

Accessibilità e sicurezza dei farmaci in pediatria

Alessandro Buzzoni¹, Alessandro D'Arpino², PierMichele Paolillo³, Simonetta Picone⁴

¹ Avvocato in Rimini

² Farmacista Responsabile SS Galenica Sterile e Monitoraggio Farmaci Alto Costo, AO Perugia

³ Direttore della UOC di Neonatologia-TIN del Policlinico Casilino di Roma, ASL RMB

⁴ Dirigente medico UOC Neonatologia-TIN del Policlinico Casilino di Roma

ABSTRACT

Many of pediatric drugs have not been tested and evaluate in children. The risks associated with the off-label use of drugs without pediatric indications include adverse effects, inefficacy, and improper formulation. Furthermore the use of magistral or officinal formulations to treat the pediatric population may be of poor quality. The objectives of EU Regulation 1901/2006 on medicinal products for pediatric are to improve the health of children by facilitating the development and availability of medicines for children, ensuring that medicines for use in children are of high quality, ethically researched and authorised appropriately, and improving the availability of information on the use of medicines for children. Peyona (caffeine citrate) is authorised for the treatment of primary apnea of premature newborns and it's a good example of drug tested and evaluate in children.

Keywords: Pediatric drugs; Marketing authorization; EU regulation

Accessibility and safety of drugs in pediatrics

Pratica Medica & Aspetti Legali 2013; 7(2): 37-44

Corresponding author

Avv. Alessandro Buzzoni
sanbuz@libero.it

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Chiesi Farmaceutici S.p.A.

■ INTRODUZIONE

Spesso i bambini vengono pensati come piccoli uomini sui quali utilizzare farmaci testati solo su adulti.

La crescita, la maturazione e i mutamenti nel corso dell'infanzia e dell'adolescenza, generano basilari diversità tra adulti e bambini, così come dissimili sono le modalità di eliminazione dei farmaci e i relativi dosaggi. Malgrado ciò, molti medicinali non sono stati registrati per l'uso in pediatria, non essendosi adottati adeguati studi clinici di sicurezza e di efficacia sulla popolazione pediatrica.

■ IL PUNTO DI VISTA DELL'AVVOCATO

COMMERCIALIZZAZIONE E UTILIZZO DEI FARMACI PEDIATRICI: NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Con Regolamento n.1901 del 2006, l'Unione Europea ha introdotto una specifica normativa tesa a sollecitare le aziende nella produzione di medicinali pediatrici testati e validati per piccoli pazienti [1]. È utile ricordare che i regolamenti dell'UE sono atti giuridici generali, delineati dal Trattato come obbligatori, vincolanti e direttamente ap-

plicabili negli Stati membri, anche se il Consiglio o la Commissione, eccezionalmente gli Stati membri, possono emettere provvedimenti integrativi o esecutivi del regolamento. I giudici nazionali devono applicarli direttamente, anche a fronte di norme interne incompatibili, atteso che la Corte Costituzionale italiana – nel silenzio della nostra Carta – ha ammesso per via interpretativa dell'art. 11 Cost. (cfr. Sent. n. 170/1984 e n. 244/1994) la diretta applicazione dei regolamenti comunitari *erga omnes*, parificandoli agli atti internazionali che come tali – nel diritto vivente – prevalgono sul diritto interno.

Il Regolamento Comunitario 1901/2006

Si tratta di un consistente provvedimento teso ad incentivare l'impiego pediatrico dei nuovi farmaci e di quelli già presenti sul mercato, a cominciare da quelli sotto brevetto fino ai non più protetti, con l'obbligo di ricerca pediatrica per ogni nuovo farmaco sviluppato per gli adulti con potenziale uso in pediatria. Le finalità perseguite sono alquanto esaustive, prevedendosi in primo luogo che ogni farmaco per uso umano, prima di accedere al commercio negli Stati membri, deve essere sottoposto a studi approfonditi a tutela della sicurezza, dell'elevata qualità e dell'efficacia dell'impiego nella popolazione cui è destinato.

Il Regolamento rimarca infatti come tali studi raramente siano eseguiti per l'uso pediatrico: «Molti dei medicinali impiegati nella popolazione pediatrica non sono stati studiati o autorizzati a tal fine e il mercato da solo si è rivelato insufficiente per stimolare in modo adeguato ricerca, sviluppo e autorizzazione dei medicinali per uso pediatrico».

