

# Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014

## *Drug safety warnings in psychiatry: adverse drug reactions' signaling from 2002 to 2014*

VINCENZO PRISCO<sup>1\*</sup>, TERESA IANNACCONE<sup>1</sup>, ADRIANO TUSCIANO<sup>1</sup>, MARIANGELA BOCCARDI<sup>1</sup>, FRANCESCO PERRIS<sup>1</sup>, ANNALISA CAPUANO<sup>2</sup>, FRANCESCO CATAPANO<sup>1</sup>, MICHELE FABRAZZO<sup>1</sup>

\*E-mail: vinciprisco@gmail.com

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università di Napoli SUN

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Napoli SUN

**RIASSUNTO. Scopo.** Monitorare le reazioni avverse ai farmaci (ADR) nei pazienti psichiatrici è necessario per un elevato rischio derivato da trattamenti politerapici di lunga durata, scarsa compliance legata allo status psicopatologico e presenza di comorbidità organiche, in associazione agli indici di vulnerabilità individuale, che ne determinano un netto aumento. **Metodi.** Abbiamo eseguito una analisi sulle reazioni avverse ad alcune classi di farmaci utilizzando come fonte la banca dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sezione Analisi del segnale, per l'acquisizione degli avvisi di sicurezza, di diversi farmaci psicotropi della classe Anatomica Terapeutica Chimica: N03 (antiepilettici), N05 (psicolettici), N06 (psicoanalitici). Abbiamo poi descritto le associazioni farmaco-evento avverso valutandone anche i profili di sicurezza, con studi sperimentali a supporto del segnale. **Risultati.** Negli ultimi anni, delle 25 nuove associazioni farmaco-reazione avversa, 10 riguardavano farmaci antidepressivi (di cui 8 erano SSRI), una mirtazapina e una agomelatina; inoltre, 6 associazioni con gli antipsicotici, soprattutto quelli atipici, e 6 con gli antiepilettici. Per gli ansiolitici si è riscontrato un segnale tra l'utilizzo di benzodiazepine e la comparsa di raddoppiamenti, mentre per gli ipnotici non benzodiazepinici la necessità di una rivalutazione del profilo di tollerabilità dello zolpidem. **Discussione.** Considerato il trend costante annuo dei safety warning, i risultati della nostra revisione sistematica mirano a rappresentare un input motivazionale per tutti gli operatori del settore medico-farmaceutico perché comprendano l'importanza del monitoraggio attivo dei farmaci. **Conclusioni.** In ambito psichiatrico, dove la terapia farmacologica a lungo termine rappresenta la norma, i medici rivestono una funzione determinante nell'individuare e nel segnalare le ADR alle autorità di regolamentazione.

**PAROLE CHIAVE:** farmacovigilanza, farmaci psicotropi, reazioni avverse ai farmaci, safety warning.

**SUMMARY. Objective.** Monitoring drug-related side effects in psychiatric patients is highly recommended. In fact, frequent exposure to long-term polypharmacotherapy, poor compliance to pharmacological treatment and comorbidity with organic illnesses requiring the prescription of other drugs are causes of pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions. These vulnerability factors result in a certain increase in adverse drug reactions (ADRs). **Methods.** This study performs an analysis of Italian Medicine Agency data, in the section "signal analysis", to attempt an assessment of the safety warnings among the different psychotropic drug classes, belonging to the ATC class: N03 (antiepileptics), N05 (antipsychotics), N06 (psycho-analectic drugs). Then we analysed, in a descriptive way, the different association between the drug and the related ADR, evaluating the different safety profiles, in relation to experimental studies, supporting the importance of the signal. **Results.** In the last years, among the new 25 ADRs, 10 were related to antidepressant drugs (8 SSRI, 1 mirtazapine, 1 agomelatine). In relation to antipsychotic drugs, 6 new correlations were found between drug and ADR onset, mainly among atypical antipsychotics. Other correlations (6 above all) were found among antiepileptic drugs. Among benzodiazepines, a signal linked to raddoppiamenti onset was found. It is also recommended an evaluation of safety profile in relation to zolpidem prescription. **Discussion.** The results of our systematic review are a motivational input, considering the continuous increase of safety warnings, to attentively monitor drug's prescription. Spontaneous ADRs' signaling is a classical system to provide the required attention in relation to a potential risk. The clinician in charge must report this because he is the key figure in the drugs' safety process. **Conclusions.** In psychiatry, in which a long-term pharmacological therapy is frequent, clinicians are requested to find and signal ADRs to the competent authority.

**KEY WORDS:** pharmacovigilance, psychotropic drugs, adverse drug reactions, safety warnings.

### INTRODUZIONE

La psichiatria è strettamente collegata alla farmacovigilanza, la cui nascita scaturisce in seguito ai gravissimi dan-

ni causati dalla talidomide, che appartiene alla classe degli ipnotico-sedativi; è proprio con i farmaci psicotropi che ha avviato l'attività di controllo.

È stato infatti stimato che tra il 1995 e il 2009 i farmaci psi-

### *Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014*

cotropi sono stati tra quelli che hanno ricevuto, in Europa, il più elevato numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse, in particolare il bupropione, associato all'insorgenza di epilessia, e il citalopram, associato allo sviluppo di aritmie. Anche in questi due casi, così come per la talidomide, è stato proprio grazie alla segnalazione spontanea di sospette reazioni che si è riusciti a identificare l'associazione farmaco-reazione avversa.

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche in Paesi extra-europei, come gli Stati Uniti, dove è stato riscontrato, in un arco temporale sovrapponibile (dal 1998 al 2005), che tra i farmaci maggiormente associati all'insorgenza di reazioni avverse erano presenti i farmaci psicotropi, in particolare gli antipsicotici (clozapina, olanzapina e risperidone), gli antidepressivi (duloxetina, paroxetina, sertralina e bupropione) e gli stabilizzanti dell'umore (valproato, carbamazepina e lamotrigina).

