Aggiornamento/Peggioramento della linea guida sui farmaci per i bambini e gli adolescenti con autismo.

Da più di un anno ho denunciato che era in atto nell'ISS una manovra di medicina difensiva che andava a danno delle persone con autismo, lasciando liberi tutti i neuropsichiatri dai vincoli posti dai "bugiardini", cioè liberi di prescrivere psicofarmaci sperimentati su altre patologie psichiatriche e senza che vi fossero sufficienti sperimentazioni scientifiche su vantaggi e svantaggi provocati nel caso di persone affette anche da autismo (comorbidity o co-occorrenza).
Il Dr. Iannone e la Dr.essa Scattoni dell'ISS hanno ricevuto richieste di modifiche dagli stakeholders e anche dall'ANGSA, ove si proponeva di non liberalizzare ma di ripetere per l'autismo le regole imposte per le prescrizioni sull'ADHD : istituire un registro dei casi e delle prescrizioni, che possono essere fatte soltanto da équipe di specialisti autorizzati in autismo, multidisciplinare e provvista di laboratori adeguati al monitoraggio delle sostanze farmacologiche.
I due rappresentanti dell'ISS hanno recepito i due documenti senza discuterli e si sono impegnati a trasmetterli ai due panel che sono responsabili dell'aggiornamento della linea guida.
Allego la relazione sulle proposte di raccomandazioni di ANGSA sul tema degli psicofarmaci per l'autismo. Questa relazione, che si trova qui alle pag. 7, 8 e 9 è stata letta e inviata il 2 dicembre 2020 ai due rappresentanti dell'ISS.
Inoltre è stato mandata loro quella che si ritiene essere la migliore posizione al momento attuale, la **Linea guida inglese pubblicata nell'agosto 2013** dal NICE National Institute for Health and Care Excellence, pubblicata (cfr. https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/chapter/1-Recommendations#interventions-for-behaviour-that-challenges) nell'ambito del "NICE clinical guidelines", le linee guida sul trattamento e l'assistenza a bambini e adolescenti con autismo, da cui a pag.4 della presente nota si trae una parte della traduzione pubblicata su Il Bollettino dell'Angsa nel 2013, che aveva trovato pieno accordo della Presidente pro tempore Liana Baroni e dell'Angsa in toto.
La pubblicazione definitive delle quattro proposte sui farmaci a fine febbraio 2021 non ha tenuto minimamente conto delle proposte fatte.

Oggi le proposte di aggiornamento della Linea guida, diventando linea guida ufficiale, distruggono quelle protezioni che avevamo conquistato. Il fine è evidente: fare un atto di medicina difensiva, che vorrebbe parare da ogni richiesta di danni i medici che hanno prescritto e che prescriveranno psicofarmaci ai bambini con autismo **senza rispettare le norme sulle prescrizioni off label** (cioè fuori delle indicazioni scritte sul c.d. bugiardino) che impongono l'accettazione scritta dei rischi da parte dei genitori e l'attenzione continua del medico alle conseguenze dell'assunzione del farmaco. Contemporaneamente le grandi case farmaceutiche, già ora ben poco impegnate sulla ricerca per l'autismo, a parte lodevoli eccezioni come la Roche, non avranno più nessun incentivo a investire sulla ricerca per l'autismo.

Sono troppi i casi di adulti che scontano molti effetti collaterali dell'uso prolungato degli psicofarmaci iniziati fin da bambini e non possiamo tollerare che anche i bambini di oggi subiscano la stessa loro sorte. Occorre semmai pensare come fare la deprescrizione per gli adulti, impresa difficile che deve essere eseguita da un'équipe specialistica multidisciplinare.

Anche se l'aggiornamento della linea guida per gli adulti uscisse nella forma migliore, l'utilità di avere una buona linea guida per le residenze degli adulti che sta a cuore di noi tutti, quello per cui si era chiesto il completameto più che l'aggiornamento della linea guida del 2011, non compenserebbe certamente il danno dei farmaci senza regole per i bambini di oggi. A mio parere si deve respingere con forza il ricatto attuato dai funzionari dell'ISS, che hanno pubblicato in forma definitive prima di

tutto le raccomandazioni sui farmaci per i bambini, senza nulla cambiare e perdendo per fare questo un altro anno di tempo.