Come indicato, l'assenza di specifici medicinali in ambito pediatrico genera maggiori problemi in ordine a consistenti rischi di reazioni avverse, tra cui anche il decesso, spesso originati dall'assenza di informazioni sul corretto e adeguato dosaggio, nelle inefficaci cure somministrate a cagione di sottodosaggi o modalità di erogazione e impiego pediatrico di preparati magistrali, ovvero officinali, potenzialmente non conformi, sino alla mancata disponibilità per la popolazione pediatrica degli sviluppi terapeutici e di preparati adatti.

Ciò che il Regolamento raccomanda e intende favorire, è la necessità di sviluppo e di accessibilità dei medicinali per uso pediatrico, garantendo al contempo che gli stessi siano assistiti da ricerche etiche di qualità elevata, da specifiche autorizzazioni per l'impiego in pediatria e migliori informazioni circa l'utilizzo specifico, tenendo conto che ogni normativa sui farmaci deve mirare a proteggere la salute pubblica con l'impiego di mezzi non ostativi alla libera circolazione di farmaci sicuri in ambito comunitario. Si prevede poi un nuovo tipo di autorizzazione alla commercializzazione, che

assicura una protezione decennale ai dati dei nuovi studi svolti su prodotti il cui brevetto è già scaduto, corredata dei documenti necessari per stabilire qualità, sicurezza ed efficacia del preparato con dati specifici su dosaggio, forma farmaceutica, somministrazione.

Viene prevista una consulenza scientifica gratuita per le aziende da parte dell'EMA (agenzia europea dei medicinali), che accerti qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci in tutte le tipologie di pazienti pediatrici e creato uno speciale fondo europeo per finanziare la ricerca nel settore tramite una rete europea di ricercatori e centri scientifici specializzati. Nasce poi un Comitato pediatrico di coordinamento e consulenza, composto da esperti dei paesi dell'Unione e rappresentanti delle associazioni dei pazienti (genitori o familiari) e delle professioni sanitarie.

Viene anche introdotto un sistema di obblighi, premi ed incentivi, visto dal legislatore comunitario come necessario per raggiungere tali finalità, tenendo conto dello *status* del medicinale. Il regolamento si applica a tutti i farmaci necessari per uso pediatrico e vi fanno parte i prodotti in via di sviluppo non ancora autorizzati, i prodotti autorizzati protetti da diritti di proprietà intellettuale e i prodotti autorizzati non più soggetti a tali diritti.

Qualsiasi preoccupazione per la sperimentazione nella popolazione pediatrica – prosegue il regolamento – deve essere controbilanciata dalle considerazioni etiche relative alla somministrazione di farmaci a una popolazione su cui non sono stati adeguatamente sperimentati. I rischi per la salute pubblica dovuti all'impiego in pediatria di medicinali non verificati nel campo pediatrico, si possono affrontare in sicurezza con lo studio di medicinali pediatrici controllati e monitorati attentamente, in conformità alle prescrizioni di tutela della popolazione pediatrica che partecipa ai controlli clinici nella Comunità (di cui alla direttiva 2001/20/CE concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri sull'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni di medicinali ad uso umano). Proprio a tal fine viene istituito un Comitato Scientifico pediatrico, munito delle necessarie conoscenze e competenze in tema di analisi e sviluppo dei farmaci in pediatria. Detto Comitato deve sottostare alle disposizioni del Regolamento n.726/2004/CE, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e istituisce l'Agenzia europea per i medicinali.

Sono ammessi anche ulteriori studi dei farmaci dopo l'autorizzazione al commercio. In tale caso l'istante deve obbligatoriamente indicare le modalità proposte, onde assicurare lo studio a lungo termine delle possibili reazioni avverse e dell'efficacia medicinale in ambito pediatrico, attuando

Regolamento (CE) N. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006

« I problemi che risultano dalla mancanza di medicinali adatti per l'uso pediatrico includono: rischi più elevati di reazioni avverse, tra cui il decesso, a causa di informazioni inadeguate sul dosaggio; cure inefficaci per sottodosaggio; non disponibilità per la popolazione pediatrica dei progressi terapeutici e di adeguati preparati e modalità di somministrazione e impiego nella popolazione pediatrica di preparati magistrali o officinali potenzialmente di scarsa qualità»

« I rischi per la salute pubblica derivanti dall'impiego pediatrico di medicinali non sperimentati sulla popolazione pediatrica può essere affrontato in sicurezza con lo studio di medicinali per uso pediatrico, che dovrebbero essere controllati e monitorati attentamente in conformità delle prescrizioni specifiche di tutela della popolazione pediatrica che partecipa a sperimentazioni cliniche [...]»

così uno specifico sistema di gestione dei rischi e di studio post commercializzazione.

