

Segnalazioni di particolare interesse pediatrico dalle Agenzie Regolatorie

A cura della Prof.ssa Adriana Ceci (Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia Umana, Bari)

- [Nonacog alfa \(BENEFIX\)](#)
- [Epoetina alfa](#)
- [Amiodarone HCL](#)
- [Dopamina HCL](#)
- [Topiramate](#)
- [Cisapride](#)
- [Desametasone](#)
- [Infliximab \(in Italia con il nome di Remicade\)](#)
- [Informazione pubblica sugli eventi avversi associati a "terapia genica" e "terapia cellulare"](#)
- [Rischio di trasmissione vCJD attraverso emoderivati: misure precauzionali](#)
- [Immunoglobuline Endovena - WinRho SDF](#)
- [Misoprostolo \(CYTOTEC\)](#)
- [Vaccini Antimeningite C. \(MENINGITEC, MENJUGATE, NEISVAC\)](#)
- [Surfattante sintetico](#)
- [Cisapride Monoidrato](#)
- [Lamotrigina \(LAMICTAL\)](#)
- [Valproato di sodio \(DEPAKIN\)](#)
- [Zanamivir \(RELENZA\)](#)

Nonacog alfa (BENEFIX)

Il CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) nell'ottobre 2001 ha segnalato gravi lacune nei "pivotal studies" relativi alla sicurezza del nonacog alfa, fattore IX della coagulazione umano ricombinante. Tale prodotto è stato autorizzato con procedura centralizzata nel 1999 con il nome di BENEFIX per la cura e la profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia B. Il CPMP sulla base dei dati attualmente disponibili, pur considerando positivo il rapporto rischio/beneficio del farmaco, ritiene che tali dati non siano sufficienti a definire la frequenza e natura delle reazioni avverse, specialmente di quelle correlate alla formazione di inibitori e all'insorgenza di reazioni allergiche. Il Comitato dell'EMEA ha perciò richiesto due nuovi studi clinici per raccogliere ulteriori dati sull'efficacia e sicurezza del nonacog alfa. In particolare uno di essi coinvolgerà 20 pazienti già precedentemente trattati e l'altro almeno 20 bambini con età inferiore ai 6 anni (precedentemente trattati e non). Questi studi saranno condotti secondo la "Note for guidance on Good Clinical Practice" (CPMP/ICH/135/95) e secondo la recente "CPMP Note for Guidance on the Clinical Investigation of recombinant Factor VIII and IX products" (CPMP/BPWG/1561/99). Nell'immediato inoltre vi è la necessità di una continua sorveglianza post-marketing che prevede per tutti i nuovi pazienti, la loro inclusione in un Registro Europeo mentre per i pazienti già in trattamento un attento monitoraggio e una valutazione del rapporto rischio/beneficio per il proseguimento della terapia in coloro che hanno avuto sospette reazioni avverse.

EMEA/CPMP/2777/01

4 ottobre 2001

EPOETINA ALFA

Il Ministero della Sanità in accordo con la Janssen-Cilag SpA ha pubblicato la seguente Dear Doctor Letter riguardante importanti informazioni sul profilo di sicurezza dei prodotti contenenti l'epoetina alfa.

Gentile Dottore/Dottoressa,

Janssen-Cilag Spa d'accordo con il Ministero della Sanità, desidera fornirLe alcune informazioni sulla sicurezza della specialità medicinale a base di epoetina alfa, commercializzata in Italia con i marchi EPREX, EPOXITIN, GLOBUREN, prodotto biologico indicato nel trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica (IRC), a chemioterapia nei pazienti neoplastici, e indicata nel trattamento di pazienti sottoposti a predeposito di sangue autologo ed in occasione di interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva. Dall'esperienza post-marketing in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), la maggior parte dei quali in trattamento con EPREX o con altre eritropoietine, sono emersi casi molto rari di aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia).

