



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Dottorato di Ricerca in Area del Farmaco e Trattamenti Innovativi

CICLO XXXI

COORDINATORE Prof.ssa Teodori Elisabetta

Criticità ed Opportunità degli usi *off-label* dei medicinali

Settore Scientifico Disciplinare Farmacologia/ Farmacologia, Tossicologia e Trattamenti Innovativi

Dottorando

Dott. Cammarata Silvia Miriam

Tutore

Prof. Mugelli Alessandro

Coordinatore

Prof.ssa Teodori Elisabetta

(firma)

Anni 2015/2018 (di inizio e fine corso)

Ringraziamenti

Vorrei esprimere la mia sincera gratitudine al prof. Alessandro Mugelli e al prof. Luca Pani per la grande disponibilità e il supporto, e per avermi fornito ottimi suggerimenti senza cui questo lavoro non esisterebbe.

Un sentito ringraziamento alla dr.ssa Annarosa Marra, al dr. Giuseppe Pimpinella e alla dr.ssa Lorianca Tartaglia per aver fornito i dati della RNF e per il prezioso supporto; alla dr.ssa Agnese Cangini per aver fornito i dati delle prescrizioni in ambito pediatrico.

Vorrei ringraziare il dr. Giacomo Capone per avermi sostenuta e fornito supporto alla organizzazione della tesi.

Vorrei esprimere un profondo ringraziamento alla mia famiglia, a mia madre e a Claudio per essere ogni giorno al mio fianco e per la grande fiducia che ripongono in me.

Sommario

ABBREVIAZIONI.....	4
ABSTRACT	6
1. INTRODUZIONE	8
1.1. CICLO DI VITA DEI FARMACI.....	9
1.2. NUOVI PERCORSI AUTORIZZATIVI	11
1.3. <i>OFF-LABEL</i> E NORMATIVA NAZIONALE.....	12
1.4. PAESI EUROPEI E <i>OFF-LABEL</i>	14
1.5. ASPETTI ETICI DELL'USO <i>OFF-LABEL</i>	16
1.6. PRO E CONTRO DELL'USO <i>OFF-LABEL</i>	17
1.7. <i>OFF-LABEL</i> E FARMACOVIGILANZA	18
1.8. DIFFUSIONE DELL'USO <i>OFF-LABEL</i>	23
1.9. <i>OFF-LABEL</i> IN PEDIATRIA.....	25
2. OBIETTIVI	34
3. MATERIALI E METODI	35
3.1. INDIVIDUAZIONE E ANALISI DEGLI USI DEL FARMACI <i>OFF-LABEL</i> IN PEDIATRIA	35
3.2. ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI <i>OFF-LABEL</i> DALLA RNF	40
4. RISULTATI.....	42
4.1. INDIVIDUAZIONE E ANALISI DEGLI USI <i>OFF-LABEL</i> IN PEDIATRIA.....	42
4.1.1. ATC C - FARMACI PER L'APPARATO CARDIOVASCOLARE	53
4.1.2. ATC C09 A - ACE INIBITORI	59
4.1.2.1. ATC C09 A - ACE INIBITORI RAMIPRIL	61
4.1.2.2. ATC C09 A - ACE INIBITORI ENALAPRIL	69
4.1.2.3. ATC C09 A - ACE INIBITORI CAPTOPRIL	81
4.1.3. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI.....	89
4.1.3.1. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI BISOPROLOLO.....	92
4.1.3.2. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI CARVEDILOLO.....	97
4.1.3.3. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI PROPRANOLOLO	105
4.1.3.4. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI ATENOLOLO	128
4.1.3.5. ATC C07 A - BETA BLOCCANTI METOPROLOLO	137
4.2. ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI <i>OFF-LABEL</i> DALLA RNF	145
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	152
6. BIBLIOGRAFIA.....	160
7. SITOGRAFIA	167
APPENDICE 1. STUDI ESCLUSI DALL'ANALISI.....	168

Abbreviazioni

ACE	Enzima convertitore dell'angiotensina
ADME	Assorbimento - Distribuzione - Metabolismo - Eliminazione
ADR	Reazione avversa al farmaco
AIC	Autorizzazione all'immissione in commercio
AIFA	Agenzia Italiana del farmaco
AKI	Acute kidney injury
ANSM	Autorità nazionale francese
ARA2/ARB	Antagonista del recettore dell'angiotensina II
ASL	Azienda sanitaria locale
ATC	Sistema di classificazione- Anatomico, terapeutico e chimico
BCPA	Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale
BFARM	Autorità nazionale competente tedesca
BP	Blood pressure
BSA	Body surface area
CHD	Congenital heart disease
CKD	Chronic kidney disease
CL	Clearence
COMP	Committee for orphan medicinal product (EMA)
CTS	Commissione Tecnico Scientifica (AIFA)
CYP	Citocromo P450
DUS	Drug utilization study
E-CTD	Electronic - Common Technical Document
EMA	Agenzia europea dei medicinali
FIH	First in human
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomerular filtration rate
GLP	Good laboratory practice
HMA	Head of medicine agency
HT	Heart transplant
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IH	Emangioma infantile
IT	Indice Terapeutico
LABA	Long-acting beta-agonists
LVMI	Left ventricular mass index
MAH	Marketing authorization Holder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMG	Medici di medicina generale

NOAL MABEL	No Observed Effect Level - Minimum anticipated biological effect level
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OSMED	Osservatorio sull'impiego dei medicinali
PAES	Post Authorization Efficacy Study
PASS	Post Authorization Safety Study
PD	Farmacodinamica
PDCO	Paediatric Committee
PIP	Piano di indagine pediatrica
PK	Farmacocinetica
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
RCT	Randomized Controlled Trial
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
ROP	Retinopatia del prematuro
RTU	Recommendation for Temporary Use
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SSN	Sistema Sanitario nazionale
SVT	Tachicardia sopraventricolare

Abstract

Nella pratica quotidiana, i prodotti medicinali non sono sempre utilizzati in conformità con quanto previsto al momento dell'autorizzazione e pertanto risultano utilizzati *off-label* soprattutto in particolari popolazioni, quali quella pediatrica.

Scopo del progetto è quello di identificare nella popolazione pediatrica, partendo dalle prescrizioni effettuate nell'anno 2015, eventuali usi *off-label*, evidenze ricavabili dalla letteratura e da studi in corso e dati di sicurezza correlati. Inoltre, per il triennio 2014-2016, tramite l'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contrassegnate con il *flag off-label* nella popolazione generale, il progetto ha inteso identificare eventuali sottopopolazioni interessate, categorie farmacologiche coinvolte, segnalatori, impatto sul totale delle segnalazioni ed eventuali problematiche di sicurezza correlate. Obiettivi secondari del progetto sono quelli di creare e verificare un modello per la raccolta sistematica dei dati sugli usi *off-label* e identificare aree di *unmet medical need*; di sensibilizzare alla necessità ad avviare studi in tali aree e campagne di comunicazione mirate e di suggerire possibili nuovi *target* molecolari per l'eziopatogenesi di patologie per le quali il meccanismo d'azione del farmaco non è approvato.

Sono stati considerati i dati relativi alle prescrizioni di farmaci erogati a pazienti pediatrici a carico del sistema sanitario nazionale (SSN) in regime di dispensazione convenzionata, diretta e per conto provenienti dai "flussi amministrativi correnti" e le segnalazioni di sospetta reazione avversa contrassegnate con il *flag off-label* ottenute dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Per ricavare le evidenze dalla letteratura, dagli studi clinici in corso e i relativi dati di sicurezza è stata effettuata una ricerca sui principali *database* quali Pubmed, Micromedex e Clinicaltrial.gov.

Nell'ambito pediatrico, sebbene la categoria dei farmaci cardiovascolari non sia quella a maggior prevalenza d'uso nel 2015 è quella con il maggior numero di molecole prescritte (15 in totale); all'interno di tale categoria, le classi degli ACE inibitori (ACE-I) e i beta-bloccanti contano otto molecole che sono state oggetto di ulteriori approfondimenti. Ramipril, enalapril e captopril (ACE-I) non risultano avere una specifica indicazione autorizzata in pediatria e dalla letteratura emergono molti ambiti

nei quali potrebbero essere impiegati *off-label*. Oltre che in ambito strettamente cardiologico (ipertensione, cuore univentricolare, tachicardia, ecc..) risultano interessanti possibili applicazioni in ambito di patologie rare (ramipril e sindrome di Alport), in oncologia (enalapril/captopril nella cardiotoxicità da chemioterapia) e in nefrologia. Anche bisoprololo, atenololo, carvedilolo, propranololo e metoprololo, tra i beta bloccanti, risultano non avere specifica autorizzazione all'uso pediatrico nella formulazione utilizzata. Anche per queste molecole, la letteratura evidenzia un ampio ventaglio di indicazioni per le quali potrebbero essere utilizzate *off-label*, tra cui il controllo della risposta ipermetabolica dei pazienti ustionati (propranololo, metoprololo), l'emicrania (propranololo), la retinopatia del prematuro (propranololo), il trattamento di combinazione nel neuroblastoma (propranololo) o la cardiotoxicità da chemioterapia (carvedilolo) e nell'ambito delle malattie rare la sindrome di Marfan (atenololo). Le informazioni di sicurezza dalla letteratura sono poche e, in considerazione del fatto che il numero di pazienti arruolati negli studi clinici è limitato, potrebbero evidenziare solo gli eventi più frequenti. Nonostante l'ampio impiego di tali farmaci, dalla RNF, emerge una sola segnalazione di potenziale reazione avversa per la popolazione pediatrica nell'anno 2015 riconducibile al propranololo. Anche dall'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa per il triennio 2014-2016, condotta nella popolazione generale, emerge un numero basso di segnalazioni contrassegnate col *flag off-label* rispetto al totale (748 a fronte di 145.926). Dai dati ricavati si rileva, quindi, a fronte di ampio utilizzo di queste molecole una potenziale sottosegnalazione relativa agli usi *off-label* legata alla reticenza a segnalare o alla non conoscenza che si stia utilizzando una molecola al di fuori di quanto autorizzato. Certo in ambito pediatrico vi è necessità di regolamentare a livello europeo tale approccio e di trovare metodi per consentirne un monitoraggio sistematico. Campagne di sensibilizzazione dovrebbero informare come il potenziale uso *off-label* di un medicinale è di particolare interesse ai fini dell'identificazione di rischi non verificati nelle fase di sviluppo del farmaco.