Nei pazienti psichiatrici si avverte la costante esigenza di monitorare le reazioni avverse ai farmaci (adverse drug reactions - ADR), ai cui rischi gli stessi sono esposti in maniera elevata a causa dei trattamenti farmacologici politerapici prolungati per le frequenti recidive e la cronicità dei disturbi<sup>1</sup>, motivo per cui il range temporale viene ampliato per mesi o anni, come raccomandato dalle più autorevoli linee-guida<sup>2-4</sup>. È proprio la contemporanea assunzione di più farmaci che determina le interazioni di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico, responsabili dell'insorgenza di ADR<sup>5</sup>.

Nel trattamento dei disturbi bipolari, per esempio, è frequente la concomitante somministrazione della quetiapina e della carbamazepina che, agendo da farmaco-induttori, determinano un'aumentata metabolizzazione seguita da ridotte concentrazioni plasmatiche dell'antipsicotico. La politerapia causa interazioni sia tra le diverse classi di farmaci psicotropi sia tra farmaci psicotropi co-somministrati con farmaci per patologie organiche concomitanti. Per citare un caso, la simultanea somministrazione di imipramina e atenololo può generare crisi ipotensivanti dovute all'antagonismo dei recettori adrenergici alfa 1 (sui vasi), da parte dell'imipramina, e dei beta 1 (sul miocardio), con conseguente potenziamento dell'azione antipertensiva dell'atenololo<sup>6</sup>.

Come riscontrato nella pratica clinica corrente, ma anche nella letteratura scientifica, le reazioni avverse da farmaci psicotropi possono essere tra le principali cause (fino a più del 90% dei casi) di non compliance in pazienti psichiatrici<sup>7</sup>. Infatti, questa tipologia di pazienti mostra di per sé una scarsa aderenza alla terapia, a causa dell'assenza di consapevolezza di malattia (*insight*) e della presenza di personalità maladattativa (*tratto premorbo*). Come conseguenza della mancata o discontinua assunzione dei farmaci, questi pazienti vanno incontro a riacutizzazioni della sintomatologia psichiatrica, cui seguono continue riospedalizzazioni. È ampia la possibilità di reazioni avverse associate a farmaci psicotropi, incluse reazioni avverse che possono mettere in pericolo la vita del paziente, come la sindrome maligna da neurolettici e altre che possono causare gravi disabilità, come per esempio le discinesie tardive iatrogene<sup>8,9</sup>, ed è per questo che lo psichiatra deve sempre tenerne conto, non tralasciando di segnalare reazioni inattese o ancora ignote.

Le segnalazioni spontanee del clinico forniscono dati provenienti dalla "osservazione sul campo", preziosi per identificare nuove ADR da sostanze psicotrope e acquisire infor-

mazioni utili per ampliare il profilo rischio-beneficio di questi farmaci, in tal modo prevedendo e/o prevenendo gli eventi avversi. Ne deriva pertanto un miglioramento del trattamento psicofarmacologico e la notevole riduzione del rischio di scarsa aderenza alle terapie a lungo termine nella tipologia di pazienti psichiatrici.

Rothschild et al.<sup>10</sup> analizzano poi un'altra fonte connessa all'aumento delle ADR, dovuta agli errori terapeutici commessi dagli psichiatri durante i ricoveri ordinari (di norma lungodegenze) nella fase di ordine, trascrizione, dispensazione, somministrazione e/o monitoraggio del farmaco psicoattivo. Tali errori sono responsabili di ADR spesso evitabili che, se intercettate tempestivamente, eliminerebbero il rischio di danno al paziente.

Gli errori medici più comuni sono quelli derivanti da dose errata, da interazione farmaco-farmaco e da farmaco omesso, mentre sono più frequentemente associati alle prescrizioni mediche errori di trascrizione, di comunicazione e di aumento o riduzione progressiva della dose. Sono presenti, anche se non sempre segnalati, altri errori non trascurabili, ma di difficile individuazione in quanto legati al fattore umano, a deficit di prestazioni congrue o a scarsa conoscenza.

Un recente studio di Arghya<sup>11</sup> rivela che, tra le cause legate alle omesse segnalazioni in psichiatria, circa il 39-50% dei medici non ha mai evidenziato alcuna ADR ed è poco informato sui tipi di reazioni da segnalare e sulle finalità dei sistemi di segnalazione. La causa principale è la scarsità di programmi informativi ai medici da parte del sistema di farmacovigilanza, anche se va osservato che programmi personalizzati di formazione offerti dalla Società Internazionale di Farmacovigilanza rimangono spesso sottoutilizzati<sup>11</sup>.

Si registra, inoltre, una certa lacunosità degli studi di sorveglianza post-marketing, successiva all'immissione in commercio del farmaco, degli agenti psicotropi in Italia e, secondo dati recenti, emerge che i più esaustivi appartengono all'ambito della neuropsichiatria infantile. Il motivo risiederebbe nella maggiore vulnerabilità degli under 18 agli effetti avversi degli psicofarmaci, a causa di cambiamenti fisiologici di sviluppo, che possono interferire con i loro profili farmacodinamici e farmacocinetici (per es., la giovane età aumenta il rischio di tossicità epatica da valproato)<sup>12</sup>.

#### **MATERIALI E METODI**

L'analisi del rischio ha lo scopo di identificare in modo precoce e tempestivo la possibile correlazione fra un evento avverso e un farmaco la cui ottimizzazione è finalizzata a garantire la salute pubblica. Questa attività, che accompagna l'intera vita del farmaco, riveste fondamentale importanza durante la fase di sorveglianza post-marketing, nella quale un elevato numero di persone, venute a contatto con il medicinale, può manifestare segnali di rischio per reazioni avverse, soprattutto se rare, non identificate nel corso delle sperimentazioni cliniche pre-registrative. Il segnale di rischio, secondo una delle definizioni più diffuse in farmacovigilanza, è un'informazione proveniente da una o più fonti – inclusi i dati delle sperimentazioni e della pratica clinica –, che suggerisce la possibilità di una nuova associazione causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione già nota, fra una terapia e un evento, o un insieme di eventi, sia avversi che favorevoli, in misura così probabile da giustificare un'azione di approfondimento e verifica.