Singolare poi la previsione del Regolamento ove si stabilisce che le imprese che ottengono l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), oltre alla proroga semestrale del brevetto possono allungare di due anni l'esclusiva di dieci anni prevista per i farmaci pediatrici cosiddetti orfani, cioè destinati a curare malattie rare.

Ed infatti, a norma del regolamento n. 141/2000/CE i medicinali orfani acquistano un'esclusiva di mercato di dieci anni dal momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio con l'indicazione di orfano. Tali medicinali spesso non sono tutelati da brevetto e il premio consistente nella proroga del certificato protettivo complementare non può essere applicato; nel caso siano coperti da brevetto, tale proroga costituirebbe un doppio incentivo. Invece di prorogare il certificato protettivo complementare è opportuno estendere il periodo di esclusiva di mercato per i medicinali orfani da dieci a dodici anni, qualora la prescrizione riguardante i dati relativi all'uso pediatrico sia pienamente rispettata.

Il decreto legislativo n.219 del 2006

Detto provvedimento, emanato senza indugio quale normativa interna di riferimento nell'impiego dei medicinali per uso umano, in attuazione delle direttive 2001/83 CE, 2003/94/CE e successive direttive di modifica, prescrive all'articolo 2, (titolo II) la sua applicabilità ai medicinali per uso umano preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati ad essere immessi sul territorio nazionale, salvo il disposto del comma 3 (relativo ai medicinali per esportazione e ai prodotti intermedi) [2]. Detta norma stabilisce inoltre – forse con eccessiva enfasi – che qualora un prodotto rientri contemporaneamente nella definizione di medicinale e in quella di un prodotto disciplinato da altre normative comunitarie, si applicano comunque, in caso di dubbio, le disposizioni del decreto. Tale previsione sembra quindi rivendicare, di fatto, la propria prevalenza su altre normative, anche comunitarie, afferenti il medesimo prodotto.

Nel titolo III vengono compiutamente disciplinate le modalità di immissione in commercio dei medicinali, con particolare interesse alla fase autorizzativa (oltre alla parte relativa ai medicinali omeopatici e di origine vegetale tradizionali, alla procedura di rilascio dell'autorizzazione, alla procedura di mutuo riconoscimento e alla procedura decentrata).

La norma di apertura (articolo 6) puntualizza che nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza ottenere un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria, a norma del regolamento 726/2004/CE. Quando viene rilasciata una AIC, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni del farmaco, sono ugualmente soggetti ad autorizzazione e le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come parte della stessa autorizzazione globale. Il titolare dell'AIC è responsabile della commercializzazione del farmaco e la nomina di un rappresentante non lo esonera da responsabilità.

Per ottenere una AIC si deve necessariamente presentare domanda all'AIFA (ad eccezione dei casi disciplinati dal regolamento 726/2004/CE); l'AIC viene rilasciata unicamente ai richiedenti stabiliti sul territorio comunitario e l'istanza deve contenere le informazioni e le documentazioni compiutamente elencate all'articolo 8, al quale si rimanda per completezza (si veda anche l'articolo 15, secondo cui «a cura del richiedente, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 8, comma 5, prima di essere presentati all'AIFA, devono essere elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali e costituiscono parte del dossier che il richiedente presenta all'AIFA»).