Alla data del 15 Settembre 2001, sono stati segnalati 40 casi accertati o sospetti di aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia) in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati con EPREX, la maggior parte dei quali verificatasi dopo il 1998.

Il tasso di segnalazione per l'evento nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è < 1:10.000. Il caso tipico è rappresentato dai pazienti che, a distanza di mesi o anni dall'inizio del trattamento, hanno mostrato un improvviso peggioramento dell'anemia, resistente a progressivi incrementi della dose di eritropoietina. L'aplasia specifica della serie rossa (eritroblastopenia) è stata confermata dall'esecuzione di un esame del midollo osseo e nella maggior parte dei casi sono stati osservati nel siero anticorpi antieritropoietine. Molti di questi pazienti sono diventati dipendenti da trasfusione e non hanno risposto al trattamento con altre eritropoietine.

In pazienti che mostrino una perdita improvvisa di efficacia devono essere valutate le cause note che impediscono la risposta (come carenza di ferro, folati e Vitamina B12, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdite di sangue, emolisi). Se nessuna causa viene identificata, deve essere considerata l'esecuzione di un esame del midollo osseo. In caso di diagnosi di aplasia specifica della serie rossa, deve essere considerata l'esecuzione di test per gli anticorpi antieritropoietina ed il trattamento con Eprex, Epopitin e Globuren deve essere interrotto. Si raccomanda di non dirottare il paziente verso il trattamento con altre eritropoietine. Devono essere escluse altre cause di aplasia specifica della serie rossa e deve essere istituita una appropriata terapia.

Janssen-Cilag ha provveduto alla revisione dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti per l'inserimento di queste informazioni, nei paragrafi Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso, Effetti indesiderati e Proprietà farmacologiche.

Si raccomanda agli specialisti di considerare attentamente le modifiche apportate ai Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

Si raccomanda inoltre, ai medici ed ai farmacisti di attenersi alle indicazioni riportate nel paragrafo 6.4 dei Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti, relativamente alle condizioni di conservazione: tra 2°e 8°C in confezionamento integro, non congelare. Tali informazioni devono essere comunicate ai pazienti da parte del medico come riportato nei fogli illustrativi.

AMIODARONE HCL

L'amiodarone HCl è impiegato per il trattamento dei disturbi del ritmo cardiaco nella popolazione adulta. Recentemente la Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals ha notificato all'FDA 2 cambiamenti nelle caratteristiche del prodotto relativi alla sicurezza del Cordarone IV (la specialità medicinale a base di amiodarone HCl in commercio negli Stati Uniti). La prima aggiunta è relativa al dosaggio e alla somministrazione del prodotto mentre la seconda riguarda il suo impiego nella popolazione pediatrica. Nel testo infatti è stata aggiunta la seguente dicitura "Il Cordarone IV contiene come preservante alcool di benzile. Si sono verificati eventi fatali da gasping nei neonati in seguito a somministrazione di soluzioni intravenose contenenti l'alcool di benzile. I sintomi includono gasping respiratorio, ipotensione, bradicardia e collasso cardiovascolare. L'industria farmaceutica sottolinea l'uso off-label per il trattamento delle aritmie nei pazienti pediatrici. La sicurezza e l'efficacia infatti del farmaco nei bambini non sono state stabilite e non è perciò raccomandato il suo impiego nei bambini.

Il farmaco in Italia, *Cordarone IV* Sigma-Tau

FDA/MedWatch - Important Safety Information - aprile 2001

DOPAMINA HCL

L'FDA segnala le seguenti revisioni apportate al foglietto illustrativo della dopamina relative al suo impiego in pediatria.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite. La clearance della dopamina è influenzata dall'età (fino a 2 volte più alta nei bambini sotto i 2 anni di età), dalla funzione renale e epatica. Nei bambini più piccoli, soprattutto nei neonati, la clearance è altamente variabile. I neonati potrebbero essere più sensibili agli effetti vasocostrittori della dopamina. Gli effetti più consistenti della dopamina derivanti da 57 pubblicazioni dal 1966 al 1997 sono stati aumento della pressione sistolica e arteriosa. La funzione renale è stata influenzata in modo variabile. Nessun consistente effetto cardiaco è stato descritto. A causa della variabilità della clearance, specialmente nei neonati, dovrebbero essere impiegati bassi dosaggi di dobutamina.