Lo studio delle reazioni avverse associate a un farmaco è un processo costante che, a partire dalle prime segnalazioni, conduce agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio. Le associazioni farmaco-evento selezionate riflettono situazioni diverse: alcune sono reazioni assenti sul foglio illustrativo e quindi considerate non note, altre sono già state segnalate anche se presumibilmente poco note ai prescrittori.

Il nostro lavoro di disamina utilizza come fonte la banca dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nella sezione "News", "Attualità", "Pillole dal mondo" e "Analisi del segnale" per l'acquisizione dei cosiddetti "safety warning", ossia le avvertenze di sicurezza delle diverse classi di farmaci psicotropi appartenenti alla classe ATC: N03 (antiepilettici), N05 (psicolettici), N06 (psicoanalitici). In seguito, abbiamo descritto per ogni classe di farmaci le diverse associazioni farmaco-evento avverso, suddividendole per anno e valutandone i diversi profili di sicurezza in base a studi sperimentali a supporto del segnale. Il rilevamento del segnale va infatti inteso come un primo passo verso l'analisi di una possibile associazione tra un farmaco sospetto e l'evento avverso.

La conferma dei segnali potrebbe condurre all'aumento di misure regolatorie che vanno dall'aggiornamento delle informazioni di sicurezza di un prodotto fino al suo ritiro dal mercato.

## RISULTATI

Nell'ambito dei farmaci psicotropi proprio grazie al contributo informativo garantito dalle segnalazioni spontanee, negli ultimi quattordici anni si è riusciti a ottenere nuove informazioni sulle associazioni farmaco-evento non precedentemente identificate nelle sperimentazioni cliniche. Applicando un modello predittivo (modello di regressione lineare), abbiamo stimato, nonostante una non elevata forza di associazione, che è lecito attendersi nel 2015 almeno 2 safety warning sui farmaci psicotropi, con un trend crescente a 3 nel 2016. A tal proposito nell'arco temporale 2002-2014 sono state identificate 25 nuove associazioni farmaco psicotropo-reazione avversa.

### Safety warning sui farmaci antidepressivi

Negli ultimi anni, delle 25 nuove associazioni farmaco-reazione avversa, 10 erano riferite a farmaci antidepressivi di cui 8 erano SSRI, 1 mirtazapina e 1 agomelatina.

#### *Citalopram ed escitalopram: prolungamento intervallo QT*

Nell'anno 2011, l'AIFA ha pubblicato a distanza di pochi mesi due rilevanti note informative per evidenziare la possibile associazione, dose-dipendente, tra citalopram ed escitalopram (antidepressivi SSRI) e il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma derivante dall'assunzione. Molti dei casi sono emersi dalla revisione dei dati ottenuti dalle segnalazioni spontanee, che riportavano quadri di aritmie ventricolari, inclusa torsione di punta, insorte prevalentemente in pazienti di sesso femminile, associate a ipopotassemia. Dall'analisi del rapporto rischio-beneficio e sulla base dell'associazione farmaco-reazione avversa, nei pazienti con alterazioni del ritmo o della frequenza cardiaca è stato controindicato l'uso dei farmaci contenenti questi principi attivi, di cui sono stati aggiornati sia i foglietti illustrativi (FI) sia i riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP). In

particolare, sono state fornite nuove raccomandazioni sugli aggiustamenti posologici per prevenire l'insorgenza di queste ADR (per es., la dose massima raccomandata di citalopram negli adulti è stata ridotta da 60 mg a 40 mg al giorno) tenuto conto dell'effetto cardiottossico dose-dipendente<sup>13</sup>.

#### *Citalopram: pancreatite*

Nell'anno 2007, per il citalopram sono emersi 2 casi di pancreatite dall'analisi delle segnalazioni spontanee. Nel primo caso il paziente ha manifestato un aumento delle amilasi pancreatiche e dolore addominale, mentre nel secondo la pancreatite è stata asintomatica e identificata solo in base agli esami ematici di routine seguite a un episodio tachicardico. A seguito di queste osservazioni, la pancreatite iatrogena è stata riportata come una ADR rara nella scheda tecnica di alcuni SSRI. Nel primo semestre del 2003, dall'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, sono emersi due casi di aumento degli enzimi epatici in pazienti trattati con citalopram in associazione con farmaci epatotossici. Considerando anche l'influenza di eventuali condizioni predisponenti e le interazioni farmacologiche nei pazienti in politerapia, si è ritenuto di non effettuare alcun aggiornamento degli stampati dei farmaci contenenti queste molecole e di tenere sotto monitoraggio l'associazione farmaco-evento avverso<sup>14,15</sup>.

#### *Paroxetina: sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)*

Nell'anno 2013 sono stati riscontrati 3 casi di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) emersi in pazienti trattati con paroxetina. La SIADH iatrogena scompare solitamente dopo la sospensione dei farmaci che l'hanno causata. In particolare, nel caso citato sembrerebbe che il possibile meccanismo eziopatogenetico alla base dell'insorgenza della SIADH da paroxetina si ricollegli alla capacità del farmaco di inibire la ricaptazione della serotonina nel sistema nervoso centrale, che specialmente nei pazienti anziani favorisce lo sviluppo di iponatremia, il cui rischio è maggiore nelle prime 2 settimane di trattamento con paroxetina e non risulterebbe dose-dipendente<sup>16</sup>.

