

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VII, n. 31

MISSION n. 55

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibir, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibir, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missionredazione@gmail.com

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

Revisione sistematica “Esperienza post-marketing e di sicurezza clinica con sodio oxibato per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol e il mantenimento dell’astinenza in soggetti alcol-dipendenti”

La revisione, curata da Giovanni Addolorato, Otto-Michael Lesch, Iero Marenmani, Henriette Walter, Felice Nava, Quentin Raffailac e Fabio Caputo, autori di fama internazionale, è stata pubblicata online il 30 dicembre 2019 su Expert Opinion on Drug Safety (ISSN: 1474-0338 - Print e 1744-764X - Online)

*Presentazione ragionata a cura di Alfio Lucchini**

Pubblicato online: 08/07/2021

Il sodio oxibato (SMO) è stato approvato in Italia e in Austria per il trattamento del disturbo da uso di alcol (AUD). Nello studio gli autori descrivono l’esperienza cumulativa post-marketing e di sicurezza clinica con SMO nel disturbo da uso di alcol.

I dati di sicurezza sono stati identificati dai registri delle sperimentazioni cliniche del National Institutes of Health (NIH) negli Stati Uniti e dell’Agenzia europea per i medicinali (EMA), dai rapporti dalla letteratura biomedica e dalle informazioni sulla sicurezza di farmacovigilanza resi disponibili dall’EMA.

I dati di sicurezza ricavati da 3 recenti grandi studi clinici randomizzati (520 partecipanti) e 43 studi clinici precedenti (2547 partecipanti) hanno mostrato che sodio oxibato ha un buon profilo di sicurezza nei pazienti con AUD.

Il profilo di sicurezza è stato confermato dai dati di farmacovigilanza derivanti da 299.013 pazienti esposti a sodio oxiba-

to in Austria e Italia. Non è stato segnalato alcun decesso imputabile a sodio oxibato.

Il rischio di abuso o dipendenza è basso nei pazienti senza comorbidità psichiatriche o che fanno uso di più sostanze contemporaneamente. L’abuso o dipendenza da sodio oxibato sono estremamente rari nei pazienti senza comorbidità psichiatriche o che fanno uso di più sostanze contemporaneamente.

Introduzione

Il sodio oxibato (SMO) è un agente psicotropo approvato dalla FDA (US Food and Drug Administration) nel 2003 e dall’EMA nel 2005 per il trattamento della cataplessia nei pazienti affetti da narcolessia (nel 2005, la FDA ha esteso l’approvazione per la narcolessia al trattamento della sonnolenza diurna eccessiva).

Il sodio oxibato è stato approvato anche in Italia dal 1991 (Alcover®) e in Austria dal 1999 per il trattamento della sin-

* *Psichiatra, psicologo medico, psicoterapeuta, editor di Mission, past president di FeDerSerD.*

drome da astinenza da alcol (AWS) e per il mantenimento dell'astinenza nei pazienti alcol dipendenti.

I potenziali effetti terapeutici del sodio oxibato sono stati studiati anche nelle seguenti condizioni: ansia, dipendenza da eroina, sollievo dal dolore, diminuzione della pressione intracranica, miglioramento della frammentazione del sonno, dolore e affaticamento nella sindrome fibromialgica, infezioni e disturbi del movimento ipercinetico.

SMO è stato approvato anche per via endovenosa (60-90 mg/kg di peso corporeo) come agente anestetico in Francia, Germania e Lettonia.

Tuttavia, esso viene per lo più impiegato come agente terapeutico nel trattamento della narcolessia e della dipendenza da alcol.

La durata del trattamento raccomandata nel mantenimento dell'astinenza è compresa tra 3 e 6 mesi.

In Italia Alcover viene prescritto da medici che operano in strutture specializzate nel recupero delle dipendenze e utilizzato in ambito ambulatoriale, ad eccezione del trattamento della sindrome da astinenza da alcol.

Alcover viene erogato da strutture specializzate nel recupero delle dipendenze in flaconi da 140 ml contenenti 24,5 g di SMO o in confezioni da 12 flaconcini da 10 ml contenenti 1,75 g di SMO ciascuno.

Per prevenire ulteriormente il rischio di abuso e di utilizzo a fini illeciti nell'ambito del trattamento della dipendenza da alcol, è stata sviluppata una nuova formulazione bioequivalente ad Alcover in forma di granuli in bustina che funziona da deterrente all'abuso e all'uso improprio.

