DE potenzialmente associati all'uso di omeprazolo, inclusi due casi che coinvolgevano uomini di età inferiore ai 40 anni.

Più recentemente, nel 2015, i rapporti di farmacovigilanza pubblicati da Lareb hanno suggerito una potenziale associazione tra DE e omeprazolo o lansoprazolo, con un periodo di latenza che varia da 1 giorno a 6 mesi.

Nello studio di Crisafulli e coll. è stato osservato un tempo di latenza mediano per la potenziale DE indotta da omeprazolo di 19 giorni, con un intervallo interquartile compreso tra 4 e 180 giorni. Il periodo di latenza osservato tra l'inizio della terapia con PPI e la comparsa di DS appare coerente con una plausibile causalità, poiché le DS possono emergere relativamente presto durante la terapia.

Questo *pattern* contrasta con altri eventi avversi potenzialmente associati all'uso a lungo termine di PPI, come carenze nutrizionali o fratture ossee, che in genere richiedono un'esposizione prolungata prima diventare clinicamente evidenti. A supporto di tali evidenze, un case report pubblicato nel 2021 ha documentato l'insorgenza improvvisa di una grave DE in un giovane uomo sano poco dopo l'inizio della terapia con omeprazolo da banco. La funzione erettile del paziente è tornata rapidamente alla normalità dopo l'interruzione del farmaco.

Negli ultimi anni, le agenzie di regolamentazione, tra cui l'EMA, la FDA e la Malaysian National Pharmaceutical Regulatory Agency, hanno emesso notifiche di sicurezza riguardo al rischio potenzialmente aumentato di DE nei pazienti che assumono PPI.

A seguito di un'analisi del sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA nel 2022, la FDA ha riconosciuto la DE come un potenziale segnale di sicurezza associato agli IPP. Di conseguenza, nel 2023, questa agenzia regolatoria ha stabilito che gli RCP di tutti i prodotti contenenti IPP, devono includere informazioni sul rischio di insorgenza di DE.

Tuttavia, ad oggi, il rischio di DE non è menzionato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) degli IPP dell'EMA. Inoltre, la valutazione singola del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza dell'esomeprazolo (PSUSA/00001269/202403), pubblicata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA alla fine di marzo 2025, non ha menzionato alcuna associazione tra esomeprazolo e DE.

Per quanto riguarda l'eziopatologia della DE indotta da PPI, sono stati suggeriti diversi meccanismi in letteratura.

Uno di questi è l'induzione dell'enzima citocromo P450 3A4 da parte degli IPP, che può ridurre i livelli di testosterone in alcuni pazienti, portando così a un calo del desiderio e alla successiva DE.



Un'altra via patologica potrebbe coinvolgere la capacità degli IPP di compromettere la produzione endoteliale di ossido nitrico, che svolge un ruolo nel rilassamento della muscolatura liscia cavernosa e infine nella funzione erettile, portando così alla DE.

Dopo il testosterone, la prolattina è considerata uno degli ormoni più importanti che influenzano la funzione sessuale maschile. La prolattina agisce negativamente sulla funzione erettile attraverso meccanismi centrali e periferici non completamente compresi.

Livelli periferici elevati di prolattina riflettono una riduzione centrale della via dopaminergica. La dopamina è considerata un fattore importante nell'innescare la motivazione sessuale, il che implica che un livello aumentato di dopamina nelle regioni cerebrali legate alla ricompensa porterebbe a un aumento della pulsione sessuale. Allo stesso tempo, la dopamina controlla e riduce l'attività lattotropa.

Tuttavia, questo non è stato ancora dimostrato come possibile meccanismo d'azione dell'iperprolattinemia indotta da PPI. Questa mancanza di prove compromette una spiegazione chiara dei sintomi sessuali riscontrati nei pazienti trattati con PPI a lungo termine.

Infatti, gli effetti diretti della prolattina sul comportamento sessuale sono stati dimostrati solo nella suddetta inibizione periferica dell'attività dell'ossido nitrico sintetasi, mentre gli effetti anti-sessuali dei farmaci iperprolattinemici sono stati costantemente attribuiti alla loro attività antidopaminergica, come accade con i farmaci antipsicotici.

Pertanto, se gli IPP non riducono direttamente l'attività centrale della dopamina, potrebbe farlo la prolattina, spiegando in parte le disfunzioni sessuali qui discusse. Tuttavia, la circolarità di questi circuiti deve ancora essere completamente chiarita.

Sebbene i risultati dello studio di Crisafulli e coll. non abbiano mostrato una disproporzionalità statisticamente significativa per l'iperprolattinemia indotta da PPI, i segnali di sicurezza generati dalle analisi riguardanti la carenza di estrogeni, la diminuzione della libido e l'ipogonadismo potrebbero essere spiegati dall'aumento dei livelli di prolattina dovuto ai PPI.



