

FARMACI & BAMBINI

- ASSICURARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DEI FARMACI PSICOTROPI NEI BAMBINI
- USO DELLA CREATINA COME INTEGRATORE E RUOLO DEL PEDIATRA NELLA MEDICINA SPORTIVA
- NOVITÀ IN TEMA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PEDIATRIA
- REINTRODUZIONE DEL METILFENIDATO IN ITALIA PER LA TERAPIA DELL'ADHD
- L'ERRORE TERAPEUTICO IN PEDIATRIA
- IL "PROVVEDIMENTO DI ESCLUSIVITÀ PEDIATRICA" A TRE ANNI DALLA SUA APPROVAZIONE
- FARMACOVIGILANZA: UN SERVIZIO PER IL PEDIATRA

ASSICURARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DEI FARMACI PSICOTROPI NEI BAMBINI

Adriana Ceci, Mariagrazia Felisi*, Simona Ravera***

** Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia Umana, Università degli studi di Bari*

*** Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia*

La maggior parte dei farmaci psicotropi presenta azioni multiple in quanto agisce su vari sistemi recettoriali (come quello della dopamina e della serotonina), che nel cervello hanno molteplici siti d'azione. Inoltre, la stessa relazione tra effetti biochimici e proprietà terapeutiche è spesso oscura, data la natura delle patologie psichiatriche che frequentemente è poco conosciuta. In generale i farmaci psicotropi hanno complessi profili di sicurezza. Per questi motivi la scelta di un prodotto dipende generalmente dalla tollerabilità di ciascun paziente: la variabilità individuale determina una più o meno marcata risposta al prodotto utilizzato con conseguente comparsa di eventi avversi che possono variare da soggetto a soggetto. Uno dei problemi più frequenti è dato dalla scarsa compliance, spesso dovuta agli effetti collaterali, alla psicopatologia o alla personalità del paziente.

Nel corso degli ultimi anni vi è stata una crescente diffusione dell'impiego di farmaci psicotropi nei bambini, specialmente di stimolanti e antidepressivi.

Questo fenomeno, messo in evidenza da diversi studi condotti negli Stati Uniti, è accompagnato anche da un aumento delle prescrizioni a bambini in età prescolare e da una maggior diffusione dell'utilizzo off-label di tali prodotti.

Nel 1998, sulla base della crescente preoccupazione sentita tanto dal mondo scientifico quanto dall'opinione pubblica, Riddle ha condotto una revisione sistematica sui dati di efficacia dei prodotti psicotropi nei bambini individuando 3 categorie di farmaci:

1. farmaci approvati dalla Food and Drug Administration sulla base di sufficienti evidenze cliniche;
2. farmaci approvati dalla Food and Drug Administration di cui l'efficacia non è comprovata da evidenze cliniche;
3. farmaci che non sono stati approvati dalla Food and Drug Administration ma per i quali le prove di efficacia mostrano un beneficio clinico.

Nell'ottobre del 2000 la Food and Drug Administration (FDA) e il National Institute of Mental Health (NIMH) hanno organizzato un importante workshop per esaminare lo stato delle conoscenze relative alla psicofarmacologia nei bambini, specialmente in quelli molto piccoli. Da tale incontro sono emersi numerosi problemi in particolare connessi alla mancanza di valutazioni specifiche riguardanti sicurezza ed efficacia di questi farmaci nella popolazione pediatrica, alla difficoltà a diagnosticare le manifestazioni psicopatologiche nella prima infanzia e alla scarsità di studi sistematici con farmaci psicoattivi nei bambini e negli adolescenti. A quattro anni dalla pubblicazione di Riddle e a due dal workshop si è deciso di esaminare la situazione attuale in Italia per le tre categorie di farmaci individuati dall'autore nel 1998.

CLASSIFICAZIONE

Farmaci antidepressivi

I farmaci antidepressivi sono impiegati nel trattamento di depressione, fobie scolastiche, attacchi di panico, disturbi legati all'ansia, all'eneuresi notturna, ai disordini dell'appetito, a quelli ossessivi-compulsivi, della personalità, ai disturbi postraumatici da stress e nei disturbi dell'attenzione con o senza iperattività (ADHD). Gli antidepressivi possono essere divisi in 7 diverse classi (vedi [Tab. 1](#)) e sono tutti efficaci nel trattamento della depressione maggiore anche se ognuno di essi presenta un'indicazione specifica per particolari tipi di disturbo.

Farmaci antipsicotici

I farmaci antipsicotici possono essere utili nel controllo dei sintomi psicotici o dei pensieri disorganizzati. Questi farmaci vengono impiegati anche nel trattamento dei tic o degli scoppi d'ira verbali come nella sindrome di Tourette. Occasionalmente vengono impiegati per curare l'ansia severa e possono aiutare a ridurre il comportamento aggressivo.

Sostanzialmente si distinguono:

- a) antipsicotici classici (neurolettici);
- b) antipsicotici di nuova generazione (atipici).

I primi, nel corso degli anni '50 e '60, hanno rivoluzionato il trattamento della schizofrenia in quanto sono risultati essere efficaci sui sintomi positivi (deliri e allucinazioni). Con il termine di neuropsicotici atipici è stato designato nell'ultimo decennio un gruppo di composti che si differenzia sostanzialmente dagli antipsicotici tradizionali per diverso meccanismo d'azione a livello del sistema nervoso centrale. Tra gli indiscussi vantaggi intervenuti in seguito all'introduzione di questo gruppo di molecole vi è la minore incidenza di effetti collaterali e la loro maggiore efficacia sui sintomi negativi (alogia, appiattimento affettivo, apatia, ritiro sociale) e cognitivi.

Stabilizzatori dell'umore

Gli stabilizzatori dell'umore possono essere utili nel trattamento di: episodi maniaco-depressivi, fluttuazioni patologiche del tono dell'umore, comportamenti aggressivi, disturbi del controllo degli impulsi e gravi forme di schizofrenia e schizoaffettività.

Costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo. I più utilizzati sono i sali di litio, l'acido valproico e la carbamazepina.

Benzodiazepine

Le benzodiazepine hanno rappresentato negli anni '60 una vera e propria rivoluzione nella terapia dei disturbi dell'ansia, delle turbe del sonno e della patologia convulsiva. I principali effetti sono: ansiolitico, sedativo, ipnoinducente, miorelassante e anticonvulsivante.

Farmaci stimolanti

I farmaci stimolanti sono frequentemente impiegati nella terapia dell'ADHD.

SITUAZIONE ATTUALE

La [Tab. 2](#) riporta i farmaci sottoposti a revisione da Riddle nel 1998 considerando il loro stato autorizzativo e la loro disponibilità per la popolazione pediatrica in Italia.

Dall'analisi della tabella è emerso quanto riportato di seguito.

1. *Farmaci psicotropi approvati dall'FDA per uso pediatrico sulla base di sufficienti evidenze cliniche di efficacia*

Nonostante la comprovata efficacia di tali prodotti in bambini anche piccoli (6-12 anni) solo uno di essi (sertralina per il trattamento dei disordini ossessivi/compulsivi) è indicato per questa categoria di pazienti. Tre non sono in commercio, 3 sono indicati solo per adulti e la clomipramina è indicata per il trattamento dei disturbi ossessivi/compulsivi nei pazienti con più di 12 anni. Il metilfenidato per il trattamento dell'ADHD è al momento in fase di valutazione in Italia presso il Ministero della Sanità che ne sta decidendo la reintroduzione sul mercato (vedi Area Pediatrica n° 1, gennaio 2002).

2. *Farmaci psicotropi approvati dall'FDA per uso pediatrico senza che vi siano evidenze cliniche di efficacia*

Tra questi ne troviamo ben 4 (3 antipsicotici e 1 ansiolitico) autorizzati in Italia per bambini anche piccoli (< 3 anni). La tiordazina era stata originariamente autorizzata per il trattamento di sintomi psicotici, ansiogeni e depressivi nei bambini e poi sulla base di successive prove riguardanti la cardiotossicità rara ma grave, aveva subito una restrizione delle indicazioni alla sola popolazione adulta. Per la clorpromazina viene riportata la posologia per bambini senza che venga definita l'età di impiego nonostante l'efficacia sia stata dimostrata solo nei pazienti con più di 12 anni.

3. *Farmaci psicotropi non indicati per uso pediatrico negli Stati Uniti ma con evidenze cliniche di efficacia nei bambini*

Tutti questi prodotti pur essendo presenti sul mercato italiano e nonostante la dimostrata efficacia nei bambini, non hanno una specifica indicazione pediatrica.

Per quanto riguarda la situazione degli stessi prodotti negli Stati Uniti, nel corso di questi anni, solo 2 di essi (entrambi appartenenti al gruppo dei farmaci autorizzati ma senza prove di efficacia) hanno subito delle modifiche delle indicazioni. Più precisamente l'aloiperidolo ha avuto una restrizione dell'indicazione ai soli pazienti adulti, mentre il diazepam ha avuto l'estensione dell'indicazione ai bambini con più di 30 giorni di vita. Per nessuno dei due, tuttavia, sono stati condotti ulteriori studi in seguito all'attuazione della Pediatric Rule. La situazione è rimasta invariata anche per quanto riguarda i prodotti che pur avendo dimostrato nella pratica clinica di essere efficaci nella popolazione pediatrica erano indicati solo per i pazienti adulti o con più di 12 anni d'età. La Food and Drug Administration aveva inserito due di questi (il bupropione e la fluoxetina) nell'elenco dei medicinali per i quali si rendevano necessari studi in ambito pediatrico ma ad oggi questi studi non sono ancora stati condotti.

Oltre a quelli descritti sopra sono disponibili sul mercato italiano altri farmaci psicotropi destinati alla popolazione pediatrica di cui tuttavia non è possibile dare al momento un giudizio relativo alle prove di efficacia. Ci limitiamo pertanto a riportare i principi attivi disponibili con relativa indicazione pediatrica (vedi [Tab. 3](#)).

CONCLUSIONI

I farmaci psicotropi possono rappresentare un aiuto efficace nel trattamento dei disturbi psichici dell'infanzia e dell'adolescenza, purtroppo però i dati relativi alla popolazione pediatrica sono ancora scarsi. Un valido aiuto nel fornire informazioni più sistematiche sull'utilizzo di farmaci psicotropi nei bambini potrebbe essere rappresentato da due tipi di studi. In primo luogo studi epidemiologici per documentare, nei giovani pazienti, i diversi tipi di trattamento, la diagnosi, la severità della patologia, la durata della cura e la valutazione degli outcomes clinici (ad esempio il controllo dei sintomi e la presenza di eventi avversi). In secondo luogo trials clinici randomizzati e controllati per valutare i dosaggi, l'efficacia e la sicurezza di quei prodotti il cui utilizzo risulta essere off-label ma che sono diffusamente impiegati nella corrente pratica clinica. Per quei disordini che si manifestano molto raramente o per quelle combinazioni discutibili di trattamenti farmacologici per le quali non si conoscono i rischi, un registro potrebbe rappresentare un approccio molto utile. In generale i medicinali di questa categoria terapeutica, proprio per i loro effetti sul sistema nervoso centrale, devono essere strettamente monitorati, in particolar modo quando i piccoli pazienti iniziano o riprendono un trattamento o quando vengono variati i dosaggi.

I pediatri interessati sono invitati a segnalare:

- a. i 10 farmaci psicotropi maggiormente impiegati nella pratica clinica;
- b. le patologie di maggior riscontro associate all'uso di tali prodotti;
- c. eventuali eventi avversi osservati nella pratica clinica associati a tali prodotti;
- d. ulteriori osservazioni o richieste di approfondimento.

Chi intendesse partecipare a questa survey può mettersi in contatto con la Dott.ssa Mariagrazia Felisi o la Dott.ssa Simona Ravera inviando una e-mail ai seguenti indirizzi di posta elettronica: mfelisi@fsm.it; sravera@fsm.it o telefonando ai numeri 0382 25075/25301.