Tuttavia l'articolo 5 indica che le disposizioni del titolo III (relative appunto alle fasi autorizzativa e di immissione in commercio) non si applicano ai medicinali preparati su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, che si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219

Art. 6. Comma 3: «Il titolare dell'AIC è responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'AIC dalla sua responsabilità legale»

Art. 5. Comma 1: «Le disposizioni del titolo III non si applicano ai medicinali preparati industrialmente su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico, a ciò ritenuto idoneo dalle norme in vigore, il quale si impegna ad utilizzare i suddetti medicinali su un determinato paziente proprio o della struttura in cui opera, sotto la sua diretta e personale responsabilità; a tale ipotesi si applicano, ai fini della prescrizione, le disposizioni previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94»

previste per le preparazioni magistrali dall'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla legge 8 aprile 1998, n. 94. Viene in ogni caso fatta salva la responsabilità per danno da prodotti difettosi di cui al decreto legislativo n. 206/2005. Il dettato dell'articolo 5 del decreto 219/06 sembra pertanto vanificare quanto previsto specificamente dal titolo III, non tenendo in conto quanto indicato dal regolamento n.1901/2006 della UE e facendo uscire dalla finestra ciò che era entrato dalla porta.

Il commento

Dal raffronto tra le normative in rassegna emerge un dato essenziale: la sostanziale rilevanza dell'utilizzo di farmaci studiati e prodotti per l'impiego in età pediatrica e i relativi vantaggi in termini di sicurezza dei farmaci con AIC.

Il decreto legislativo n.219/2006 unifica i medicinali industriali per uso umano sotto la medesima definizione; i termini in precedenza utilizzati quali specialità medicinali e galenici industriali, devono quindi ritenersi aboliti. L'unica partizione ammessa risulta quella **tra i medicinali con AIC e medicinali senza AIC**; tra questi ultimi si ascrivono, tra gli altri, i medicinali prodotti per un determinato paziente, su richiesta scritta e non sollecitata dal medico.

Vero che l'azienda produttrice di un medicinale su richiesta del medico deve possedere specifica Autorizzazione rilasciata da AIFA e la produzione deve effettuarsi nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione.

Nei medicinali con AIC peraltro, la qualità specifica del prodotto viene definita nel Modulo 3 del dossier di registrazione (CTD – Common Technical Document), secondo quanto prescritto in ordine alla forma dall'allegato al D.Lvo n.219 del 2006, che non avviene invece nel caso di medicinali prodotti su richiesta del medico.

La presenza del cosiddetto Dossier di registrazione costituisce quindi il valore aggiunto di un medicinale industriale con AIC.

Ulteriore aspetto di interesse attiene poi alla **farmacovigilanza**, cui il titolare di un medicinale con AIC deve sottoporsi per garantire il monitoraggio

della sicurezza del farmaco o, per meglio dire, del rapporto rischio/beneficio.

Nei casi di medicinali con AIC infatti, le indicazioni degli effetti collaterali si rivelano come obbligatorie e ben strutturate, mentre nel caso di medicinali preparati su richiesta del medico si dimostrano spontanee e difficilmente codificabili.

Appare agevole rendersi conto che in termini di garanzia per il medico e per il paziente, un medicinale con AIC possiede evidenti vantaggi rispetto a quello prodotto secondo l'articolo 5 di cui sopra. Il medicinale AIC prescritto in linea con le indicazioni descritte in etichetta, riduce fortemente la responsabilità del medico in caso di danni al paziente rispetto invece alla mera prescrizione di un farmaco prodotto in base all'articolo 5, che non ha indicazioni appropriate.

I benefici in termini di sicurezza dei farmaci che ottengono l'AIC sono evidenti; questa diviene la carta di identità del farmaco, poiché stabilisce per il medicinale: nome, composizione, descrizione del metodo di fabbricazione, indicazioni terapeutiche, controindicazioni, reazioni avverse, posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione, misure di precauzione e di sicurezza per la conservazione e la somministrazione ai pazienti, riassunto delle peculiarità del prodotto, modello dell'imballaggio esterno, foglio illustrativo, nonché valutazione di eventuali rischi per l'ambiente.

Nonostante puntuali previsioni in materia, non esiste tuttavia allo stato uno specifico divieto per il medico al ricorso a medicinali galenici, pur in presenza di un medicinale con AIC in commercio, dato che possono risaltare peculiari contesti clinici ove sia richiesto l'utilizzo di tali prodotti (si tratta di situazioni considerate e specificate dal testo di legge di cui al D.Lvo n.219/06, al quale si rimanda).