SMO è il sale sodico del gamma idrossibutirrato (GHB), un acido grasso a catena corta strutturalmente simile al GABA.

Il GHB si trova naturalmente nel cervello ed esplica un effetto GABA-ergico attraverso la sua trasformazione metabolica in GABA e come agonista dei recettori GABA-B.

Il GHB può anche legarsi ai recettori GHB con elevata affinità, sia endogeno che esogeno esplica una duplice azione sui recettori GHB e sui recettori GABA-B.

Il GHB sembra modulare i neurotrasmettitori dopamina, serotonina, acetilcolina ed endorfina.

Gli studi iniziali hanno mostrato una correlazione tra l'aumento dei livelli ematici di GHB (sommministrato per via esogena) e una riduzione dei livelli di coscienza, il che spiega il primo utilizzo terapeutico del GHB nel produrre sedazione.

Il meccanismo d'azione di SMO nella dipendenza da alcol non è stato completamente spiegato.

Il GHB a basse dosi (50 mg/kg/die) sembra avere effetti alcolomimetici a causa di un ridotto rilascio di GABA mediato dai recettori GHB sui neuroni GABAergici e noradrenergici, con conseguente disinibizione del rilascio di neuroni dopaminergici e aumento dell'attività dei neuroni dopaminergici nel circuito mesocorticolimbico.

La maggior parte della dose di SMO somministrata (95-98%) viene sottoposta a metabolismo epatico.

Il suo picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 15-45 min. e ha un'eliminazione dose-dipendente e saturabile. Ciononostante, la farmacocinetica del SMO è lineare alle dosi somministrate nel trattamento della dipendenza da alcol.

L'emivita di eliminazione di SMO nei soggetti sani varia tra 30 e 45 minuti.

Il GHB è stato originariamente commercializzato come integratore alimentare negli anni '80, fino a quando le segnala-

zioni di abuso per i suoi effetti euforici ("droga da club" e "droga da stupro") hanno portato alla sua classificazione come sostanza controllata.

Wang ed altri hanno esaminato l'esperienza cumulativa post-marketing e di sicurezza clinica in circa 26.000 pazienti narcolettici e hanno concluso che esiste un rischio molto basso di abuso/uso improprio nel trattamento con SMO.

SMO ha anche mostrato una sicurezza accettabile in studi randomizzati ben controllati condotti su pazienti alcol-dipendenti.

Inoltre, SMO è un nuovo farmaco promettente per pazienti con un livello di rischio alcolico (VH DRL) molto elevato (si definisce VH DRL un paziente che beve più di 100 g di alcol puro al giorno negli uomini e più di 60 g di alcol puro al giorno nelle donne), una popolazione con elevata morbilità e mortalità causate da gravi disturbi derivanti dal consumo di alcol. Vi sono informazioni e analisi limitate riguardo al profilo di sicurezza dose-dipendente di SMO nei soggetti alcol-dipendenti rispetto al placebo, all'incidenza di eventi avversi gravi e al profilo di sicurezza nei pazienti ancora consumatori di alcol, nonché sulla sicurezza di SMO nell'uso terapeutico.

Prendendo in considerazione tutti questi elementi, gli autori hanno deciso di riesaminare l'esperienza cumulativa post-marketing e di sicurezza clinica con SMO somministrato alla posologia approvata per Alcover e a persone alcol-dipendenti.

Particolare considerazione è stata data alle segnalazioni riguardanti l'abuso e la dipendenza da SMO in pazienti alcol-dipendenti con DRL molto alto.

Metodica

Dati di sicurezza per SMO nella posologia approvata per Alcover in persone con dipendenza da alcol (50 mg/kg/die, suddivisi in 3 o 6 somministrazioni giornaliere per prevenire le ricadute e 50-100 mg/kg/die suddivisi in 3 o 6 somministrazioni giornaliere, per sopprimere la sindrome d'astinenza dall'alcol), sono stati identificati da tre fonti principali: i registri delle sperimentazioni cliniche del National Institutes of Health (NIH) statunitense e dell'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA); gli articoli e le segnalazioni dalla letteratura biomedica, e le informazioni sulla sicurezza di farmacovigilanza resi disponibili dall'EMA.

È stato possibile accedere ai registri degli studi clinici gestiti e mantenuti dal NIH e dall'EMA per identificare studi clinici ben controllati recenti e potenzialmente non pubblicati (Studi Controllati Randomizzati [RCTs]), sull'utilizzo di SMO in persone alcol-dipendenti.