Tab. 1 FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Classe	
1	Inibizione del reuptake della noradrenalina e della serotonina associata a effetti su più recettori e sui canali rapidi del sodio (triciclici)
2	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina
3	Inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina
4	Blocco serotoninergico e inibizione del reuptake della serotonina
5	Blocco dei recettori serotoninergici e noradrenergici
6	Inibitori delle monoamineossidasi
7	Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina

Tab. 2 CLASSIFICAZIONE EFFETTUATA DA RIDDLE NEL 1998

Farmaci psicotropi approvati dall'FDA per uso pediatrico sulla base di sufficienti evidenze cliniche				
Principio attivo	Categoria	Indicazione	Età indicata (Stati Uniti)	In Italia
Metilfenidato	Stimolante	ADHD	> 6 anni	non in commercio
Destroamfetamine	Stimolante	Narcolessia	> 6 anni	non in commercio
Pemoline	Stimolante	ADHD	> 6 anni	non in commercio
Clomipramina	Antidepressivo	Disordini ossessivi/compulsivi	> 10 anni	indicato > 12 anni
Fluvoxamina	Antidepressivo	Disordini ossessivi/compulsivi	> 8 anni	non è indicato per bambini
Sertralina	Antidepressivo	Disordini ossessivi/compulsivi	> 6 anni	> 6 anni
Pimozide	Antipsicotico	Sindrome di La Tourette	> 12 anni	non è indicato per bambini
Farmaci psicotropi approvati dall'FDA per uso pediatrico senza sufficienti evidenze cliniche				
Principio attivo	Categoria	Indicazione	Età indicata (Stati Uniti)	In Italia
Amfetamine	Stimolante	ADHD	> 3 anni	non in commercio
Destroamfetamine	Stimolante	ADHD	> 3 anni	non in commercio
Amitriptilina	Antidepressivo	Depressione	> 12 anni	se ne sconsiglia l'uso < 12 anni
Clorpromazina	Antipsicotico	disturbi dilaganti dello sviluppo disturbi bipolari iperattività	> 12 anni	posologia per bambini
Tioridazina	Antipsicotico	disturbi dilaganti dello sviluppo disturbi bipolari iperattività	> 2 anni*	non è indicato per bambini
Aloperidolo	Antipsicotico	disturbi dilaganti dello	> 2 anni**	> 2 anni

		sviluppodisturbi bipolariiperattività		
Carbonato di litio	Stabilizzatore dell'umore	Disturbi bipolari	> 12 anni	> 12 anni
Diazepam	Ansiolitici	Ansia	> 6 mesi	< 3 anni
* l'indicazione è stata successivamente ristretta a pazienti adulti				
** l'indicazione è stata successivamente estesa ai bambini con più di 30 giorni di vita				
Farmaci psicotropi non indicati per uso pediatrico ma con evidenze cliniche di efficacia nei bambini				
Principio attivo	Categoria	Indicazione	Età per la quale è stata dimostrata l'efficacia (Stati Uniti)	In Italia
Bupropione	Stimolante	ADHD	> 6 anni	non indicato per l'ADHD
Imipramina	Antidepressivo	ADHD	> 6 anni	non indicato per l'ADHD
Desipramina	Antidepressivo	ADHD	> 7 anni	non indicato per l'ADHD
Fluoxetina	Antidepressivo	Depressione	> 8 anni	adulti
Aloperidolo	Antipsicotico	Problemi comportamentali in bambini con autismo	bambini ospedalizzati > 5 anni	non indicato per autismo nei bambini
Naltrexone	Antagonista degli oppiacei	Iperattività nei bambini autistici	> 3 anni	non indicato per autismo nei bambini

Tab. 3 ALTRI FARMACI PSICOTROPI DISPONIBILI PER LA POPOLAZIONE PEDIATRICA IN ITALIA

Principio attivo	Categoria	Indicazione	Età indicata
Dixirazina	Ansiolitico	Ansia	< 5 anni
Perfenazina	Antipsicotico	Disordini comportamentali	> 12 anni
Trifluoperazina	Antipsicotico	Disordini comportamentali	bambini
Cordiazepossido	Ansiolitico	Ansia	bambini
Clotiazepam	Ansiolitico	Ansia	bambini
Idroxizina	Ansiolitico	Ansia	bambini
Pirisudanolo	Stimolante	Disturbi dell'attenzione	> 6 anni
Periciazina	Antipsicotico	Disordini comportamentali	bambini
Pipamperone	Antipsicotico	Disturbi caratteriali	> 2 anni
Risperidone	Ansiolitico	Ansia	> 6 mesi
Iperico	Antidepressivo	Depressione lieve	> 12 anni

USO DELLA CREATINA COME INTEGRATORE E RUOLO DEL PEDIATRA NELLA MEDICINA SPORTIVA

Dott.ssa Simona Ravera, Dott.ssa Mariagrazia Felisi^*

**Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia*

^Università degli Studi di Bari, Dip. Farmacologia e Fisiologia Umana

INTRODUZIONE

Da sempre l'idea di sport richiama concetti quali passione, lealtà, competitività e la pratica di discipline sportive non solo dovrebbe favorire il benessere fisico ma anche migliorare, all'interno di un ambiente sano, le qualità personali degli atleti. Oggi, sempre più spesso, non è così: vincere a tutti i costi è divenuto l'obiettivo di coloro che fanno sport a tutti i livelli, amatoriali, dilettantistici e giovanili.

Secondo una ricerca del Censis (Conf. Naz. C.O.N.I., 1994) più della metà dei giovani italiani pratica attualmente uno sport ed oltre un terzo lo ha praticato in passato.

Mentre l'avvio dell'attività sportiva tende ad essere sempre più precoce (mediamente tra i 7 e gli 8 anni, non essendo però rari i casi di inizio dell'attività tra i 3 ed i 4 anni), la massima partecipazione dei ragazzi ad attività sportive sembra collocarsi nella fascia di età compresa tra gli 11 e i 14 anni.

Purtroppo, stando agli studi attualmente disponibili, così come precoce è l'età di inizio delle attività sportive, altrettanto precocemente nei giovani atleti sembra affermarsi la convinzione che per proseguire in tale attività e migliorare le proprie prestazioni, si debba fare ricorso a sostanze esterne in grado di sostituire o potenziare gli effetti dell'allenamento.

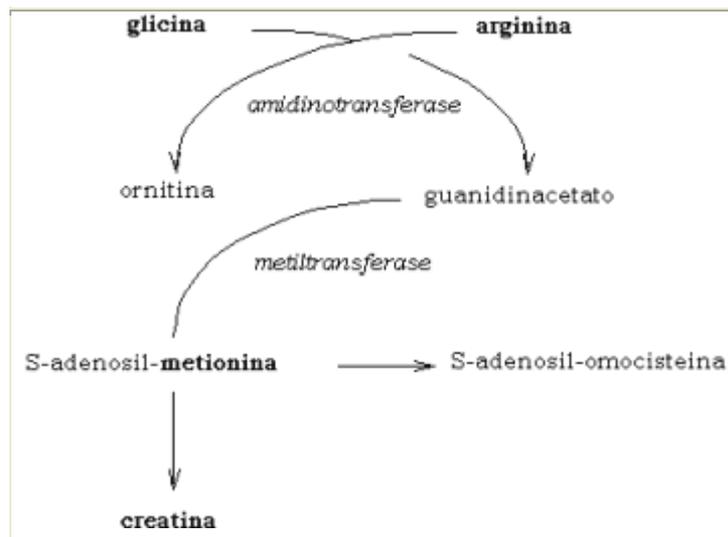
Recentemente, nell'ambito di una campagna di sensibilizzazione ed informazione sul problema del doping, promossa dal Comune e dal Provveditorato agli Studi di Roma e conclusasi nel dicembre 2000, alcuni ricercatori dell'Università e della Scuola dello Sport del C.O.N.I., hanno condotto una ricerca su circa 12.000 studenti di Roma e Provincia, nelle fasce d'età fra 11 e 13 anni. Dall'elaborazione dei primi dati ottenuti attraverso interviste e questionari riguardanti le abitudini sportive, alimentari e l'assunzione di integratori, si è constatato che almeno il 7.12% dei soggetti interpellati, con netta prevalenza di maschi, dichiara di assumere creatina e aminoacidi; tale percentuale sale in modo considerevole con l'aumentare dell'età (9.02% a 13 anni). Inoltre l'assunzione di aminoacidi e creatina, sostanze ritenute dai ragazzi in grado di incrementare la capacità di prestazione sportiva, è frequentemente associata all'abitudine di assumere integratori alimentari come vitamine e sali minerali, (Caldarone G., 2001).

Studi simili sull'utilizzo di creatina da parte di studenti praticanti attività fisica e appartenenti a varie classi di età (11 - 18 anni) sono stati effettuati anche negli Stati Uniti e hanno evidenziato l'impiego diffuso di tali sostanze (8.2 - 16%). (art. 1-2-3). Da tali studi è emerso inoltre che gli atleti di tutti i livelli sembrano considerare l'integrazione con creatina come "sicura alternativa" all'utilizzo di steroidi anabolizzanti e androgeni, (Smith J. et al., 2000; Ray T. R. et al., 2001)

ATTIVITÀ BIOLOGICA

La creatina, in realtà, non è una sostanza dopante nel senso tradizionale del termine, si tratta di una molecola fisiologica fondamentale per il metabolismo energetico. Può essere identificata anche con il termine metil-glico-ciamina ed è un derivato degli aminoacidi arginina, metionina e glicina, presente nei muscoli scheletrici per il 95% e per il restante 5% in altri organi quali cuore, cervello, testicoli, retina. Viene sintetizzata dal fegato, reni e pancreas a un tasso di 1-2 grammi al giorno. Nei muscoli è presente per $\frac{1}{4}$ come creatina libera e per i $\frac{3}{4}$ come fosfocreatina. La fosfocreatina è un composto altamente energetico che rappresenta una forma di combustibile di pronto uso; infatti, durante l'attività motoria l'energia utilizzata dal muscolo scheletrico per la sua contrazione deriva dall'idrolisi dell'ATP (adenosina trifosfato) ad ADP (adenosina difosfato) con perdita del gruppo fosforico. La normale funzionalità dei muscoli richiede poi che

l'ATP sia continuamente risintetizzato a partire da ADP + fosfocreatina. Il rapporto tra creatina libera e fosforilata varia in relazione alle condizioni funzionali e dipende dal tipo di fibra muscolare, dall'età, dalla presenza o meno di malattie ed è invece relativamente indipendente dal livello di allenamento e dal sesso. Per un soggetto della massa di 70 kg, il turnover di creatina è dell'ordine di 2g al giorno. Il turnover è coperto in parte da provenienza alimentare (dalla carne) e in parte da sintesi endogena. Durante l'attività muscolare intensa e di breve durata il decremento della forza sviluppata può essere messo in relazione al depauperamento delle riserve muscolari di fosfocreatina, con conseguente rallentamento della velocità di rigenerazione dell'ATP. Una supplementazione nell'apporto di creatina può tradursi in un aumento della sua concentrazione muscolare e quindi opporsi al decremento di rifornimento energetico in corrispondenza di attività ad alta intensità anaerobica (Benzi G. et al., 1998).



ASPETTI REGOLATORI

In Italia la creatina è commercializzata tra gli "Alimenti destinati ad una alimentazione particolare" sia come integratore alimentare per la popolazione normale sia come alimento speciale adattato ad un'intensa attività sportiva. Essa può essere destinata:

1. alla popolazione generale (compresi gli sportivi) ai sensi del D.L. 27/1/92 n°111
2. agli sportivi in maniera specifica ai sensi dell'Allegato I del D.L. 27/1/92 n°111

Le modalità di commercializzazione per gli "Alimenti adattati ad un intenso sforzo muscolare soprattutto per gli sportivi" sono state definite con la Circolare del Ministero della Sanità (n°8, giugno 1999) riportante le "Lineeguida sugli alimenti adattati ad un intenso sforzo muscolare soprattutto per gli sportivi". Ai sensi delle citate Lineeguida:

1. la supplementazione orale di creatina per dosaggi inferiori ai 2.5 - 3 g/die è da considerarsi un'integrazione dietetica per la popolazione generale in condizioni di aumentato fabbisogno di creatina, compresi i soggetti che praticano un'attività motoria di tipo ludico e che assumono una dieta squilibrata sia per i contenuti (povera di carboidrati/proteine e ricca di grassi), sia per le modalità di assunzione lungo la giornata (scarsità quantitativa nella colazione del mattino e nel pranzo, con incremento della cena). La supplementazione non dovrebbe superare le due settimane per evitare di inibire la naturale sintesi endogena della creatina da parte dell'atleta stesso.
2. la supplementazione orale di creatina per dosi fino a 4 - 6 g/die può essere considerata una alimentazione speciale per atleti che sono sottoposti ad intensi allenamenti di forza e di sprint, raccomandandosi in questo caso una supervisione medica. La supplementazione non dovrebbe superare le due settimane per evitare di inibire la naturale sintesi endogena della creatina da parte dell'atleta stesso.

L'utilizzo orale di creatina per dosi superiori ai 6 g/die non è consentito dalla normativa italiana poiché supera di tre volte il turnover giornaliero della creatina endogena e di almeno sei volte il fabbisogno giornaliero della creatina stessa.

Nella Circolare n°8 del Ministero della Sanità l'uso di creatina viene comunque controindicato in soggetti di età inferiore ai 12 anni.

USO CONSENTITO DELLA CREATINA IN ETÀ PEDIATRICA

Negli Stati Uniti non esiste un dosaggio standard per bambini e adolescenti e l'American College of Sport Medicine considera la supplementazione con creatina non indicata per la popolazione pediatrica sotto i 18 anni.

Per quanto riguarda il parere dell'Europa sulla supplementazione con creatina, la posizione ufficiale dell'Unione Europea è espressa attraverso il documento "Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation" adottato il 7 settembre 2000.

EFFETTI SULLA SALUTE E SICUREZZA

Il problema degli effetti della supplementazione di creatina è di recente interesse dato che l'impiego sistematico di questo integratore da parte degli sportivi si può far risalire a non più di 10 anni fa e in modo più consistente solo a partire dal 1995.