Il vaglio specifico viene quindi demandato al singolo medico, in base a complesse e aleatorie previsioni logistiche, di sicurezza e di efficacia, senza tralasciare possibili aspetti economici. **L'utilizzo del farmaco galenico è pertanto sotto la diretta responsabilità del medico previo ottenimento del consenso informato del paziente o, in caso di paziente pediatrico, dei genitori del bambino.**

Punti di forza dei medicinali con AIC

- Il Dossier di registrazione in cui viene definita la qualità specifica del prodotto costituisce il valore aggiunto di un medicinale industriale con AIC
- Il titolare di un medicinale con AIC deve sottoporsi a farmacovigilanza per garantire il rapporto rischio/beneficio del farmaco. Nei medicinali con AIC infatti le indicazioni degli effetti collaterali si rivelano come obbligatorie e ben strutturate, mentre nel caso di medicinali preparati su richiesta del medico si dimostrano spontanee e difficilmente codificabili
- Il medicinale con AIC prescritto in linea con le indicazioni descritte in etichetta, riduce fortemente la responsabilità del medico in caso di danni al paziente rispetto invece alla mera prescrizione di un farmaco prodotto in base all'articolo 5, che non ha indicazioni appropriate
- Nel caso di farmaci senza AIC il medico deve ottenere il consenso informato del paziente al trattamento medico

Nonostante siano carenti i dati sui farmaci impiegati in età pediatrica, svariate ricerche hanno evidenziato come molti medici eccedano nella prescrizione di alcuni farmaci, ponendo in essere un atteggiamento di iper-prescrizione in grado di procurare esiti seri a breve e lungo termine per i giovani pazienti, non attuando la terapia ottimale ovvero, nei casi più gravi, esponendoli a rischi non voluti di reazioni avverse.

Risulta che oltre la metà dei farmaci impiegati non è mai stato sperimentato sui bambini; una quota allarmante, che arriva quasi alla totalità per alcune patologie. Il tutto con i risultati più disparati in ordine sia agli effetti collaterali che al piano relativo a efficacia e opportunità di indicazione. Tale situazione può essere ricondotta, per buona parte, all'effetto di un mercato limitato e incapace di motivare investimenti nella ricerca pediatrica, unitamente alla generale perplessità che suscita parlare di sperimentazione nel bambino.

Ulteriori problemi riguardano i diversi gruppi di età dei pazienti pediatrici (neonati, lattanti, adolescenti), non essendo possibile definire in maniera ottimale i dosaggi farmacologici. Inoltre, mentre la richiesta del consenso informato per gli studi sugli adulti non implica ostacoli, nella ricerca su popolazioni pediatriche genera problemi etici e legali, dato che per lattanti e bambini molto piccoli entrambi i genitori o un tutore devono prestare il consenso alla ricerca. In ogni caso l'assenza di dati sui nuovi farmaci conduce a perdite di opportunità terapeutiche e l'uso di farmaci in bambini con malattie croniche li espone ad effetti a lungo termine sconosciuti.

Quando un farmaco viene immesso in vendita, il medico ne valuta l'utilità per il paziente osservando controindicazioni, interazioni con altri farmaci e, nel caso di pazienti pediatrici, età del bambino. Gran parte delle prescrizioni si basano sulla fiducia nel rigore del processo di approvazione e sulla conoscenza dei medici circa sicurezza ed efficacia del farmaco, alla luce di esperienza clinica e letteratura scientifica. Nonostante i prolungati sforzi per accrescere i dati pediatrici, spesso i medici devono prescrivere off-label, cioè fuori delle indi-

cazioni approvate per l'uso del prodotto, poiché i foglietti illustrativi di molti farmaci nulla dicono sull'utilizzo nei bambini.

Le motivazioni rispondono soprattutto a problemi di tutela etica dei minori, dato che nella maggior parte dei casi medici e genitori sono contrari ad accettare la conduzione di sperimentazioni ritenute non necessarie.

Eppure i costi di un'assistenza coordinata sono compensati dal risparmio del sistema sanitario in termini di riduzione delle spese collegate alla prevenzione delle complicanze e, in generale, al minore dispendio di risorse.