#### *Paroxetina: ematuria*

Nel 2008, dall'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse sono emersi 2 casi di ematuria in pazienti che assumevano paroxetina; uno dei casi, risultato non grave, è insorto in una ragazza di 28 anni dopo 6 giorni di terapia con paroxetina 20 mg/die. L'ematuria non era, al tempo della segnalazione, una reazione avversa nota per la paroxetina (nella scheda tecnica erano indicate la ritenzione e l'incontinenza urinaria)<sup>17</sup>. Sulla base di queste informazioni, nel novembre 2005, sono state apportate delle modifiche all'RCP e al FI dei medicinali a base di paroxetina, a causa di malformazioni cardiache (alterazioni del setto interventricolare) riscontrate in neonati le cui madri avevano assunto il farmaco durante la gestazione<sup>18</sup>.

#### *Fluvoxamina: trombocitopenia*

Nel 2004, dall'analisi delle sospette reazioni avverse è emersa una correlazione tra trombocitopenia e fluvoxamina,

## *Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014*

che non era stata riscontrata durante le sperimentazioni cliniche pre-marketing. La letteratura riporta studi sul processo eziopatogenetico come causa dell'alterata aggregazione piastrinica da fluvoxamina, così come da altri antidepressivi SSRI; tali alterazioni sembrerebbero essere conseguenza dell'inibizione dell'assorbimento (*uptake*) di serotonina nelle piastrine, noto fattore pro-aggregante, che interviene nelle prime fasi del processo emostatico<sup>19</sup>. Sulla base di queste osservazioni sono stati aggiornati gli RCP e i FI dei medicinali contenenti fluvoxamina per informare il medico e il paziente sul possibile rischio di trombocitopenia.

*SSRI: tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, comportamento aggressivo, comportamento oppositivo e rabbia*

Nel 2005, sulla base dei dati riportati nelle segnalazioni spontanee, l'European Medicines Agency (EMA) ha effettuato una rivalutazione sull'utilizzo nei bambini e negli adolescenti degli antidepressivi SSRI, in particolare di quelli autorizzati in Italia contenenti i seguenti principi attivi: citalopram, fluvoxamina e fluoxetina. Nella rivalutazione sono stati presi in considerazione anche i risultati di studi clinici che hanno valutato il comportamento correlato al suicidio (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria) e l'ostilità (prevalentemente comportamento aggressivo, comportamento oppositivo e rabbia) in bambini e adolescenti nei quali si era riscontrato un maggior numero di tentativi di suicidi e comportamenti ostili quando trattati con tali antidepressivi rispetto a quelli curati con il solo placebo<sup>20</sup>. Pertanto, sulla base di queste osservazioni, per tali medicinali sono stati aggiornati RCP e FI, sconsigliandone la somministrazione a bambini e adolescenti, tranne che per le indicazioni espressamente approvate per tali fasce di età.

*NaSSA: epatotossicità*

Nel 2004 sono pervenute segnalazioni di 2 reazioni avverse a carico dell'apparato epatobiliare a seguito della somministrazione di mirtazapina, che appartiene alla classe di farmaci nota come NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants): necrosi epatica e insufficienza epatica<sup>21</sup>. Sulla base di queste informazioni, dopo una revisione, è stato fortemente consigliato agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti, soprattutto nelle terapie a lungo termine, per evitare il verificarsi di altri casi di epatotossicità.

*Melatoninergici: epatotossicità*

Associazione recente è quella che riguarda i nuovi antidepressivi che agiscono sul ritmo sonno-veglia, i melatoninergici, e in particolare l'agomelatina, principio attivo dei medicinali Thymanax® e Valdoxan®, risultata associata a epatotossicità<sup>22</sup>. In conseguenza di ciò, il 26 settembre 2014 l'AIFA, in accordo con l'EMA, ha emesso un comunicato sulla rivalutazione del rapporto rischio-beneficio di questi due farmaci associati a un aumento del rischio di epatotossicità, che ha indotto a modificare sia l'RCP che il FI, nel campo "Avvertenze" con l'indicazione del rischio in pazienti con età  $\geq 75$  anni e le raccomandazioni sul monitoraggio della funzionalità epatica durante la 3<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> settimana di trattamento.

## **Safety warning sui farmaci antipsicotici**

Riguardo ai farmaci antipsicotici, sono emerse in totale 6 nuove associazioni farmaco-reazione avversa.

*Aripiprazolo: suicidio e tentato suicidio*

Nel 2006 per l'aripiprazolo sono state effettuate 3 segnalazioni di suicidio e una di tentato suicidio in pazienti schizofrenici<sup>23</sup>. Sulla base di queste segnalazioni è stato rivalutato il rapporto rischio/beneficio di questo farmaco, tale da determinare l'aggiornamento dell'RCP sulla possibile "insorgenza di comportamento suicidario" ad avvenuto cambio di terapia antipsicotica.

*Aripiprazolo: eventi cerebrovascolari*

Nel 2005 era stata riportata una nuova rilevante informazione sulla sicurezza di aripiprazolo sulla possibile insorgenza di eventi cerebrovascolari con *exitus* in pazienti anziani con psicosi e/o disturbi comportamentali correlati a demenza. Negli studi clinici pre-marketing sono stati riportati casi di accidenti cerebrovascolari (come ictus e attacco ischemico transitorio), inclusi casi fatali nei pazienti anziani trattati con aripiprazolo affetti da psicosi associata a malattia di Alzheimer<sup>24</sup>. In seguito all'acquisizione dei nuovi dati sulla sicurezza si è deciso di aggiornare la sezione "Avvertenze" dell'RCP e del FI, sulla possibile insorgenza di accidenti cerebrovascolari.

*Antipsicotici atipici: reazioni avverse muscolo-scheletriche*

Per gli antipsicotici atipici sono presenti molteplici segnalazioni riguardanti reazioni avverse muscolo-scheletriche, quali mialgia, miopatia e miosite associate ad aumento marcato dell'enzima creatinfosfochinasi in assenza di infezioni, sindrome maligna da neurolettici o convulsioni. Sono stati individuati poi 4 casi di rhabdmiolisi di cui 2 imputati al risperidone, 1 a clozapina e 1 a olanzapina. L'associazione tra rhabdmiolisi, non rispondente ai criteri di sindrome maligna da neurolettici, e l'impiego di alcuni antipsicotici è già stata segnalata da Lareb nel 2004<sup>25</sup>.