Nel 1999 Graham et al., hanno pubblicato una revisione degli studi sugli effetti della creatina negli sportivi a partire dal 1981 in cui tuttavia dichiarano l'impossibilità di trarre conclusioni definitive sull'argomento a causa della scarsa qualità dei dati a disposizione. Anche nel documento del SCF (Scientific Committee on Food) emesso dalla Commissione Europea nel settembre 2000 sulla sicurezza della supplementazione di creatina emerge la mancanza di studi appropriati a rilevare i potenziali effetti collaterali associati alla molecola. Le informazioni relative alla sicurezza della creatina a breve e lungo termine sono infatti scarse e, sebbene non siano disponibili raccolte sistematiche di reazioni avverse nell'ambito di studi clinici controllati, non vi sono ancora prove sufficienti per garantirne un impiego sicuro. In particolare vi sono preoccupazioni relative al ruolo giocato dalla creatina sulla funzione renale ed epatica, come pure su quegli organi nei quali svolge una funzione metabolica (Tab. I).

Se sulla base degli studi condotti non è possibile trarre conclusioni definitive sulla sicurezza della creatina tuttavia segnalazioni di effetti collaterali negativi indotti dalla somministrazione orale della stessa sono comparse in varie pubblicazioni non scientifiche. Anche la Food and Drug Administration (FDA) nel suo bollettino SN/AEMS (Special Nutritional Adverse Monitoring System) WEB report, ha riportato notizie sui vari effetti collaterali indesiderati segnalati da varie fonti (uffici periferici FDA, agenzie sanitarie pubbliche, lettere e telefonate dei consumatori o degli operatori sanitari) tra cui dispnea ed astenia, attacchi di vomito, gastralgie, e diarrea, polimiositi, trombosi venose profonde, fibrillazione atriale, rash cutanei ed anche morte improvvisa in concomitanza con l'assunzione di sola creatina o di mix con altri integratori.

E' inoltre da non dimenticare che anche la purezza dei prodotti a base di creatina deve essere considerato un importante parametro che può influire sulla sua sicurezza, in particolare il rapporto tra la quantità di creatina ingerita rispetto alla quantità di contaminanti presenti. La creatina commercializzata infatti non è la creatina "naturale" riscontrabile negli alimenti dato che viene prodotta industrialmente per sintesi chimica. Durante la produzione di creatina vengono generati a partire da sarcosina e cianamide, variabili quantità di contaminanti (diciandiamide, diidrotiazina, creatinina, ioni) che possono dare origine a effetti tossici al momento non ancora adeguatamente studiati (Benzi, 2000).

Tab. I Metabolismo della creatina nei vari sistemi organici e preoccupazioni circa i suoi effetti

SISTEMA	COMMENTI
Cardiovascolare	Non sono noti effetti a lungo termine sulla concentrazione della creatina nel muscolo cardiaco e sulla funzione del cuore. Nessun effetto è stato osservato a breve termine (10 giorni).
Gastrointestinale	Sono stati riportati diarrea e dolori addominali, ma non è stata stabilita una diretta relazione diretta.
Epatico	Studi a 8 settimane hanno mostrato o un lieve o nessun aumento dei livelli enzimatici nel fegato. Esistono preoccupazioni circa la reversibilità della soppressione della sintesi di creatina endogena dopo un lungo periodo d'uso.
Muscolo – scheletrico	A causa della ritenzione idrica nelle cellule muscolari, esistono preoccupazioni teoriche circa il verificarsi di crampi e strappi ma non è ancora stata stabilita nessuna relazione.
Neurologico	La creatina si trova naturalmente nel tessuto cerebrale. Gli effetti della creatina sul cervello non sono noti.

Renale	L'escrezione urinaria della creatina aumenta di 90 volte, sebbene la velocità di filtrazione glomerulare rimanga invariata, almeno durante una fase di carico di 5 giorni. È osservato un aumento della creatina nel siero e urinaria, anche se di lieve entità in studi di durata inferiore ai 28 giorni. Rimangono preoccupazioni relative agli effetti della supplementazione a lungo termine.
Riproduttivo	La creatina a livello testicolare è sintetizzata dalle cellule di Sertoli. La creatina e la fosfocreatina sono coinvolte nel metabolismo spermatico ma non esistono studi sugli effetti della supplementazione di creatina. Come per il fegato esistono preoccupazioni relative alla reversibilità della soppressione della sintesi di creatina endogena.
EFFETTO	COMMENTI
Oncologico	La creatina e il sistema fosfocreatina/creatina chinasi potrebbe influenzare l'oncogenesi cellulare. Studi a lungo termine potrebbero aiutare a determinare se la supplementazione di creatina è benefica, dannosa o non ha alcun effetto sui soggetti sani.
Effetti sullo sviluppo (bambini e adolescenti)	Esistono preoccupazioni teoriche relativamente al carico extra di creatina sullo sviluppo dei reni e di altri organi e sugli effetti della stessa sulle giunzioni muscolari e ossee in uno scheletro ancora immaturo.
Aumento di peso	Un aumento di peso è stato dimostrato in diversi studi, legato alla ritenzione idrica. Se l'aumento sia legato anche ad un aumento della massa muscolare è attualmente oggetto di studio.
Disidratazione	La ritenzione del fluido intracellulare nel tessuto muscolare potrebbe predisporre a disidratazione ma mancano studi in proposito. Un'adeguata idratazione durante la supplementazione viene generalmente consigliata.
Effetti a lungo termine	Non sono noti effetti a lungo termine in nessun organo. Si rendono necessari studi superiori a 12 mesi, preferibilmente su popolazioni più ampie.
(Juhn MS et al., 1998)	

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni l'abuso di integratori e farmaci nei giovanissimi sportivi sta diventando un problema di gran rilievo vista la sua diffusione. Ciò è legato sia alla convinzione che tali sostanze possano aumentare le prestazioni fisiche degli atleti, sia alla loro facile reperibilità (possono infatti essere acquistati liberamente nelle farmacie, nei supermercati, nei negozi per sportivi e anche direttamente via internet o per e-mail). Del resto i clamorosi casi di doping nei grandi atleti, non fanno altro che convincere sempre di più i ragazzi, i familiari e, quel che è peggio, i tecnici e perfino i medici, che per fare sport è necessario ricorrere all'aiuto di speciali nutrienti, integratori e perfino di veri e propri farmaci.

È importante in questo senso promuovere una Campagna di sensibilizzazione sul fenomeno del doping rivolta soprattutto ai giovani che fornisca adeguate informazioni e sull'impiego e sugli effetti a breve e lungo termine sicurezza degli integratori.

In questo quadro ben si inserisce la figura del pediatra che, seguendo lo sviluppo dall'infanzia alla tarda adolescenza dei suoi pazienti, viene a rivestire un ruolo molto importante nella crescita e nella cura del giovane atleta.

Infatti il pediatra non solo dovrebbe incoraggiare la partecipazione ad attività sportive che favoriscono un sano sviluppo fisico, sociale e personale nei ragazzi, ma dovrebbe anche rappresentare una guida e una fonte d'informazione sull'utilizzo di sostanze impiegate per migliorare la prestazione.

Dal momento che sempre più bambini e adolescenti necessitano di visite specialistiche per problemi legati all'attività sportiva, allo stesso medico pediatra dovrebbero essere rivolti programmi di formazione relativi alla medicina sportiva, come sottolineato anche dall'American Academy of Pediatrics durante il meeting annuale tenutosi nell'ottobre dello scorso anno, (Metz J., 2000).

BIBLIOGRAFIA

1. Benzi G. "Is there a rationale for the use of creatine either as nutritional supplementation or drug administration in humans participating in a sport?". *Pharmacol Res.* 41(3):255-64., 2000.

2. Caldarone G., "Farmaci ed integratori nella pratica sportiva: uso ed abuso. Il punto di vista del nutrizionista". Società Italiana Di Medicina Dell'adolescenza VIII Congresso Nazionale 25-27, Pavia, Ottobre 2001.
3. Circolare 7 giugno 1999, n.8: Lineeguida sugli alimenti adattati ad un intenso sforzo muscolare soprattutto per gli sportivi. Conf. Naz. C.O.N.I., "La pratica sportiva giovanile", Roma 1994
4. Attuazione della direttiva 89/398/CEE concernente i prodotti alimentari destinati ad una alimentazione particolare. Decreto Legislativo del Governo n°111 del 27gennaio 1992.
5. Graham A. S., Hatton R. C., "Creatine: A Review of Efficacy and Safety". American Pharmaceutical Association, 1999.
6. Juhn MS, Tarnopolsky M "Potential side effects of oral creatine supplementation: a critical review. Clin J Sport Med, 8, 298-304, 1998.
7. Metz J. D. "Pediatric Sports Medicine: The Changing Role of the Pediatrician". American Academy of Pediatrics Annual Meeting - October 28, 2000.
8. Ray T. R., Eck J. C., Convington L. A., R. B. Murphy, R. Williams, Knudtson J., "Use of Oral Creatine as an Ergogenic Aid for Increased Sports Performance: perceptions of Adolescent Athletes". Southern Medical Journal, n. 6, Vol. 94., 2001.
9. Smith J., Dahm D. L., "Creatine Use Among a Select Population of High School Athletes". Mayo Clin Proc, , Vol 75, December 2000.
10. U.S. Food And Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition - Office of Special Nutritionals. "The SN/AEMS Web Report Search Results for creatine", 1999.
11. Scientific Committee on Food, "Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation" , 2000.

NOVITÀ IN TEMA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PEDIATRIA

Mariagrazia Felisi, Adriana Ceci**

Università degli Studi di Bari, Dip. Farmacologia e Fisiologia Umana

In tema di sperimentazione clinica pediatrica nel corso del 2001 sono state introdotte due importanti novità: a livello europeo la direttiva 2001/20/CE e a livello nazionale il [Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001](#). La prima riguarda l'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano e dedica l'intero Articolo 4 alla "Sperimentazione clinica sui Minori". Nella Direttiva viene specificato che "nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento" e che "sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo". Inoltre l'articolo 4 richiama i principi di Buona Pratica Clinica e il rispetto delle Linee Guida per la conduzione di studi clinici in ambito pediatrico (CPMP/ICH/271199, già descritte nel n°6 di Area Pediatrica), aggiungendo ulteriori tutele a quelle che già si applicano ai soggetti delle sperimentazioni, al fine di assicurare la massima protezione a questa popolazione di pazienti.

Il Decreto del 10 maggio "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta", entrato in vigore il 1 dicembre 2001, apre al pediatra di base la possibilità di condurre sperimentazioni cliniche. Il Decreto va incontro alla necessità di condurre la sperimentazione sul territorio avvalendosi dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS) e contemporaneamente assicura l'elevata qualità degli studi e garantisce al massimo i soggetti coinvolti prevedendo che i MMG e i PLS siano iscritti in un apposito registro, istituito e aggiornato ogni 6 mesi da ciascuna azienda sanitaria locale.

Entrambi questi strumenti potrebbero risultare estremamente utili nel migliorare il quadro relativo alla disponibilità di prodotti medicinali ad uso pediatrico.

STATO ATTUALE

Difficoltà di condurre studi clinici in ambito pediatrico

E' nota da tempo la difficoltà di svolgere studi clinici in ambito pediatrico in conseguenza delle peculiarità di questa categoria di pazienti. In primo luogo la sperimentazione in pediatria pone dei problemi di tipo etico

che portano all'esclusione della popolazione infantile da studi di fase I, con il conseguente rallentamento di tutto lo sviluppo del farmaco. La scarsa numerosità del campione da esaminare e la difficoltà di ottenere sangue e materiali biologici in quantità adeguate, fanno sì che nella conduzione di trials clinici insorgano serie difficoltà anche dal punto di vista metodologico. Non è, infine, da dimenticare che, sempre a causa del limitato numero di pazienti rappresentati dalla popolazione pediatrica, le stesse industrie farmaceutiche mostrano uno scarso interesse a sviluppare un prodotto che difficilmente potrà avere un riscontro economico soddisfacente.

Mancanza di prodotti medicinali specifici per bambini e conseguente impiego off-label di prodotti autorizzati per l'adulto

Ciò determina la limitata disponibilità di prodotti medicinali specifici per i bambini creando un mercato farmaceutico che può essere definito "orfano". Prescrivere farmaci senza licenza d'uso per l'età pediatrica da una parte permette di non negare al bambino l'accesso a importanti prodotti medicinali ma dall'altra lo espone a seri rischi. Le conseguenze di questo diffuso uso "fuori indicazione" dei prodotti medicinali nei bambini ha due immediate conseguenze. In primo luogo l'esposizione dei piccoli pazienti a reazioni avverse generalmente età correlate, spesso gravi che potrebbero essere evitate se fosse noto il comportamento della molecola nel bambino (Turner, 1998) La seconda conseguenza, ma non di minore rilevanza, è la possibilità di incorrere in quello che viene comunemente definito errore terapeutico ossia l'errore compiuto nelle diverse fasi della preparazione, prescrizione, distribuzione, somministrazione o monitoraggio di un medicamento (vedi Area Pediatrica n°7 "L'errore terapeutico in pediatria").

