

Psicofarmaci, Eventi Avversi

Sono di seguito riportate alcune tra le più importanti segnalazioni in materia di farmacovigilanza. Tali informazioni sono rilevate:

- dal monitoraggio della Gazzetta Ufficiale e del sito web del Ministero della Salute;
- da organi regolatori quali EMEA ed FDA;
- da riviste di farmacovigilanza;
- da siti web specializzati.

Con queste informazioni, non si intende sollecitare in alcun modo i pazienti a sospendere bruscamente le terapie eventualmente in corso. Ogni interruzione dovrebbe essere attentamente monitorata sotto stretto controllo medico. Appare tuttavia corretto sollecitare il pubblico ed i pazienti ad un'attenta riflessione sulla necessità di utilizzare questi ed altri principi attivi, specie in età pediatrica, dal momento che molti psicofarmaci vengono immessi in commercio accompagnati da osservazioni sul bassissimo profilo di rischio (comunque di molto inferiore ai benefici attesi) e nella quasi totalità dei casi dei pesanti effetti collaterali i cittadini vengono informati solo dopo un lungo periodo di monitoraggio da parte delle autorità sanitarie di controllo, ed a seguito della segnalazione di gravi fatti avversi, inclusa la morte di un numero non trascurabile di pazienti. In ogni caso il ns. staff scientifico consiglia, in caso di prescrizione con consenso informato di psicofarmaci di questo genere, e qualora il paziente decida liberamente di accettare il consiglio dello specialista nel farvi ricorso, di assumere questi prodotti solo in ambiente ospedaliero e sotto controllo medico costante, in quanto la modalità terapeutica dell'autosomministrazione a domicilio non può garantire un monitoraggio immediato ed efficace di eventuali eventi avversi ed un intervento tempestivo per la salvaguardia della salute e dell'integrità psicofisica del paziente.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina - Pazienti pediatrici CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, FLUVOXAMINA, PAROXETIN, SERTRALINA, VENLAFAXINA Tutte le specialità ed i generici Classe A

Evento : comportamenti autolesivi ed ideazione al suicidio. Nei mesi scorsi sono state già segnalate le modifiche delle autorizzazioni all'immissione in commercio, successive all'acquisizione di nuove evidenze in merito all'efficacia e alla sicurezza, nella popolazione pediatrica di paroxetina (*DsF 4/03 pag .205*), venlafaxina (*DsF 5/03 pag . 277*) e sertralina (*DsF 6/03 pag . 320*). Il Committee on Safety of Medicines (CSM) inglese istituì un gruppo di lavoro di esperti affinché conducesse una revisione dei dati disponibili sul trattamento della depressione maggiore in età pediatrica relativamente a 7 antidepressivi appartenenti alla classe degli SSRI (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina). Il CSM pubblicò poi i risultati di tale revisione da cui emerse che, nel trattamento della depressione maggiore in soggetti al di sotto dei 18 anni di età, il rapporto rischio/beneficio è negativo per tutti i principi attivi tranne che per fluoxetina. In particolare, i clinical trial controllati vs placebo relativi a sertralina, citalopram, paroxetina e venlafaxina non ne hanno dimostrato l'efficacia clinica; il profilo di sicurezza ha messo in luce una percentuale maggiore di comportamenti autolesivi o legati al suicidio (tentativi o ideazione al suicidio) nei gruppi di pazienti trattati rispetto a quelli randomizzati a placebo. Per quanto riguarda escitalopram e fluvoxamina, poiché non esistono

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti*

*Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*

sperimentazioni cliniche che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza nei bambini e negli adolescenti, il CSM giudica il loro profilo rischio/beneficio sfavorevole. Secondo il comitato di esperti, la revisione dei clinical trial relativi a fluoxetina, suggerisce che il rischio di eventi legati al suicidio è simile tra i pazienti trattati con il farmaco (3,6%) e quelli randomizzati a placebo (3,8%).

Pazienti pediatrici e adulti FLUOXETINA, SERTRALINA, PAROXETINA, FLUVOXAMINA, CITALOPRAM, ESCITALOPRAM, BUPROPIONE, VENLEFAXINA, NEFAZODONE, MIRTAZAPINA Tutte le specialità ed i generici Classe A e C

Evento : peggioramento della depressione e comportamenti suicidi.