L'utilizzo *off-label* è uno degli argomenti maggiormente all'attenzione a livello nazionale e internazionale e, sebbene questo studio presenti vari limiti, la metodologia proposta va nella direzione del piano di azione che il 2 ottobre 2018, EMA e la Commissione Europea hanno intrapreso e che ha tra i propri obiettivi quello di esplorare metodologie per l'identificazione di aree di *unmet medical need* in ambito pediatrico.

1. Introduzione

Nessun prodotto medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro dell'Unione Europea senza una autorizzazione (AIC). Tale autorizzazione, rilasciata dalle Agenzie Regolatorie, prevede una attenta valutazione dei dati di qualità, efficacia e sicurezza presentati dal richiedente che documentino un rapporto beneficio/rischio positivo del prodotto interessato.

Nel panorama generale dell'utilizzo dei prodotti medicinali appare molto interessante da approfondire quello che si definisce uso *off-label* ovvero l'uso nella pratica clinica di medicinali già muniti di AIC ma utilizzati in modo non conforme a quanto autorizzato e riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)¹. Più estesamente, l'uso *off-label* si configura nel caso di utilizzazione del farmaco per indicazione, via di somministrazione, dosaggio, formulazione, popolazione, diversi rispetto a quanto approvato dalle Agenzie Regolatorie sulla base dei dati forniti dal titolare (MAH) al momento della domanda di rilascio di AIC. Le linee guida europee [EMA,2017] sulle buone pratiche di farmacovigilanza definiscono tale prassi come segue:

«Situazione in cui il prodotto medicinale è intenzionalmente utilizzato in modo non conforme a quanto previsto nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli esempi includono l'uso intenzionale di un prodotto in situazioni diverse da quelle descritte nelle informazioni autorizzate del prodotto, come un'indicazione diversa, un diverso gruppo di pazienti (ad esempio un gruppo di età diverso), una diversa via o modo di somministrazione o una diversa posologia. I termini di riferimento per l'uso *off-label* sono i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel paese in cui viene utilizzato il prodotto».

Da quanto emerge dalla letteratura, l'uso di medicinali in modo differente rispetto alle condizioni autorizzate risulta molto diffuso, investe diverse aree terapeutiche ed è

¹ Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è un documento sostanziale che fa parte degli "stampati" che accompagnano l'AIC di un farmaco. I RCP vengono aggiornati per tutto il ciclo di vita di un farmaco quando emergono nuovi dati sull'efficacia e la sicurezza dello stesso.

utilizzato in situazioni cliniche particolari e in casi in cui, per motivi di diversa natura, non esistono approcci terapeutici che a giudizio del clinico siano ritenuti validi.

Sottoporre tale pratica ad un monitoraggio sistematico a livello centralizzato rappresenterebbe un'opportunità per comprendere l'uso nella reale pratica clinica di specifiche molecole in particolari situazioni quali, ad esempio, le malattie rare o l'uso per specifiche popolazioni (es. pediatria). E' quindi auspicabile che tale pratica venga fatta oggetto di ricerca, al fine di identificare strumenti sempre più efficaci per conoscere meglio il profilo di utilizzo delle molecole interessate e/o minimizzare e gestire potenziali rischi associati.

1.1. Ciclo di vita dei farmaci

Come riportato all'art.1 del D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219, un farmaco è 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

La molecola che aspira a diventare un farmaco, selezionata tra altre dopo una fase di ricerca come potenzialmente utile farmacologicamente, è sottoposta a una lunga serie di studi, condotti prima in laboratorio e poi sull'uomo con l'obiettivo di quantificarne il rapporto beneficio/rischio (*figura 1*).

Fase Pre-Clinica: consiste di una serie di sperimentazioni che vengono eseguite in laboratori altamente specializzati e condotti nel rispetto dei principi enucleati nelle *Buone pratiche di laboratorio* (GLP). Questi studi si articolano in diversi *step*: studi *in vitro* su colture cellulari e tessuti/organi e studi *in vivo* su modelli animali da sperimentazione. Durante questo periodo viene osservato il comportamento della molecola in termini di farmacocinetica e farmacodinamica e valutato quale livello di tollerabilità e tossicità mostra per ottenere informazioni utili sulla dose da utilizzare sull'uomo [EMA,2007].

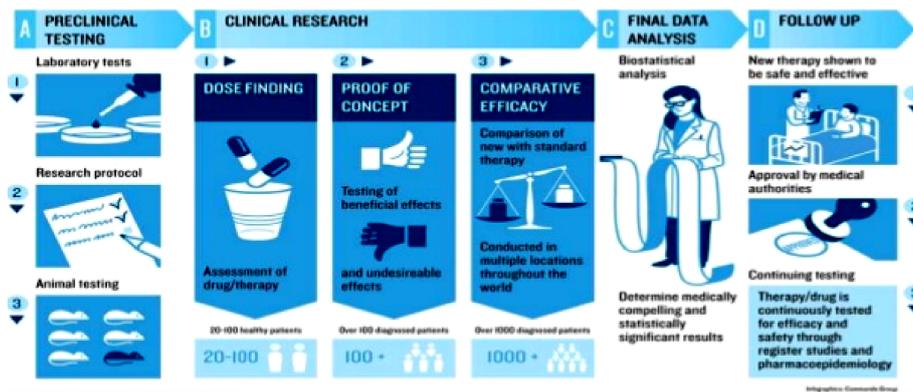


Figura 1. Fasi di sviluppo dei medicinali

Fase Clinica: la sperimentazione clinica ha inizio con gli studi di fase I sull'uomo (*first in human* – FIH) in genere condotti in pochi centri selezionati, su un numero limitato di volontari sani in età non avanzata. L'obiettivo principale è la valutazione della tollerabilità, del meccanismo d'azione e della distribuzione del farmaco nell'organismo. Se oggetto della sperimentazione sono gravi patologie, questi studi coinvolgono direttamente pazienti affetti dalla patologia per la quale si vuole valutare il farmaco. Al termine di tale fase, se il farmaco dimostra di avere un livello di tollerabilità accettabile si potrà passare alle successive fasi sperimentali.

Negli studi di fase II (definiti anche terapeutico-esplorativi) comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco. Questa fase si suddivide in una fase IIA in aperto, detta di *dose finding*, che serve a comprendere quale sarà la dose da sperimentare nelle fasi successive. La fase IIB, in cieco e randomizzata verso *comparator* attivo o placebo, è avviata al fine di determinare l'effetto del farmaco. I soggetti arruolati per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco o del *comparator*. In genere, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte senza che paziente (si parla così di studio in cieco singolo), o medico e paziente (studio in doppio cieco), conoscano il tipo di trattamento ricevuto o somministrato.

La fase III è detta terapeutico-confirmatoria o registrativa. In questo caso non sono più poche decine i pazienti coinvolti, ma centinaia o migliaia. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata anche in questo caso con *comparator* attivo o con un placebo. La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo studio clinico controllato randomizzato (RCT) multicentrico. Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene somministrato in modo casuale il nuovo principio attivo o il *comparator*. Quando, infine, il nuovo farmaco ha dimostrato di avere un'efficacia sufficiente in rapporto agli eventuali rischi, tutti i dati derivati dalle valutazioni precliniche e cliniche sono raccolti in un *dossier* (e-CTD) che viene sottoposto all'Autorità competente, per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione.

Anche nelle fasi successive all'immissione in commercio del farmaco (fase IV o *post-marketing*), viene attuata una valutazione continua delle informazioni relative al farmaco e al relativo profilo di sicurezza.

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi osservazionali, letteratura scientifica, registri, studi epidemiologici, rapporti inviati periodicamente dalle industrie farmaceutiche alle Agenzie Regolatorie (PSUR) come previsto dalla normativa vigente. In particolare, le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte a livello nazionale mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza su cui si basa l'attuale sistema italiano di farmacovigilanza. La rete garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci. Dal 2006 le attività di farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il consolidamento della rete nazionale (con il coinvolgimento dei centri regionali) ed il suo collegamento ad Eudravigilance che raccoglie in un unico *database* le informazioni di sicurezza dei paesi membri dell'Unione Europea.