Specifici progetti, come la realizzazione di un prontuario nazionale a uso pediatrico, studi *ad hoc*, coinvolgimenti attivi degli operatori sanitari, devono accompagnarsi a strumenti formativi e informativi rivolti alla popolazione. Occorre un uso razionale dei farmaci in pediatria, volto a ridurre l'impiego dei medicinali favorendo la scelta delle molecole più adatte. Occorrono più farmaci per la popolazione pediatrica, ideati e studiati appositamente per i bisogni dei piccoli pazienti. La legislazione italiana ed europea degli ultimi anni sembra percorrere questa direzione.

■ IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

LE PREPARAZIONI GALENICHE IN PEDIATRIA

Circa l'80% dei farmaci prescritti ai bambini hanno indicazione solo negli adulti e non hanno avuto pertanto uno specifico sviluppo per l'uso pediatrico; in molti casi la mancanza di formulazioni specifiche e dosaggi adeguati comporta la somministrazione ai bambini di dosi insufficienti o eccessive di farmaci. In assenza di alternative terapeutiche disponibili la farmacia ospedaliera, su richiesta del

medico curante, può provvedere all'allestimento magistrale di farmaci galenici personalizzati per il singolo paziente, che spesso vengono utilizzati off-label sotto diretta responsabilità del medico che ne richiede la preparazione. Tale necessità terapeutica costringe spesso il farmacista ad usare, quale fonte di materia prima, medicinali di origine industriale, per l'allestimento di preparati galenici magistrali. Questa pratica detta comunemente "sconfezionamento" non è espressamente vietata da nessuna norma, ma non è mai stata neanche opportunamente regolamentata, sebbene in altri paesi del mondo sia una pratica prevista anche dalle norme. Ad esempio negli Stati Uniti, secondo quanto stabilito dalle linee guida emanate dall'Associazione Americana dei Farmacisti (*Guidelines for Compounding Practices*, dell'*American Pharmacists Association*) «possono costituire fonte di principi attivi per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali in farmacia, i prodotti industriali quali soluzioni iniettabili, compresse, o capsule» [3]. La pratica di sconfezionare su prescrizione medica viene necessariamente messa in atto nelle farmacie territoriali ed ospedaliere per allestire medicinali indispensabili, come nel caso di dosaggi orfani, in particolare in pediatria e nei trattamenti neonatali o nell'allestimento di elastomeri nella terapia del dolore; in queste, come in molte altre circostanze, si presenta una necessità clinica alla quale l'industria non può far fronte per validi motivi, quali tempestività di esecuzione del preparato e formulazione *ad personam* modulata secondo l'evolversi della patologia.

È ovviamente dovere e responsabilità del farmacista garantire la qualità del prodotto sebbene la preparazione galenica non sia priva di rischi, specie in ambito pediatrico. Le caratteristiche fisiopatologiche dell'età pediatrica, e in particolare dell'età neonatale o nel prematuro, infatti, sono tali da determinare indicazioni, controindicazioni, parametri farmacocinetici e risposte farmacodinamiche diverse rispetto a quelle di altri periodi della vita. L'allestimento del preparato galenico in queste categorie di pazienti presenta maggiori criticità ed è associato ad un rischio più elevato di *malpractice* dovuta a dosaggi inadeguati, regimi posologici impropri ed errori di terapia dovuti alla

manipolazione di prodotti per adulti da "adattare" alla popolazione pediatrica. Quindi ogni volta che si verifica la necessità di ricorrere a principi attivi contenuti in medicinali di origine industriale è utile effettuare tali operazioni tenendo presenti alcune regole che derivano dal buon senso e dalle normative italiane:

- l'allestimento di preparati magistrali utilizzando un medicinale di origine industriale deve essere limitato ai casi in cui il principio attivo non sia reperibile o non tempestivamente ottenibile, ovvero, in caso di effettiva necessità e in mancanza di alternative terapeutiche;
- tale metodica deve essere adottata esclusivamente su esplicita richiesta del medico;
- l'utilizzo del prodotto di origine industriale deve comunque avvenire nel rispetto della Legge 94/98, delle NBP, ovvero delle procedure complete accreditate dalla FOFI, del DM 18.11.03 – Procedure semplificate – e di quant'altro previsto dalla normativa vigente;
- nella farmacia si dovrà provvedere a fornire al paziente il foglietto illustrativo e a riportare sull'etichetta gli eventuali principali dati presenti sul confezionamento del medicinale di origine industriale;
- il farmacista riporta in etichetta, per quanto riguarda il prodotto industriale, la composizione quali-quantitativa del principio attivo e quella qualitativa degli eccipienti, integrate, ovviamente, da quella degli altri componenti eventualmente aggiunti;
- nel caso di allestimenti di monodosi costituite da pochi milligrammi di principio attivo, è preferibile indirizzare la prescrizione verso formule liquide (soluzioni o sospensioni), se la stabilità della formula lo consente, al fine di permettere una maggiore accuratezza della dose di principio attivo da somministrare;
- dal momento in cui sconfeziona il medicinale di origine industriale per allestire il preparato magistrale, il farmacista ne è il responsabile sotto il profilo tecnico.