Infine devo fare una comunicazione come Presidente *dell'Associazione Cimadori Per la Ricerca Italiana (APRI)*, che da oltre 10 anni promuove la ricerca sulla genetica, la farmacologia anche sugli integratori. Preciso che l'associazione APRI ha partecipato a tutte le consultazioni sulle proposte di raccomandazioni dei due panel dell'ISS, **salvo l'ultima**, perché invece di dare ascolto alle nostre precedenti critiche sugli psicofarmaci per gli adulti hanno ripetuto lo stesso schema di proposta anche per i minori. Si dimostra così che non si è trattato di un errore, ma di una volontà precisa e caparbia di fare un atto di "medicina difensiva" che autorizzerebbe a prescrivere tutto aggirando le leggi oggi in vigore, senza una sperimentazione scientifica sui casi di autismo unito alle co-occorrenze.
Ho inviato critiche puntuali e formali proteste al Ministro della salute Grillo e al Presidente dell'ISS, il 10 luglio 2019 (Maratona per il Patto della salute) e a Speranza e all'ISS nel gennaio del 2020, integrandole con proposte quasi identiche a quelle poi concordate fra i Presidenti angsa a ottobre 2020. Il materiale e l'illustrazione dello stesso è disponibile su vostra richiesta. Non ho avuto risposta nonostante la diffida del legale, per cui non resta che ricorrere alla Magistratura.

Attendo da voi suggerimenti, critiche e/o sostegno morale.

Cordiali saluti

Carlo Hanau

Alla lista autismo biologia di www.autismo33.it

A proposito dei farmaci che vengono menzionati nella nuova linea guida pubblicata in forma definitiva nel febbraio 2021

https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/02/Raccomandazione-1-autismo.pdf

vorrei far notare alcune raccomandazioni fuorvianti e ingiustificate sugli antipsicotici, qui chiamati, secondo una recente definizione ancora non molto usata, D2 bloccanti, che aggiornano peggiorando quanto era stabilito dalla linea guida N. 21 del 2011, dove correttamente vengono presi in considerazione uno a uno alcuni antipsicotici, di prima e di seconda generazione.

(cfr. Linea guida n.21/2011: http://angsa.it/wp-content/uploads/2017/11/Il-trattamento-dei-disturbi-dello-spettro-autistico-nei-bambini-e-negli-adolescenti.pdf)

Soltanto per due antipsicotici di seconda generazione si ammette con riserva un loro utilizzo, non per l'autismo in quanto tale, ma soltanto per alcuni sintomi spesso associati e per tempi brevi.

Copio dalla vecchia linea guida N.21 quanto segue:

"Prove scientifiche ottenute da vari studi di elevata qualità supportano l'utilizzo del risperidone nel trattamento a breve termine di problemi comportamentali quali irritabilità, ritiro sociale, iperattività e comportamenti stereotipati in bambini con disturbi dello spettro autistico. Nei soggetti (bambini e adolescenti) che assumono risperidone il peso dovrebbe essere regolarmente monitorato. I pazienti che assumono risperidone e/o i loro familiari (a seconda dell'età del paziente) dovrebbero ricevere informazioni complete e chiare sui possibili effetti collaterali associati al trattamento e sul fatto che non sono disponibili al momento dati sull'efficacia e sulla sicurezza/tollerabilità del risperidone nel lungo termine. Le informazioni sugli effetti collaterali associati al risperidone devono riguardare sia gli effetti collaterali descritti nella popolazione di bambini e adolescenti (incremento della prolattina, incremento ponderale, sedazione) sia quelli descritti nella popolazione adulta, anche se non ancora rilevati nei bambini e negli adolescenti"

"Dati preliminari prodotti da due RCT supportano l'efficacia a breve termine dell'aripiprazolo (n.d.a.: Abilify) *nel migliorare i sintomi di grave irritabilità in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico e concomitante quadro caratterizzato dalla presenza di irritabilità, agitazione o comportamenti autolesionistici. È necessario che i dati scientifici a disposizione sull'efficacia dell'aripiprazolo vengano confermati da studi ulteriori che approfondiscano il profilo di efficacia e tollerabilità del farmaco anche nel medio/lungo termine. I pazienti e/o i loro familiari (a seconda dell'età del paziente) dovrebbero essere informati del fatto che in Italia l'utilizzo di aripiprazolo è off label, poiché il farmaco non è approvato per il trattamento dei disturbi" comportamentali associati a disturbi dello spettro autistico nella popolazione di bambini e adolescenti*