Dosaggio pediatrico e somministrazione: in letteratura la più comune dose di partenza è stata 1-5

microgrammi/chilogrammo/minuto. Soprattutto nei neonati, questi bassi dosaggi richiedono considerevoli diluizioni del prodotto; particolare attenzione dovrebbe essere data all'impiego del prodotto in tali circostanze. Dosaggi più elevati sono variavano da 2.5 a 5 microgrammi/chilogrammo/minuto. La dose massima raggiunta è stata di 50 microgrammi/chilogrammo/minuto in casi eccezionali. La cinetica della dopamina è scarsamente definita. Aumenti della velocità di infusione o del dosaggio dovrebbero essere considerati cautamente e solo dopo accertamenti che l'emodinamica (in particolare la pressione sistolica) sia stabile alla dose e al tasso d'infusione corrente. Sono stati riportati eventi vasospastici in seguito ad infusione attraverso i vasi ombelicali.

Il farmaco in Italia *Dopamina IV*, SALF, *Dopamina C*, Fisiopharma, *Revivan* AstraZeneca

FDA/MedWatch - Important Safety Information - giugno 2001

TOPIRAMATE

L'FDA e l'Ortho-McNeil hanno apportato informazioni aggiuntive alle sezioni PRECAUZIONI e AVVERTENZE nel foglietto illustrativo del Topamax (specialità medicinale a base di topiramate) indicato nella terapia aggiuntiva delle epilessie parziali semplici o complesse, generalizzate o non, che non rispondono alla sola terapia classica. Al 17 agosto 2001 sono stati riportati 23 casi di sindrome oculare, caratterizzata da miopia acuta e secondariamente glaucoma, (22 in pazienti adulti e 1 in pazienti pediatrici). I sintomi sono comparsi nel primo mese di terapia durante il quale i pazienti hanno manifestato una acuta diminuzione della vista e dolore oculare. Il principale trattamento consigliato è la rapida sospensione del topiramate secondo il giudizio del medico curante affiancata ad altre misure che si potrebbero rendere necessarie per risolvere i sintomi.

Il farmaco in Italia, SALF, *Topamax*, Janssens - Cilag SPA

FDA/MedWatch - Important Safety Information - settembre 2001

CISAPRIDE

La Commissione Unica del Farmaco ha esaminato l'opportunità di un'immediata sospensione dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio della cisapride in attesa che il Comitato per la Valutazione dei Medicinali ad uso umano (CPMP) dell'EMA si esprima sull'indicazione pediatrica. In considerazione del basso rapporto beneficio/rischio del farmaco, come emerge dall'analisi dei più recenti studi comparativi, e dalle sue indicazioni particolarmente limitate, nonché della sua sostituibilità con altri prodotti disponibili, la CUF ne ha disposto la sospensione della vendita.

Il farmaco in Italia, *Prepulsis*, *Alimix*, Janssens - Cilag, *Cipril*, Italcimici