In quest'ottica appare chiara l'importanza dell'utilizzo di farmaci specificatamente studiati e appro-

Lo sconfezionamento dei medicinali di origine industriale

- In assenza di alternative terapeutiche disponibili la farmacia ospedaliera, su richiesta del medico curante, può provvedere all'allestimento magistrale di farmaci galenici personalizzati per il singolo paziente, che spesso vengono utilizzati off-label sotto diretta responsabilità del medico che ne richiede la preparazione. Tale necessità terapeutica costringe spesso il farmacista ad usare, quale fonte di materia prima, medicinali di origine industriale, per l'allestimento di preparati galenici magistrali. Questa pratica detta comunemente "sconfezionamento" non è espressamente vietata da nessuna norma, ma non è mai stata neanche opportunamente regolamentata
- Dal momento in cui sconfeziona il medicinale di origine industriale per allestire il preparato magistrale, il farmacista ne è il responsabile sotto il profilo tecnico

vati per la popolazione pediatrica e del ricorso alla preparazione galenica solo nei casi in cui non vi siano alternative terapeutiche, come nel caso dei farmaci orfani. Questo concetto è avvalorato anche dalla Farmacopea Ufficiale XI Ed. entrata in vigore nel 2002 e che riporta: «[...] le Norme di Buona Preparazione, nell'assunzione che in farmacia debbono essere preparati i medicinali che siano reperibili in commercio, costituiscono per il farmacista un decalogo a garanzia della qualità delle sue formule officinali e magistrali [...]», rimarcando il concetto che in farmacia debbano essere prodotti solo quei medicinali che non sono disponibili in commercio. Tale affermazione sottintende pertanto il concetto di superiore qualità delle *Good Manufacturing Practice* (GMP), obbligatorie per le industrie farmaceutiche, rispetto alle Norme di Buona Preparazione adottate in farmacia. Si tratta di un elemento innovativo nell'attività galenica che pone fine a un atteggiamento di concorrenza della farmacia ospedaliera nei confronti dell'industria e che segna il passaggio da valore economico a valore clinico dei prodotti. Sebbene tale frase non sia più presente nella XII Edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana, occorre sempre tenere presente che la Legge n°94, 8 aprile 1998, nota come Legge Di Bella, all'articolo 5, comma 3 recita: «Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento medico e specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea», lasciando sottintendere che tale pratica è riservata ai casi in cui non vi sia alternativa.

■ IL PUNTO DI VISTA DEL NEONATOLOGO

ESEMPIO DI UN FARMACO APPROVATO E REGISTRATO PER USO PEDIATRICO: PEYONA

Peyona®, soluzione acquosa di caffeina citrato per infusione endovenosa e per somministrazione orale, è un esempio di farmaco specificatamente studiato, approvato e registrato per uso pediatrico e neonatale. Si tratta di un farmaco ad uso esclusivamente ospedaliero, registrato secondo procedura centralizzata europea, indicato per il trattamento dell'apnea primaria dei neonati prematuri (AOP).

Efficacia clinica

La caffeina citrato agisce stimolando il SNC, in particolare i centri midollari deputati al controllo del respiro, attraverso il blocco dei recettori dell'ade-

nosina, inibitore neuronale endogeno. L'effetto finale consiste nell'aumentare la ventilazione minuto, aumentare la sensibilità all'anidrite carbonica, ridurre la depressione del respiro indotta da ipossia, aumentare l'attività del diaframma e ridurre il respiro periodico.

L'efficacia clinica della caffeina è confermata dal suo utilizzo più che trentennale. Numerosi studi controllati randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento delle crisi di apnea del prematuro, rivelandone effetti positivi su altre importanti patologie della prematurità, quali la broncodisplasia, il dotto arterioso pervio, la retinopatia, il deficit di sviluppo neurologico che condizionano in modo determinante la vita futura di questi bambini.