In particolare, due studi trasversali hanno indagato il ruolo della prolattina nell'insorgenza di disfunzioni sessuali correlate agli IPP rispettivamente in pazienti maschi e femmine. Il primo studio ha coinvolto 65 pazienti maschi in trattamento continuativo con IPP per almeno 3 mesi e ha mostrato variazioni significative in termini di diminuzione della libido, disfunzione erettile e riduzione del volume seminale tra utilizzatori di IPP normali e iperprolattinemici.

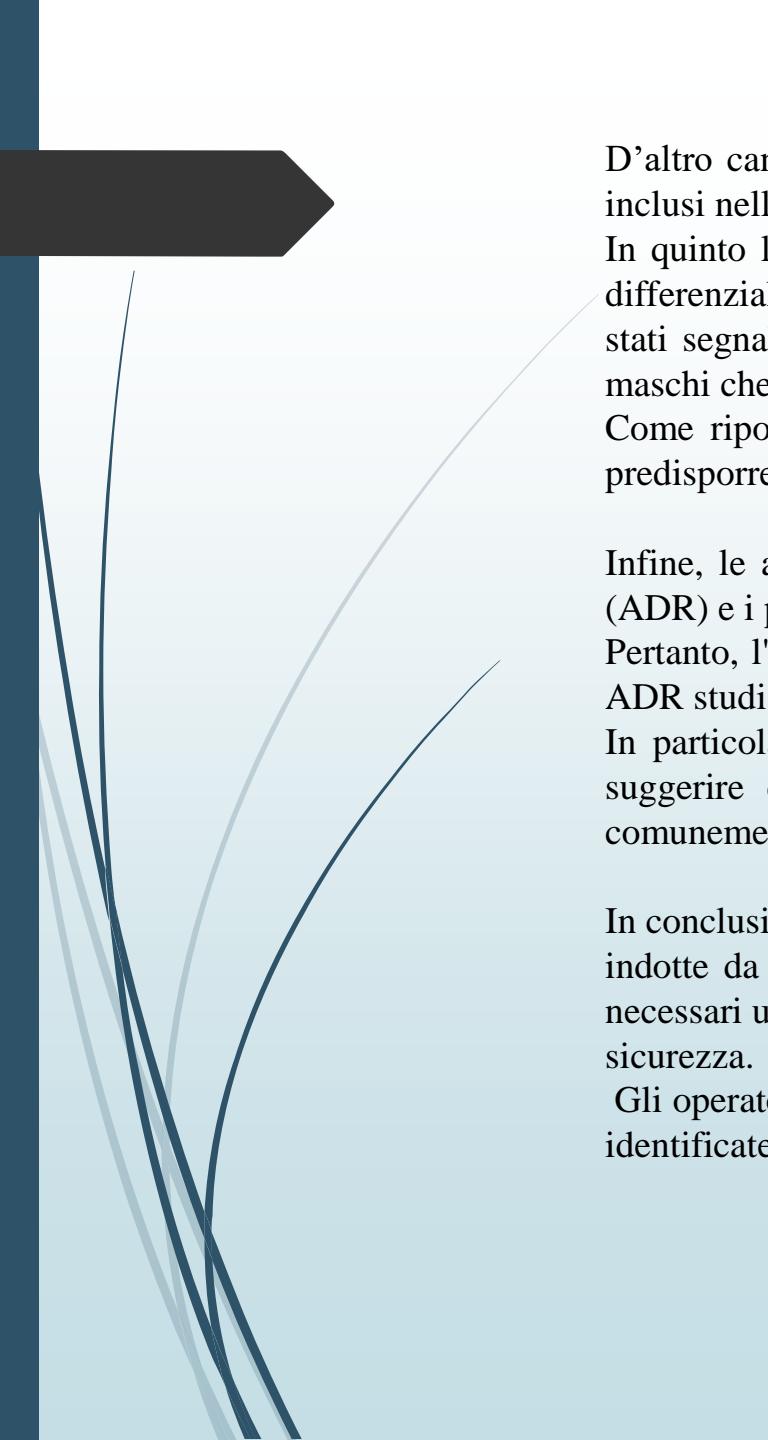
In un altro studio trasversale su 101 pazienti trattati con IPP per almeno 3 mesi, sono stati osservati cambiamenti ormonali significativi in coloro che riferivano disturbi sessuali. Questi pazienti presentavano livelli significativamente diversi di prolattina, estrogeni e progesterone rispetto a coloro che non presentavano tali problemi.