Le banche dati selezionate sono state consultate dal 16 marzo 2018 al 26 novembre 2018.

Gli autori hanno ricercato per via elettronica articoli riferiti a studi clinici ed osservazionali per la valutazione della sicurezza di SMO alla posologia approvata per Alcover nel trattamento della dipendenza da alcol.

Sono state utilizzate le seguenti risorse derivanti dalla letteratura biomedica: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed); Science Direct (www.sciencedirect.com); Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) and Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

Una ricerca bibliografica ha utilizzato le parole chiave “oxibato” (titolo), o “gamma-idrossibutirrico” (titolo), o “gamma-idrossibutirrato” (titolo), o “4-idrossibutirrico” (titolo), o “4-idrossibutirrato”, o “γ-idrossibutirrico?” (titolo) e “alcol” (tutti i campi).

Le informazioni di cui sopra sono state integrate da: conferenze e riunioni sui disturbi della dipendenza da alcol, riferimenti citati in articoli e libri e segnalazioni cliniche dichiarate all’EMA.

Gli articoli inclusi in questa rassegna derivano esclusivamente da quelli riportanti i dati clinici originali o di meta-analisi. Sono stati consultati i registri sulla sicurezza e sulla farmacovigilanza compilati e aggiornati dall’EMA, compresi i rapporti periodici annuali disponibili sull’aggiornamento della sicurezza (PSUR), allo scopo di ricavare i dati di sicurezza relativi a SMO.

Sono stati rilevati i seguenti dati sulla sicurezza: piano di studio, numero di pazienti (arruolati ed esposti), DRL e comorbidità basali, durata di trattamento, dose di SMO, via di somministrazione, formulazione (liquido o granulato), modalità (paziente degente o ambulatoriale), numero e tipologia degli eventi avversi, incidenza dei rischi particolari.

I dati di sicurezza derivanti da recenti, ampi studi clinici randomizzati in doppio cieco internazionali (RCTs) sono stati ricavati dal correlato Rapporto di Studio Clinico e analizzati separatamente da studi più piccoli con configurazioni eterogenee, per i quali i dati sulla sicurezza erano stati ricavati da articoli pubblicati (“Studi clinici iniziali”).

La sicurezza era considerata come rischio per il paziente, valutato tramite eventi clinici avversi, test di laboratorio, visita medica e altri test.

I dati ricavati sono stati verificati da un revisore indipendente.

I registri di *studi clinici* di NIH ed EMA hanno compreso due recenti, ampi RCTs su pazienti con dipendenza dall’alcol: GATE 1 (NCT02090504) [21,22] and SMO032/10/03 (numero EudraCT: 2011-000575-14).

Nell’analisi è stato incluso un terzo RCT recente (GATE 2).

Le dosi testate di SMO andavano da 0,75 g tid a 2,25 g tid (tre volte al giorno).

Nei tre studi la via di somministrazione è stata quella orale. Complessivamente i tre studi citati hanno evidenziato 194 eventi avversi comuni (non gravi) dovuti al trattamento (TEAE) su un totale di 520 pazienti esposti al SMO.

Gli eventi avversi gravi dovuti al trattamento sono stati rari (1 caso overdose, 1 caso epilessia, 1 caso depressione).

Un aumento dell’incidenza di eventi avversi dovuti al trattamento è stato riscontrato a fronte di aumento delle dosi di SMO (1,75-2,25 g tid). Non sono stati riferiti eventi fatali attribuibili al SMO.

Nell’analisi sono stati inclusi in totale 43 *studi clinici iniziali* recepiti da 44 articoli o saggi di letteratura biomedica.

La via di somministrazione dei test è stata quella orale, a parte un singolo studio, in cui SMO è stato somministrato per via endovenosa.

Il mantenimento dell’astinenza è stato condotto nella modalità ambulatoriale e SMO è stato dispensato ai pazienti in flaconi contenenti circa quattro giorni di trattamento.

Il trattamento della sindrome da astinenza da alcol è stato condotto essenzialmente nella modalità di ricovero giornaliero.

Gli studi clinici menzionati hanno incluso un totale di 2.547 pazienti adatti, che sono stati esposti a diversi regimi posologici di SMO. Complessivamente nei 43 studi citati sono stati riscontrati 637 eventi avversi comuni correlati al trattamento (non gravi). Nei 2.547 pazienti esposti a SMO non sono stati riscontrati eventi avversi gravi correlati al trattamento. Nessun paziente è morto.