1.2. Nuovi percorsi autorizzativi

Con l'obiettivo di anticipare l'accesso dei pazienti a farmaci utili per patologie croniche e potenzialmente pericolose per la vita o per patologie rare, sono previsti particolari *iter* autorizzativi, adattivi e/o accelerati. Nuovi prodotti "progettati" sul paziente stanno entrando in commercio e richiedono controlli sempre più precoci e sistemi autorizzativi sempre più avanzati. Tali approcci prevedono il rilascio di AIC in circostanze

eccezionali, secondo procedure condizionate o connesse al completamento di studi post autorizzativi di sicurezza (*PASS*) o di efficacia (*PAES*) o all'attivazione di registri di monitoraggio, come previsto dalla nuova normativa in materia di farmacovigilanza [Reg. 1235/2010; Reg. 520/2012].

Nella **figura 2** vengono riportati i principali strumenti messi in atto a livello europeo al fine di consentire un accesso al farmaco quanto più precoce possibile assicurandone, allo stesso tempo, il controllo dei profili di sicurezza.

Early access tools: Overview

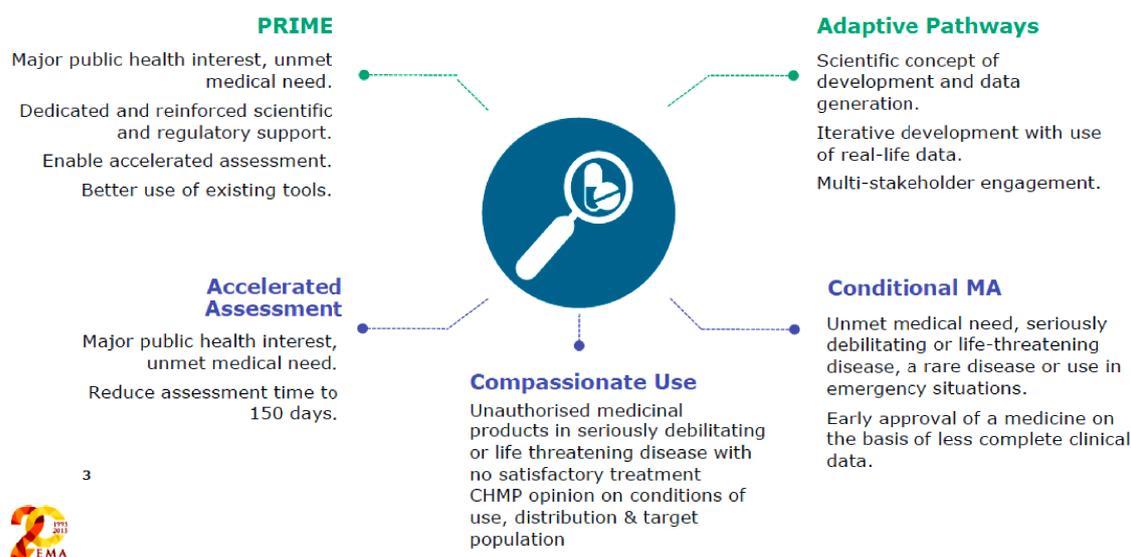


Figura 2: Principali strumenti a livello europeo per l'accesso precoce ai farmaci

1.3. *Off-label* e normativa nazionale

In Italia, l'uso *off-label* è previsto e normato dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94, dalla Legge 648/96 (Provvedimento CUF 2000) e dalla Legge 16 maggio 2014, n. 79.

La Legge 94/98, conosciuta come Legge Di Bella, prevede l'uso di farmaci autorizzati per un'indicazione diversa, o attraverso una diversa via di somministrazione o per diversa posologia, per il trattamento di un singolo paziente. In particolare, all'art.3, comma 2 della norma viene riportato che «In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata [*omissis*] qualora il medico stesso ritenga, in base a dati

documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale».

Si parla, in questo caso, di uso del medicinale non diffuso e sistematico, possibile previa acquisizione del consenso informato scritto da parte del paziente o dei legali rappresentanti dello stesso e utilizzato sotto la responsabilità del medico curante.

L'altra norma che riguarda gli usi *off-label* è la Legge 648 del 23 Dicembre 1996 che consente di erogare a carico del SSN, quando non vi sia alternativa terapeutica valida, medicinali aventi le seguenti caratteristiche:

- ▶ Innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale.
- ▶ Non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica (fase II).
- ▶ Da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Per tali medicinali è prevista la preparazione di apposite liste in cui i farmaci possono essere inclusi previa valutazione della richiesta da parte degli uffici e della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le liste vengono periodicamente aggiornate qualora si rendano disponibili nuove evidenze. L'inserimento nelle liste prevede la valutazione del rationale e dei dati clinici a supporto della richiesta, del piano terapeutico proposto e comprensivo di dosaggio, durata della terapia, criteri inclusione ed esclusione, della stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento, della spesa per il trattamento proposto ed infine, delle sperimentazioni cliniche ancora in corso (per l'uso richiesto).

L'estensione di tale normativa ovvero la Legge 79/2014, prevede la possibilità di erogare il farmaco a carico del SSN anche quando vi sia un'alternativa terapeutica valida per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché «tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza».

L'uso *off-label*, pertanto, è consentito sempre sotto la diretta responsabilità del medico curante, previa acquisizione del consenso informato scritto del paziente.

In Italia, inoltre, al fine di raccogliere dati di utilizzo del medicinale nella *real life*, sono stati attivati appositi registri di monitoraggio per gli usi previsti dalla Legge 648/96, e sono attualmente attivi (*agg. agosto 2018*) i registri elencati nella tabella sottostante.

Registro Medicinale	Principio attivo	Codice ATC	Area Terapeutica	Tipologia del Registro	MEA* (accordo)	Data inizio monitoraggio
ZELBORAF	vemurafenib	L01XE15	Melanoma	DPR - Legge 648/96	Accordo basato su outcome	18/11/2015
TAFINLAR	dabrafenib	L01XE23	Melanoma	DPR & DPR - Legge 648/96	Accordo basato su outcome	05/11/2014
AVASTIN	bevacizumab	L01XC07	Wet Macular Degeneration	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	28/06/2014
REVLIMID	lenalidomide	L04AX04	Amyloidosis AL	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	24/05/2011
REVLIMID	lenalidomide	L04AX04	Leukemia, Myelogenous, Chronic	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	24/05/2011
REVLIMID	lenalidomide	L04AX04	Leukemia, Myelogenous, Chronic	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	24/05/2011
THALIDOMIDE CELGENE	thalidomide	L04AX02	Multiple Myeloma	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	24/05/2011
VELCADE	bortezomib	L01XX32	Amyloidosis AL	DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	24/05/2011
REVLIMID	lenalidomide	L04AX04	Myelodysplastic Syndromes	DPR & DPR - Legge 648/96	Appropriatezza prescrittiva	26/11/2008

Tabella 1. Registri di monitoraggio AIFA L.648/96

1.4. Paesi europei e *off-label*

L'utilizzo *off-label* dei medicinali non è una peculiarità nazionale ma risulta una pratica molto diffusa anche negli altri paesi europei. Considerato che la normativa europea sui medicinali regola l'accesso al mercato nel territorio europeo stabilendo elevati *standard* di sicurezza, qualità ed efficacia, ma che non esiste una definizione legale comune di uso *off-label*, la Commissione europea ha deciso di avviare uno studio per comprendere quanto diffusa fosse tale pratica con l'obiettivo ultimo di valutare eventuali attività da implementare per gestirla. Dal *report* pubblicato [EC,2017] è risultato che dieci dei ventuno paesi partecipanti allo studio hanno dichiarato di avere in atto strumenti regolatori specifici per monitorare l'uso *off-label* nel proprio territorio nazionale. Tuttavia, la situazione non risulta armonizzata e, mentre in alcuni paesi, le disposizioni speciali sull'uso *off-label* sono incluse in leggi nazionali, in altri sono in vigore solo linee guida e raccomandazioni professionali. I paesi in cui non risulta in vigore alcuna regolamentazione specifica sull'uso *off-label* sono Austria, Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Irlanda, Malta, Portogallo e Slovenia; mentre, i paesi con legislazione specifica o misure correlate sono Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Italia, Lituania, Paesi Bassi, Spagna, Svezia e il Regno Unito. Dallo studio è emerso che nei paesi che non dispongono di regolamenti o strumenti specifici

sull'uso *off-label*, tale pratica è rimandata specificatamente alla diretta responsabilità del prescrittore. La percezione è che l'uso *off-label* debba essere affrontato nel contesto del rapporto prescrittore-paziente piuttosto che a livello di regolamentazione o di sistema sanitario. Nei paesi che hanno dichiarato una regolamentazione sull'uso *off-label* gli approcci sono molteplici come riportato in **tabella 2**.