Questo studio ha anche rilevato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di amenorrea, irregolarità mestruali, ingrossamento del seno e dolorabilità mammaria nelle pazienti con elevati livelli di prolattina.

Le DS indotte dagli inibitori della pompa protonica possono anche derivare da altri meccanismi indiretti. È stato scoperto che gli inibitori della pompa protonica interferiscono con l'assorbimento di vitamina B12 e magnesio, la cui carenza si sospetta sia una causa contribuente delle DS e dell'infertilità sia negli uomini che nelle donne.

L'analisi di Crisafulli e coll. presenta importanti limitazioni: in primo luogo, i dati sulle segnalazioni spontanee sono generalmente soggetti a diversi bias, tra cui la sotto-segnalazione, la segnalazione selettiva e la mancanza di un denominatore (numero totale di consumatori di droga), tutti fattori che impediscono di misurare il rischio assoluto di sospette reazioni avverse. In secondo luogo, le analisi di disproporzione riflettono squilibri nelle segnalazioni e non sono adatte a valutare l'incidenza, il rischio o la causalità delle reazioni avverse. In terzo luogo, l'assenza di valutazioni di causalità e la significativa mancanza di informazioni cliniche rilevanti, in particolare per gli ICSR che hanno generato potenziali segnali di sicurezza. Inoltre, non si può escludere completamente la possibilità di un confondimento residuo dovuto a fattori non completamente rilevati nei sistemi di segnalazione spontanea. In quarto luogo, poiché non è stato possibile escludere dall'analisi altri farmaci noti per indurre DS (ad esempio farmaci antipsicotici, inibitori della testosterone-5-alfareduttasi e antidepressivi), i risultati di un'analisi di disproporzionalità potrebbero essere influenzati da bias di co-prescrizione (o confondimento per associazione).

Infatti, nella valutazione dei dati, si dovrebbe considerare che gli IPP non sono utilizzati solo per curare sintomi e malattie gastriche ed esofagee, ma vengono anche frequentemente utilizzati in associazione con altri farmaci noti per la loro capacità di attaccare la mucosa gastrica, come i corticosteroidi e i farmaci antinfiammatori non steroidei. Questi trattamenti sono tipicamente, ma non esclusivamente, utilizzati negli anziani. In questi casi, anche la politerapia e il climaterio dovrebbero essere considerati come ulteriori possibili fattori di rischio nella DS indotta da PPI.



D'altro canto, va considerato che solo gli ICSR che segnalavano gli IPP come farmaci sospetti o interagenti sono stati inclusi nell'analisi.

In quinto luogo, attraverso l'analisi descrittiva di questi ICSR, sono stati identificati modelli di origine potenzialmente differenziali per località geografiche e segnalatori. Ad esempio, mentre gli ICSR correlati a SD e iperprolattinemia sono stati segnalati più frequentemente in America che in Europa, gli ICSR di SD indotte da lansoprazolo, sia nei pazienti maschi che femmine, sono stati segnalati principalmente in Europa piuttosto che in America.

Come riportato da Mestres e coll. nel 2024, modelli di sorgente differenziali nel rilevamento del segnale potrebbero predisporre alcuni farmaci ad essere associati in modo sproporzionato a eventi avversi.

Infine, le analisi di disproporzionalità non consentono la quantificazione del rischio reale di sospette reazioni avverse (ADR) e i potenziali segnali rilevati attraverso l'analisi dei database SRS dovrebbero essere ulteriormente convalidati.

Pertanto, l'analisi della SRS è principalmente finalizzata a formulare ipotesi, e un'associazione causale tra i farmaci e le ADR studiate può essere confermata solo tramite segnalazioni di casi clinici.

In particolare, solo lo 0,2% delle ICSR correlate agli IPP in VigiBase era associato a SD. Questo risultato potrebbe suggerire che l'incidenza di SD correlate all'uso di IPP sia sostanzialmente inferiore rispetto ad altre ADR più comunemente segnalate.

In conclusione, i risultati di questa analisi di VigiBase suggeriscono la presenza di potenziali segnali di sicurezza per le DS indotte da PPI, tra cui la DE, che è una condizione clinicamente rilevante riportata nell'elenco dei termini IME. Sono necessari ulteriori studi osservazionali basati su dati clinici più solidi per valutare e convalidare questi potenziali segnali di sicurezza.

Gli operatori sanitari dovrebbero considerare anche i PPI come possibile causa di DS, in particolare quando non vengono identificate altre cause, e dovrebbe essere valutata l'interruzione del farmaco.



# 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>
<b>Referente Vaccinovigilanza</b>	Francesca Sanità		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crvf@aslteramo.it">crvf@aslteramo.it</a>