In pazienti a cui è stato somministrato SMO 30mg/kg per via endovenosa, per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol, sono stati riferiti due eventi avversi gravi (profonda sedazione e disturbi respiratori).

La somministrazione del farmaco per via endovenosa si è dimostrata valida, in quanto molti dei pazienti randomizzati in questo studio evidenziavano sofferenza epatica da abuso di alcol.

Il dosaggio endovenoso produce livelli plasmatici di SMO molto più alti rispetto alla somministrazione orale, in quanto il composto mostra un importante effetto di primo passaggio (biodisponibilità del 27%). In aggiunta la maggior parte dei pazienti ha ricevuto contemporaneamente una benzodiazepina, neurolettici e clonidina.

In pazienti che durante il trattamento continuavano a bere non si sono rilevati effetti indesiderati derivanti dalla combinazione di alcol e SMO 50 mg/kg/die.

Rapporti di farmacovigilanza

Il database di farmacovigilanza per Alcover® (sciropo Alcover, D&A Pharma, Austria and Alcover-17,5% soluzione orale, Laboratorio Farmaceutico C. T, Italia) comprendeva 299.013 pazienti esposti a SMO per il trattamento della sindrome da astinenza da alcol (circa 73% dei pazienti trattati) e per il trattamento a lungo termine della dipendenza da alcol (circa 27% dei pazienti trattati).

In 17 pazienti in Austria sono stati riportati eventi avversi comuni, non gravi (0,3%; principalmente giramenti, nausea e diarrea) e in 68 pazienti in Italia (0,02%; principalmente giramenti, nausea e sopore).

In questi database di farmacovigilanza non si sono riferiti eventi avversi fatali.

Rischi particolari del trattamento con SMO

Il database di farmacovigilanza per Alcover®, comprendente 299.013 pazienti esposti a trattamento con SMO, riferisce 20 casi di rischi particolari, tra cui 10 casi di abuso/uso improprio, 2 casi di dipendenza/astinenza, 7 casi di overdose e 1 caso di uso illegittimo/criminale.

I rischi particolari del trattamento con SMO sono stati indagati in 846 pazienti con VH DRL.

Degli 846 pazienti con VH DRL solo con 11 pazienti è stato riscontrato abuso/uso improprio, 1 con dipendenza/sindrome da astinenza, 1 ha presentato sovradosaggio e nessuno ha avuto problemi o usato SMO per uso illegittimo o criminale.

Rischi particolari del trattamento con SMO in pazienti con VH DRL

Sono stati riferiti rischi particolari in pazienti con VH DRL che presentavano un utilizzo di più droghe o la presenza di gravi comorbidità psichiatriche, in confronto a volontari sani o pazienti con DRL basso, moderato o alto.

Craving e abuso di SMO nella popolazione a rischio

Due studi aperti, non controllati verso placebo hanno indagato il desiderio insaziabile (craving) di SMO e il suo abuso nella popolazione a rischio.

Caputo e altri hanno indagato il craving per SMO e il suo abuso in 47 pazienti con dipendenza da alcol trattati per via orale con SMO (50 mg/kg peso corporeo t i d) per tre mesi.

14 pazienti erano solo dipendenti dall'alcol, 10 pazienti erano in fase di consolidata e piena remissione dalla dipendenza da cocaina, 13 pazienti erano in fase di consolidata e piena remissione dalla dipendenza da eroina e 10 pazienti erano sotto trattamento di mantenimento con metadone.

Craving per SMO è stato osservato in 16 pazienti (34%).

Di questi 2 pazienti (14,3%) erano solo dipendenti da alcol, nessuno (0%) era sotto trattamento di mantenimento con metadone, 9 (90%) erano in fase di remissione da dipendenza da cocaina e 5 (38,5%) erano in fase di remissione dalla dipendenza da eroina.

L'abuso è stato riscontrato in 11 pazienti (23,4%): nessuno tra quelli con sola dipendenza da alcol o alcolisti sotto trattamento di mantenimento con metadone, 6 pazienti in fase di remissione dalla dipendenza da cocaina (60%) e 5 in pazienti in fase di remissione dalla dipendenza da eroina (38,5%).