Francia	L'Agenzia regolatoria francese (ANSM) informa il titolare dell'AIC (MAH) sulla necessità di una Raccomandazione Temporanea di Uso (RTU) e chiede di fornire tutti i dati disponibili relativi all'indicazione interessata. La RTU può essere notificata se si ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale sia favorevole, in situazioni in cui il medico ritiene che lo stato di salute dei suoi singoli pazienti richieda la somministrazione del medicinale per il quale non esiste una alternativa. Un farmaco coperto da una RTU può essere rimborsato dall'assicurazione sanitaria nazionale.
Germania	Al fine di valutare le conoscenze scientifiche sull'uso <i>off-label</i> dei medicinali, sono state istituite dall'agenzia nazionale dei medicinali (BfArM) commissioni per l'uso <i>off-label</i> (oncologia, neurologia/psichiatria e medicina interna). La legge stabilisce che le valutazioni <i>off-label</i> richiedono il consenso dell'azienda farmaceutica/titolare AIC.
Grecia	Un decreto ministeriale stabilisce che per casi speciali e in base a riferimenti bibliografici internazionali, può essere richiesto l'utilizzo e il rimborso di farmaci se inclusi in protocolli terapeutici approvati dal Comitato centrale del Consiglio sanitario (KESY).
Ungheria	L'uso <i>off-label</i> di qualsiasi medicinale richiesto dal medico prescrittore è soggetto ad autorizzazione del comitato HTA e dell'Istituto nazionale per lo sviluppo qualitativo e organizzativo in sanità e medicinali. Il rimborso può avvenire caso per caso.
Lituania	Esiste un regolamento che descrive come utilizzare i prodotti <i>off-label</i> , come il medico dovrebbe agire in queste situazioni e quali documenti devono essere forniti.
Olanda	Nei Paesi Bassi, l'articolo 68 del Medicines ACT stabilisce che la prescrizione <i>off-label</i> è consentita solo se l'organismo professionale pertinente ha sviluppato protocolli o <i>standard</i> professionali in relazione a tale specifico uso.
Spagna	Nel 2009, la Spagna ha adottato una legislazione specifica sull'uso <i>off-label</i> dei farmaci. Questo regolamento stabilisce formalmente i requisiti, la base scientifica e il consenso informato. L'uso deve essere eccezionale e limitato a situazioni in cui non esistono alternative approvate; deve rispettare qualsiasi restrizione prescrittiva stabilita nell'autorizzazione (ad esempio, solo uso ospedaliero) e il protocollo terapeutico del centro.
Svezia	Qualsiasi intervento terapeutico, compresa la prescrizione on o <i>off-label</i> , dovrebbe essere basato sull'esperienza scientifica e clinica del medico; il paziente deve essere consultato e dare il consenso. A livello locale e dalla legislazione nazionale i comitati per i farmaci raccomandano e seguono i modelli di prescrizione per i prescrittori di <i>off-label</i> .

Tabella 2. Paesi europei e strumenti per gestire gli usi *off-label*

In generale gli approcci consistono in:

- ▶ Raccomandazioni temporanee per l'uso e la prescrizione (RTU).

- ▶ Misure per regolare il rimborso (ad esempio, consentire il rimborso dell'uso *off-label* anche se esistono altre alternative autorizzate).
- ▶ Strumenti per fornire una guida generale agli operatori sanitari.
- ▶ Strumenti per rendere gli *standard* di trattamento professionali all'avanguardia.
- ▶ Strumenti rivolti al paziente (ad esempio il consenso informato per l'uso *off-label*).

Per far fronte alla situazione eterogenea che si presenta in Europa, alcuni approcci potrebbero essere indirizzati a fornire indicazioni sull'uso *off-label* per lo sviluppo di linee guida nazionali, fornire incentivi per le case farmaceutiche per la registrazione di nuove indicazioni e altre modalità d'uso (come dosaggio, formulazione) per i prodotti esistenti, attivare strumenti che consentano di ottenere dati sull'uso *off-label* senza avviare RCT (es. monitoraggio delle coorti di pazienti, dati ottenuti dai registri dei pazienti e dalle banche dati delle segnalazioni di eventi avversi).

1.5. Aspetti etici dell'uso *off-label*

L'uso dei farmaci in modo non autorizzato, consente di trattare pazienti che a parere del clinico non avrebbero scelta terapeutica. Questo è dovuto sia all'effettiva assenza di alternativa terapeutica utile per il singolo paziente sia all'esigenza di dover trattare popolazioni vulnerabili (es. pazienti con malattie rare, pediatrici) per le quali non sono disponibili terapie autorizzate. L'esigenza del medico di utilizzare un farmaco *off-label* apre il dibattito su uno degli aspetti più delicati della medicina ovvero quello riguardante l'eticità di tale pratica considerato che si tratta comunque di usi non autorizzati. La responsabilità della scelta terapeutica e, quindi, dell'uso *off-label* ricade sul medico prescrittore che dovrà richiedere al paziente (o a chi ne fa le veci), la sottoscrizione di un consenso, informandolo opportunamente circa i pro e ai contro della terapia scelta. I medici devono essere in grado di decidere nel migliore interesse clinico dei loro pazienti e nel caso in cui ritengano che il migliore interesse del paziente sia ricorrere ad un trattamento terapeutico *off-label* questo è consentito a patto che il paziente stesso ne sia pienamente informato, che sia reso consapevole degli eventuali rischi e sia coinvolto *in toto* nel processo decisionale.

Nel lavoro “*Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*” [Lenk C. et al., 2014] viene descritto quale uno degli aspetti più delicati dell’uso *off-label* che i farmaci devono garantire il massimo livello possibile di sicurezza ed efficacia, ma d’altra parte a volte non ci sono farmaci adatti per un caso concreto o lo spettro di approcci esistenti viene presto esaurito senza fornire un aiuto adeguato al paziente. In questa situazione, il medico curante è intrappolato in un difficile dilemma: a causa dei suoi doveri professionali, non può lasciare il paziente senza una cura (e a volte non gli è permesso nemmeno se vuole evitare un’omissione di trattamento) ma, se desidera somministrare medicinali non sufficientemente testati, deve assumersi i rischi di tale decisione.

1.6. Pro e contro dell’uso *off-label*

Quando si parla di uso *off-label* vanno considerati gli aspetti positivi e negativi correlati a tale approccio. Dal punto di vista del medico prescrittore, l’uso *off-label* ha il vantaggio di poter costituire una opzione terapeutica per il proprio paziente, talvolta l’unica, e di rendere i farmaci disponibili al paziente in una fase che potrebbe precedere la registrazione, sulla base delle prove scientifiche disponibili. In tale contesto, i pazienti avrebbero il vantaggio di accedere precocemente a trattamenti o ad usi considerati “innovativi”. In alcuni casi, però, la scelta dell’uso *off-label* del farmaco è legata a fattori puramente economici. E’ emerso recentemente il fenomeno secondo cui alcune aziende ospedaliere decidono di optare per usi *off-label* di farmaci meno costosi rispetto ad altri già autorizzati motivando tale decisione con la possibilità di trattare un numero maggiore di pazienti rispetto ad eventuali maggiori costi correlati all’uso dell’alternativa autorizzata.

Va anche considerata che la pressione da parte dei pazienti sul medico può avere la sua influenza sulla prescrizione *off-label*.

Nel contesto generale degli usi *off-label*, un altro fattore che andrebbe considerato attentamente è la riformulazione (dose, formulazione) di medicinali industriali che potrebbe influenzarne la qualità e la stabilità. A tale pratica si ricorre quando si ha esigenza di adattarli al particolare uso che se ne intende fare o al paziente da trattare (es. pediatrici).

Nel considerare l'uso *off-label* di un farmaco, quindi, bisogna ponderare attentamente anche aspetti che potrebbero riverlarsi sfavorevoli e tra questi prevalentemente l'assenza di un profilo completo di sicurezza ed efficacia. Dover indagare tali aspetti rappresenterebbe uno dei motivi che rende le aziende farmaceutiche restie all'avvio di studi dedicati, soprattutto se si tratta di farmaci autorizzati da molto tempo e/o per i quali sono presenti in commercio i relativi generici.

Anche la responsabilità etica e professionale dell'uso *off-label*, come anticipato, deve essere opportunamente tenuta in considerazione tra i fattori che influenzano negativamente o positivamente il rapporto di fiducia tra il medico e il paziente.

Dal punto di vista del titolare AIC, l'uso *off-label* potrebbe essere sfruttato per prodotti che hanno perso il loro valore economico e, come tale, rappresenterebbe l'opzione più conveniente rispetto ad avviare nuovi studi atti a produrre dati a supporto di una eventuale richiesta di AIC (o di variazione dell'AIC) alle Agenzie Regolatorie.

Se effettuato in modo adeguato e supportato da evidenze, l'uso *off-label* potrebbe aggiungere strumenti terapeutici importanti, soprattutto, per ciò che concerne la terapia di patologie rare o che interessano fasce di popolazione normalmente non incluse nelle sperimentazioni cliniche [Pani L. et al., 2015].