La linea guida Britannica del 2013 https://www.nice.org.uk/guidance/cg170 menziona gli antipsicotici nel capitolo dedicato ai comportamenti dirompenti (behaviour that challenges) https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/chapter/1-Recommendations#interventions-for-behaviour-that-challenges

e dice in sintesi quanto segue (mia traduzione dal riassunto che ne fa il British Medical Journal):

- Prendi in considerazione la terapia con antipsicotici per trattare i comportamenti esplosivi quando gli interventi psicosociali o altri interventi sono insufficienti o non potrebbero essere praticati a causa della severità del comportamento.

I farmaci antipsicotici dovrebbero essere prescritti inizialmente e monitorati da un pediatra o da uno psichiatra che dovrebbe

- Identificare il comportamento bersaglio

- Decidere una misura appropriata per monitorarne l'efficacia, includendo la frequenza e la severità del comportamento e la misura dell'impatto globale dello stesso

- Rivedere l'efficacia e ogni effetto collaterale del farmaco dopo tre o quattro settimane

- Sospendere il trattamento se non ci sono segni di una risposta clinicamente importante dopo sei settimane.

La nuova linea guida definitiva del febbraio 2021 scrive invece quanto segue:

*"**Il panel ISS della Linea Guida sulla diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico (ASD) suggerisce di usare i D2 bloccanti piuttosto che non usare i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con ASD (raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa nelle prove di efficacia**)"*

Raccomanda l'uso di antipsicotici (**senza neppure specificare quali**) **per l'autismo in quanto tale**, senza neanche aggiungere nella raccomandazione che le sperimentazioni citate in bibliografia sono della durata media di 8 settimane, per cui ci si aspetterebbe almeno che la raccomandazione mettesse in guardia contro un uso superiore a quello delle sperimentazioni ed a maggior ragione a quello fissato dal foglio illustrativo della casa farmaceutica (sei settimane), superamento che avviene invece nella grande maggioranza dei casi. Già nella raccomandazione della vecchia linea n.21 si scriveva "*non sono disponibili al momento dati sull'efficacia e sulla sicurezza/tollerabilità del risperidone nel lungo termine e i genitori devono essere ben informati sugli effetti collaterali soprattutto nel lungo termine*".

In nota a fine lettera si trovano le parti che più interessano del foglio illustrativo ripreso dalll'EMA[i]

Nell'aggiornamento del febbraio 2021 la raccomandazione è secca, anche se contradditoria, perché raccomanda l'uso a fronte del non uso nell'autismo in quanto tale, e

non soltanto nei comportamenti dirompenti che spesso l'accompagnano, ma tra parentesi aggiunge "raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa nelle prove di efficacia"

Nell'allegato al testo principale della raccomandazione, accessibile mediante il link https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/02/SLNG-1_2020-Materiale-Supplementare-1_4-2.pdf c'è una disamina della letteratura che porta gli esperti a scrivere quanto fedelmente si riporta di seguito fra virgolette.

Pag 2 "*Considerando che gli studi clinici in alcuni casi si sono dimostrati negativi ed in altri positivi e che quindi le prove sono incerte e considerando l'alto rischio di eventi avversi, l'uso di antipsicotici in una popolazione pediatrica con ASD rimane ancora controverso*"

Pag3 "*La durata media dello studio è stata di otto settimane (intervallo interquartile: 8-22)."*

"Un altro studio (Bowker, 2011) ha effettuato una rilevazione tramite somministrazione di questionari per indagare le motivazioni alla base della scelta terapeutica dei genitori di bambini ed adolescenti nello spettro autistico e la loro percezione dei cambiamenti in seguito alla terapia assunta"… omissis… "La terapia farmacologica risultava essere il trattamento interrotto più di frequente (20%), e le ragioni per l'interruzione erano principalmente la mancanza di efficacia (43% dei casi di discontinuazione, e cioè il 17% tra tutti quelli che avevano utilizzato almeno una volta terapia farmacologica) e gli eventi avversi (29% dei casi di discontinuazione, e 11% di tutti coloro che avevano utilizzato almeno una volta terapia farmacologica)."