CUF/Ministero della Sanità, 25-26 settembre 2001

DESAMETASONE

Il desametasone è comunemente impiegato per ridurre il rischio di distress respiratorio nei bambini prematuri nei quali alla nascita i polmoni non sono completamente sviluppati. Ci sono evidenze che questi bambini hanno inadeguati livelli di cortisolo, che potrebbero renderli suscettibili ad una risposta eccessiva alle lesioni e alle infezioni. Il desametasone essendo un antinfiammatorio chimicamente assimilabile al cortisolo può essere prescritto per scoraggiare la risposta infiammatoria. Il NIH ha inserito nel proprio sito una segnalazione sui possibili rischi associati all'uso di desametasone nei bambini. Su Pediatrics sono stati pubblicati recentemente i risultati di un studio relativo alla somministrazione di desametasone a bambini prematuri che ha rilevato una diminuzione del 35 % della materia grigia cerebrale corticale. Circa il 70% di bambini basso peso alla nascita con (meno di 1Kg) sopravvive al discharge ospedaliero; di questi circa il 30% sviluppa una malattia cronica richiedendo ossigeno supplementare per respirare. Un altro studio riportato su The New England Journal of Medicine indica che il desametasone non sembra ridurre il rischio di morte o di stress polmonare nei bambini pretermine e può aumentare il rischio di perforazione intestinale

National Institutes of Health

INFLIXIMAB (in Italia con il nome di Remicade)

L'infliximab è indicato per il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non

abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con terapia con corticosteroidi e/o immunosoppressori. Nel foglietto illustrativo viene specificato che il suo impiego in soggetti da 0 a 17 anni non è stato studiato. Tuttavia recentemente sono stati effettuati studi anche in popolazione pediatrica. Lo studio più ampio ha mostrato un significativo miglioramento in 19 dei 21 pazienti trattati con una singola infusione di farmaco. Anche un altro studio su 17 bambini ha mostrato che quasi tutti i pazienti hanno risposto al farmaco e quasi la metà di quelli che precedentemente non riuscivano a sospendere l'uso degli steroidi è stato in grado di farlo dopo l'infusione. Ulteriori studi sull'uso dell'infliximab nei bambini sono attualmente in corso. Si ritiene tuttavia importante segnalare che recentemente la CENTOCOR, l'industria produttrice del farmaco, ha ricevuto una serie di segnalazioni di episodi tubercolari potenzialmente rischiosi per la vita. Nella maggior parte dei casi l'attacco si è verificato dopo due o tre infusioni di infliximab. I medici che intendono pertanto somministrare il Remicade devono essere consapevoli del rischio di sviluppare questo tipo di infezione quando iniziano la terapia in pazienti pediatrici e devono essere in particolar modo vigili ai segni dell'infezione durante il trattamento.

Londra, 20 dicembre 2000

EMEA/CPMP/4445/00

Emea public statement on infliximab (Remicade)

Informazione pubblica sugli eventi avversi associati a "terapia genica e "terapia cellulare"

L'FDA ha annunciato di voler modificare le proprie Lineeguida per lo svolgimento di Terapia Genica e Terapia Cellulare, prevedendo la comunicazione al pubblico di eventuali eventi avversi insorti durante il trattamento. Il pubblico avrebbe anche accesso a tutte le informazioni relative a nuovi studi clinici tranne i dati personali.

Questa decisione è intervenuta dopo la prima morte di un paziente in terapia genica forse correlata alla terapia avvenuta nel corso dell'anno 2000.

L'industria biotecnologica si oppone fortemente a tale proposta ritenendo che essa possa portare in futuro ad una maggiore pubblicità su tutti i dati riguardanti sperimentazioni cliniche in generale e non solo in relazione a terapia genica.

Rischio di trasmissione vCJD attraverso emoderivati: misure precauzionali

Le Autorità Regolatorie dei diversi Paesi e la WHO stessa, hanno definito rigide misure precauzionali per ridurre il rischio di trasmissione della vCJD (la nuova variante umana che è stata associata alla Encefalopatia Spongiforma Bovina) attraverso i prodotti emoderivati, pur essendoci ancora molte le incertezze al riguardo di tale modalità di trasmissione.

WHO Nel 'Rapporto sui prodotti medicinali in relazione con le encefalopatie spongiformi' del 24-26 marzo 1997 l'OMS dichiara che devono essere esclusi dal donare il sangue le seguenti categorie di persone:

- coloro che sono stati trattati con derivati dell'ipofisi umana (gonadotropine e ormone della crescita)
- coloro che hanno avuto precedenti casi di vCJD in famiglia
- coloro che hanno subito il trapianto della dura madre.