1.7. *Off-label* e farmacovigilanza

Sebbene la legislazione Europea non regolamenti direttamente l'uso *off-label*, ad esso è rivolta particolare attenzione nell'ambito della nuova normativa europea di farmacovigilanza (Regolamento n. 1235/2010/CE) che prevede che le informazioni sull'uso dei medicinali al di fuori dai termini dell'autorizzazione siano raccolte, presentate e valutate attraverso strumenti e procedure che presuppongono un sistema di farmacovigilanza solido ed organizzato. Tale sistema in capo alle aziende titolari dell'AIC e alle Autorità Regolatorie deve consentire il monitoraggio dell'uso dei medicinali anche al di fuori delle informazioni del prodotto autorizzate e deve assicurare che il bilancio beneficio/rischio favorevole del prodotto sia confermato anche tramite dati derivanti da studi *post-marketing*. Quando per un medicinale viene identificato un potenziale uso *off-label*, è possibile anche prevedere delle attività di minimizzazione di rischio addizionali quali, ad esempio, l'avvio di studi di farmacoutilizzazione (DUS). Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR) costituiscono un'importante

fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei farmaci disponibili sul territorio, di ottenere nuove informazioni sul farmaco che possono comportare il ritiro dal commercio dello stesso, o l'implementazione di strumenti di minimizzazione del rischio o la limitazione d'uso in particolari *setting*. Un segnale di allarme si genera quando viene evidenziato un rischio non noto in precedenza, oppure aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto, oppure si identifica un nuovo gruppo di soggetti a rischio. La normativa europea sulla farmacovigilanza prevede che sia gli operatori sanitari sia i cittadini possano segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota) tramite la compilazione di schede (**figura 3**) che vanno inviate al responsabile di farmacovigilanza della relativa struttura di appartenenza. Il responsabile di farmacovigilanza procederà alla registrazione delle segnalazioni nella RNF connessa ad EudraVigilance, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <small>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza.)</small>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESA*: specificare <small>In caso di sospensione compilare i campi da 10 a 10</small>					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACI SOSPETTI (il nome della specialità medicinale*)					
A) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____		12. LOTTO _____		13. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		16. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
<small>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</small>					
18. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
19. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA		NOME E COGNOME		
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA		INDIRIZZO		
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO		TEL. E FAX	E-MAIL	
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

Figura 3. Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (per operatori sanitari)

Tutte le ADR sono classificate secondo la terminologia del dizionario medico MedDRA (*figura 4*).

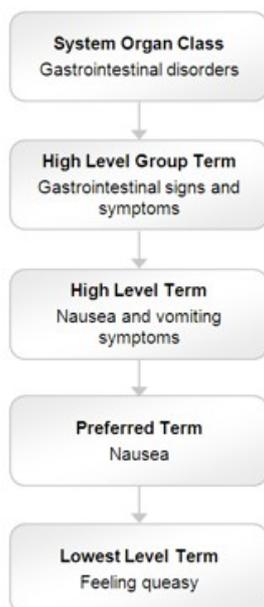


Figura 4. Struttura gerarchica del dizionario MedDra

La struttura di MedDRA prevede cinque livelli gerarchici. Il livello più alto è rappresentato dalla Classe Organo-Sistemica (SOC), che comprende classificazioni per eziologia (es.: SOC Infezioni ed infestazioni) - Sede di manifestazione (es.: SOC Patologie gastrointestinali) o Scopo (es.: SOC Procedure mediche e chirurgiche). E' sovraordinato a HLGT e HLG che a loro volta ricomprendono quanto identificato dal "termine preferenziale" - PT che è un descrittore distinto (concetto medico unico) per un sintomo, un segno, una malattia, una diagnosi, un'indicazione terapeutica, un'indagine, una procedura medica o chirurgica e una caratteristica di anamnesi familiare, sociale o medica.

Informazioni circa la correlazione tra l'uso *off-label* e i tassi di eventi avversi segnalati possono essere riavati da alcuni studi di letteratura. Uno studio, condotto su una coorte di 46.021 pazienti adulti che avevano assunto farmaci su prescrizione, ha registrato 3.484 eventi avversi. Il tasso di eventi avversi correlato a farmaci *off-label* è risultato più alto (19.7/10.000 mese) rispetto a quello correlato all'uso *on label* (12.5/10.000 per

mese). Da questo studio è emerso che i rischi di eventi avversi sono risultati più alti per i farmaci utilizzati dalle donne, dai pazienti in politerapia (5-7 farmaci), dai pazienti trattati con farmaci cardiovascolari e anti-infettivi. Il tasso d'incidenza degli eventi avversi rilevato nello studio risultava inversamente proporzionale alla forza delle evidenze a favore di un uso *off-label*; quando l'evidenza per l'uso *off-label* era forte, il tasso d'incidenza di eventi avversi osservato risultava simile a quello per l'uso *on-label*. L'articolo riporta anche casi di eventi avversi gravi avvenuti in seguito all'impiego *off-label* di alcuni medicinali in associazione (es. fentermina-fenfluramina) con conseguenti difetti valvolari cardiaci dovuti ad interazione farmacologica [Eguale T. et al., 2014]. Anche alcune revisioni di letteratura [Kimland E. et al., 2012; Mason J. et al., 2012] riguardanti l'ambito pediatrico confermano come l'incidenza di reazioni avverse risulta più alta tra i bambini trattati con farmaci *off-label* rispetto a quelli che ricevono un trattamento *on-label*. Nessuno degli studi citati, tuttavia, ha potuto dimostrare differenze statisticamente significative.

Deve essere chiaro tuttavia che il rischio di ADR da *off-label* per la popolazione pediatrica non può essere dedotto dai dati per gli adulti, infatti è importante considerare la specificità nella popolazione pediatrica per gli eventi avversi correlata al grado di sviluppo evolutivo raggiunto. A fronte di un maggior utilizzo di farmaci *off-label* e di un maggior rischio di errori terapeutici, le segnalazioni di ADR in età pediatrica risultano scarse e, talvolta, non sono neppure riconosciute come tali. Questo potrebbe essere dovuto ad una possibile reticenza a segnalare una ADR quando insorge nella popolazione pediatrica ma anche alla limitata capacità verbale del paziente pediatrico di riferire i sintomi e all'incertezza sul nesso di causalità delle ADR [Magalanes J. et al., 2015; Bellis JR. et al., 2013; Impicciatore P. et al., 2001].

L'argomento relativo alla correlazione tra uso *off-label* e l'insorgenza di reazioni avverse è molto discusso a livello europeo e la *European Alliance for access to safe medicines*, una iniziativa europea indipendente dedicata a proteggere la sicurezza dei pazienti, ha dedicato una campagna all'uso sicuro dei farmaci *off-label* ricordando che prescrivere farmaci per indicazioni non autorizzate può comportare una sottosegnalazione degli eventi avversi associati che possono, dunque, non essere registrati correttamente [Eaasm, 2018].

Dal punto di vista regolatorio, la normativa italiana prevede che siano stanziati annualmente fondi da dedicare alla realizzazione di progetti di farmacovigilanza attiva (Legge n. 449/97 e Legge n. 296/06) anche a seguito di uso *off-label*. Ad esempio, in ambito pediatrico uno studio pubblicato nel 2013 sulle prescrizioni *off-label* in Lombardia, ha permesso di evidenziare come, a livello ambulatoriale, il 3,3% delle prescrizioni sia *off-label* ed in particolare per antibiotici ad uso sistemico, farmaci per il tratto alimentare e metabolismo e farmaci per le vie respiratorie. Lo studio ha consentito di individuare prescrizioni inadeguate sottolineando la necessità di aumentare gli studi farmacologici nei pazienti pediatrici e nelle categorie speciali e ha inteso sensibilizzare le altre Regioni in Italia ad attivare studi analoghi [Carnovale C. et al., 2013].

Un altro studio molto recente condotto nell'ambito di un programma annuale di farmacovigilanza in Italia ha coinvolto sei centri pediatrici e neonatali. Dallo studio è emerso che sono state effettuate 5.060 prescrizioni a pazienti pediatrici. Tra questi, 454 pazienti (8,97%) hanno ricevuto almeno un farmaco *off-label* e sono state registrate 90 reazioni avverse al farmaco (1,78% del totale dei pazienti). I pazienti trattati con un farmaco *off-label* avevano un rischio significativamente più elevato di sviluppare reazioni avverse (7,3% vs 1,2%; $p < 0,01$) [Pratico AD. et al., 2018].

1.8. Diffusione dell'uso *off-label*

La diffusione dell'uso *off-label* è alta e tende ad aumentare in particolari circostanze. L'*off-label* in farmaci comunemente impiegati rappresenta il 21% delle prescrizioni e, in alcune sottopopolazioni di pazienti, può essere ancora più alto; particolarmente alto l'uso *off-label* di categorie farmaco terapeutiche quali antidepressivi, anticonvulsivanti e antipsicotici. Deve essere preso in considerazione anche il particolare *setting* in cui i farmaci sono utilizzati, infatti, in terapia intensiva la percentuale di uso *off-label* risulta pari al 36,2%. Inoltre, in pazienti anziani, in pazienti trattati con psicofarmaci, donne in gravidanza e in pazienti pediatrici la prescrizione *off-label* risulta maggiore poiché popolazioni poco rappresentate nei *trial* clinici [Wittich C. et al., 2012; Lat I. et al., 2011].