Pag.11 "*vi è importante incertezza o variabilitầ sul valore attribuito agli esiti principali dalle persone con ASD e/o da chi si prende cura di loro*"

Pag.12 *"La presenza di effetti collaterali e l'importanza del loro attento monitoraggio deve essere tenuta in considerazione*."

Nella tabella 2 a pagina 36, sempre della numerazione del file,idesiderat vengono elencati gli effetti indesiderati rilevati nelle sperimentazioni che, come sopra riferito, hanno una durata media di 8 settimane. Si tratta di **7 eventi indesiderati per ogni caso** trattato con il risperidone e la metà per l'aripiprazolo. Non si tiene pertanto conto degli effetti, ben noti, nel lungo termine.

Per concludere, quanto riportato minuziosamente sull'incertezza degli esiti, sugli effetti collaterali, sulla breve durata delle sperimentazioni doveva portare ad una raccomandazione diversa, più vicina a quella della linea guida del 2011 e/o a quella britannica del 2013, considerando che per i farmaci non esistono barriere nazionali e non vale neanche la Brexit.

Daniela Mariani Cerati

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Lettera a autismo-biologia 13 3 2021 da Daniela Mariani Cerati

Quando si parla di farmaci, o di categorie di farmaci, che sono in commercio da decenni, come nel caso degli antipsicotici o D2 bloccanti che dir si voglia, non si puo' giudicare il rapporto rischi/benefici come se fossero farmaci nuovi, anche se vi sono sperimentazioni recenti per nuove indicazioni.

L'Istituto superiore di sanità pubblica sul suo sito pubblica: Materiale supplementare, Raccomandazioni della Linea Guida per la diagnosi e il trattamento di bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico Nel testo si esaminano gli effetti indesiderati, che sono moltissimi per i farmaci più studiati nei bambini con disturbi dello spettro autistico, il risperidone e l'aripiprazolo, già nel periodo delle sperimentazioni, la cui durata mediana è di otto settimane. Non si fa nessuna menzione dei preoccupanti effetti negativi a lungo termine, tanto più gravi quanto più lunga ne è l'assunzione.

Nella pratica quotidiana vediamo che i bambini che li iniziano vanno ben oltre rispetto alle sei settimane imposte dal c.d. bugiardino e difficilmente li sospendono. Questi bambini da adulti andranno incontro a parkinsonismo, distonia, acatisia, declino cognitivo, obesità e disturbi metabolici.

Ho fatto recentemente un riassunto di pubblicazioni provenienti da diversi paesi che lanciano un allarme sull'uso prolungato di questi farmaci i cui danni nel lungo termine sono sicuri a fronte di benefici incerti

http://www.pernoiautistici.com/wp-content/uploads/2020/01/Psicofarmaci-e-autismo.pdf

Gli antipsicotici, o D2 bloccanti, sono molto subdoli in quanto la deprescrizione deve essere fatta seguendo regole ben precise. Una diminuzione troppo veloce porta ad una esacerbazione dei comportamenti dirompenti, cosa che fa pensare che il farmaco fosse davvero utile. In realtà si è visto che il blocco dei recettori porta ad un aumento degli stessi sulla membrana neuronale per cui l'esacerbazione dei sintomi è dovuta ad una maggiore stimolazione dei recettori, una volta che questi vengono sbloccati.
http://autismo33.it/pipermail/autismo-biologia/2020-August/003891.html

I ricercatori che si sono dedicati alla deprescrizione raccomandano di calare il dosaggio di un decimo della dose ogni uno o due mesi, cosa possibile solo con preparati in gocce oppure ricorrendo alle preparazioni galeniche.

La prevenzione di questa grave problematica si dovrebbe fare evitando il ricorso agli antipsicotici quando non necessari, monitorandoli attentamente quando non ci sono alternative al loro uso e programmando tempi brevi di somministrazione.

