

## AGGIORNAMENTO OSELTAMIVIR

### **Eventi: decessi in bambini e adolescenti, Novembre-Dicembre 2005**

L'FDA sta valutando 12 report di decessi in bambini e adolescenti giapponesi (età < 16 anni) che avevano assunto oseltamivir per l'influenza nella stagione 2003-04. Gli eventi fatali sono correlati a sintomi neuropsichiatrici (delirio, allucinazioni, confusione, disturbi del comportamento, convulsioni ed encefalite). Sono riportate anche severe reazioni cutanee di natura allergica nei pazienti pediatrici e negli adulti. Contemporaneamente l'EMA dichiara di avere ricevuto 2 segnalazioni di suicidio in adolescenti (14 e 17 anni) in trattamento con l'antivirale, non specificandone la provenienza ed inducendo a pensare che i 2 decessi si fossero verificati in Europa. Un'altra fonte descrive 2 casi e specifica che si tratta di pazienti giapponesi. Un'informazione aggiuntiva proveniente dall'EMA, che si uniforma alle dichiarazioni della ditta produttrice, afferma che non è mai stata definita una correlazione tra l'antivirale e sintomi psichiatrici quali allucinazioni. È lecito chiedersi come mai la scheda tecnica giapponese comprenda tra gli effetti avversi aggiunti nel post-marketing allucinazioni, delirio e disturbi del comportamento. In letteratura sono riportati 6 casi di morte improvvisa nel sonno in pazienti pediatrici giapponesi con influenza tipo A.

Delle 731 segnalazioni su oseltamivir del database OMS (2000-2005), 121 sono di tipo psichiatrico (confusione, ansia, disordini della personalità, insonnia, agitazione) non sono presenti report di suicidi.

### **Eventi: reazioni neuropsichiatriche e cutanee nei bambini, Gennaio-Febbraio 2006**

Nel novembre 2005 l'FDA e l'EMA avevano notificato complessivamente 14 eventi fatali (di cui 2 suicidi) correlati a sintomi neuropsichiatrici, in bambini e adolescenti giapponesi che avevano assunto oseltamivir; contemporaneamente erano state segnalate anche reazioni cutanee gravi sia nella popolazione pediatrica che adulta (DsF 6/2005, pag. 283). Nel periodo marzo 2004-marzo 2005 le segnalazioni di ADR gravi nei bambini associate ad oseltamivir sono state 75 (69 in Giappone, 5 in USA e una in Canada). In 32 casi (31 in Giappone) si trattava di sintomi neuropsichiatrici (problemi comportamentali, confusione, deliri e allucinazioni visive, convulsioni, tremori) mentre in 12 (11 in Giappone) di reazioni cutanee di ipersensibilità. Queste ultime comprendevano la sindrome di Stevens-Johnson, reazioni anafilattiche, eritemi polimorfi e sindrome di Lyell.

**Eventi: reazioni neuropsichiatriche, Luglio-Agosto 2006**

Nel novembre scorso, l'Agenzia USA e l'Health Canada hanno reso noto di avere ricevuto nuovi report di eventi neuropsichiatrici (comportamento anomalo e aggressivo, pensieri suicidari, autolesionismo, delirio, allucinazioni), per la maggior parte dei casi in Giappone in bambini e adolescenti. Le 2 Agenzie regolatorie hanno integrato il foglio illustrativo di Tamiflu® con il nuovo warning, già presente da tempo nelle confezioni giapponesi il cui consumo, tra il 2001 e il 2005, è stato stimato in 24,5 milioni di prescrizioni (il più alto del mondo) rispetto a 6,5 milioni in USA.

Né l'FDA né l'Health Canada quantificano le segnalazioni presenti nei database, il cui numero, come si apprende solo dai media, relativamente al periodo 29 agosto 2005-3 luglio 2006, risulta essere di 103 di cui 95 in Giappone, 5 in USA e 3 in altri Paesi. In Giappone, le ADR relative a oseltamivir hanno subito un notevole incremento se si pensa che, dal 1999 (anno della commercializzazione) fino all'agosto 2005, le segnalazioni raccolte erano 123.

In Canada, fino all'11 novembre 2006, i report di reazioni avverse con oseltamivir sono stati complessivamente 84 di cui 10 ad esito fatale (il cui rapporto di casualità con il farmaco non è stato confermato) e 7 psichiatriche, la maggior parte in pazienti anziani; i pazienti pediatrici non sono stati oggetto di nessuna segnalazione.

**Eventi: ADR neuropsichiatriche, Novembre-Dicembre 2006**

Il 23 marzo scorso, l'EMA e l'AIFA hanno reso noto che oseltamivir, in Giappone, è stato oggetto di ulteriori segnalazioni di reazioni neuro-psichiatriche, non specificando né il numero né in quale target di pazienti hanno avuto luogo. L'Agenzia europea si è limitata ad informare l'opinione pubblica che sarà aggiunta una breve avvertenza diretta ai pazienti nel contesto dell'RCP del farmaco nella quale sostanzialmente si sollecita a rivolgersi immediatamente al medico curante in caso di "convulsioni, comportamenti anormali, allucinazioni e delirio [...] i bambini e gli adolescenti devono essere attentamente monitorati [...]". È probabile che le segnalazioni cui fa riferimento l'EMA siano quelle relative a 2 recenti decessi verificatisi in Giappone; il primo ha coinvolto un ragazzo di 14 anni che si è suicidato dopo avere assunto il giorno prima, insieme ad altri antivirali, 2 dosi di oseltamivir ed il secondo una ragazza della stessa età deceduta con modalità simili. Fino ad ottobre 2006, sono stati riportati 16 decessi in soggetti di 16 anni di età, nella maggior parte dei casi in seguito a cadute da alte quote. Secondo la valutazione della segnalazione da parte dell'FDA, il periodo di latenza tra la somministrazione di oseltamivir e l'inizio dei sintomi neuro-psichiatrici è di un giorno (corrispondente a 1-2 dosi); solo in

1 caso gli eventi si sono sviluppati dopo 5 giorni di terapia con l'antivirale.

## **BIBLIOGRAFIA**

Tamiflu Pediatric Adverse Events. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm> (accesso del 17.11.2005).

EMA, Press release 17 November 2005. [www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/38501305en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/38501305en.pdf) (accesso del 17.11.2005).

Tamiflu linked to suicides in Japan. <http://www.worstpills.org> (accesso del 17.11.2005).

Hama Rokuro. Confirmed influenza A and sudden death during sleep after taking oseltamivir.

<http://bmjournals.com/cgi/eletters/328/7433/227> (accesso del 21.11.2005).

Oseltamivir: effets indésiderables neurologiques et cutanés chez des enfants. *La Revue Prescrire* 2006; 273: 432.

Medwatch-November 2006 Safety Information Alerts: Tamiflu. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm> >(accesso del 15.11.2006).

Health Canada-New Information regarding Tamiflu. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_116\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_116_e.html)> (accesso del 15.11.2006).

[CNN.com. FDA to parents: watch for "abnormal behavior" on Tamiflu. FDA adds "abnormal behaviour" warning for Tamiflu label.](http://www.cnn.com/2006/HEALTH/11/15/tamiflu.fda.warning/index.html)