

Il Ministero della Salute canadese pubblica nuove avvertenze relative a gravi rischi di danni muscolari e neurologici da donepezil (Gennaio 2015)

A cura di Rosamaria Macrì*, Giovanni Polimeni

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino Di Messina

* borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"

Riassunto

Il 21 gennaio 2015 l'Health Canada (*Ministero della Salute canadese*) ha pubblicato un avviso per comunicare nuove avvertenze relative al rischio di due effetti avversi rari, ma potenzialmente gravi associati a donepezil: danno muscolare (**rabdomiolisi**) e disturbi neurologici definiti come **sindrome neurolettica maligna** (*neuroleptic malignant syndrome*, NMS).

Le nuove avvertenze sono il risultato di una revisione condotta dall' *Health Canada*, che ha esaminato i casi clinici canadesi ed internazionali e altri dati per valutare le informazioni disponibili sul potenziale rischio di rabdomiolisi e/o di NMS, associate all'utilizzo di donepezil. La rivalutazione è stata indotta da un caso di rabdomiolisi segnalato presso l'Health Canada.

I casi di rabdomiolisi e di NMS associati all'uso donepezil sono stati segnalati in modo indipendente l'uno dall'altro ma **la rabdomiolisi potrebbe essere il risultato di complicazioni della NMS**. Inoltre, i casi di rabdomiolisi segnalati si sono manifestati più spesso, all'inizio della terapia con donepezil o in caso di aumento del dosaggio.

Rischio di rabdomiolisi

La rabdomiolisi è una condizione rara che provoca la rottura del tessuto muscolare. **Sintomi clinici** tipici possono includere **dolore muscolare, febbre, debolezza, nausea e urine scure**. Può causare anomalie del ritmo cardiaco pericolose per la vita e insufficienza renale, ma, se riconosciuta tempestivamente, è generalmente curabile.

Può essere indotta da farmaci, da sostanze chimiche che causano danno muscolare, sovraccarico fisico o da altre cause.

Rischio di sindrome neurolettica maligna (NMS)

La NMS è una patologia rara, pericolosa per la vita, che provoca alterazioni del sistema nervoso, muscolare e cardiovascolare. **Sintomi di NMS includono febbre, rigidità muscolare, alterazioni mentali, come agitazione e delirio, e alterazione della frequenza e del ritmo cardiaco che possono potenzialmente portare a rabdomiolisi**. La NMS è più spesso associata con l'uso di antipsicotici e farmaci dopaminergici. Si ritiene che la NMS sia causata da uno squilibrio chimico delle cellule cerebrali.

Casi canadesi di rabdomiolisi e/o NMS associati all'utilizzo di donepezil

Fino al 30 giugno 2014, l'Health Canada ha ricevuto una segnalazione di rabdomiolisi associata all'utilizzo di donepezil. Il caso descriveva un evento avvenuto in un paziente che assumeva donepezil, contemporaneamente ad altri farmaci. Il paziente è guarito. Il caso di rabdomiolisi osservato, potrebbe essere correlato a donepezil. Fino al 30 Giugno 2014, non ci sono stati casi canadesi di NMS segnalati con donepezil.

Report scientifici e dati internazionali

L'Health Canada ha richiesto all'azienda produttrice di donepezil di presentare le loro segnalazioni di casi di rabdomiolisi e di NMS. Sono stati ricevuti e analizzati 88 casi internazionali di rabdomiolisi e 67 casi internazionali di NMS correlati a donepezil. Nella maggior parte dei casi si è verificata solamente rabdomiolisi o NMS, mentre in alcuni casi si sono presentate entrambe le condizioni. Ci sono stati **3 casi fatali associati a rabdomiolisi e 9 casi fatali associati ad NMS**. La maggior parte dei decessi si è verificata in Giappone.

Azioni da intraprendere

In caso di osservazione dei sintomi di rabdomiolisi o NMS, si deve immediatamente interrompere la terapia con donepezil e contattare un medico o un farmacista.

Ulteriori informazioni per gli operatori sanitari

- **Prima di prescrivere donepezil, gli operatori sanitari dovrebbero valutare i pazienti con fattori di rischio per rabdomiolisi**, quali disturbi muscolari, ipotiroidismo non controllato, danni epatici o renali, concomitante utilizzo da parte del paziente di altri farmaci noti per causare rabdomiolisi, tra cui statine, antipsicotici e alcuni tipi di antidepressivi come SSRI e SNRI.
- **La terapia con donepezil dovrebbe essere sospesa in caso di elevati livelli ematici di creatinfosfochinasi (CPK) e/o in caso di diagnosi di NMS e/o rabdomiolisi.**

Riferimenti bibliografici

- Health Canada: "Summary Safety Review – ARICEPT (donepezil) – Risk of rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome". Link: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/aricept-eng.php>
- Grace JB, Thompson P. Neuroleptic malignant like syndrome in two patients on cholinesterase inhibitors. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 193-4.
- Sahin OZ, et al. A Rare Case of Acute Renal Failure Secondary to Rhabdomyolysis Probably Induced by Donepezil. Case Rep Nephrol 2014; 2014: 214359.
- Warwick TC, et al. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 170-4.