La linea guida dell'ISS va in direzione opposta, ignora questa problematica che sta emergendo a livello internazionale e pone le premesse perché i bambini di oggi diventino adulti simili a Sabine Bonnaire. (cfr. https://www.youtube.com/watch?v=uyG1giBUx9E&t=140s)

Letto e consegnato a Dr.Iannone e Dressa Scattoni il 3 dicembre 2020 da Demartis, Marino, Mariani Cerati

Psicofarmaci

Nelle raccomandazioni che riguardano gli psicofarmaci, c'è una generale tendenza a indulgere su prescrizioni che non hanno una base di sperimentazioni controllate. Questo per quanto riguarda le co occorrenze, per le quali si ritiene indicato il trattamento raccomandato per la condizione co occorrente in assenza di autismo. Questo contrasta con quanto è ben noto di una risposta del tutto peculiare e spesso paradossa agli psicofarmaci delle persone con autismo di ogni età, a maggior ragione i bambini.

La sperimentazione sulla doppia diagnosi è stata fatta solo per l'ADHD co occorrente con l'autismo e si è documentato ciò che l'esperienza già aveva evidenziato: che la percentuale di responders ai farmaci, e in particolare al metilfenidato, è molto più bassa e gli effetti indesiderati sono molto più frequenti che nella condizione di solo ADHD.

La sperimentazione sulla doppia diagnosi dovrebbe essere fatta per tutte le patologie psichiatriche menzionate e non si dovrebbe nel modo più assoluto ammettere che la risposta di un soggetto con autismo e altra patologia psichiatrica risponda allo psicofarmaco indicato per quella patologia come chi ha la sola patologia psichiatrica.

Per i bloccanti D2 la raccomandazione, che recita

"Il panel ISS della LG sulla diagnosi e trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti suggerisce di usare i D2 bloccanti piuttosto che non usare i D2 bloccanti in bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove bassa)"

è ancora meno condivisibile e anche molto preoccupante.

I D2 bloccanti sono gli antipsicotici tipici, altrimenti detti di prima generazione.

Già nella raccomandazione si nota una contraddizione in quanto da un lato la raccomandazione è basata su una qualità delle prove bassa, dall'altra si suggerisce di usare i D2 bloccanti.

Qualità delle prove si riferisce, verosimilmente alle sperimentazioni randomizzate controllate, ma, trattandosi di farmaci in commercio da decenni, che sono stati usati e abusati tantissimo e per periodi lunghissimi, spesso a vita, nell'autismo, si conoscono gli effetti non solo delle sperimentazioni, ma anche e soprattutto della vita reale nel breve e nel lungo periodo. Nell'autismo, e nella disabilità intellettiva ad esso associata in una grande percentuale di casi, questi farmaci hanno dato pochissimi effetti desiderati, questi ultimi spesso transitori, a fronte di un uso cronico e di lunghissima durata, e molti effetti indesiderati gravissimi: motori, metabolici e cognitivi.

Molti effetti motori sono invalidanti, come il Parkinson e le discinesie tardive. L'obesità e il dismetabolismo, che arriva anche al diabete tipo 2, predispongono alle malattie cardiovascolari, oltre che a tutte le complicanze extravascolari dell'obesità. Il declino cognitivo, associato a tutti i farmaci con effetto atropino simile, è tanto più temibile in una popolazione che parte già con una compromissione cognitiva di vario grado, oltre gli arresti cardiaci per aritmie e le morti ab ingestis da questi farmaci.

C'è in atto un movimento internazionale volto alla deprescrizione di psicofarmaci in generale e di antipsicotici in particolare. Vedi progetto

"Stopping over medication of people with a learning disability, autism or both (STOMP)"

https://www.england.nhs.uk/learning-disabilities/improving-health/stomp/

Anche per la schizofrenia, dove le evidenze di efficacia sono ben più forti, c'è in atto un movimento volto alla deprescrizione di antipsicotici

https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2769191

Quello che non è condivisibile della raccomandazione è l'uso dei D2 bloccanti per lo spettro autistico in quanto tale.

La linea guida del 2011 prendeva in considerazione non i vecchi antipsicotici, gravati da effetti indesiderati intollerabili per bambini e adolescenti, ma due soli antipsicotici atipici, il risperidone e l'aripiprazolo. Diverso sarebbe stato consigliare gli antipsicotici solo per i momenti di crisi, momenti con gravi comportamenti problema (la FDA ammette il risperidone per l'irritabilità nell'autismo, anche se il termine è un po' vago) e per periodi limitati.