L'OMS esorta i diversi Paesi a elaborare speciali direttive per la gestione dei prodotti medicinali derivati dal sangue sottolineando il fatto che i lotti derivati da plasma ritirati in un paese non possono essere esportati negli altri.

Da: WHO/EMC/ZOO/97.3

FDA Nel documento emesso dal CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) 'Misure precauzionali per ridurre il rischio di trasmissione della vCJD dal sangue e dai prodotti emoderivati', l'FDA raccomanda che siano esclusi dal donare il sangue i donatori:

- diagnosticati affetti da nvCJD o CJD
- a rischio di CJD (che hanno effettuato trapianto della dura madre, ricevuto ormoni della crescita derivati da ghiandole pituitarie, o che presentano casi di CJD in famiglia)
- che abbiano risieduto nel Regno Unito 6 mesi cumulativi o più
- che abbiano ricevuto insulina bovina dal 1980

Negli scorsi giorni la Croce Rossa Americana ha sottolineato la necessità di estendere il divieto di donare il sangue a tutti i paesi dell'Europa Occidentale, sulla base delle significative quantità di carne bovina che

vengono esportate dall' UK nei paesi limitrofi. Un Comitato ad hoc dell'FDA sta perciò riprendendo in considerazione la politica da adottare, valutando anche la possibilità di ridurre ulteriormente il periodo di residenza nel Regno Unito ritenuto sufficiente ad escludere i donatori.

Da: U.S. department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Novembre 1999.

EMEA In seguito allo svolgimento di un Expert Workshop del 15-16 maggio 2000, l'EMEA ha introdotto ulteriori misure restrittive riguardo la produzione di medicinali plasma-derivati, delineate nel meeting del CPMP/201/98. Alla luce delle incertezze ancora esistenti sulla trasmissibilità di tale malattia, il CPMP aggiunge ai criteri di esclusione la necessità di ritirare i lotti di prodotti medicinali plasma derivanti non solo dai donatori che abbiano successivamente manifestato la vCJD, ma anche da tutti coloro che abbiano risieduto per più di 6 mesi cumulativi nel Regno Unito. Sottolinea, inoltre, la necessità di individuare al più presto efficaci misure di screening dell'agente infettante in assenza delle quali, al momento, l'unico criterio precauzionale adottabile è quello dell'esclusione.

Da: CPMP/BWP/1244/00

CBS e H-Q Il 30 settembre 1999 il Canadian Blood Services and Héma-Québec hanno introdotto nuovi criteri di esclusione per i donatori che hanno viaggiato nel Regno Unito. Per il CBS chi ha trascorso più di 6 mesi cumulativi in UK dal 1980 è permanentemente differito dal donare il sangue mentre l'H-Q riduce la soglia a soli 30 giorni cumulativi di permanenza.

Da: Canadian Blood Services (18 maggio 2000)

MINISTERO ITALIANO DELLA SANITA' Il ministero della Sanità ha emanato un'ordinanza, pubblicata nella Gazzetta ufficiale del 24 novembre 2000, e immediatamente operativa, per dichiarare la non idoneità alla donazione di sangue da parte di persone che abbiano soggiornato in Gran Bretagna, paese d'origine della diffusione del morbo in questione, in un preciso arco di tempo. Gli anni presi in considerazione vanno dal 1980 al 1996; il periodo di permanenza in Inghilterra deve essere stato superiore ai sei mesi.

Da: Ordinanza Sanità 22.11.2000

Immunoglobuline Endovena - WinRho SDF

Bambini e adulti affetti da Porpora Trombocitopenica autoimmune primitiva o secondaria che siano Rh(D) positivi hanno un rischio di sviluppare a) emolisi intravascolare, b) anemia grave e c) insufficienza renale più elevato di quanto rilevato durante gli studi clinici.