*Antipsicotici atipici: pancreatite*

Nel 2007 sono stati segnalati 2 casi di pancreatite associati ad antipsicotici atipici, di cui 1 riguardante quetiapina, 2 riferiti a clozapina e 2 a olanzapina. Dall'analisi della letteratura è emerso che vari studi hanno analizzato l'associazione tra l'uso di antipsicotici atipici e la pancreatite; in particolare, sono stati segnalati alcuni casi indotti da clozapina, olanzapina e quetiapina. In uno studio del 2006 clozapina e olanzapina, in particolare, risultano tra i primi 10 farmaci associati all'insorgenza di danni pancreatici<sup>26</sup>.

*Antipsicotici tipici: aumentato rischio di morte negli anziani*

Infine, nel 2008 l'EMA ha completato la rivalutazione dei dati attualmente disponibili sulla sicurezza dei farmaci antipsicotici tipici nel trattamento dei pazienti anziani affetti da demenza. Il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) raccomanda di includere un'avvertenza nell'RCP dei farmaci contenenti antipsicotici tipici relativamen-

Prisco V et al.

te all'aumentato rischio di morte nei suddetti pazienti<sup>27</sup>, sottolineando però che questa evidenza non implica necessariamente il passaggio da un antipsicotico atipico a uno convenzionale per questa categoria di pazienti.

### **Safety warning sui farmaci antiepilettici utilizzati come stabilizzanti dell'umore**

Nuove associazioni farmaco-evento avverso sono state identificate per gli antiepilettici (6 in totale), come di seguito esporremo.

#### *Valproato: malformazioni in fase di sviluppo*

Il 10 ottobre 2014 l'AIFA, in accordo con l'EMA, ha divulgato un comunicato stampa sul rafforzamento delle restrizioni d'uso del valproato nelle donne in gravidanza o in età fertile. La revisione del valproato ha seguito la pubblicazione di nuovi dati sui rischi di malformazioni in fase di sviluppo nei bambini esposti al valproato durante il periodo gestazionale. Le donne per cui tale farmaco rappresenta l'unica scelta terapeutica devono essere esortate a utilizzare metodi contraccettivi efficaci e la terapia deve essere iniziata e supervisionata da uno psichiatra esperto; le donne già in trattamento non devono interrompere l'assunzione del farmaco senza aver prima consultato il proprio medico. Tali raccomandazioni fanno seguito a una revisione di studi che hanno dimostrato l'esistenza del rischio fino al 30-40% di alterazioni nello sviluppo in bambini di età prescolare esposti al valproato in utero, incluso un ritardo nell'attività motoria e nel linguaggio, problemi di memoria e una ridotta abilità intellettuale. Inoltre, è noto che i bambini esposti al valproato durante il periodo gestazionale presentano un aumentato rischio di sviluppare disturbi dello spettro autistico nell'infanzia. Questi problemi si sommano ai ben noti effetti teratogeni del valproato quali i difetti del tubo neurale e la palatoschisi<sup>28,29</sup>.

#### *Valproato: iponatriemia e SIADH*

Analogamente, in data 11 ottobre 2013, l'AIFA, in accordo con l'EMA, ha divulgato un comunicato stampa contenente importanti aggiornamenti sull'aumentato rischio di iponatriemia e SIADH in pazienti trattati con medicinali a base di valproato (in Italia in commercio come Depakin e Depakin Chrono<sup>®</sup>)<sup>30</sup>.

#### *Pregabalin: paroniria*

Sempre nell'ambito dei farmaci antiepilettici, nel 2008 è emerso un caso di paroniria in un paziente trattato con pregabalin, usato come stabilizzante dell'umore per un disturbo bipolare, anche se un'attività onirica alterata può insorgere spontaneamente, e non collegata necessariamente all'assunzione di farmaci che la possono causare<sup>31</sup>.

#### *Oxcarbazepina e carbamazepina: disturbi tiroidei*

Nel 2006 sono stati evidenziati casi di riduzione dei livelli di tiroxina (T4) in seguito alla somministrazione di oxcarbazepina, e alcuni studi in letteratura dimostrano l'associazione tra l'uso prolungato di farmaci antiepilettici tradizionali e

disturbi tiroidei. In uno studio eseguito su ragazze affette da epilessia e trattate con vari antiepilettici<sup>32</sup>, è stato osservato che sia la carbamazepina sia l'oxcarbazepina riducono la tiroxina (T4) e la tiroxina libera (FT4), ma è stato escluso un meccanismo autoimmune alla base di queste alterazioni endocrine.

#### *Carbamazepina: tossicità ematopoietica*

Nel 2003 per la carbamazepina sono stati osservati casi di discrasie ematiche, come 15 di agranulocitosi, 2 di anemia (una macrocitica e una emolitica), 9 di leucopenia, 5 di neutropenia, 8 di trombocitopenia, 3 di eosinofilia, 2 di pancitopenia e 4 casi di porpora. In letteratura è ampiamente riportata la tossicità ematopoietica da carbamazepina che, nei pazienti che ne assumono, può causare come effetto più grave l'agranulocitosi, riportata da 5 a 8 volte più frequentemente. La reazione al farmaco non sembra essere collegata alla dose o al periodo di esposizione, ma piuttosto rappresentare una risposta idiosincrasica<sup>33</sup>. Sulla base di queste informazioni si raccomanda agli operatori sanitari di monitorare la crisi ematica in pazienti che fanno uso di questo farmaco.

#### *Gabapentin: disturbi renali*

Sempre nel 2003, sono state effettuate segnalazioni di reazioni renali da gabapentin, tra le quali 1 di insufficienza renale e 3 di pollachiuria, non menzionate nel FI e nell'RCP<sup>34</sup>. Poiché i fattori che causano questo effetto non sono ancora chiari, si raccomanda di monitorare il dosaggio del gabapentin per assicurare la minima dose giornaliera efficace, come pure di intraprendere con cautela l'uso concomitante di altri farmaci che colpiscono il flusso sanguigno renale, verificando anche i livelli sierici di creatinina.