La limitatezza del periodo di assunzione del farmaco è in rapporto con la durata delle sperimentazioni, ma anche con il grave pericolo, che è praticamente una certezza, dei gravissimi effetti indesiderati nelle assunzioni a lungo termine, tanto più grave se i farmaci vengono iniziati da bambini o adolescenti e continuati a vita.

In assenza di alternative migliori, che potrebbero arrivare se si incentivasse una ricerca ad hoc, è inevitabile che, in concomitanza con gli approcci abilitativi, si ricorra agli psicofarmaci, purchè si favorisca una expertise che puo' essere realizzata solo se si concentra la prescrizione degli stessi in un centro dedicato che tenga dei registri per patologia, che sappia monitorare gli effetti desiderati e indesiderati e che conosca anche le strategie per la deprescrizione. L'organizzazione in Centri specialistici risolverebbe anche il problema del pagamento da parte del SSN, altrimenti il costo di questi farmaci (anche molto costosi) verrebbe a gravare sulle famiglie. Il modello dell'ADHD dovrebbe essere ripreso, migliorato e soprattutto fatto rispettare in tutte le Regioni. Si ricorda che l'adozione della cartella "CURE" nella Regione ER faciliterebbe di molto il monitoraggio di tutti i tipi di farmaci e che l'ISS ha dedicato finanziamenti per l'autismo per una ricerca sul tema della prescrizione coordinata dalla stessa Regione ER.

Occorre poi disporre di centri e di luoghi di degenza e day hospital ove i minori con autismo possano essere controllati 24 ore su 24 da esperti all'inizio dei trattamenti e nel periodo dei cambiamenti.

I prescrittori devono poi monitorare a scadenze prestabilite i risultati dei farmaci, poiché uno dei difetti riscontrati nella prassi è l'inerzia con la quale i farmaci vengono assunti per lunghi periodi di tempo, senza alcun controllo. Altro difetto riscontrato molto spesso è la pluriprescrizione non razionale di antipsicotici associati ad altri psicofarmaci.

[i] Il foglio illustrativo ripreso dall'EMA (cfr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-epar-product-information_it.pdf) scrive le indicazioni per l'Abilify compresse o liquido:

p.4 Irritabilità associata a disturbo autistico: la sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

p.17 par. 5.1

Irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2) Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni in due studi controllati verso placebo, della durata di 8 settimane [uno a dose flessibile (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5 mg al giorno, 10 mg al giorno o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 2 mg al giorno, aumentato a 5 mg al giorno dopo una settimana e aumentato di 5 mg al giorno ogni settimana fino al raggiungimento del dosaggio stabilito. Più del 75 % dei pazienti avevano meno di 13 anni di età. Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia statisticamente superiore al placebo nella sottoscala Irritabilità della Aberrant Behaviour Checklist. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso aumento del peso corporeo e variazioni dei livelli di prolattina. La durata dello studio a lungo termine sulla sicurezza è stata limitata a 52 settimane. Nel gruppo di studi clinici effettuati, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata, rispettivamente, 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg con placebo e di 1,6 kg con aripiprazolo. Aripiprazolo è stato studiato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine, controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione per un periodo compreso tra 13 e 26 settimane con aripiprazolo (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno), i pazienti con una risposta stabile erano mantenuti in trattamento con aripiprazolo oppure trasferiti a placebo per altre 16 settimane. I tassi di ricaduta Kaplan-Meier alla settimana 16 erano del 35 % per aripiprazolo e del 52 % per il placebo; il tasso di rischio di ricaduta nelle 16 settimane (aripiprazolo/placebo) era di 0,57 (differenza non statisticamente significativa). L'aumento medio di peso oltre la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo era di 3,2 kg, e durante la seconda fase (16 settimane) dello studio è stato osservato un ulteriore aumento medio di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, in confronto a 0,6 kg per il placebo. I sintomi extrapiramidali sono stati riportati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17 % dei pazienti, con tremore nel 6,5 % dei pazienti.