Mediante un *Public Health Advisory*, rivolto sia agli operatori sanitari che ai pazienti, l'FDA raccomanda di monitorare attentamente i soggetti, siano essi adulti, bambini o adolescenti, in trattamento antidepressivo, in merito al rischio di peggioramento della depressione e di comportamenti volti al suicidio, soprattutto all'inizio della terapia oppure quando la dose del farmaco viene modificata. I principi attivi coinvolti, per le cui specialità medicinali l'ente regolatorio statunitense ha richiesto alle ditte produttrici la modifica dei foglietti illustrativi, sono fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, bupropione, venlefaxina, nefazodone (in Italia revocato nel 2003), e mirtazapina. Sulla base delle evidenze disponibili l'FDA non è in grado di stabilire se è la terapia farmacologica a causare il peggioramento del disturbo depressivo e l'ideazione al suicidio oppure se l'aumento dei sintomi sia da ricondurre alla patologia stessa. Sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica sono stati, infatti, riportati ansia, agitazione, insonnia, irritabilità, attacchi di panico, acatisia, mania e ipomania. I pazienti che hanno manifestato uno o più di questi sintomi, potrebbero essere maggiormente a rischio di aggravamento della depressione e di comportamenti potenzialmente suicidi. Particolare cautela, inoltre deve essere rivolta ai pazienti con disturbo bipolare poiché gli antidepressivi potrebbero causare episodi di mania nei soggetti con questo tipo di disturbo. Viene infine ricordato che, nel caso si manifestino i sintomi sopra menzionati e il quadro depressivo peggiori, il trattamento farmacologico non deve essere interrotto bruscamente per il rischio di insorgenza della sindrome da sospensione, propria di alcuni di questi agenti. La tempestiva azione da parte dell'FDA fa seguito alla valutazione del profilo rischio/beneficio di questi farmaci da parte di due comitati consultivi (*Psychopharmacological Drugs Advisory Committee - PDAC* e *Pediatric Subcommittee of the Anti - Infective Drugs Advisory Committee - Peds AC*) dell'Agenzia americana (*DsF 6/03* , pag . 320). Un'ulteriore revisione dei dati disponibili provenienti da clinical trial sui pazienti pediatrici è tuttora in corso e i risultati sono attesi. Nel frattempo in Gran Bretagna il *Committee on Safety of Medicines (CSM)* ha nominato un gruppo di esperti che stanno effettuando una revisione del profilo di efficacia e sicurezza degli antidepressivi nella popolazione adulta, i cui risultati dovrebbero essere pubblicati nella prossima primavera. A tale proposito, il CSM si avvarrà di uno studio di coorte il cui protocollo è già stato pubblicato: verrà analizzata l'incidenza di comportamenti deliberatamente autolesionisti e dei suicidi in pazienti esposti agli SSRI e ai triciclici dal gennaio 1995 al dicembre 2001.

Antidepressivi BUPROPIONE Zyban - Glaxosmithkline Classe C

Evento : convulsioni, suicidi, angioedemi e gravi effetti cardiovascolari.

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti
Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*

Il Centro Regionale di farmacovigilanza di St Etienne, che fa parte della rete di farmacovigilanza cui si appoggia l'Agenzia francese di sicurezza dei prodotti sanitari (Afssaps), ha presentato il rapporto sulle segnalazioni spontanee, raccolte in 1 anno e relative a Bupropione. Nel periodo di riferimento, i soggetti esposti al farmaco sono stati 330.000 e le segnalazioni di reazioni avverse 1.047 di cui 262 gravi. Tra queste, le più frequentemente riportate sono state di natura immunoallergica, neuropsichiatrica, cardiovascolare. In particolare sono stati registrati 83 casi di gravi reazioni cutanee o allergiche: 29 angioedemi, 6 report di sindromi di Stevens-Johnson, 17 di orticaria. 65 le segnalazioni relative al SNC: 45 casi di episodi convulsivi di cui solo 9 verificatisi in soggetti con una storia di epilessia; 43 i report di effetti psichiatrici gravi tra cui 12 suicidi o tentativi di suicidio, 8 ideazioni al suicidio, 8 depressioni. Sono stati riportati 26 casi di effetti indesiderati gravi di natura cardiovascolare tra cui 14 coronaropatie, 2 trombosi cerebrali, 2 rotture di aneurisma. Infine, 12 sono stati i decessi di cui alcuni improvvisi e inspiegabili, altri in conseguenza di infarto del miocardio, rottura di aneurisma, suicidio o sindrome serotoninergica. Tra le reazioni avverse non gravi più frequentemente riportate si ritrovano insonnia, orticaria, ansia, cefalea e palpitazioni. In Italia, nella Rete nazionale di Farmacovigilanza, sono state riportate 25 segnalazioni di reazioni avverse relative a bupropione di cui solo un report di convulsioni. **MIRTAZAPINA Remeron – Organon Italia Classe A Evento** : convulsioni e discrasie ematiche. Dal maggio 2001 al maggio 2003, l'*Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC)* australiano ha ricevuto un totale di 253 segnalazioni di cui 16 casi di convulsioni e 15 di discrasie ematiche.