### **Safety warning sui farmaci ansiolitici**

#### *Ansiolitici: rabdomiolisi*

Per i farmaci ansiolitici nella rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dal 2001 al 2013 sono state registrate segnalazioni di reazioni avverse correlabili alla rabdomiolisi, che riportano come medicinale sospetto le benzodiazepine; in particolare, 64 segnalazioni si riferivano a lorazepam e delorazepam. Da un'analisi case-by-case delle singole schede sono emersi alcuni aspetti che lasciano ipotizzare un'associazione causale tra benzodiazepine in monoterapia o politerapia e comparsa di rabdomiolisi. Essendo la politerapia la causa più frequente di insorgenza di rabdomiolisi, è stato consigliato di protrarre il monitoraggio della segnalazione di questa ADR in modo da poter raccogliere ulteriori informazioni sulla frequenza di comparsa della stessa e i fattori responsabili della sua insorgenza. Tali dati, ove confermati, condurrebbero a inserire nell'RCP dei farmaci a base di benzodiazepine un incremento del rischio di rabdomiolisi a seguito di interazione farmacologica.

In letteratura sono presenti diversi articoli che correlano l'insorgenza di rabdomiolisi alla somministrazione di benzodiazepine<sup>35,36</sup>, con dosi terapeutiche e non. Le modalità con cui tali agenti determinano il danno muscolare non sono del tutto definite ma sembrano essere molteplici; in particolare, si associano specifici meccanismi di tossicità diretta sul tes-

## *Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014*

suto muscolare a meccanismi di tossicità indiretta, quali la prolungata immobilità da neurodepressione e compressione muscolare con conseguente ipossia e raddomolisi.

*Ansiolitici: alterata capacità nella guida dei veicoli, sonnambulismo e ridotta prontezza mentale*

Sempre in merito ai farmaci ansiolitici, il 29 aprile 2014 l'AIFA, in accordo con l'EMA, ha emanato una nota informativa sulle raccomandazioni d'uso di zolpidem, un ipnotico non benzodiazepinico appartenente alla famiglia delle imidazopiridine, indicato nel trattamento a breve termine dell'insonnia, principalmente nella fase di induzione del sonno piuttosto che nella fase di mantenimento. Il CHMP ha confermato parere positivo sul rapporto rischio/beneficio di tali farmaci sottolineando, tuttavia, la necessità di apportare alcune modifiche all'RCP nelle sezioni "Avvertenze" e "Precauzioni d'uso", soprattutto per quanto riguarda il rischio di alterata capacità nella guida dei veicoli, il sonnambulismo e una ridotta prontezza mentale, rischi riportati anche in letteratura. Uno studio che ha preso in esame un milione di individui dal database del National Health Insurance (NHI) tra il 1998 e il 2004 ha infatti evidenziato un incremento del rischio di incidenti automobilistici con ospedalizzazione nelle 24 ore successive all'assunzione di zolpidem<sup>37</sup>. Inoltre, i dati hanno indicato che la dose di 10 mg/die è correlata a un maggiore rischio di sonnolenza e sedazione durante il giorno e che, con l'uso di dosi inferiori, non vi sono né un'efficacia né un rischio ridotto<sup>38</sup>. Altre raccomandazioni suggeriscono di non eseguire attività che richiedono attenzione, come la guida di veicoli per un periodo di almeno 8 ore dopo l'assunzione di zolpidem, per un elevato rischio di sedazione e quindi di incidenti stradali.

*Ansiolitici: amnesia, delirio e allucinazioni*

Nel corso del 2002 sono state analizzate 7 schede di segnalazione che descrivono 16 reazioni avverse correlate all'uso di zolpidem. Di queste, 5 riportano 1 o più sintomi psichiatrici o neurologici, insorti in 2 casi nella prima settimana di terapia, in altri 2 nelle prime 2 settimane e 1 dopo 5 mesi; nella maggior parte dei casi, il dosaggio era di 10 mg una volta/die. I principali sintomi psichiatrici riportati erano amnesia, delirio e allucinazioni e, proprio in merito a quest'ultimo caso, la riesposizione ha confermato l'associazione con l'assunzione del farmaco. Tutti i casi segnalati si sono risolti positivamente con la sospensione del farmaco sospetto. Delirio, allucinazioni, confusione e amnesia sono le reazioni avverse più frequentemente descritte in letteratura associate all'uso di zolpidem<sup>39</sup>; pertanto, sulla base di queste informazioni, i medici dovrebbero vigilare sull'eventuale insorgenza di queste ADR, particolarmente in caso di terapia prolungata con lo zolpidem.

## **DISCUSSIONE**

Le attività di farmacovigilanza rappresentano una parte importante della pratica medica che, attraverso la raccolta, la valutazione e l'elaborazione di informazioni inserite in database nazionali e sovranazionali riguardanti gli effetti indesiderati potenzialmente associati ai trattamenti farmacologici, ci permettono di migliorare la conoscenza e l'utilizzo dei farmaci presenti in commercio.

Una meta-analisi ha rilevato che il 5% delle ospedalizzazioni in medicina generale sono imputabili ad ADR<sup>40</sup>. Moore et al.<sup>41</sup> hanno riscontrato che il 3% dei nuovi ricoveri in un setting ospedaliero francese di medicina generale era dovuto ad ADR, e che il 6,6% dei pazienti aveva sviluppato una significativa ADR durante la degenza in ospedale<sup>41</sup>. La farmacovigilanza, quindi, ricopre un'importanza speciale per gli psichiatri per i motivi di seguito illustrati.

