

# In Europa molti bambini ricevono ancora farmaci off label

Antonio Clavenna, Filomena Fortinguerra  
Centro d'Informazione sul Farmaco e la Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

**Parole chiave** Off label. Paracetamolo. Ormone della crescita

## L'impiego off label in Pediatria, in Europa è ancora un fenomeno diffuso

L'Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) ha reso pubblico, il 10 dicembre 2010, i risultati di una survey riguardante l'uso dei farmaci in età pediatrica condotta negli Stati membri dell'Unione Europea, in accordo con quanto previsto dal Regolamento europeo dei farmaci pediatrici.

I dati sono stati forniti da 22 delle 30 Nazioni contattate, ma solo per 13 sono stati resi disponibili in modo conforme allo standard richiesto dall'EMA. Coerentemente con quanto osservato in numerosi studi osservazionali, la survey ha messo in evidenza come la prescrizione di farmaci non autorizzati in età pediatrica o al di fuori di quanto previsto dalla licenza d'uso (off label) sia diffusa in tutta l'Unione Europea e copra il 45-60% delle prescrizioni totali dei medicinali. I neonati, in particolare i pretermine, i lattanti e i bambini con patologie croniche ricevono più frequentemente farmaci off label. Le classi di farmaci maggiormente prescritte in modo off label sono gli antiaritmici, gli antipertensivi, gli inibitori di pompa protonica, gli antagonisti del recettore H<sub>2</sub>, gli antiasmatici e gli antidepressivi.

I risultati della survey saranno un utile supporto al Comitato Pediatrico (PCDO) dell'EMA per identificare le aree di bisogni terapeutici privi di risposta, per i quali la ricerca e lo sviluppo di farmaci sono necessari.

([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf))

## Anche per gli antifettivi è disponibile la lista dei farmaci pediatrici

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha redatto una lista di farmaci per il trat-

tamento di patologie infettive pediatriche, rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge 648/96 nonostante non siano autorizzati in ambito pediatrico (o lo siano solo per alcune indicazioni), analogamente a quanto già disposto per i farmaci cardiovascolari nel gennaio 2010 (Quaderni acp 2010;17:82). La lista è composta da 19 principi attivi, di cui 5 (levofloxacina, pirazinamide, etambutolo, ganciclovir e foscarnet) con impiego limitato al solo ambito ospedaliero; comprende 8 antivirali (amantadina, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, lamivudina, tenofovir, ribavirina, valaciclovir), 3 antimicotici (caspofungina, flucitosina e itraconazolo), 2 antibiotici (levofloxacina e minociclina), 2 farmaci per il trattamento della tubercolosi (pirazinamide, etambutolo) e 4 farmaci contenenti interferone alfa. Per 12 farmaci è disponibile almeno uno studio clinico randomizzato controllato in età pediatrica. La lista è parte di un lavoro intrapreso nel 2007, sotto la direzione del dottor Nello Martini, dal gruppo di lavoro pediatrico dell'AIFA. L'intento, fin dall'origine, era di individuare quei farmaci che, seppur utilizzati con modalità off label, dispongono di sufficienti evidenze di sicurezza ed efficacia in determinate condizioni d'uso.

([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/all-p2\\_antinfettivi\\_pediatrici\\_dic2010.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/all-p2_antinfettivi_pediatrici_dic2010.pdf))

## Epatotossicità da paracetamolo: evento raro quando la dose è quella raccomandata

L'impiego di paracetamolo a dosi terapeutiche nei bambini non è associato a un aumento del rischio di epatotossicità. È quanto emerge da una revisione della letteratura che ha valutato 62 studi clinici riguardanti l'impiego del paracetamolo come antipiretico o analgesico, per un campione complessivo di 32.414 bambini. Nessuno dei bambini inclusi in questi studi ha presentato segni o sintomi di epatopatia, ha ricevuto antidoto, è stato sottoposto a trapianto di fegato o è deceduto. In 10 bambini (incidenza 0,3%; IC 95% 0,02-0,06%) è stato osservato un aumento asintomatico di entità moderata/severa delle transaminasi; in 2 di questi è stata, però, riscontrata un'epatite virale.

Gli Autori dello studio ritengono, pertanto, che la probabilità di epatopatia dopo assunzione di dosi terapeutiche di paracetamolo ( $\leq 75$  mg/kg/die) sia estremamente rara: inferiore allo 0,1% stando ai dati pubblicati in letteratura.

(Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126:e1430-44)

## L'ormone della crescita è associato a un maggior rischio di morte in età adulta?

Le Agenzie dei medicinali europea e americana (*European Medicines Agency e Food and Drug Administration*) hanno iniziato una revisione della sicurezza di impiego dei medicinali contenenti somatotropina (ormone della crescita ricombinante umano). La revisione riguarderà tutti i dati disponibili ai fini di rivalutare il profilo rischi-benefici del farmaco.

Nonostante la decisione d'intraprendere questa revisione non sussistono immediati motivi di preoccupazione.

Le agenzie regolatorie raccomandano, comunque, ai prescrittori di seguire strettamente le indicazioni d'uso e le dosi approvate. La dose massima raccomandata di 50 mcg/kg/die non deve essere superata. La decisione di procedere con la revisione dei dati è stata presa dopo che uno studio epidemiologico francese (Santé Adulte GH Enfant) riguardante 7000 giovani adulti trattati dall'infanzia con somatotropina per deficit di ormone della crescita o bassa statura costituzionale ha osservato un lieve aumento di mortalità rispetto alla popolazione generale.

Lo studio, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del VII Programma Quadro, è attualmente ancora in corso e sono attesi ulteriori risultati.

([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/12/news\\_detail\\_001167.jsp&url=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jse:nabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001167.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jse:nabled=true)  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237969.htm>)

Per corrispondenza:  
Antonio Clavenna  
e-mail: [clavenna@marionegri.it](mailto:clavenna@marionegri.it)