Mancanza di sistemi di raccolta delle reazioni avverse orientati all'età pediatrica

Gli studi svolti durante le fasi di sviluppo di un farmaco rappresentano uno strumento importantissimo per prevenire le reazioni avverse e altrettanto importanti sono, durante la fase post-marketing, le segnalazioni spontanee che aggiungono nuove informazioni circa il profilo di sicurezza del prodotto. Purtroppo il sistema di farmacovigilanza in pediatria non è ottimale sia a causa della sottosegnalazione delle ADR, fenomeno che riguarda in generale tutti i prodotti medicinali, sia per la mancanza di sistemi che raccolgano i dati in modo differenziale per le diverse età pediatriche. Si rende perciò necessario lo sviluppo di appositi sistemi di raccolta degli eventi avversi in età pediatrica, attraverso l'impiego di programmi ad hoc di monitoraggio attivo e farmacoepidemiologia.

CONCLUSIONI

Il bambino risponde in modo diverso ai medicinali rispetto all'adulto e in particolare in maniera differente a seconda della fase di sviluppo e maturazione in cui si trova. Nel soggetto sotto i 16 anni cambiano di continuo le caratteristiche farmacocinetiche, farmacometaboliche e farmacodinamiche che a loro volta influiscono in modo diretto sui parametri farmacotossicologici fondamentali come la tossicità dose limitante (DLT) e la massima dose tollerata (MTD). L'importanza di conoscere tali caratteristiche è dimostrata dalla tabella 1 in cui viene riportato per alcuni principi attivi il diverso comportamento della MDT nell'adulto e nel bambino. Sottovalutare queste differenze può avere gravi effetti come hanno dimostrato in passato i casi del valproato di sodio, dell'acido acetil salicilico e di altri farmaci. La tabella 2 riporta alcune reazioni avverse gravi che si sono manifestate in seguito all'impiego off-label nella popolazione pediatrica di alcuni prodotti che venivano utilizzati senza che fossero stati effettuati studi di efficacia/sicurezza per il bambino. Per la prima volta dopo molto anni il pediatra è chiamato a dare il suo contributo alla sperimentazione clinica in prima persona. Gli viene finalmente data la possibilità di partecipare attivamente alle attività di farmacovigilanza operando sia sul territorio sia negli ospedali e inoltre di contribuire, anche attraverso le forme associative, all'inserimento della pediatria a tutti i livelli territoriali in cui si assumono decisioni che hanno a che fare con la gestione del farmaco.

Tab. 1 Differenze nella MTD del bambino rispetto all'adulto per alcuni principi attivi

Principio Attivo	MTD aumentata	MTD diminuita
TAXOLO	+	
CYCLCOCYTIDINA	+	
ICRF-187	+	
3-DEAZURIDINA	+	
Ac. TRANSRETINOICO		+
PIRITREXIM		+

FAZARABINA		+
TOPOTECAN		+

Tab. 2 Farmaci sottoposti a restrizione a seguito di eventi avversi insorti in età pediatrica

Principio Attivo	Effetto indesiderato	Osservazioni	Provvedimento Assunto	Studi pediatrici disponibili
LAMOTRIGINA	Reazioni cutanee gravi	Adulti: 1/1000Bambini: 1/100	Modifica del dosaggio	Nessuno
CISAPRIDE	Allungamento tratto QT	Almeno 8 decessi negli USA	Sospensione AIC	Nessuno
DESAMETASONE	Riduzione corteccia cerebrale fino 35%	Rischio segnalato nei prematuri	Nessuna	Insufficiente la tossicologia del prematuro
TIORIDAZINA	Aritmie a rischio per la vita	Dimostrato rischio/beneficio sfavorevole	Limitazione dell'indicazione alla schizofrenia nell'adulto	Nessuno
VIGABATRINA	Difetto del campo visivo irreversibile	1/3 dei pazienti epilettici pediatrici	Riduzione della dose e consulto oftalmogico prima del trattamento	Negli studi registrativi tale effetto non è stato rilevato

SI COSTITUISCE IL GRUPPO DI LAVORO "FARMACOLOGIA CLINICA IN PEDIATRIA"

In considerazione delle numerose problematiche che limitano l'accesso pediatrico ad un uso sicuro dei farmaci si è costituito il Gruppo di lavoro "Farmacologia Clinica in Pediatria" che tra i suoi obiettivi ha:

1. favorire la ricerca clinica in ambito pediatrico;
2. progettare e attuare iniziative di formazione;
3. stimolare la partecipazione pediatrica alle attività territoriali regionali e ospedaliere di farmacovigilanza e farmacoutilizzazione.

A tale scopo il Gruppo opererà in collaborazione con le Istituzioni Sanitarie, le Associazioni e Società Scientifiche che hanno interessi affini, l'Industria, i Centri di Ricerca e promuoverà attività comuni con altri gruppi attivi nell'area europea. Il Gruppo nomina i propri organi dirigenti in coincidenza con il prossimo Congresso Nazionale SIP, fino a tale data le attività del gruppo sono assicurate dal Prof. Giorgio rondini e dalla Prof.ssa Ceci.

Le adesioni possono essere inviate alla Segreteria Amministrativa, rag. Mario ciocca, tel. 06 4403900, fax 06 44250889, e-mail fn41840@flashnet.it

REINTRODUZIONE DEL METILFENIDATO IN ITALIA PER LA TERAPIA DELL'ADHD

Dott.ssa Simona Ravera*, Dott.ssa Mariagrazia Felisi^

*Consortio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia

^Università degli Studi di Bari, Dip. Farmacologia e Fisiologia Umana

Nell'ottobre 2000 la Commissione Unica del Farmaco (CUF) e il Dipartimento del Farmaco del Ministero della Sanità hanno invitato la Ditta Novartis a presentare richiesta per la registrazione e la commercializzazione in Italia del metilfenidato idrocloride, noto con il nome commerciale di Ritalin. Tale prodotto, infatti, è stato ritirato dal mercato nazionale nel 1989 in seguito a rinuncia dell'allora Ditta produttrice Ciba-Geigy.

Il metilfenidato idrocloride appartiene al gruppo dei farmaci noti come stimolanti del sistema nervoso centrale ed è utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da disturbi dell'attenzione con o senza iperattività (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) e da narcolessia (incontrollabile desiderio di dormire o improvvisi attacchi di sonno profondo).

La decisione di reintrodurre in Italia questo medicinale è derivata dall'elevata incidenza dell'ADHD in età pre-adolescenziale e dall'assenza di farmaci alternativi.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ADHD

L'ADHD è il disordine comportamentale infantile più frequentemente diagnosticato; i sintomi principali comprendono sviluppi inappropriati del livello di attenzione, concentrazione, attività, distrazione e impulsività. Esistono tre sottotipi di ADHD:

- a. tipo "prevalentemente da carenza di attenzione" con sintomi di distrazione ma non di iperattività/impulsività
- b. tipo "prevalentemente iperattivo/impulsivo" con sintomi di iperattività/impulsività ma non di distrazione
- c. tipo "combinato" con sintomi di disattenzione e iperattività/impulsività

L'ADHD spesso non si presenta isolata, ma associata ad altri disordini (comorbidità) che possono essere comportamentali, di apprendimento, di ansia e di depressione. Non tutti coloro che mostrano iperattività, impulsività o distrazione sono affetti da disturbi dell'attenzione: per questo motivo si devono utilizzare metodi diagnostici ben testati che si avvalgano di appropriate indicazioni. A tale proposito, l'American Academy of Pediatrics (AAP) e l'American Psychiatric Association hanno sviluppato apposite linee guida per la diagnosi del disturbo; allo stesso modo il National Institute for Clinical Excellence (NICE) ha pubblicato una guida per l'uso del Metilfenidato nell'ADHD nei bambini e negli adolescenti.

Le linee guida dell'American Psychiatric Association sono riportate in [tabella 1](#).

I gravi disordini dell'attenzione possono avere conseguenze piuttosto serie per i bambini, le loro famiglie e la società. I bambini potrebbero sviluppare un'autostima limitata, problemi emotivi e sociali e il loro rendimento scolastico potrebbe essere seriamente pregiudicato.

Poiché la sindrome da deficit di attenzione è una condizione molto complessa e variabile dal punto di vista sintomatologico, il suo trattamento necessita dell'intervento multidisciplinare di specialisti, con la collaborazione tra pediatra, genitori e insegnanti guidati da neuropsichiatri, psicologi e psicomotricisti esperti. Nonostante i progressi fatti nella valutazione, nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti affetti da ADHD, questo disordine rimane in parte controverso. Le opinioni differenti e contrastanti riguardo l'ADHD hanno causato confusione nelle famiglie, nei medici e negli educatori. Il dibattito ha posto l'attenzione sulla necessità di diagnosticare e trattare il disordine in modo specifico.

Una delle maggiori questioni sollevate negli ultimi tempi negli Stati Uniti riguarda l'impiego di psicostimolanti (tra cui metilfenidato e amfetamine) per il trattamento farmacologico di questo disturbo: data la facile reperibilità e la frequente prescrizione di questo gruppo di medicinali, infatti, la polemica riguardante un loro potenziale abuso è andata via via intensificandosi.

MECCANISMO D'AZIONE, UTILIZZO E DIFFUSIONE DEL METILFENIDATO

Il metilfenidato appartiene ai farmaci d'abuso ed è incluso nella [tabella 1](#) degli stupefacenti.

Nei pazienti affetti da ADHD, il farmaco agisce aumentando l'attenzione e diminuendo l'irrequietezza in bambini e adulti che sono iperattivi, presentano difficoltà di concentrazione, o sono facilmente distraibili ed impulsivi.

Il meccanismo d'azione del farmaco nell'uomo non è ancora completamente noto, ma sembra attivare il sistema di risveglio del tronco cerebrale e della corteccia, aumentando il rilascio del neurotrasmettitore

dopamina e bloccando l'inattivazione a livello delle sinapsi.

Non esistono, comunque, evidenze specifiche che stabiliscano chiaramente il meccanismo con il quale il metilfenidato produce i suoi effetti psichici e comportamentali nei bambini, né evidenze conclusive che correlino tali effetti con il sistema nervoso centrale.

Negli Stati Uniti l'FDA ha approvato numerosi psicostimolanti per la cura dell'ADHD: oltre al metilfenidato, si possono citare le destroamfetamine e i sali misti di amfetamine (contenenti il 75% di destroamfetamine e il 25% di levoamfetamine). **L'utilizzo maggiore del metilfenidato è dovuto al suo rapporto terapeutico/tossico pari a 100:1 che lo rende uno dei farmaci ad uso pediatrico più sicuri sul mercato.** Le destroamfetamine e i sali misti di amfetamine presentano proprietà simile ma hanno una durata d'azione più prolungata e sono meno utilizzati ([tabella 2](#)).

Esistono anche formulazioni a lento rilascio, presentate in [tabella 3](#).

La formulazione OROS del metilfenidato, approvata recentemente negli Stati Uniti, presenta un intervallo di durata di 12 ore e utilizza il sistema di pompe osmotiche.

Il metilfenidato è commercializzato in numerosi Paesi con diversi nomi di fantasia il più diffuso dei quali è Ritalin, le cui caratteristiche sono presentate nella [tabella 4](#). Il Ritalin è disponibile in compresse orali da 5, 10 e 20 mg e il suo utilizzo non è autorizzato nei bambini con marcata ansietà, agitazione o tensione, con sindrome di Tourette, glaucoma, ipertiroidismo, angina grave o aritmia cardiaca, e nei bambini al di sotto dei 6 anni. Esistono però stime che evidenziano l'uso del farmaco anche in pazienti al di sotto di tale età (il metilfenidato compare nella lista di farmaci più comunemente utilizzati anche in bambini con meno di 6 anni: l'IMS Health ha stimato nel 1994 226.000 prescrizioni del prodotto). Nella guida pubblicata dal NICE è riportato che circa l'1% dei bambini (69.000 tra i 6 e i 16 anni in Inghilterra e 4.200 nel Galles) presenta sintomi propri dell'ADHD di tipo combinato e che di questi circa 48.000 non ricevono metilfenidato (45.000 in Inghilterra e 3.000 nel Galles). Nel Regno Unito i farmaci correntemente autorizzati per il trattamento dell'ADHD sono il metilfenidato e le dexamfetamine. Tuttavia, i medici prescrivono triciclici e altri antidepressivi per la cura di questa patologia.

In generale il NICE sottolinea il fatto che i pazienti pediatrici che sono in terapia con il metilfenidato dovrebbero ricevere un regolare monitoraggio. Quando si riscontra un miglioramento e le condizioni del bambino si stabilizzano, il trattamento può essere sospeso, sotto l'attenta supervisione di uno specialista, in modo da considerare sia il progresso del paziente che la necessità di riprendere la terapia farmacologica.

ABUSO DEL METILFENIDATO

Dal momento che il metilfenidato fa parte delle sostanze controllate e rientra nella tabella degli stupefacenti, la Drug Enforcement Administration (DEA) statunitense ha regolato strettamente la sua produzione, distribuzione e prescrizione attraverso un sistema di rigidi controlli. Ogni Stato può anche limitare il numero di unità di dosaggio per prescrizione.