In primo luogo, la modalità di trattamento preponderante in gran parte dei disturbi psichiatrici è la somministrazione di farmaci, frequentemente associati ad ADR. Spesso i pazienti non rispondono alla terapia farmacologica iniziale e può essere necessario ricorrere a farmaci alternativi<sup>42,43</sup>, o alla combinazione di più farmaci, il che può aumentare il rischio di reazioni avverse e di interazioni farmacologiche<sup>44</sup>.

In secondo luogo, la maggior parte delle sperimentazioni cliniche sui farmaci psicotropi è condotta in condizioni "ideali", i pazienti cioè vengono selezionati secondo criteri rigidi, e le condizioni mediche di comorbidità sono di solito escluse. Inoltre, questi studi sono abitualmente a breve termine, ossia di una durata di un paio di settimane o mesi, a differenza di quanto avviene nella pratica clinica comune, dove sono presenti anamnesi più complesse e patologie in comorbidità, e trattamenti molto prolungati<sup>45</sup>. In questo contesto, si possono presentare ADR che non sono state rilevate nei precedenti studi clinici, con evidente carico gestionale da parte dello psichiatra che segue il paziente.

In terzo luogo, talvolta si verificano casi di bias nella pubblicazione degli studi clinici, in particolare quelli di psichiatria, nei quali le ADR non sono sempre riportate in modo affidabile, con il rischio che i dati rilevanti possano essere stati in alcuni casi erroneamente interpretati<sup>46</sup>. Pertanto spetta agli psichiatri trattare e identificare eventuali reazioni e segnalarle, in particolare quelle derivanti da nuovi farmaci.

In quarto luogo, i farmaci psicotropi influenzano direttamente le funzioni cerebrali e possono produrre cambiamenti indesiderati nel comportamento, talvolta causa di pericolo di vita, come comportamenti suicidari indotti dagli antidepressivi nei bambini<sup>47,48</sup>. In altri casi possono essere riscontrati cambiamenti a lungo termine nel comportamento, compresa la ricomparsa di sintomi, un fenomeno che è stato recentemente documentato con gli antidepressivi, definito "disforia tardiva"<sup>49</sup>.

Per tutte queste ragioni, è importante che gli psichiatri familiarizzino con i concetti e i metodi della farmacovigilanza, identificando la potenziale ADR. Esistono vari metodi per identificare le ADR su larga scala; solitamente derivano dalla "generazione del segnale", un report credibile di una specifica e nuova reazione avversa associata a un determinato farmaco. Non tutti i "segnali" verranno necessariamente confermati con un'ulteriore valutazione, in quanto alcuni possono rappresentare "falsi positivi" per fattori di confondimento.

Il processo con cui altri report confermano il segnale originale è conosciuto come "rafforzamento del segnale", che si determina quando un segnale diventa più forte – cioè quando numerosi report della stessa ADR si accumulano – e che conduce alla valutazione in modo sistematico, come descritto in letteratura, e alla gestione della pratica clinica<sup>50</sup>. Alcuni "segnali" provengono da dati di aziende farmaceutiche, o dall'analisi congiunta di dati provenienti da ospedali o centri accademici. Tuttavia, la forma più idonea di generazione del segnale è quella di un "database di segnalazione spontanea",

tramite il quale i medici possono inviare segnalazioni di sospette ADR a un'autorità centrale. Quando aumenta il numero di report di una specifica ADR, il segnale in questo database diventa più forte, e può allora essere analizzato statisticamente. Questo processo di analisi è conosciuto come "data mining" (estrazione dei dati)<sup>51</sup>.

Il dubbio che sorge a questo punto è se ai medici spetta pubblicare nuove ADR come case report, o segnalarle in un "database di ADR spontanea", che permetterebbe a un "segnale" di essere generato col tempo, anche per reazioni avverse relativamente minori. Pertanto, riteniamo che sia sempre meglio segnalare le reazioni avverse ai database locali o nazionali in quanto la pubblicazione di un case report è un'attività accademica che può integrare la farmacovigilanza, ma non sostituirla.

## CONCLUSIONE

Le informazioni per segnalare le ADR devono essere il più possibile complete, in modo da consentire la raccolta di dati sufficienti per l'analisi di causalità, e possibilmente includere i dati dei pazienti, di diagnosi e trattamento, della condizione medica di comorbidità e l'uso di sostanze, o di altri farmaci che il paziente assumeva in quel momento, elementi particolarmente importanti in psichiatria. Tuttavia, anche un report incompleto può avere la sua utilità; non è necessario effettuare una "ri-prova" o essere "certo" sulla causa di una ADR. Anche se un medico ritiene che l'evento è solo "probabile" o "possibile", dovrà segnalarlo per contribuire alla generazione del segnale. C'è una tendenza diffusa a riferire solo ADR gravi, ma in ambito psichiatrico, in cui le conseguenze a lungo termine del trattamento farmacologico sono ancora sconosciute, tutti gli eventi insoliti, compresi i cambiamenti comportamentali, devono essere segnalati. Allo stesso modo, un peggioramento della malattia medica durante il trattamento psicotropo in un paziente con comorbidità medica e malattia psichiatrica potrebbe rappresentare un'ADR.

Gli effetti positivi della farmacovigilanza in psichiatria possono essere suddivisi in quattro categorie: benefici per il paziente, benefici per i clinici, benefici per l'industria farmaceutica e benefici per le autorità di regolamentazione. Molti degli eventi avversi da farmaci, anche se non comportano pericolo di vita, possono risultare dolorosi e sgradevoli per i pazienti, quindi segnalarli potrebbe aiutare a rafforzare il rapporto medico-paziente.

Attuare un sistema regolare di segnalazione può condurre altresì a una precoce identificazione dei problemi, e a migliorare la compliance del paziente e la qualità della sua vita. La farmacovigilanza si rivela un aiuto efficace per gli psichiatri nell'identificare e gestire potenziali reazioni avverse. In diversi casi i medici possono segnalare una nuova ADR non ancora nota, ottenendo credito per questa iniziativa. Ciò vale in particolare per eventi come la tossicità comportamentale (mania farmaco-indotta e suicidalità farmaco-indotta), meglio riconosciuti dai professionisti che sono in stretto contatto con i loro pazienti.