Erenberg [4] ha valutato l'efficacia della caffeina citrato in un trial randomizzato controllato su 85 neonati pretermine affetti da AOP (età gestazionale media $29,8 \pm 1,7$ settimane; range 25-32), di cui 45 trattati con 20 mg/kg di caffeina citrato i.v. in bolo iniziale seguita da 5 mg/kg/die i.v. o per os per 10 giorni; i restanti 37 neonati sono stati trattati con placebo. La caffeina si è dimostrata capace di ridurre significativamente di oltre il 50% gli episodi di apnea nei trattati, entro sei giorni dall'inizio della terapia. Non furono evidenziati effetti avversi nel gruppo trattato direttamente correlabili al farmaco.

Gli studi più ampi sugli effetti della caffeina nella prevenzione di importanti patologie della prematurità sono quelli condotti da Schmidt [5,6]. L'Autrice dimostrò su un elevato numero di prematuri trattati con caffeina (circa 1.000 neonati di età gestazionale media 27 ± 2 settimane, peso alla nascita medio 964 ± 186 g) e controllati con un eguale numero di neonati trattati con placebo una riduzione significativa della broncodisplasia nei soggetti trattati. Dimostrò inoltre nel gruppo caffeina la riduzione del ricorso all'intervento chirurgico per dotto arterioso pervio significativo, la riduzione della AOP severa e il miglioramento dell'outcome neurologico a 18-21 mesi di età corretta. Quest'ultimo effetto tuttavia non è stato confermato da un successivo follow-up di neonati VLBW (*Very Low Birth Weight*) a 5 anni di età corretta [4].

Peyona verso caffeina citrato

Fino all'autorizzazione di Peyona da parte dell'Agenzia italiana del farmaco (G.U. n. 234 del 7/10/2011) caffeina citrato è stata utilizzata sotto forma di preparazione galenica dalle farmacie ospedaliere, da somministrarsi sotto la responsabilità diretta del medico e con necessità di richiedere il consenso informato ai genitori del neonato. Peyona ha ottenuto l'approvazione degli organi regolatori europei (EMA) e dell'Agenzia italiana del farmaco per il trattamento dell'apnea

primaria del neonato prematuro. Di conseguenza è stato inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse. L'azienda titolare dell'AIC Peyona ha l'obbligo di effettuare attività di farmacovigilanza post-marketing mediante l'invio alle terapie intensive neonatali di una scheda informativa in cui sono riportate le modalità di somministrazione del farmaco, i dosaggi e l'indicazione a notificare al responsabile di farmacovigilanza della struttura ospedaliera ogni reazione avversa che si sospetti essere in relazione all'uso di Peyona. Il monitoraggio delle possibili reazioni avverse si prolunga per almeno due anni dalla commercializzazione ed esita nella presentazione di un Rapporto Periodico di Sicurezza da parte dell'azienda titolare del farmaco.

Il piano di farmacovigilanza cui il Peyona è sottoposto in virtù dell'ottenimento dell'AIC costituisce un requisito irrinunciabile per la sicurezza di utilizzo del farmaco in una popolazione di pazienti ad elevato rischio di morbidità e di mortalità quali sono i neonati prematuri. Questi neonati a causa della loro nascita prematura sono spesso affetti da gravi patologie, cui si associano le possibili complicanze derivanti dall'utilizzo di farmaci la cui cinetica ed effetti collaterali sono stati spesso studiati prevalentemente nella popolazione pediatrica o addirittura adulta e che poco si adattano all'uso neonatale. Avere a disposizione farmaci "certificati" per l'uso neonatale rappresenta un importante fattore di sicurezza innanzitutto per il neonato, ma anche per il medico a cui compete comunque sempre la responsabilità della terapia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004. Pubblicato in Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 27 dicembre 2006
2. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 – Supplemento Ordinario n. 153
3. Loyd V. Allen Jr. Guidelines for Compounding Practices. In The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding, 4th edition. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2012
4. Erenberg A, Leff RD, Haack DG et al. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 644-52
5. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-21
6. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357: 1893-1902
7. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Jama* 2012; 307: 275-82