Nello studio condotto dalla Commissione Europea e in precedenza citato [EC, 2017], è emerso che l'uso *off-label* si estende ad una ampia varietà di aree terapeutiche; in ambito pediatrico riguarda in particolare i farmaci per le malattie cardiovascolari (es. anti-ipertensivi), malattie infettive (es. agenti anti-batterici), sistema nervoso centrale

(es. agenti analgesici, farmaci per la psichiatria), sistema respiratorio (es. farmaci per l'asma) e farmaci per il tratto alimentare e il metabolismo (es. farmaci contro il reflusso). Per gli adulti, le aree più frequentemente interessate sono l'oncologia, la reumatologia, l'immunologia e la psichiatria. Un'altra area spesso citata riguarda le malattie rare, sia per gli adulti che per gli usi pediatrici.

1.8.1. Diffusione dell' uso *off-label* nella geriatria

In particolari aree terapeutiche come quella dei farmaci antipsicotici, la percentuale di uso *off-label* nella popolazione anziana risulta maggiore rispetto alla popolazione di adulti in generale. Per gli anni dal 2000 al 2015, l'uso *off-label* negli anziani è risultato tra il 22% e l'86% di tutte le prescrizioni di antipsicotici [Carton L. et al., 2015]. Quando si utilizzano farmaci *off-label* in questa popolazione, diversi sono gli aspetti da dover considerare sia dal punto di vista farmacocinetico sia da quello farmacodinamico. La riduzione della massa corporea, del contenuto totale dell'acqua, condizioni di ipoalbuminemia, aumento della percentuale del grasso, alterano la distribuzione del farmaco in relazione alla loro liposolubilità e al legame con le proteine plasmatiche. Inoltre, i farmaci liposolubili, a causa di una maggiore distribuzione nel tessuto adiposo, possono caratterizzarsi per un maggiore volume apparente di distribuzione ed emivita. Con l'aumentare dell'età, la funzionalità renale declina fino al 50% e la *clearance* di molti farmaci può essere molto ridotta rispetto al normale. Anche il flusso sanguigno epatico e la metabolizzazione sono ridotti in modo variabile tra gli individui. Per quanto concerne il metabolismo, risultano mantenuti i meccanismi di coniugazione ma ridotte le attività correlate ai citocromi-CYP. Anche i cambiamenti farmacodinamici sono importanti nel trattamento del paziente anziano. I farmaci con attività depressiva possono avere una maggiore intensità di azione anche a dosaggi ridotti. Nella popolazione anziana, inoltre, sono da tenere nella giusta considerazione le polipatologie e le poli-terapie.

1.8.2. Diffusione dell' uso *off-label* nelle donne in gravidanza

Poco si sa in merito all'uso *off-label* nelle donne in gravidanza, certo è che questa popolazione è esclusa dalle sperimentazioni cliniche della maggior parte dei farmaci. In Francia, la metà dei venti farmaci maggiormente prescritti in gravidanza risulta *off-label*

e, di conseguenza, le autorità francesi prestano particolare attenzione ad eventuali potenziali effetti teratogeni [Lacroix et al., 2009].

1.8.3. Diffusione dell' uso *off-label* per le patologie rare

Vengono definiti orfani i farmaci destinati al trattamento di patologie rare ovvero patologie con una prevalenza di non più di 5 casi su 10.000 nell'Unione Europea. Si ipotizza un numero di patologie rare tra 5.000 e 8.000 di cui l'80% su base genetica. La normativa di riferimento è il Regolamento 141/2000/CE che ha istituito anche un apposito comitato presso EMA (COMP). Il Regolamento prevede che la designazione di orfano, sulla base di specifici criteri, sia rilasciata dalla Commissione Europea su parere del COMP.

Una recente analisi condotta in Belgio ha messo in evidenza come, nel contesto delle malattie rare, la prescrizione *off-label* di farmaci possa rappresentare l'unica possibilità di trattamento del paziente. Dallo studio che riporta una serie di interviste semi strutturate con sette medici e sei esperti in materia di farmaci orfani, emerge che la maggior parte dei partecipanti risulti favorevole all'uso *off-label* di farmaci per patologie rare, a patto che il medicinale sia sicuro e ben tollerato e che l'indicazione espressa nel foglietto illustrativo sia piuttosto generica. Tale pratica andrebbe valutata caso per caso e presa in considerazione nell'eventualità in cui le opzioni terapeutiche utilizzabili si siano rivelate inefficaci o non siano disponibili. Nello studio, per ovviare alla carenza di prove cliniche sulla sicurezza e l'efficacia di farmaci *off-label*, gli esperti propongono l'adozione di appositi registri e banche dati tramite cui poter raccogliere dati relativi ad ogni prescrizione *off-label* e, in particolare, dati riguardanti gli eventi avversi [Dooms M. et al., 2016].

1.9. *Off-label* in pediatria

Diffusione

La diffusione dell'uso *off-label* in ambito pediatrico deriva principalmente dalla difficoltà nell'avviare sperimentazioni in tale contesto che si è da tempo rispecchiata in un paradigma sociale ed etico. La popolazione pediatrica dovrebbe essere protetta dalla ricerca, ma la difficoltà nell'avviare sperimentazioni che coinvolgono tale popolazione la rende "orfana" di terapie autorizzate. Fattori di natura etica e, talvolta, economica

rendono l'avvio della sperimentazione pediatrica poco attraente in termini di raggiungimento di un adeguato ritorno sugli investimenti. Inoltre, i bambini non sono una popolazione omogenea; infatti, all'interno della categoria è possibile distinguere diversi gruppi in base a fasce di età caratterizzate da diversità biologica e per le quali avviare una sperimentazione risulterebbe un processo costoso e complesso. Alcuni studi hanno evidenziato come la maggior parte dei farmaci utilizzati in neonati ed infanti, risultino *off-label* o *unlicensed* e, secondo un recente studio, ammonterebbero al 65% in *setting* quali la terapia intensiva [Coppini R. et al., 2016; Hsieh E.M. et al., 2014].

I risultati dello studio condotto dalla Commissione Europea [EC, 2017] riportano elevate percentuali d'uso *off-label* nei paesi europei; in ambito ospedaliero il *range* di prescrizioni *off-label* rilevato è compreso tra il 13 e 69% e a livello territoriale tra il 2 e il 100%.

A riprova dell'interesse che le Agenzie Regolatorie hanno in questo ambito, nel 2010 EMA ha lanciato una *survey* diretta a tutti i Paesi membri dell'Unione Europea con l'obiettivo di recepire possibili *unmet medical needs*. Dalla *survey* è nato un *report* che raccoglie i dati provenienti dai 22 paesi partecipanti sui 30 invitati a partecipare. Dal lavoro emerge che i farmaci più frequentemente utilizzati *off-label* sono: antiaritmici, antipertensivi (inibitori della renina-angiotensina e beta-bloccanti), inibitori della pompa protonica e antagonisti del recettore H₂, antistamici e antidepressivi (principalmente inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina e antidepressivi triciclici). Negli adolescenti risulta un elevato tasso di utilizzo di contraccettivi orali, soprattutto in Scandinavia. Inoltre, negli infanti vi è un ampio uso di antimicrobici (macrolidi, betalattamine, inibitori della betalattamasi e carbapenemi) e di corticosteroidi (desametasone) sistemici. La maggior parte degli altri steroidi utilizzati *off-label* in pediatria sono utilizzati per uso dermatologico. L'uso *off-label* ha riguardato sia formulazioni orali che parenterali e ha coinvolto sia pazienti ospedalieri che pazienti trattati a livello territoriale. I più alti tassi di utilizzo *off-label* si registrano nei prematuri (fino al 90% dei farmaci prescritti), nei neonati ed infanti, così come nei pazienti che presentano condizioni gravi e che sono ammessi nelle unità di terapia intensiva. Dal *report* emergono differenze prescrittive tra i vari farmaci in tutta l'Unione Europea; tali differenze si basano sulle diverse abitudini

prescrittive e sul diverso *status* di regolamentazione (approvato o no, in tutti o alcuni paesi) del medicinale. Alcune aree di interesse sono la gastroenterologia (reflusso), l'area cardiovascolare (ipertensione) e quella respiratoria (asma). Il *report*, inoltre, rileva la necessità di sperimentazioni cliniche e prove di sicurezza ed efficacia per anti-asmatici, soprattutto dopo che sono emerse preoccupazioni di sicurezza a lungo termine per i beta-agonisti a lunga durata d'azione [EMA, 2010].

In Italia, l'uso *off-label* a livello ospedaliero ha riguardato il 60% delle prescrizioni (44-71%) e, in generale, l'89% di bambini che ricevono un farmaco; le categorie terapeutiche più comunemente utilizzate *off-label* sono risultate essere analgesici, antibiotici e antiasmatici (56% delle prescrizioni); i farmaci più comunemente utilizzati *off-label* sono risultati morfina, paracetamolo, salbutamolo, caffeina ed eparina. Un'altra area con un'alta percentuale di *off-label* è risultata essere quella dei farmaci cardiovascolari [Pandolfini C. et al., 2002; Pasquali SK. Et al., 2008; Bajcetic M. et al., 2015]. Uno studio dedicato ha valutato l'uso di anestetici *off-label* in pediatria consentendone l'inserimento in liste dedicate della L. 648/96 [Salvo I. et al., 2014].

Nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base, gli antibiotici per uso sistemico e i farmaci antiasmatici, sono risultati essere tra le categorie più comunemente prescritte *off-label* [Clavenna A., Bonati M., 2009].

Raccogliere dati provenienti dall'uso dei farmaci *off-label* nella *real life* è utile per conoscere quali ambiti richiederebbero approfondimenti e, anche, per l'implementazione di specifiche linee guida. Nel Regno Unito, ad esempio, i pediatri hanno prodotto un libro diventato una pubblicazione nazionale di riferimento (*British National Formulary for children*).

Peculiarità

Quando si parla di farmaci da utilizzare per l'uso pediatrico diversi sono i fattori da considerare. In generale, nelle formulazioni pediatriche deve essere indagato l'uso di particolari eccipienti la cui sicurezza è poco conosciuta in particolare nei neonati [Souza A. Jr et al., 2014, Lass J. Etal, 2014].

Inoltre, da considerare sono le diversità nelle caratteristiche farmacodinamiche e cinetiche. La popolazione pediatrica è particolarmente vulnerabile a causa della funzionalità renale ed epatica immatura e, visto il peso e l'estensione dell'area

superficiale, devono essere considerati anche dosaggi specifici che potrebbero rendere difficoltosa la somministrazione del farmaco autorizzato. Infine, l'impossibilità di questi pazienti a segnalare le ADR, fa sì che l'esigenza di studiare questi farmaci in termini di efficacia e sicurezza stia divenendo sempre più urgente.

I rapidi cambiamenti fisiologici e la specifica patofisiologia in questa popolazione di pazienti è spesso un fattore limitante all'avvio di opportuni studi clinici utili ad autorizzarne l'impiego. Le malattie infantili possono essere diverse da quelle degli adulti e questo può influenzare sia il beneficio che il rischio della terapia. Alcune patologie, come nell'ambito cardiovascolare, sono specifiche dei neonati (ad esempio la pervietà del dotto di Botallo) o hanno specifiche caratteristiche fisiopatologiche (ad esempio la tachicardia sopraventricolare, la cardiomiopatia ipertrofica). Riuscire a studiare il dosaggio pediatrico appropriato, inoltre, è difficile per via dei rapidi cambiamenti fisiologici che si verificano in questa fase di sviluppo, e la selezione di un corretto *end-point* e di biomarcatori è complicata dalla limitata conoscenza della fisiopatologia delle malattie specifiche dell'infanzia. Tutti i fattori che influenzano la risposta al farmaco devono essere considerati in base a diverse fasce di età come descritto nelle linee guida internazionali dedicate allo sviluppo pediatrico [ICH, 2000; ICH, 2017].

Somministrazione: tutti i farmaci mostrano variabilità inter e intra-individuale nelle misure e nei parametri di farmacocinetica (PK). Nella popolazione pediatrica, la crescita e i cambiamenti evolutivi influenzano l'ADME e, il profilo farmacocinetico, è in genere valutato correlandolo alla specifica fascia di età pediatrica.

Farmacocinetica: i parametri di PK, come l'area sotto la curva (AUC), la concentrazione di picco massima (C_{max}) e parametri quali la *clearance* (CL), l'emivita e il volume di distribuzione, riflettono l'assorbimento (A), la distribuzione (D), e l'escrezione (E) del farmaco. Durante i periodi di grande cambiamento fisiologico (es. nel neonato o nel prematuro o nella pubertà) si rilevano le maggiori variazioni nella farmacocinetica tanto che le modifiche posologiche dei farmaci divengono un fattore cruciale sia per l'efficacia sia per la sicurezza e, soprattutto, per farmaci con Indice Terapeutico (IT) ristretto.

Assorbimento: i cambiamenti evolutivi nella popolazione pediatrica che possono influenzare l'assorbimento includono l'acidità gastrica, lo svuotamento gastrico e intestinale, la superficie del sito di assorbimento, i sistemi enzimatici gastrointestinali che metabolizzano i farmaci, la permeabilità gastrointestinale, la funzione biliare, e l'espressione dei trasportatori. Allo stesso modo, i cambiamenti evolutivi a livello di pelle, muscoli, e grasso, compresi i cambiamenti nel contenuto di acqua e il grado di vascolarizzazione, possono influenzare i modelli di assorbimento di farmaci somministrati per via intramuscolare, sottocutanea, o l'assorbimento percutaneo.

Distribuzione: la distribuzione di un farmaco può essere influenzata da cambiamenti nella composizione corporea, come ad esempio variazioni nel contenuto idrico totale e del tessuto adiposo, che non sono necessariamente proporzionali alle variazioni del peso corporeo totale. Il legame con le proteine plasmatiche, la situazione di ipoalbuminemia nel bambino e iperbilirubinemia nel neonato, e modifiche tissutali derivanti da cambiamenti nella composizione corporea correlati alla crescita e allo sviluppo, possono anche influenzare la distribuzione. Anche differenze nel flusso sanguigno ad un organo, es. il cervello, possono influenzare la distribuzione di un farmaco nell'organismo.

Metabolismo: cambiamenti evolutivi nella capacità di metabolizzare possono influenzare sia la biodisponibilità sia l'eliminazione, a seconda del grado in cui i processi metabolici sono coinvolti. La maggior parte degli enzimi per il metabolismo dei farmaci alla nascita viene espressa a basso livello; in seguito si verifica una induzione postnatale e l'espressione degli isoenzimi CYP specifici. CYP2E1 e CYP2D6 compaiono il primo giorno seguiti entro una settimana dal CYP3A4 e dalla famiglia dei CYP2C. Il CYP2A1 non viene espresso fino a 1-3 mesi dopo la nascita. In generale inoltre, alcune vie di glucuro-coniugazione sono ridotte nel neonato (basti pensare alla possibile sindrome grigia da accumulo di cloramfenicolo). Il meccanismo che regola i cambiamenti metabolici ad ogni modo, durante lo sviluppo, è incerto e altre vie di metabolizzazione seguono altri schemi di maturazione. Anche se i cambiamenti evolutivi sono riconosciuti come fattori influenzanti l'attività del farmaco, le informazioni sul metabolismo di farmaci specifici nei neonati e nei bambini sono limitate e rispetto alla popolazione adulta possono essere diversi sia i metaboliti prodotti sia la via principale metabolica.

Eliminazione: l'escrezione dei farmaci per via renale è il risultato netto della filtrazione glomerulare, della secrezione tubulare e/o del riassorbimento tubulare. Dato che questi processi maturano a ritmi diversi nell'età pediatrica, l'età può influenzare l'esposizione sistemica di farmaci, quando l'escrezione renale è la via di eliminazione principale. L'eliminazione renale è ridotta nel neonato, pertanto al fine di evitare l'accumulo di farmaci nell'organismo, il regime posologico deve essere opportunamente adattato. Inoltre, il GFR (corretto per area di superficie corporea) aumenta dagli 8 ai 12 mesi di età fino all'età adulta. Altrettanto importanti, l'eliminazione attraverso le feci (principalmente epatica attraverso la bile) e altre vie che sebbene secondarie possono divenire primarie per particolari classi di farmaci (es. anestetici generali gassosi).

Farmacodinamica: gli aspetti di farmacodinamica possono influenzare sia l'efficacia sia la sicurezza. Ad esempio, antistaminici e barbiturici, sedativi nell'adulto, possono risultare iperattivi nel bambino.

Farmacogenetica o Farmacogenomica: differenze genetiche influenzano clinicamente sia l'esposizione sia la risposta a un farmaco poiché variazioni della sequenza del DNA (polimorfismi) si rispecchiano in modifiche sull'espressione delle proteine con funzione di trasportatore, recettore o enzima implicato in processi cinetici e dinamici del farmaco.

Covariate e fenotipo: In ambito pediatrico vanno considerate le seguenti covariate per ogni paziente pediatrico: l'età, il peso corporeo, età gestazionale e peso alla nascita per i neonati, razza o etnia, sesso, e relativi *test* di laboratorio che riflettono la funzione degli organi responsabili dell'eliminazione del farmaco [Kearns G., 2000; Goodman e Gilman XI ed.].

L'ultimo aggiornamento delle linee guida internazionali [ICH, 2017] è dedicato ai *trial* in ambito pediatrico e, oltre ad analizzare le tipologie di studi e le tempistiche cui implementarli durante lo stadio di sviluppo delle molecole, affronta gli aspetti etici correlati con particolare riferimento al consenso informato, alle responsabilità dei comitati etici indipendenti e alle attività che limitano il *distress* nei pazienti. Un aspetto che viene stressato riguarda la possibilità di includere negli studi il minor numero possibile di pazienti limitare l'avvio degli studi laddove si rilevi un effettivo problema di salute pubblica. In tale ottica, si fa riferimento a nuovi strumenti ed approcci che consentono di fare una previsione circa l'uso del prodotto nella popolazione pediatrica attraverso l'estrapolazione di dati di efficacia da studi in adulto e/o in fasce di età

pediatrica superiori. Tale estrapolazione si basa su modelli di tipo statistico/matematico come il *modeling & simulating* (M&S) che consentirebbero di estrapolare nuovi dati a partire da dati esistenti ottenibili da studi bibliografici, di analisi della fisiologia, patologia e farmacologia con notevoli vantaggi [Glass H. et al., 2016].