Infine, come già accennato in precedenza, gran parte degli studi pubblicati sui farmaci psicotropi sono a breve termine e, sebbene le autorità di regolamentazione possano rilasciare l'approvazione sulla base dei dati emersi, spesso si ve-

rifica che gli effetti negativi a lungo termine emergano molto tempo dopo. Un precoce "rilevamento del segnale" di tali eventi indurrebbe tempestivamente le autorità a ritirare dal mercato il farmaco responsabile, o a limitarne l'uso. La farmacovigilanza è un'attività essenziale per tutti i medici.

Per concludere, il "take-home message" per tutti i medici è quello di individuare e segnalare ogni reazione avversa che si presenti, avvalendosi del Programma di Farmacovigilanza, strumento imprescindibile per i professionisti che quotidianamente operano a contatto con pazienti affetti da disturbi psichiatrici, con l'unico obiettivo di migliorare la loro qualità della vita e l'efficacia terapeutica.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rajkumar RP, Melvin G. Pharmacovigilance for psychiatrists: an introduction. *Indian J Psychiatry* 2014; 56: 176-81.
2. American Psychiatric Association Work Group on Schizophrenia. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2004.
3. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7: 5-69.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. 2004.
5. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr* 2013; 1: 82-99.
6. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 55-9.
7. Rekha R, Masroor J, Sushma K, Prashant KC. Reasons for drug non-compliance of psychiatric patients: a centre based study. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology* 2005; 31: 24-8.
8. Sandiya R, Sankaranarayanan B, Kumar A. Adverse drug reaction monitoring in psychiatry out-patient department of a tertiary care hospital. *Global Journal of Pharmacology* 2014; 8: 176-80.
9. Ninthya P. Adverse drug reactions monitoring to various psychotropic drugs in psychiatry department of a tertiary care hospital, Chennai. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences* 2013; 2: 19-25.
10. Rothschild JM, Mann K, Keohane CA, et al. Medication safety in a psychiatric hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 156-62.
11. Arghya P. Pharmacovigilance in psychiatry: time to take notice. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 2014; 2: 38-9.
12. Magazù A, Masi G, Germanò E, et al. Tollerabilità dei farmaci psicotropi in età evolutiva: dati preliminari di un'esperienza di farmacovigilanza attiva. *Minerva Pediatr* 2013; 65: 1-13.
13. Note informative importanti AIFA 25 ottobre; 5 dicembre 2011.
14. Jacobsen J, Ratanajamit C, Jepsen P. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 259-62.
15. Spigset O, Hagg S, Bate A. Hepatic injury and pancreatitis during treatment with serotonin reuptake inhibitors: data from the World Health Organization (WHO) database of Adverse drug reactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 157-61.
16. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11: 27-44.

*Safety warning dei farmaci in psichiatria: segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci dal 2002 al 2014*

17. Aursnes I, Gjertsen MK. Common adverse events associated with an SSRI: meta-analysis of early paroxetine data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 707-13.
18. Diav-Citrin O. Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2002; 65: 298.
19. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996; 37: 12-6.
20. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004; 292: 338-43.
21. Hui CK, Yeun MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Mirtazapina-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 270-1.
22. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 694-702.
23. Holzer L, Eap CB. Aripiprazole and suicidality. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 125-6.
24. De Deyn PP, Drenth AF, Kremer BP, Oude Voshaar RC, Van Dam D. Aripiprazole in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 459-74.
25. Nederlands Bijwerken Centrum Lareb. Clozapine, olanzapine and rhabdomyolysis. 2004.
26. Eltookhy A, Pearson NL. Drug-induced pancreatitis. *Can Pharmacists J* 2006; 139: 58-60.
27. Karim S. Treatment of psychosis in elderly people. *Adv Psychiatr Treat* 2005; 11: 286-96.
28. Christensen J. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
29. Kulza M. Valproic acid concentration in the blood serum of pregnant women and umbilical cord blood in relation to the condition of the newborn-case studies. *Przegl Lek* 2013; 70: 842-47.
30. Beers E, van Puijenbroek, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid. *Drug Saf* 2010; 33: 47-55.
31. Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 93-8.
32. Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006; 47: 1855-9.
33. Tohen M, Castillo PHJ, Baldessarini RJ, Zarate C Jr, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-8.
34. Grunze H, Dittert S, Bungert M, Erfurth A. Renal impairment as a possible side effect of gabapentin. *Neuropsychology* 1998; 38: 198-9.
35. Grob D. Rhabdomyolysis and drug-related myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1990; 2: 908-15.
36. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W. Hyponatremia and rhabdomyolysis associated with benzodiazepines treatment. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1200-21.
37. Yang YH, Lai JN, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization related to motor vehicle accidents among people taking zolpidem: a case-crossover study. *J Epidemiol* 2011; 21: 37-43.
38. Farkas RH, Unger EF, Temple R. Zolpidem and driving impairment: identifying persons at risk. *N Engl J Med* 2013; 369: 689-91.
39. Toner LC. Central nervous system side effects associated with zolpidem treatment. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 54-8.
40. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.
41. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-8.
42. Pantelis C, Lambert TJ. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178: 62-6.
43. Fleck MP, Horvath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 1005-11.
44. Rittmannsberger H, Meise U, Schauflinger K, Horvath E, Donat H, Hinterhuber H. Polypharmacy in psychiatric treatment: patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 33-40.
45. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 836-46.
46. Nassir GS, Shirzadi AA, Filkowski M. Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J Med* 2008; 10: 211.
47. Healy D. Are selective serotonin reuptake inhibitors a risk factor for adolescent suicide? *Can J Psychiatry* 2009; 54: 69-71.
48. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332-9.
49. El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses* 2011; 76: 769-73.
50. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355-65.
51. Purushotham Naidu R. Causality assessment: a brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Pharmacovigilance* 2013; 4: 233-6.