La DEA ha ripetutamente esortato ad una maggiore cautela nell'uso di questo prodotto, specialmente alla luce del loro potenziale abuso tra gli adolescenti ed i giovani.

Nel marzo 1996 la Ciba-Geigy, allora titolare del Ritalin, aveva iniziato una campagna per ridurre l'abuso del metilfenidato richiamando l'attenzione di medici e farmacisti sul rischio di abuso e invitando gli specialisti a porre estrema attenzione nella diagnosi dell'ADHD.

Anche l'attuale Ditta produttrice Novartis ha inserito in scheda tecnica uno paragrafo relativo alla dipendenza in cui si dice che un uso abusivo del farmaco può indurre ad una marcata assuefazione e dipendenza psichica con vari gradi di comportamento anormale; inoltre episodi psicotici possono manifestarsi specialmente in seguito ad uso parenterale. Si richiede un'attenta sorveglianza anche dopo la sospensione del prodotto poiché si possono rilevare grave depressione ed effetti di iperattività cronica. Un follow-up a lungo termine potrebbe essere richiesto in seguito a disturbi della personalità del paziente.

CONCLUSIONI

Il 25-26 settembre 2001 la CUF ha trattato la reintroduzione in Italia del farmaco istituendo un gruppo di lavoro con il compito di predisporre il piano terapeutico relativo alla sua prescrizione nei centri specializzati in collaborazione con le Regioni, in vista della commercializzazione a breve del prodotto. Dato il diffuso impiego del metilfenidato negli Stati Uniti e i problemi ad esso legati appare evidente la necessità di effettuare studi in grado di definire criteri diagnostici appropriati, valutare l'effettiva efficacia del metilfenidato nonché acquisire dati di sicurezza a breve e lungo termine nei piccoli pazienti italiani. Inoltre, di fronte alla richiesta di commercializzazione del Ritalin anche in Italia si rende necessario sensibilizzare al dibattito emergente i pediatri di base che, più di tutte le altre categorie di medici, si troveranno a dover affrontare i problemi diagnostici e terapeutici dell'ADHD. Purtroppo nel gruppo selezionato dalla CUF non ci sono pediatri!

PER APPROFONDIRE

- 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, ADHD and Comorbidity, May 8, 2001.
- 2000 American Academy of Pediatrics Annual Meeting Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Current Diagnosis and Treatment, October 28, 2000.
- Fogas BS., Oesterheld JR, Shader RI., A Retrospective study of children's perceptions of participation as clinical research subjects in a minimal risk study. Dev Behav Pediatr 2001, Aug; 22(4): 211-6.
- Keating GM., McClellan K., Jarvis B., Methylphenidate (oros® formulation). CNS Drugs 2001; 15(6): 495-500.
- National Institute for Clinical Excellence Guidance on the Use of Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in childhood, October 2000.
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statement Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, November 16-18, 1998.
- The National Mental Health Association House Committee Holds Hearing on the Use of Ritalin and Children, 2000.
- Tucha O., Lange KW., Effects of methylphenidate on kinematic aspects of handwriting in hyperactive boys. J Abnorm Child Psychol 2001 Aug; 29(4):351-6.
- U.S. Food and Drug Administration Attention Disorder: Overcoming the Deficit Abuse of Attention Deficit Drug Can Be Deadly, FDA Consumer Magazine, July-August 1997.

TAB. 1 LINEEGUIDA PER LA DIAGNOSI DELL'ADHD SECONDO L'AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Prevalentemente da carenza di attenzione	Prevalentemente iperattivo/impulsivo
<ul style="list-style-type: none"> • ha difficoltà a mantenere la concentrazione • è incapace di prestare attenzione ai dettagli o commette errori per disattenzione • sembra non ascoltare • fatica a seguire le istruzioni • ha difficoltà organizzative • evita o non ama compiti che richiedono un impegno mentale sostenuto • si distrae facilmente 	<ul style="list-style-type: none"> • giocherella con mani e piedi, si agita sulla sedia • ha difficoltà a rimanere seduto • corre e salta in maniera eccessiva • ha difficoltà a svolgere attività tranquille • agisce come se fosse spinto da un motore • parla troppo • risponde precipitosamente ancor prima che le domande siano completate • ha difficoltà ad aspettare o rispettare i turni • interrompe e si intromette spesso nei discorsi altrui
<p>Tipo combinato sono presenti contemporaneamente entrambi i tipi di sintomi</p>	

TAB. 2 PROPRIETA' DEI FARMACI AD AZIONE RAPIDA

Prodotto	Onset (minuti)	Effetto massimo (ore)	Durata (ore)	Emivita (ore)	Dosaggio (mg)
Metilfenidato	20 - 30	1 - 2	3 - 5	2 - 3	2,5 - 20
Destroanfetamina	20 - 60	1 - 2	6	4 - 6	1,25 - 10
Sali misti di anfetamine	20 - 60	1,5	6-8	4 - 6	2,5 - 10

TAB. 3 PROPRIETA' DEI FARMACI A LENTO RILASCIO

Prodotto	Onset (minuti)	Effetto massimo (ore)	Durata (ore)	Emivita (ore)	Dosaggio (mg)
Metilfenidato SR	60 - 180	2	5 - 6	2 - 6	10 - 60
Destroanfetamina SR	60+	2+	9+	6+	5 - 30
Metilfenidato OROS	20 - 30	2	12	3,5	18 - 72

TAB. 4 CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Principio attivo	Metilfenidato idrocloride
Indicazione	Disturbi dell'attenzione con o senza iperattività
Posologia	Adulti: 20-30 mg 2 o 3 volte al giorno mezz'ora prima dei pasti Bambini: 5 mg 2 volte al giorno con incrementi settimanali di 5-10 mg fino a un massimo di 60 mg giornalieri.
Avvertenze	Il metilfenidato non deve essere impiegato in bambini con meno di 6 anni

L'Errore Terapeutico in Pediatria

Prof.ssa Adriana Ceci, Dipartimento Di Farmacologia e Fisiologia Umana, Università di Bari

Definizione: Si definisce 'errore terapeutico' l'evento derivante da un errore nelle diverse fasi della preparazione, prescrizione, distribuzione, somministrazione o monitoraggio di un medicamento.

Estensione del fenomeno:

- dopo aver calcolato che l'errore terapeutico 'uccide ogni anno da 44.000 a 98000 Americani (BMJ 1999, 319:1519) l'FDA ha dedicato a questo problema un pubblico dibattito e avviato una seria riflessione; ⁽¹⁾

- un rapporto dell'Institute of Medicine, USA nel 1999 ha stimato che muoiono più persone a causa di errori terapeutici che a causa di incidenti stradali, AIDS, tumori della mammella o incidenti sul lavoro; ⁽²⁾
- l'MCA, dopo aver calcolato che circa un terzo dei letti ospedalieri viene occupato a causa di un errore terapeutico, ha avviato un'azione per aumentare la segnalazione di tali eventi e imparare a prevenirli.

Errore Terapeutico in Pediatria

Una recente review, condotta in USA, comprendente 16 aree di specialità mediche, ha dimostrato che la pediatria pur essendo al sesto posto come numerosità degli specialisti considerati è al secondo come incidenza di 'errori terapeutici' evidenziati. Un errore compare in pratica 12 volte più spesso che per ogni altra branca specialistica. ⁽³⁾

Inoltre una ricerca svolta in ambito ospedaliero ha dimostrato che l'errore terapeutico avviene in ambito pediatrico 3 volte più frequentemente che per l'adulto ⁽⁴⁾

Causalità dell'errore terapeutico

Esistono diverse tipologie di errore. Già le modalità in cui un prodotto terapeutico è etichettato e le modalità di compilazione del foglio illustrativo possono facilitare una cattiva interpretazione delle modalità di uso (o conservazione, interazioni, dosaggi, ecc.)

Nel bambino, ovviamente, la mancanza di a) indicazioni riconosciute per l'uso pediatrico, b) dosaggi stabiliti sulla base di dati di farmacocinetica specifici per l'età pediatrica, c) mancanza di formulazioni pediatriche spesso comportanti l'utilizzo di forme non adatte e non biodisponibili, sono fattori di aggravamento di questa tipologia di errore.

Sul piano più propriamente medico si possono distinguere:

- l'errore di pianificazione di una terapia, e
- l'errore di esecuzione della stessa.

Errore prescrittivo

La popolazione pediatrica comprende gruppi molto eterogenei che vanno dal neonato all'adolescente. Di conseguenza le dosi di uno stesso farmaco possono variare fino a dieci volte. Se il dosaggio è calcolato per unità di peso corporeo esiste un forte rischio di un semplice errore matematico. Tale errore di dosaggio interessa il bambino fino a 4.94 volte più che l'adulto e per il 56% dei casi si traduce in un sovradosaggio. In pratica:

- nel 27,9% dei casi si tratta di un errato posizionamento del decimale;
- nel 16,3% non viene suddivisa la dose giornaliera nelle singole dosi di assunzione.

In tal modo 3, 25 mg/kg di acetaminofene sono diventate 32,5 mg/kg (Rowe, Koren, 1998) o 1.0 mg è stato interpretato come 10 mg.

In ambito ospedaliero ⁽⁵⁾ è stato calcolato che l'errore di dosaggio incide per il 34% dei casi e nel 54% dei casi è legato ad infusioni endovenose.

Errore di preparazione o di somministrazione

In alcuni casi la prescrizione è corretta ma al paziente vengono consegnati prodotti 'errati'. Ciò è stato dimostrato ad esempio con la Diossina o la fenitoina presenti sul mercato sia come 'gocce o soluzioni pediatriche' che come gocce o soluzioni per l'adulto a più ampia diffusione.

Un'altra fonte frequente di errore, specie in ambito ospedaliero, deriva dall'utilizzo di formulazioni ad alta concentrazione che vengono 'diluite' per adattare ad un uso intravenoso, spesso in concentrazioni non corrette.

A domicilio le cause più frequenti di errore derivano dalla 'frettolosità' di alcune prescrizioni (i medici sono dei cattivi scrivani!) per cui possono risultare incomplete le istruzioni sulle dosi, i tempi e le precauzioni o interazioni.

Nella tabella 1 viene riportato un breve decalogo di quanto viene suggerito al pediatra da un programma di riduzione del rischio di errore terapeutico avviato in USA presso l'Università della Virginia ⁽³⁾.

Come prevenire l'errore terapeutico in Pediatria

Le raccomandazioni emesse dall'American Academy of Pediatrics e dal Pediatric Pharmacy Advocacy Group consistono nei seguenti punti fondamentali ^(5, 6, 7):

1. Educazione alla prescrizione corretta
2. Uso di tecnologie avanzate per ridurre l'errore

3. Politiche attive per migliorare la preparazione la prescrizione e somministrazione dei farmaci
4. Sviluppo di programmi di Quality Assurance.

1. Molti studi hanno già dimostrato che una corretta educazione riduce l'incidenza di errori di prescrizione. E' bene che i programmi educativi non siano limitati ai pediatri ma coinvolgano i medici di medicina generale, i farmacisti, il personale infermieristico e i genitori.
2. La computerizzazione viene suggerita almeno per evitare la trascrizione manuale delle informazioni più importanti quali nome del farmaco, dosaggi giornalieri e singoli, interazioni, allergie, precauzioni. Contestualmente i pediatri dovrebbero disporre di informazioni on-line sui prodotti che utilizzano.
3. L'esigenza legislativa prioritaria riguarda la necessità di disporre sempre di formulazioni e preparazioni specifiche per il bambino oltre che di farmaci autorizzati all'uso pediatrico in modo da ridurre l'impiego off-label.
4. La revisione periodica delle pratiche prescrittive e di eventuali errori dovrebbe far parte di piani di assicurazione della qualità di ogni struttura sanitaria comprendente anche informazioni su come reagire ad un errore terapeutico e, quindi, prevenirne di successivi.

Conclusioni

L'unica esperienza organica volta alla raccolta e quindi alla prevenzione di 'errori terapeutici' è quella svolta negli Stati Uniti dove, dal 1986, esiste una Banca Dati' a cui Ospedali e altre strutture sanitarie devono far pervenire tutte le segnalazioni di eventi legati ad errori terapeutici (non solo attribuibili ai medici). Questa esperienza si è rivelata totalmente fallimentare con più dell'80% degli Ospedali ed il 75% delle altre strutture che non segnalano alcun evento ⁽⁸⁾.

D'altro canto, anche se solo l'1% degli errori prescrittivi o di somministrazione si traduce in un Evento Avverso (ADR), occorre tener presente che non mancano tra questi gli Eventi Gravi o Mortali e che ben il 50% delle ADRs gravi o mortali potrebbe essere evitata con una buona azione di prevenzione.