p.45 Irritabilità associata a disturbo autistico: la sicurezza e l'efficacia di ABILIFY nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

p.59 Irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2) Aripiprazolo è stato studiato in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni in due studi controllati verso placebo, della durata di 8 settimane [uno a dose flessibile (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno) e uno a dose fissa (5 mg al giorno, 10 mg al giorno o 15 mg al giorno)] e in uno studio in aperto della durata di 52 settimane. In questi studi, il dosaggio iniziale è 2 mg al giorno, aumentato a 5 mg al giorno dopo una settimana e aumentato di 5 mg al giorno ogni settimana fino al raggiungimento del dosaggio stabilito. Più del 75 % dei pazienti avevano meno di 13 anni di età. Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia statisticamente superiore al placebo nella sottoscala Irritabilità della Aberrant Behaviour Checklist. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata stabilita. Il profilo di sicurezza ha incluso aumento del peso corporeo e variazioni dei livelli di prolattina. La durata dello studio a lungo termine sulla sicurezza è stata limitata a 52 settimane. Nel gruppo di studi clinici effettuati, l'incidenza di bassi livelli di prolattina sierica nelle femmine (< 3 ng/mL) e nei maschi (< 2 ng/mL) nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata, rispettivamente, 27/46 (58,7 %) e 258/298 (86,6 %). Negli studi controllati con placebo, l'aumento medio di peso corporeo è stato di 0,4 kg con placebo e di 1,6 kg con aripiprazolo. Aripiprazolo è stato studiato anche in uno studio di mantenimento a lungo termine, controllato con placebo. Dopo una stabilizzazione per un periodo compreso tra 13 e 26 settimane con

aripiprazolo (da 2 mg al giorno a 15 mg al giorno), i pazienti con una risposta stabile erano mantenuti in trattamento con aripiprazolo oppure trasferiti a placebo per altre 16 settimane. I tassi di ricaduta Kaplan-Meier alla settimana 16 erano del 35 % per aripiprazolo e del 52 % per il placebo; il tasso di rischio di ricaduta nelle 16 settimane (aripiprazolo/placebo) era di 0,57 (differenza non statisticamente significativa). L'aumento medio di peso oltre la fase di stabilizzazione (fino a 26 settimane) con aripiprazolo era di 3,2 kg, e durante la seconda fase (16 settimane) dello studio è stato osservato un ulteriore aumento medio di peso di 2,2 kg per aripiprazolo, in confronto a 0,6 kg per il placebo. I sintomi extrapiramidali sono stati riportati principalmente durante la fase di stabilizzazione nel 17 % dei pazienti, con tremore nel 6,5 % dei pazienti.

p.116 Bambini ed adolescenti Non usi questo medicinale in bambini e adolescenti d'età inferiore a 13 anni. Non è noto se sia sicuro ed efficace in questi pazienti.

P.118 Uso nei bambini e negli adolescenti Questo medicinale può essere iniziato con una dose bassa utilizzando ABILIFY soluzione orale (liquida). La dose può essere aumentata gradualmente fino alla dose raccomandata per gli adolescenti di 10 mg una volta al giorno. Tuttavia, il medico può prescriverle una dose più bassa o più alta fino ad un massimo di 30 mg una volta al giorno. Se ha l'impressione che l'effetto di ABILIFY sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

p.121 Effetti indesiderati **aggiuntivi** nei bambini e negli adolescenti

Adolescenti a partire da 13 anni di età hanno avuto effetti indesiderati simili, come frequenza e tipo, a quelli degli adulti, eccetto per sonnolenza, contrazioni muscolari incontrollabili o movimenti a scatto, irrequietezza e stanchezza che sono stati molto comuni (più di 1 paziente su 10) e per dolore nella parte superiore dell'addome, bocca secca, aumento della frequenza cardiaca, aumento di peso, aumento dell'appetito, contrazione muscolare, movimenti incontrollati degli arti e sensazione di vertigine, soprattutto sollevandosi da una posizione sdraiata o seduta, che sono stati comuni (più di 1 paziente su 100).

EMEA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000235-pip02-10-m02

Per informazioni https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_medicine_title/Abilify/ema_group_types/ema_pip?sort=field_ema_computed_date_field&order=desc&search_api_views_fulltext=abilify

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

ULTIMA NOTIZIA: EMEA decisione 2012 https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0256/2012-ema-decision-26-october-2012-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Data del parere sulla conformità 2016

Risultato di conformità positivo

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000235-pip02-10-m02