Nessuno dei pazienti in cui si sono verificati episodi convulsivi era affetto da epilessia. Le segnalazioni di discrasie ematiche pervenute all'ADRAC comprendevano neutropenia, linfopenia e pancitopenia; il tempo di latenza era, per la maggior parte dei casi, di 2 mesi dall'inizio del trattamento con mirtazapina che, in 9 report, era l'unico farmaco sospettato.

Antiepilettici

TOPIRAMATO Topamax - Janssen Cilag Classe A

Evento : acidosi metabolica; oligoidrosi e ipertermia nei pazienti pediatrici. Nuove evidenze sulla sicurezza di topiramato provenienti da clinical trial vs placebo e dall'esperienza postmarketing su più di 2.500.000 pazienti, hanno indotto la ditta produttrice a modificare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) che accompagna il farmaco. È quanto si apprende dalla Dear Healthcare Professional Letter, concordata con le agenzie regolatorie statunitense (FDA) e canadese (Health Canada), in cui viene dichiarato che topiramato è associato al rischio di sviluppare ipercloridria e acidosi metabolica. I risultati degli studi clinici hanno infatti evidenziato una diminuzione dei livelli sierici di bicarbonato (< 20 meq/l) nel 32% degli adulti trattati con topiramato alla dose di 400 mg/die rispetto all'1% dei soggetti a cui veniva somministrato placebo. Un decremento ancora maggiore della concentrazione dello ione (< 17 meq/l) è stato osservato nel 3% dei trattati contro lo 0% del gruppo placebo. I sintomi di acidosi metabolica includevano iperventilazione, stanchezza, anoressia, aritmie cardiache e torpore. Nei pazienti pediatrici l'incidenza di acidosi metabolica è stata considerevolmente più elevata (nei trattati 67% rispetto al 10% nel gruppo placebo); i livelli di bicarbonato sono scesi al di sotto dei 17 meq/l nell'11% dei soggetti in trattamento rispetto allo 0% del gruppo placebo. Nei bambini, un'acidosi metabolica cronica non trattata può causare osteomalacia, rachitismo e

*Campagna sociale nazionale
contro gli abusi nella prescrizione
di psicofarmaci a bambini ed adolescenti
Tratto dalla sezione "Ricerca Scientifica" di www.giulemanidaibambini.org
Sezione a cura del Dott. Claudio Ajmone*

riduzione della crescita. Anche nella profilassi dell'emicrania (indicazione di topiramato non ancora approvata) alle dosi di 50, 100 e 200 mg/die, sono stati osservati i medesimi eventi avversi. Viene quindi raccomandato di monitorare i livelli plasmatici di bicarbonato durante la terapia con topiramato visto che tali effetti indesiderati possono manifestarsi in qualunque momento nel corso del trattamento. Il topiramato era già stato oggetto di un'altra Dear Healthcare Professional Letter in merito a oligoidrosi e ipertemia soprattutto nella popolazione pediatrica.

Scheda a cura del Comitato scientifico Campagna GiùleManidaiBambini – riduzione ed editing a cura della Redazione del portale www.giulemanidaibambini.org

Riferimenti:

- Gazzetta Ufficiale e sito web del Ministero della Salute;
- organi regolatori quali EMEA ed FDA;
- riviste di farmacovigilanza;
- siti web specializzati.