Non c'è dubbio che tale prevenzione rappresenti una priorità per il Pediatra che dovrebbe aumentare la propria attenzione verso 'gli errori che si possono evitare' tenendo presente che occorre comunque:

- Abituarsi a non considerare il rilievo di un 'errore' come un elemento che può indurre un evento punitivo e che quindi deve essere il più possibile evitato. La cultura della 'raccolta' di dati di outcome, siano essi legati al risultato (efficacia) che al rischio (eventi avversi) fa parte integrante di un approccio 'basato sull'evidenza' ma prima ancora 'sulla scienza e coscienza del medico curante'.
- Essere consapevoli che, in molti paesi, l'Italia è tra questi, non esistono facilitazioni per i medici che intendono intraprendere una raccolta esaustiva di eventi legati alla propria diretta pratica clinica e soprattutto tale attività non è gratificata sotto il profilo clinico o scientifico.
- Il rilievo e la prevenzione di eventi negativi, legati alle terapie mediche o ad errori terapeutici, richiede un ampio coinvolgimento di esperienze e di professionalità non solo mediche e rappresenta un buon terreno per rivitalizzare un corretto rapporto medico/paziente al di là delle burocrazie e dei loro limiti.

Tabella 1: Suggerimenti per ridurre l'errore di prescrizione e/o di somministrazione

- Scrivere il peso del paziente sulla ricetta
- Utilizzare il nome generico del farmaco (insieme a quello della specialità)
- Non abbreviare il nome del farmaco
- Fare attenzione a nomi simili tra loro (es. CEREBREX e CEREBRYX)
- Controllare le dosi sul Prontuario
- Arrotondare le dosi ad un numero intero, se possibile
- Calcolare sempre due volte la dose
- Non utilizzare abbreviazioni
- Non utilizzare istruzioni orali
- Ridurre la durata della prescrizione al minimo indispensabile

Bibliografia

1. Cabinet Secretaries Urge Plan to Improve Patient Safety
WASHINGTON (Reuters Health) May 24, 2001
2. To err is human: building a safer health system
Kohn L.T., Corrigan JM
Washington DC : National Accademy Press, 1999
3. Preventing Medication Errors in Children
Marcia L Buck,
Pediatric Pharmacotherapy 5 (10), 1999
4. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients
Rainu Kaushal, David W. Bates, Christopher Landrigan, Kathryn J. McKenna, Margaret D. Clapp,
Frank Federico, Donald A. Goldmann
JAMA. 2001;285:2114-2120,
5. New perspectives on preventing medication errors and adverse drug events
Vicki S. Crane,
Am J. Health Syst. Pharm, vol 57, April 1, 2000
6. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting.
Committee on Drugs and Committee on Hospital Care, American Academy of Pediatrics. Pediatrics
1998;102:428-30.
7. Draft guidelines for preventing medication errors in pediatrics.
Institute for Safe Medication Practices and Pediatric Pharmacy Advocacy Group. J Pediatr Pharm
Pract 1998;3:189-202.
8. Few incompetent doctors are reported to US national data bank
Fred Charatan, Florida
BMJ 2001;322:1383 (9 June)

IL "PROVVEDIMENTO DI ESCLUSIVITÀ PEDIATRICA" A TRE ANNI DALLA SUA APPROVAZIONE

A cura di Adriana Ceci e Mariagrazia Felisi, Università degli Studi di Bari, Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia umana

I bambini sono soggetti a molte malattie che colpiscono gli adulti e per necessità sono spesso trattati con i medesimi farmaci. Tuttavia solo una frazione dei farmaci utilizzati è stata studiata in campo pediatrico e la maggior parte di essi non include l'indicazione per un uso nei bambini. In particolare mancano informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia soprattutto per i soggetti più giovani. Inadeguate informazioni sul dosaggio sottopongono i pazienti pediatrici a rischi di reazioni avverse o di trattamenti inefficaci a causa di un sovra o sotto dosaggio che potrebbero essere evitati se tali informazioni potessero essere fornite nel foglietto illustrativo del farmaco. Ne deriva che i medici sono a volte portati a prescrivere medicinali meno efficaci, di fronte all'insufficiente informazione pediatrica relativa ad un nuovo farmaco, negando al bambino la possibilità di beneficiare dei miglioramenti terapeutici.

Nell'agosto del 1997 l'FDA ha avanzato una proposta, che si è poi tradotta nella Pediatric Rule (divenuta effettiva nell'aprile 1998) nella quale per la prima volta veniva richiesto alle Industrie di condurre adeguati studi per i prodotti con eventuale utilizzo pediatrico. Nel novembre dello stesso anno il Congresso ha approvato il Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) contenente il provvedimento, noto come provvedimento di esclusività pediatrica, che prevede 6 mesi di esclusività di mercato di un prodotto a

fronte dell'attuazione di studi pediatrici.

L'FDA ha implementato tale provvedimento attraverso una serie di operazioni quali:

- la pubblicazione di una lista dei farmaci per i quali l'informazione pediatrica risulterebbe di notevole beneficio (priority list);
- la collaborazione con gli Sponsor nello sviluppo di Richieste Scritte per studi pediatrici
- la supervisione degli studi

L'Agenzia ha apportato inoltre alcuni cambiamenti nella sua organizzazione, quali la costituzione di una Pediatric Team e un Pediatric Advisory Subcommittee e ha pubblicato linee guida per facilitare l'attuazione del provvedimento.

A tre anni dalla pubblicazione dell'FDAMA l'Autorità Competente ha fornito nel mese di gennaio scorso un Rapporto sulla base dell'esperienza condotta sotto le direttive proposte nel 1997 (The Pediatric Exclusivity Provision - January 2001 Status Report to Congress) nel quale illustra come il provvedimento di esclusività pediatrica sia stato altamente efficace nel generare studi pediatrici su molti farmaci e nel fornire nuove utili informazioni per i foglietti illustrativi. Tuttavia, alcune categorie di farmaci e alcuni gruppi di età rimangono inadeguatamente studiati. Deriva perciò la necessità di ulteriori incentivi per colmare i vuoti lasciati dal provvedimento.

Il Rapporto, in particolare ha affrontato la questione relativa all'efficacia del programma nel migliorare l'informazione relativa a farmaci già approvati. Di seguito vengono riportate le importanti modifiche apportate al foglietto illustrativo in 12 farmaci per i quali era stata chiesta l'esclusività pediatrica.:

- *Ibuprofene*: è uno dei farmaci più frequentemente utilizzato nei casi di malessere generale ed iperpiressia. Prima di questi studi non esistevano informazioni riguardo l'uso e la posologia nei bambini al di sotto dei 2 anni. **Tali studi hanno permesso di stabilire dosi terapeutiche adeguate in bambini tra i 6 mesi e i 2 anni di vita.**
- *Midazolam*: è uno dei sedativi più comunemente utilizzato nei bambini in vista di procedure soprattutto chirurgiche. Prima di questi studi tale farmaco poteva essere somministrato esclusivamente attraverso iniezione ev o im. Ciò determinava chiaramente una importante riduzione della compliance in ambito pediatrico con conseguente stress nei piccoli pazienti. Inoltre erano noti due gruppi di pazienti con elevato rischio di effetti collaterali ai dosaggi fino ad allora previsti: bambini cardiopatici e con ipertensione polmonare. **Tali studi hanno provveduto alla sintesi di una formulazione somministrabile per via orale, sottoforma di sciroppo, e all'individuazione di adeguati livelli terapeutici per i bambini a maggior rischio.**
- *Abacavir*: molti farmaci antivirali utilizzati per l'infezione anti-HIV in età pediatrica, presentano numerosi effetti collaterali che li rendono spesso intollerabili e quindi inutilizzabili dai singoli pazienti. La possibilità di creare un'ampia gamma di possibilità nella scelta di agenti anti-retrovirali risulta dunque fondamentale in presenza di una patologia così grave, e non può prescindere da studi focalizzati sull'adeguatezza delle dosi terapeutiche nel bambino. **Lo studio condotto ha permesso di aggiungere tra le possibilità di scelta terapeutica questo nuovo anti-virale in età compresa tra i tre mesi e i 12 anni.**
- *Ranitidina*: Questo farmaco viene utilizzato ampiamente in ambito neonatologico per modulare il fenomeno del reflusso gastro esofageo a scopo preventivo e nelle unità di cura intensiva per ridurre i rischi legati all'iperacidità gastrica conseguente all'iperventilazione cronica. L' RGE è un sintomo frequente in epoca neonatale correlato alle caratteristiche anatomiche presenti a questa epoca. Il ritorno di contenuto gastrico a livello esofageo è facilitato e determina un rischio di aspirazione del materiale a livello polmonare. I neonati prematuri presentano una immaturità polmonare che fa sì che l'aspirazione di materiale refluito possa determinare un rischio per la vita o portare a problemi respiratori cronici. **Lo studio di tale farmaco ha apportato informazioni sui dosaggi, sulla sicurezza e sull'efficacia riguardo al suddetto utilizzo.**
- *Insulin Glargine*: un cattivo controllo del diabete può determinare l'instaurarsi di gravi danni a livello di diversi organi e quindi cattive condizioni di vita. In particolare, nei bambini la presenza di inadeguati livelli di glicemia nel sangue interferisce su importanti funzioni vitali e sulle capacità di

apprendimento. La nuova insulina ricombinante prevede un'unica somministrazione al giorno e permette un buon controllo della glicemia con possibilità di controlli ematici meno frequenti. Tale formulazione inoltre presenta minor rischio di manifestazioni allergiche con maggiori possibilità di assunzione del farmaco a lungo termine. Ciò assume maggiore rilevanza in ambito pediatrico.
Lo studio intrapreso ha permesso di stabilire i limiti di sicurezza ed efficacia a partire dai 6 anni di vita.

- *Pemirolast* ed *Azelastine*: tali farmaci sono comunemente usati come terapia nelle congiuntiviti allergiche. Tali condizioni determinano prurito e aumento della lacrimazione a livello oculare favorendo da parte del soggetto affetto, soprattutto se si tratta di bambini, reazioni che possono determinare traumatismi. Già in precedenza l'uso di questi due composti è stato sottoposto a studi in ambito pediatrico per chiarirne i termini di utilizzo.
Lo studio condotto ha permesso di apportare nuove informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia nei bambini dai tre anni di vita.
- *Etodolac*: rappresenta un importante presidio terapeutico nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile. E' una patologia deabilitante e dolorosa, in grado di pesare gravemente sulla qualità di vita di un bambino (rendimento scolastico, relazioni sociali e familiari, attività sportiva, ecc.).
Lo studio condotto ha aggiunto nuove informazioni per l'utilizzo del farmaco nei bambini tra i 6 e i 16 anni. E' stato inoltre evidenziato come nei bambini più piccoli la dose massima raccomandata sia approssimativamente due volte più bassa della dose minima raccomandata nell'adulto.
- *Cromolyn*: fa parte dei farmaci utilizzati nella terapia preventiva delle allergie. La prevenzione è infatti il miglior approccio per il trattamento dei sintomi di una allergia. Molti dei farmaci utilizzati nel trattamento delle allergie agiscono da sedativi o al contrario da stimolatori del SN, interferendo in entrambi i casi sulle attività di apprendimento. Il farmaco considerato non possiede tali effetti secondari per cui il suo utilizzo in ambito pediatrico rappresenta un'ottima alternativa terapeutica.
Lo studio ha permesso di ottenere informazioni circa il suo utilizzo in età compresa tra i 2 e i 6 anni.
- *Fluvoxamine*: è un farmaco approvato per la cura del disturbo ossessivo-compulsivo. Tale disordine influisce sulle capacità di apprendimento del bambino.
Questo studio ha permesso di formulare nuove indicazioni sui dosaggi negli adolescenti, che devono essere pari a quelli utilizzati per l'adulto, e nelle bambine di età compresa tra gli 8 e gli 11 anni che necessitano di dosi minori.
- *Ammonium Lactate*: l'ittiosi volgare e la xerosi si manifestano con importante secchezza della cute che diviene sempre meno elastica. Il sintomo principale è il prurito particolarmente intenso, che determina una reazione da parte del paziente in grado di esitare in escoriazioni ed infezioni. I bambini affetti da tali patologie sono spesso irritabili sia durante il giorno che la notte.
Attraverso questo studio l'ammonio lattato si è dimostrato essere sicuro ed efficace anche tra i 2 e gli 11 anni di età e in grado di aumentare il grado di idratazione della cute riducendone la secchezza ed il prurito.

Farmacovigilanza: Un servizio per il Pediatra

A cura di Adriana Ceci (Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia Umana, Bari)

Indice

1. [Farmacovigilanza: un sistema per tenere i Farmaci sotto osservazione](#)
2. [Per garantire questa funzione esistono leggi nazionali e sovranazionali](#)
3. [Oltre agli obblighi di legge serve la raccolta volontaria](#)
4. [Alcuni risultati delle Reti di Farmacovigilanza](#)
5. [Specificità della Farmacovigilanza in Pediatria](#)
6. [Esigenza di studi clinici in età pediatrica prima e dopo la commercializzazione di un nuovo farmaco](#)
7. [La Farmacovigilanza in età pediatrica necessita di nuovi modelli organizzativi](#)

Farmacovigilanza: un sistema per tenere i Farmaci sotto osservazione

Le segnalazioni degli effetti negativi dei prodotti farmaceutici durante tutto il ciclo di sviluppo del farmaco ed, in particolare, dopo l'avvenuta commercializzazione, prende il nome di Farmacovigilanza.