Le differenze tra pazienti dipendenti solo da alcol o alcolisti sotto trattamento di mantenimento con metadone e pazienti in fase di remissione consolidata da eroina o cocaina erano statisticamente significative.

I pazienti con sola dipendenza da alcol e quelli sotto trattamento di mantenimento con metadone hanno ridotto significativamente il loro desiderio insaziabile per l'alcol, mentre ciò non si è osservato nei pazienti in remissione dalla dipendenza da cocaina e nei pazienti in remissione dalla dipendenza da eroina.

Il craving verso SMO ed il suo abuso sono stati indagati anche in un altro studio da Caputo ed altri in pazienti dipendenti da alcol con e senza comorbidità psichiatriche.

20 pazienti senza comorbidità psichiatriche e 28 con comorbidità psichiatriche (Asse I o Asse II secondo DSMIV-TR) sono stati reclutati e trattati con SMO per via orale (50mg/kg/die in tre somministrazioni), per 12 settimane.

Il craving e l'abuso di SMO sono stati valutati secondo lo stesso procedimento dello studio precedente.

Alla fine del trattamento non si sono registrati casi di desiderio insaziabile di SMO in pazienti senza comorbidità psichiatriche, mentre desiderio insaziabile di SMO è stato osservato in 11 pazienti (39,3%) con disturbi psichiatrici nel gruppo B. Oltre a ciò sono stati individuati 3 casi di abuso in pazienti con disturbo borderline della personalità. Questi pazienti hanno aumentato la dose di SMO fino a due-tre volte il dosaggio prescritto.

Oltre ai due studi sopracitati è stato pubblicato un altro studio che ha indagato la presenza di uso improprio di SMO in una popolazione di alcolisti sotto trattamento.

In particolare Nava e altri hanno indagato l'uso improprio di SMO in pazienti italiani con dipendenza da alcol (cioè gli stessi non avevano usato il SMO per scopo terapeutico).

Si trattava di un'analisi retrospettiva su una coorte di 485 pazienti trattati in sette centri di riabilitazione per alcolisti nel nord Italia.

Uso improprio di farmaci è stato rilevato nell'11% dei trattamenti e solo in pazienti con fattori di rischio per abuso/uso improprio di SMO (utilizzatori di più droghe, soggetti con disturbi psichiatrici, utilizzatori di droghe nel passato e pazienti non astinenti o recidivi), a conferma dei dati emersi dai due studi precedenti di Caputo ed altri.

Inoltre i casi di sovradosaggio e intossicazione sono stati rari. Per questo è importante individuare i potenziali pazienti inclini ad abuso di SMO prima di iniziare il trattamento, sia per escludere il rischio di insorgenza di craving e relativo abuso di SMO, sia per poter offrire loro alternative farmacologiche di trattamento.

In particolare i pazienti con una storia di dipendenza (per es. eroina e/o cocaina) e quelli con disturbi psichiatrici (per es. disturbo borderline della personalità), considerati "popolazione a rischio per l'insorgenza di desiderio insaziabile, abuso e uso improprio del farmaco", possono essere inadatti ad una terapia di mantenimento con SMO.

Rischi particolari del trattamento con SMO nella formulazione come granulato

È stato indagato il database degli studi clinici (RCT recente e studi clinici iniziali) per confrontare i rischi particolari (abuso/uso improprio o illegittimo) nei pazienti con dipendenza da alcol (senza comorbidità psichiatriche o polidipendenze) in trattamento con SMO come granulato o nella formulazione liquida di Alcover.

Non sono stati riscontrati rischi particolari in 397 pazienti trattati con granulato a confronto con 36 casi di abuso/uso improprio in 2.250 pazienti trattati con formulazione liquida (incidenza 1,6%).

Opinione degli esperti

Dati sulla sicurezza ricavati da 3 ampi RCT recenti (n = 520 partecipanti) e da 43 studi clinici precedenti (n = 2.547 partecipanti) hanno mostrato che SMO, nella formulazione orale, possiede un buon profilo di sicurezza nei pazienti con dipendenza da alcol.

Questi dati si ricavano da RCT internazionali ben controllati, comprendenti pazienti della EU di 9 paesi, da studi in doppio cieco e in aperto, studi osservazionali interventistici e da una indagine retrospettiva non interventistica.

Tale buon profilo di sicurezza è stato confermato da dati di farmacovigilanza di Alcover® (299 013 pazienti esposti al SMO in Austria ed Italia).