Tra aprile 1996 e Aprile 1999 sono stati riportati all'FDA 15 casi accertati e 26 casi sospetti di emolisi intravenosa e ciò ha indotto ad apportare importanti **modifiche al Foglio illustrativo** che ora prevede le seguenti precauzioni:

'I pazienti Rh (D) positivi trattati con WinRho SDF devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di sintomi di anemia emolisi e insufficienza renale. In caso di trasfusione deve essere adoperato sangue Rh negativo e prudenza deve essere usata se si impiegano concentrati piastrinici visto che essi contengono in media alcuni ml di globuli rossi.

Misoprostolo (CYTOTEC)

L'FDA ha diffuso una lettera della Ditta SEARLE, produttrice del Cytotec in cui si segnala il diffondersi di un uso illecito di misoprostolo per via endovaginale o orale allo scopo di indurre aborto o accelerare il parto. Questo uso ha già provocato numerosi casi di morte della madre o del feto anche a termine, rottura o perforazione uterina, shock, bradicardia fetale ed embolie da liquido amniotico. In particolare si segnalano i rischi, non determinati a lungo termine sull'accrescimento e sulla maturazione funzionale del neonato. Si ricorda che il Misoprostolo non è studiato nell'età pediatrica.

Vaccini Antimeningite C. (MENINGITEC, MENJUGATE, NEISVAC)

L'MCA ha rilasciato un report sulla sicurezza del vaccino contro la Meningite C a seguito di preoccupazioni insorte nella popolazione. A giugno 2000 sono state segnalate all'Agenzia 7.742 reazioni avverse in vaccinati con un'incidenza pari ad un caso ogni 2'875 dosi. Le reazioni anafilattiche corrispondono ad un caso ogni 500.000 dosi. I casi di morte riportati non sono stati attribuiti con certezza al vaccino. Le reazioni sicuramente associate sono state tutte di tipo non grave e consistono in febbre, mal di testa, nausea, vomito, convulsioni (1 caso su 100.000 dosi).

In conclusione viene confermata la sicurezza del vaccino antimeningeo e si raccomanda di proseguire con la campagna di vaccinazione ma di segnalare scrupolosamente tutte le reazioni osservate.

Surfattante sintetico

In data 19 aprile 2000 l'industria produttrice ha annunciato il ritiro volontario dal commercio del proprio surfattante sintetico Pumactant. In uno studio multicentrico non randomizzato (Lancet 2000, 355:1387-1392) il Surfattante sintetico (Pumactant) è infatti risultato associato ad una mortalità più elevata rispetto al surfattante porcino (Curosurf).

Cisapride Monoidrato

A partire dal 14 Luglio 2000 in USA e dal 28 luglio nel Regno Unito le specialità di Cisapride cloridrato sono state rispettivamente ritirate volontariamente dal commercio e sospese. (vedi Forum di discussione in questo numero).

Lamotrigina (LAMICTAL)

Le dosi di Lamotrigina per bambini di età compresa tra 2 e 12 anni sono state riviste a seguito della segnalazione di 11 casi di reazioni cutanee gravi richiedenti ospedalizzazione, osservate nel Regno Unito (segue Forum di discussione). Sotto i due anni il farmaco non è consigliato.

Valproato di sodio (DEPAKIN)

A partire da luglio 2000 nel foglio illustrativo è stato inserito un 'black box' che riporta informazioni aggiuntive sul rischio di Pancreatite life-threatening in adulti e bambini a rapida progressione.

Zanamivir (RELENZA)

Il Labeling del prodotto è stato modificato (luglio 2000) ed attualmente il'Relenza non è consigliato in pazienti asmatici o con altre patologie respiratorie'. Sono anche segnalate reazioni pseudo-allergiche e possibili complicanze batteriche. Nei bambini, in particolare, sono comparse complicanze delle basse vie respiratorie.

Fonte: www.farmacovigilanza.org