Le attività di Farmacovigilanza sono estremamente importanti in quanto, nonostante la sempre maggiore accuratezza delle prove, precliniche e cliniche, che vengono richieste durante lo sviluppo di ogni prodotto farmaceutico ai fini di assicurarne la sicurezza nell'impiego clinico, alcuni 'effetti indesiderati' potranno essere conosciuti nella loro realtà qualitativa (tipo di effetto indesiderato) e quantitativa (incidenza reale nella popolazione trattata) solo dopo l'avvenuta commercializzazione e durante l'utilizzo nella popolazione 'normale' e non 'sperimentale'.

La valutazione delle segnalazioni di Eventi Avversi da farmaci (ADRs) ha importanti risvolti clinici (valutazione appropriata del rischio a cui i soggetti sono esposti a seguito dell'uso del prodotto su una popolazione ben più ampia di quella sperimentale a cui si riferiscono gli studi clinici), industriali (possibilità che i produttori debbano intervenire modificando composizione, dosi, indicazioni o persino ritirando il prodotto dal commercio), regolatori (esigenze per le Autorità pubbliche responsabili delle autorizzazioni al commercio di intervenire con azioni di tutela della sanità pubblica) e legali (possibili azioni di rivalsa da parte di soggetti che hanno subito danni da farmaci).

Per garantire questa funzione esistono leggi nazionali e sovranazionali

La Farmacovigilanza è regolata da precise disposizioni di legge. La Direttiva CEE/75/319 ed il successivo Regolamento del Consiglio CEE/2309/1992, stabiliscono, per tutti gli stati membri della Unione Europea, l'obbligo di istituire un servizio di Farmacovigilanza per la raccolta delle segnalazioni sia relativamente alle Reazioni avverse (ADR's) che agli Eventi avversi (AE) distinti tra loro dall'essere o meno correlati all'impiego del farmaco in uso al momento della segnalazione sulla base della conoscenza pregressa di quel dato evento.

In Italia la segnalazione degli Eventi avversi alle Autorità sanitarie è obbligatoria non solo per le imprese ma anche per i medici, per i farmacisti (qualora trattasi di Eventi legati all'impiego di farmaci senza obbligo di prescrizione medica) e per le Aziende Sanitarie. La legge che regola la raccolta dei dati di Farmacovigilanza è il DL 44/96 che integra e completa la legge 178 /92. Le caratteristiche principali di tale legge, dettagliate nella Circolare del Ministero della Sanità n° 12 de I Settembre 1997 sono:

- a. La previsione e l'illustrazione degli obblighi di segnalazione, dei tempi e dei modi, delle persone fisiche e delle strutture responsabili della Farmacovigilanza;
- b. La previsione delle sanzioni, anche penali, che derivano dalla mancata osservanza di tali obblighi.

Gli Eventi da segnalare vengono distinti in 'attesi' o previsti e 'inattesi' o imprevisti asseconda che trattasi di eventi già descritti durante la fase sperimentale, e quindi inseriti nella scheda tecnica e nel foglio illustrativo, oppure verificatesi per la prima volta durante la pratica clinica. Una seconda importante suddivisione viene poi effettuata in base alla 'gravità' dell'evento. Vengono considerati 'gravi' gli eventi che determinano : a) la morte, b) una grave disabilità, c) un ricovero ospedaliero o un suo prolungamento, d) un pericolo per la vita.

Oltre agli obblighi di legge serve la raccolta volontaria

I sistemi di farmacovigilanza , in Italia e nel mondo, si basano: a)sulle segnalazioni spontanee trasmesse all'Industria e alle Autorità Sanitarie da parte di chiunque (medici, farmacisti, altro personale sanitario, utenti del SSN e consumatori in genere) abbia osservato l'evento, b)sulle raccolte periodiche che l'Industria è tenuta ad effettuare e ritrasmettere agli organi sanitari e c)su studi epidemiologici organizzati per tipo di popolazione, per patologia o per specifici prodotti farmaceutici.

Ne deriva un sistema misto in parte basato sulla raccolta volontaria in parte sul rispetto di precisi obblighi di legge. Questo sistema per essere efficace deve essere implementato e validamente organizzato. Allo stato attuale i sistemi di farmacovigilanza che hanno accumulato maggiore esperienza sono quello statunitense (Adverse Annual Events Report del Center for Drug Evaluation and Research) e, in Europa, quelli dell'UK e della Francia.

Un arricchimento delle informazioni disponibili è atteso nei prossimi anni a seguito della costituzione di una vera e propria Rete europea per la Farmacovigilanza facente capo all'Agenzia per i Medicamenti (EMEA-Londra) e correlata anche con i paesi non facenti parte della Unione Europea.

Alcuni risultati delle Reti di Farmacovigilanza

A tuttoggi il database dell'FDA ha totalizzato 1.400.000 casi di Reazioni Avverse (ADRs) di cui 159.504 nel 1996, anno a cui si riferisce l'ultima analisi disponibile. Meno del 10% delle segnalazioni perviene alla FDA come segnalazione diretta (medici o pazienti) mentre il 90% è rappresentato dalle segnalazioni obbligatorie da parte dell'Industria. Queste ultime sono divise in due gruppi: il primo gruppo (circa il 15% del totale) si riferisce agli eventi da segnalare entro '15 giorni', in quanto trattasi di eventi non previsti, il secondo gruppo è il più cospicuo e rappresenta gli eventi raccolti e trasmessi dall'Industria attraverso 'report periodici' semestrali o annuali.

Per quanto riguarda l'attività di farmacovigilanza dell'EMEA in poco tempo sono state raccolte circa 30 mila segnalazioni di eventi, comprensive di eventi verificatisi dentro e fuori il territorio dell'UE.

Specificità della Farmacovigilanza in Pediatria

Tutte le età sono interessate dalla insorgenza di ADR ma, come evidenziato nella tabella sottostante, i dati non sono di norma disaggregati per le diverse età pediatriche e questo rappresenta un grave limite di conoscenza per il pediatra.

Postmarket ADE Reports by Reports by Sex & Age of Patient: 1996
(Center for Drug Evaluation and Research - FDA)

All Females:	91,2	57.02.00
<= 19 yrs	5,971	3.07
20 - 39 yrs	19,855	12.04
40 - 59 yrs	20,98	13.02
>= 60 yrs	24,111	15.01
Unknown age	20,283	12.07
All Males:	53,761	33.07.00
<= 19 yrs	5,069	3.02
20 - 39 yrs	8,51	5.03
40 - 59 yrs	13,082	8.02
>= 60 yrs	17,418	10.09
Unknown age	9,682	6.01

Unknown Sex:	14,543	9.01

Infatti le reazioni avverse ai farmaci che si possono manifestare in età pediatrica non sono assolutamente assimilabili a quelle tipiche dell'adulto. E' noto da tempo che la reazione, positiva o negativa, tra l'organismo umano e le sostanze farmacologicamente attive varia in funzione di vari fattori ed in particolare dei comportamenti farmacocinetici e farmacodinamici e delle attività farmacometaboliche delle specifiche sostanze che entrano in contatto con un dato organismo vivente.

Esistono numerosi fattori che condizionano la variabilità farmacocinetica e farmacodinamica e, di conseguenza, il metabolismo dei farmaci e la suscettibilità a reazioni avverse. Tra questi il più importante è proprio l'età. Possono essere inoltre citati, tra gli altri, la costituzione genetica del soggetto, la gravidanza, l'assunzione di cibo, il tipo di dieta, gli stati patologici associati, il consumo di sostanze voluttuarie come il fumo di sigarette, e le interazioni tra farmaci.

Esigenza di studi clinici in età pediatrica prima e dopo la commercializzazione di un nuovo farmaco

Occorre considerare che lo studio preclinico e clinico svolto durante le fasi di sviluppo di un nuovo farmaco rappresenta l'arma migliore per prevedere e prevenire i possibili effetti collaterali o tossici. Purtroppo l'età pediatrica è ben poco studiata prima della commercializzazione di un nuovo farmaco per cui spesso gli effetti avversi iniziano a verificarsi non nelle mani dello sperimentatore clinico e, quindi, in condizioni di maggiore controllo, ma nelle mani del pediatra di famiglia o ospedaliero e quindi già nel corso della pratica clinica corrente.

Al riguardo basti pensare che su un totale di 9.239 Prodotti farmaceutici presenti in commercio in Italia, solo 134 risultano indicati per il bambino sulla base di appositi studi clinici, nonostante siano ben 2.248 i prodotti che contengono nel Foglio Illustrativo, indicazioni e dosaggi pediatrici pur essendo privi di documentazione specifica. (Ceci A. e Reggiardo G., La Rivista It di Pediatria, Vol 23,n°5, dic 1997).

Recenti dati della letteratura, attribuiscono alla mancanza di studi clinici fino al 36% degli eventi avversi riscontrati in reparti di terapia intensiva pediatrica. Di particolare rilievo sul piano etico e delle responsabilità connesse al danno è da un lato l'impiego di farmaci OTC dall'altro quello dei farmaci più innovativi e destinati alla cura di malattie rare o di grande impatto sanitario (AIDS, Tumori).

La Farmacovigilanza in età pediatrica necessità di nuovi modelli organizzativi

Nella pratica clinica corrente, territoriale ed ospedaliera è probabile che gli eventi avversi collegati all'impiego di farmaci in pediatria siano ampiamente sottostimati in quanto un loro puntale riscontro potrebbe solo essere realizzato attraverso programmi ad hoc di monitoraggio attivo e di farmacoepidemiologia. L'utilità di tali programmi è ampiamente dimostrata in alcuni specifici settori, quale quello vaccinale che interessa in maniera diretta l'età pediatrica e in cui esiste da anni il programma VAERS (Vaccine Adverse Events Report System) facente parte del sistema di farmacovigilanza dell'FDA, da cui sono derivate nel recente passato le maggiori evidenze sulla sicurezza dei vecchi e nuovi vaccini e sull'affidabilità dei correnti programmi vaccinali.

In Italia l'interesse per il monitoraggio attivo delle reazioni avverse si sta affermando e si stanno sviluppando appositi programmi di raccolta degli eventi avversi in età pediatrica.

Ciò è certamente frutto della consapevolezza che solo l'attenta osservazione dei comportamenti farmacologici reali, all'interno della pratica clinica, su popolazioni ampie e non sperimentali, condotta con 'scienza e coscienza' e utilizzando gli strumenti della valutazione statistica ed epidemiologica può far avanzare in maniera consistente le conoscenze e le applicazioni della moderna terapia medica pediatrica.

Le segnalazioni spontanee sono importanti ma purtroppo insufficienti!

Allo stato attuale, nonostante l'esistenza di norme ben precise la Farmacovigilanza resta un settore dell'attività medica e sanitaria in genere fortemente sottovalutato dal medico. Le cause di questa sottovalutazione sono di volta in volta riferibili :

- allo scarso valore scientifico che viene attribuito all'osservazione delle attività farmacologiche dopo che il farmaco è stato immesso in commercio
- all'eccessiva burocratizzazione attribuita alle segnalazioni di ADRs in quanto obbligo di legge

In contrasto con questa generalizzata sottovalutazione vanno affermandosi alcune specifiche iniziative volte a migliorare la sensibilità alla presentazione di report di ADRs, a raccogliere e commentare esperienze significative, a favorire una migliore farmacoutilizzazione. Ad esempio la Società Italiana di Farmacologia ha di recente promosso la istituzione di un sito Internet dedicato alla Farmacovigilanza.

Struttura operativa dell'European Medicines Evaluation Agency [EMA]

Dal gennaio 1995 il Settore Farmaceutico Europeo è regolato da una Agenzia Europea simile alla F.D.A. degli Stati Uniti.

Gianni Benzi MD, PhD

*Rappresentante il Parlamento Europeo nel Board dell'EMA
Direttore dell'Istituto di Farmacologia - Università di Pavia*

Dal 1° gennaio 1995 è diventato operativo il nuovo sistema di autorizzazione dei prodotti medicinali nell'area europea. Questo sistema è il frutto di molti anni di collaborazione fra la Commissione, il Parlamento Europeo, il Comitato Economico e Sociale e le Autorità Registrative Nazionali dell'Unione Europea [UE]. Il 14 giugno 1993 il Consiglio dei Ministri dell'UE ha dato corso a tre Direttive basilari (93/39/EEC, 93/40/EEC, 93/41/EEC); inoltre, il 22 luglio 1993 lo stesso Consiglio ha formalizzato il Regolamento 2309/93/EEC. Questi quattro documenti formano la base legale sia del nuovo sistema di autorizzazione dei medicinali in ambito comunitario, sia dell'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), la cui sede è stata posta a Londra a seguito della decisione presa il 29 ottobre 1993 da parte dei Capi di Stato e di Governo europei.