In generale gli eventi avversi sono temporanei e non richiedono l'interruzione del trattamento. Infine i casi di abuso di SMO o quelli di dipendenza sono estremamente rari nei pazienti senza comorbidità psichiatriche o polidipendenze.

I dati di sicurezza qui rivisti sono qualitativamente ben comparabili con quelli relativi ad una revisione Cochrane precedente, la quale contemplava solo dati da RCT pubblicati.

Questa revisione ha analizzato i dati di sicurezza (ed efficacia) ricavati da 13 RCT (inclusi nella nostra revisione) che comprendevano 648 soggetti trattati con SMO per la sindrome da astinenza da alcol e prevenzione della ricaduta.

Gli effetti indesiderati più riscontrati sono stati le vertigini e i giramenti (19,6% dei pazienti), diarrea è stata osservata nel 2,5% dei pazienti.

Altri effetti indesiderati si sono osservati in meno del 2% dei pazienti.

Questi numeri sono simili, ma leggermente maggiori di quelli riferiti prima in questa review.

Ciò si può spiegare col fatto che la revisione Cochrane comprendeva solo i dati ricavati da database di RCT acquisiti sino all'ottobre 2008.

L'incidenza degli effetti indesiderati sembrava essere correlata alla dose.

Il numero degli eventi avversi correlati al trattamento in pazienti trattati con SMO 2,25–3,75 g/die per via orale risultava leggermente più alto rispetto al gruppo placebo.

La differenza rispetto al placebo era più marcata nei pazienti trattati con SMO 5,25–6,75 g/die per via orale.

La somministrazione di SMO 30mg/kg per via endovenosa evidenzia un livello plasmatico di SMO molto maggiore alla somministrazione orale e può portare a depressione respiratoria, specialmente a fronte di somministrazione concomitante di depressivi del sistema nervoso centrale.

Pertanto l'uso di SMO per via endovenosa è consigliato sotto la diretta supervisione medica.

I pazienti con comorbidità psichiatriche (disturbi borderline della personalità ed altro) o quelli in fase di remissione da dipendenza da cocaina od eroina mostrano un maggior rischio di abuso di SMO e ne deve pertanto essere controllata la dispensazione.

Al contrario non si sono riscontrati effetti indesiderati dalla combinazione di alcol (assunzione media di alcol da 3,8 a 5,8 bevande alcoliche) e di SMO 50 mg/kg per via orale in quei pazienti che stavano ancora bevendo durante il trattamento.

Questo riscontro è in linea con i risultati di studi farmacodinamici, nei quali non si sono osservate interazioni tra alcol (somministrazione da 38 a 53 g di alcol puro a uomini con peso corporeo di 75 kg) e SMO (somministrazione di 1 g, 2 g, 5,5 g o 50 mg/kg) in volontari sani.

Di conseguenza una relazione di concertazione di 50 esperti italiani nel campo dei disturbi da consumo di alcol raccomanda di non attendere che il paziente smetta di bere per iniziare la terapia con SMO.

Si deve infine ricordare che SMO possiede un'emivita breve (25-30 minuti) ed i pazienti con effetti collaterali (o non responsivi) possono pertanto avere beneficio da un maggiore frazionamento del farmaco.

Si deve inoltre sottolineare che un maggiore frazionamento del farmaco ha consentito di non avere pazienti con abuso dello stesso.

La revisione *conclude* che SMO per via orale possiede un buon profilo di sicurezza nei pazienti con dipendenza da alcol.

Gli eventi avversi sono temporanei e non richiedono l'interruzione del trattamento.

Durante il trattamento si possono verificare casi molto rari di abuso di SMO e sua dipendenza e la sospensione del trattamento con SMO nella maggior parte dei casi non provoca insorgenza di gravi sintomi.

A fronte dell'esiguo numero di studi a disposizione si richiedono ulteriori dati di sicurezza per caratterizzare meglio il profilo di sicurezza di SMO nel caso di uso concomitante di alcol.

Siccome è stato riferito un caso grave di perdita di coscienza raccomandiamo di sospendere o interrompere il trattamento nel caso di pesante ricaduta nel bere.

I pazienti con comorbidità psichiatrica o che sono in fase di remissione da dipendenza da cocaina od eroina hanno un rischio maggiore di abuso di SMO, pertanto si richiede prudenza quando si ipotizza la terapia con SMO in questi pazienti.

Molto accurate sono infine le 78 voci bibliografiche citate nel lavoro.