Principi informatori dell'Agenzia Europea [EMA]

Sul piano industriale, le normative comunitarie mirano a salvaguardare e potenziare le condizioni di competitività dell'offerta in Europa che si caratterizza per un'alta qualità, ma che deve trarre ampi vantaggi dal coordinamento e dal rilancio della ricerca scientifica. Gli obiettivi di sostegno dell'industria farmaceutica europea sono perseguibili anche attraverso l'armonizzazione delle procedure di autorizzazione. Non possono, tuttavia, essere ignorate sia la dimensione sociale che riveste tutto il settore farmaceutico, sia la necessità di assicurare il massimo di trasparenza delle procedure. Al centro del problema vi sono, quindi, le esigenze del malato al cui beneficio deve essere finalizzata la produzione farmaceutica. Sia i consumatori passivi (ossia, i pazienti) che i consumatori attivi (ossia, i medici) sono avvantaggiati da un rapido ingresso nel mercato di prodotti medicinali di alta qualità innovativa, garantita da una critica valutazione scientifica. Una chiara informazione delle caratteristiche di qualità, efficacia e sicurezza è messa a disposizione dei medici, dei farmacisti e dei pazienti attraverso illustrazioni uguali in tutta la comunità. Inoltre, la sorveglianza post-marketing è attuata da parte dell'Agenzia attraverso un sistema di coordinamento della farmacovigilanza dei singoli Stati Membri. Infine, il dialogo diretto tra l'industria farmaceutica e l'Agenzia rende più facile le procedure di autorizzazione, in particolare nel pre-submission stage, durante il quale l'industria potrà beneficiare di suggerimenti scientifici da parte dell'Agenzia.

Struttura dell'EMA

Come indicato nella [Tabella I](#), l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products è composta: (a) dal **Management Board**, che è l'organo di governo dell'Agenzia ed ha la responsabilità primaria sia per gli aspetti budgetari che per il coordinamento delle attività nazionali degli Stati Membri; (b) dall'**Executive Director**, che è eletto dal Board come il rappresentante legale dell'Agenzia; (c) dal **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)** e dal **Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)**, incaricati di elaborare i pareri dell'Agenzia sui problemi riguardanti la valutazione dei medicinali per uso

umano e veterinario, rispettivamente, avvalendosi di oltre 1.800 esperti proposti dai singoli Stati Membri che si assumono la responsabilità nel garantirne la perfetta idoneità a ricoprire l'incarico; (d) dal **Permanent Secretariat**, coordinato dall'Executive Director ed incaricato di fornire assistenza tecnica ed amministrativa e costituito da uno staff di più di 200 persone .

Tabella I

Struttura dell'Agenzia Europea per i Medicamenti *EMA = European Medicines Evaluation Agency*

L'Agenzia è composta:

- a. dal **Management Board**, organo di governo dell'Agenzia con responsabilità per gli aspetti normativi, tecnici e finanziari, e per il coordinamento delle attività dei vari Stati Membri;
- b. dall'**Executive Director**, eletto dal Management Board come rappresentante legale dell'Agenzia;
- c. dal **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)** e dal **Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)**, incaricati della valutazione dei medicinali per uso umano e veterinario, con la cooperazione di oltre 1.600 esperti;
- d. dal **Permanent Secretariat**, coordinato dall'Executive Director, ed incaricato di fornire assistenza legale, tecnica ed amministrativa.

Le nuove procedure di registrazione

Dal 1° gennaio 1995 le procedure previste sono: (1) *la procedura nazionale*; (2) *le procedure comunitarie*: decentralizzata e centralizzata.

La procedura nazionale può essere usata per l'autorizzazione di farmaci a stretta vocazione nazionale, per i quali non si desidera l'estensione dell'autorizzazione stessa al di fuori dello Stato Membro in cui viene presentata la domanda.

La procedura comunitaria decentrata nasce in sostituzione della vecchia procedura multistato, è basata sul riconoscimento reciproco e si attua mediante la successiva estensione dell'autorizzazione dal primo Stato autorizzante agli altri: questa procedura mantiene inalterato il potere decisionale dei singoli Stati, ma introduce il ruolo arbitrale dell'Agenzia, le cui decisioni acquistano un valore vincolante per tutti gli Stati Membri. Pertanto, se l'Agenzia riconosce come valida la opposizione di uno Stato ad una autorizzazione decentralizzata concessa dal primo Stato autorizzante, l'autorizzazione stessa viene revocata nell'intera area comunitaria.

La procedura centralizzata nasce dalla vecchia procedura di concertazione, è basata sull'acquisizione di una autorizzazione valida immediatamente per tutti gli Stati e fa convergere tutto il potere decisionale sull'Agenzia europea. Le domande di autorizzazione sono sottoposte direttamente all'Agenzia di Londra e, entro 210 giorni, alla conclusione dell'iter di valutazione scientifica, le opinioni del Committee sono trasmesse all'industria, alla Commissione ed ai vari Stati membri.

Per le specialità di uso umano, la procedura centralizzata é: (a) obbligatoria per i farmaci derivati da alcuni procedimenti biotecnologici (tecnologie del DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali); (b) facoltativa per i medicinali derivati da altri procedimenti biotecnologici o per i medicinali ad alto contenuto innovativo tecnologico e/o terapeutico.

La procedura centralizzata presenta tre vantaggi pratici: (1) immediata disponibilità per tutti i malati della Comunità delle specialità medicinali di comprovate caratteristiche terapeutiche; (2) ottimale utilizzazione delle competenze specialistiche degli Esperti, evitando di far esaminare da 15 gruppi quello che può essere valutato con estrema ponderazione da un solo gruppo di Esperti ad alta ed indiscussa qualificazione internazionale; (3) garanzia a priori che le industrie richiedono la registrazione solo per farmaci a reale ed ampiamente comprovato carattere innovativo.

Gli esperti dei Comitati Scientifici ed il conflitto di interessi

La struttura centrale dell'Agenzia garantisce l'indipendenza scientifica e l'imparzialità degli Esperti, evitando interferenze delle industrie interessate ed interventi delle amministrazioni nazionali incompatibili con i compiti di valutazione assegnati.

Gli Esperti europei hanno una specifica formazione bio-medica, con specializzazioni nelle varie discipline farmaco-tossicologiche, clinico-terapeutiche, diagnostiche, ecc.; essi giocano un ruolo fondamentale nel programma tecnico-legislativo che riguarda la registrazione dei farmaci nell'ambito europeo. La lista degli Esperti é pubblicata a cura dell'EMA e risulta consultabile in un libro che include un breve curriculum, con l'indicazione sia delle competenze scientifiche che della "Dichiarazione di Interessi". Purtroppo in fase iniziale non sempre pervengono in tempo

I Membri del Board, i Membri del CPMP e del CVMP, e gli Esperti non devono avere nell'industria farmaceutica degli interessi economici o di altro tipo che possano infirmare la loro imparzialità. In questo senso esistono degli *interessi diretti* che precludono stabilmente al soggetto la possibilità di essere Membro od Esperto del CPMP/CVMP, mentre devono essere dichiarati quegli *interessi indiretti* che, pur ritenendosi compatibili con la funzione di Membro od Esperto del CPMP/CVMP, devono essere dichiarati pubblicamente dal soggetto. Tutti gli interessi indiretti attinenti all'industria farmaceutica devono essere indicati in un registro tenuto dall'Agenzia e di pubblica consultazione. Si ritiene, quindi, che il fattore in causa più importante sia quello della "trasparenza", dando per scontato che un soggetto é "esperto" nel settore dei medicinali se con essi ha sperimentato, curato o, comunque, lavorato a diversificati livelli.

La dichiarazione di interessi con l'industria

L'articolo 54 del Regolamento 2309/93/EEC stabilisce che i Membri del Board, i Membri del CPMP/CVMP e gli Esperti non devono avere con l'industria farmaceutica degli interessi diretti che possano infirmare la loro imparzialità. Inoltre, tutti gli interessi indiretti devono essere indicati in un registro tenuto dall'Agenzia e di pubblica consultazione.

Vi sono ***interessi diretti***

- che precludono la possibilità di essere *Membro dei Comitati di valutazione*: ad es., l'aver fatto parte nei due anni precedenti del personale o di un organo decisionale di un'industria farmaceutica, o l'aver interessi finanziari nel capitale dell'industria;
- che, nel momento della valutazione di uno specifico medicinale, precludono la funzione di *Esperto dei Comitati di valutazione*: ad es., il far parte del personale o di organo decisionale dell'industria che produce lo specifico prodotto da valutare, o l'aver interessi finanziari nel capitale della suddetta industria.

Vi sono ***interessi indiretti***

- che, pur ritenendosi compatibili con la funzione di *Membro dei Comitati di valutazione*, devono essere dichiarati: ad es., il fatto che parenti stretti abbiano interessi economici o professionali in un'industria farmaceutica, o il fatto che il soggetto, negli otto anni antecedenti i due anni dalla cessazione, abbia fatto parte del personale o di un organo decisionale di un'industria farmaceutica;
- che, pur ritenendosi compatibili con la funzione di *Esperto dei Comitati di valutazione*, devono essere pubblicamente dichiarati: ad es., l'aver fatto nel quinquennio ricerche per un'industria farmaceutica, o l'aver ricevuto dei finanziamenti a titolo personale o per l'istituzione in cui opera da parte dell'industria farmaceutica, o l'aver parenti stretti con interessi economici oppure professionali in un'industria farmaceutica.

Funzioni dell'EMA

L'EMA svolge funzioni relative a:

1. Valutazione dei Dossier di Registrazione per la Procedura Centralizzata
2. Arbitrato per le procedure decentralizzate
3. Elaborazione ed emanazione di Lineeguida e altri documenti determinanti per lo sviluppo dei farmaci
4. Sorveglianza post-marketing attraverso un apposito organismo (Working Group on Pharmacovigilance) e come componente della Rete di Farmacovigilanza Europea
5. Assunzione di decisioni in ordine alle sospensioni o ai ritiri, o alle modifiche da apportare agli stampati di prodotti che pongano un rischio per la salute.

Considerazioni conclusive relative al ruolo dell'Italia

Per quanto concerne la *registrazione centralizzata*, l'obbligo o la possibilità per le industrie farmaceutiche di rivolgersi ad un solo organo giudicante europeo (l'EMA), senza dover sottostare ai giudizi delle singole Autorità nazionali, suscita in tutti i paesi molti interrogativi 'nazionalistici'. Come possono i singoli paesi reggere la competitività dell'Agenzia Europea di Londra la cui autorizzazione è a basso costo, ad alta qualificazione biomedica e subito valida per tutti e quindici gli attuali Stati Membri?

A questa domanda molti Stati hanno dato una risposta attrezzandosi per favorire la *registrazione decentralizzata*. Alcuni Stati membri della UE (Inghilterra, Francia, Portogallo, Danimarca, ecc.) hanno infatti dato corso all'istituzione di una propria Agenzia nazionale, che deve rispondere a criteri di alta credibilità dato che può essere impugnata da un altro Stato membro, con intervento arbitrare dell'EMA il cui verdetto potrebbe far revocare l'autorizzazione, anche laddove ottenuta.

Questo implica, ed è interesse della comunità scientifica partecipare a pieno a questo processo, che anche in Italia le tradizionali strutture Ministeriali evolvano assumendo funzioni e struttura di 'Agenzia' in modo da essere in grado di reggere la competitività dell'EMA o delle Agenzie europee "forti" che vantano anni di grande rinomanza (vedi Inghilterra) o che sono dotate di consistenti organici specialistici (vedi Francia con 450 addetti).

Risoluzione del Consiglio dei Ministri Europei relativa ai Farmaci Pediatrici

In data 15 dicembre 2000 il Consiglio dei Ministri dell'Unione Europea ha adottato una Risoluzione volta a predisporre nuove misure regolatorie per l'impiego sicuro di farmaci in età pediatrica.

La risoluzione prende atto

- che il 20% della popolazione della Comunità, pari a 75 milioni di persone, è costituita da soggetti di età compresa tra 0 e 16 anni;
- che le caratteristiche dei soggetti in età pediatrica variano nel tempo e sono tali da non essere automaticamente assimilabili a quelle dell'adulto. In particolare, per quanto riguarda *l'impiego di farmaci* si sottolinea che i bambini hanno caratteristiche d'efficacia e di effetti indesiderati ben differenziate ed inoltre hanno bisogno di formulazioni e di presentazioni farmaceutiche adatte all'età;
- che la maggior parte dei medicinali in uso non sono stati sottoposti ad una preventiva valutazione in vista di un utilizzo pediatrico e che pertanto potrebbero non corrispondere alle richieste caratteristiche di efficacia, sicurezza e qualità; pertanto la prescrizione di farmaci in pediatria avviene al di fuori di quanto previsto per una autorizzazione all'immissione sul mercato e, tenendo in particolare conto la *manca di dati di farmacovigilanza*, la sicurezza d'uso non può essere assicurata;
- che la messa a disposizione di farmaci pediatrici incontra difficoltà per lo sviluppo dei prodotti e gli studi clinici anche a causa delle preoccupazioni etiche e della necessità di proteggere il minore;
- che essendo questo problema comune a tutti gli Stati membri è bene intervenire a livello europeo.

A partire da queste considerazioni il Consiglio ha impegnato la Commissione a presentare una proposta per fare in modo che, attraverso *nuove disposizioni* regolatorie e misure di sostegno alla ricerca clinica, i nuovi

medicamenti e i medicinali già commercializzati risultino adatti ai bisogni specifici della popolazione pediatrica.

Fonte: www.farmacovigilanza.org