Normativa

Con la consapevolezza che la popolazione pediatrica debba poter accedere a prodotti di alta qualità, sicuri ed efficaci, in analogia a quanto accade per la popolazione adulta, e preso atto che la maggior parte dei farmaci sono autorizzati e studiati per la popolazione adulta, si è resa necessaria una normativa dedicata alla pediatria comune a livello europeo. E' nato così il Regolamento pediatrico 1901/2006/CE entrato in vigore il 26 gennaio 2007, i cui obiettivi sono:

- ▶ Aumentare la ricerca etica di alta qualità per farmaci pediatrici evitando studi non necessari e duplicazioni.
- ▶ Aumentare la disponibilità di medicinali autorizzati per la pediatria.
- ▶ Aumentare le informazioni sui farmaci ad uso pediatrico.
- ▶ Prevedere incentivi per le aziende che investono in medicinali per uso pediatrico.

Il Regolamento prevede che tutte le nuove molecole e le molecole già coperte da brevetto debbano, al momento della presentazione del *dossier* di AIC o di variazioni (rinnovi, estensioni, ecc), accompagnarlo con i dati delle sperimentazioni condotte su popolazioni pediatriche in linea con un piano di indagine pediatrica² (PIP), autorizzato da apposito comitato pediatrico (PDCO) responsabile anche della valutazione dei risultati clinici di efficacia e sicurezza del farmaco nella popolazione in studio.

Il Regolamento pediatrico ha aumentato la consapevolezza della necessità di studiare medicinali nei bambini. Dopo dieci anni dall'implementazione di tale normativa, si evince un aumento del numero di nuovi farmaci approvati per uso pediatrico (267 molecole e 43 nuove formulazioni) nel periodo 2006/2016.

² Il PIP è un piano concordato all'inizio dello sviluppo di un farmaco tra l'azienda e il PDCO e descrive quali studi saranno condotti per ottenere dati rilevanti per la valutazione di un farmaco nei pazienti pediatrici.

Anche gli studi in ambito pediatrico risultano aumentati ad 80 per anno (*figura 5*) con un aumento del 25-30% di tutti gli studi registrati nel *database* europeo (EudraCT) [EMA, 2016] tuttavia, sono necessari maggiori sforzi.

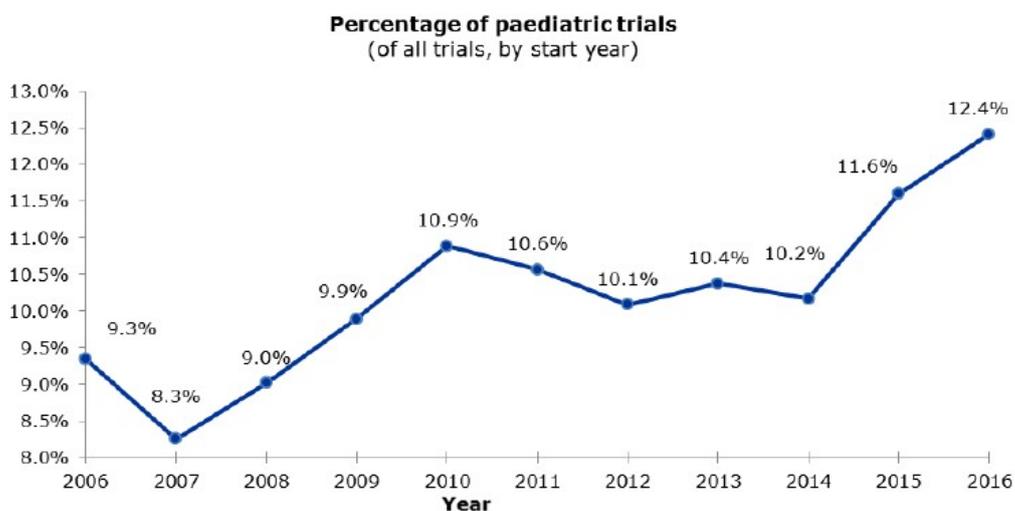


Figura 5. Andamento percentuale degli studi in ambito pediatrico

A livello nazionale, la Legge 11 gennaio 2018, n. 3, ha introdotto novità in materia di sperimentazione clinica con specifico riferimento all'età pediatrica e ha previsto comitati etici a valenza nazionale³, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

³ Comitato Etico è un organismo indipendente, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela.

In Italia, anche all'ambito pediatrico, si applicano le normative degli usi *off-label* già descritte. In particolare, ad oggi, risultano pubblicate 10 liste di farmaci dedicati secondo L. 648/96.

- ▶ Lista farmaci pediatrici oncologici (aprile 2011)
- ▶ Lista farmaci pediatrici cardiovascolari (gennaio 2010)
- ▶ Lista farmaci pediatrici antinfettivi (dicembre 2010)
- ▶ Lista farmaci pediatrici anestetici (luglio 2012)
- ▶ Lista farmaci pediatrici gastrointestinali (luglio 2016)
- ▶ Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici (luglio 2012)
- ▶ Lista farmaci pediatrici dermatologici (luglio 2012)
- ▶ Lista farmaci pediatrici apparato genito-urinario e ormoni sessuali (luglio 2012)
- ▶ Lista farmaci pediatrici sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico (luglio 2016)
- ▶ Lista farmaci pediatrici apparato respiratorio (luglio 2012)

Inoltre, recentemente dal tavolo di lavoro dedicato è stato implementato un documento che raccoglie le evidenze scientifiche disponibili a supporto dell'impiego *off-label* dei medicinali più frequentemente utilizzati nell'ambito delle cure palliative, nella popolazioni pediatrica. L'obiettivo è attestare l'uso *off-label* consolidato di tali farmaci e proporre il loro utilizzo ai sensi della Legge 648/96, in assenza di dati derivanti dai relativi studi clinici registrativi [AIFA, 2018].

2. Obiettivi

Scopo di questo progetto è quello di identificare nella popolazione pediatrica, partendo dalle prescrizioni effettuate nell'anno 2015, eventuali usi *off-label*, evidenze ricavabili dalla letteratura, da studi in corso e dati di sicurezza correlati.

Inoltre, per il triennio 2014-2016, il progetto è rivolto anche all'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa nella popolazione generale, riferite ad usi *off-label*, al fine di identificare le sottopopolazioni interessate, le aree geografiche, le categorie farmacologiche maggiormente coinvolte, i segnalatori più attivi e l'impatto sul totale delle segnalazioni.

Obiettivi secondari del progetto sono quelli di:

- ▶ Creare e verificare un modello per la raccolta sistematica dei dati correlati agli usi *off-label* e identificazione di aree di *unmet medical need*.
- ▶ Sensibilizzare Istituzioni, aziende, accademia alla necessità di avviare studi in tali aree.
- ▶ Raccogliere dati per eventuali inserimenti nelle liste di cui alla L. 648/96 e/o aggiornare quelle pubblicate.
- ▶ Raccogliere evidenze circa la necessità di avviare campagne di comunicazione mirate in tema di salute pubblica.
- ▶ Creare un modello per strutturare possibili “*Priority List*” nazionali da far confluire a livello internazionale e/o linee guida al fine di trovare approcci utili per una gestione omogenea di tale pratica.
- ▶ Suggestire possibili nuovi *target* molecolari per l'identificazione dell'eziopatogenesi di specifiche patologie per le quali il meccanismo d'azione del farmaco non è approvato.

3. Materiali e Metodi

Il progetto si articola in due parti come di seguito descritte:

Parte 1) Analisi delle prescrizioni nella popolazione pediatrica (0-17 anni) anno 2015, individuazione degli usi *off-label* come da informazioni presenti nei RCP dei farmaci coinvolti, verifica di evidenze da letteratura e studi in corso e delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella RNF anno 2015.

Parte 2) Estrazione dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed analisi di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa contrassegnate dal *flag off-label* nel periodo 01 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016.

3.1. Individuazione e analisi degli usi del farmaci *off-label* in pediatria

Periodo di analisi: Dal 01 gennaio 2015 al 31 dicembre 2015.

Popolazione: pediatrica (maschi e femmine) di età compresa tra 0 e 17 anni.

Fasce di età: ai fini di questo studio la popolazione pediatrica è stata aggregata nelle seguenti fasce di età (maschi e femmine):

- ▶ Neonati e infanti: 0 - 2 anni.
- ▶ Bambini piccoli: 3 - 5 anni.
- ▶ Bambini: da 6 - 11 anni.
- ▶ Adolescenti: 12 - 17 anni.

Il campione analizzato corrisponde ai pazienti che hanno ricevuto prescrizioni relative a principi attivi che compongono il 75% delle categorie ATC considerate, per evitare di analizzare dati riconducibili a gruppi troppo limitati di pazienti.

Fonte e tipologia di dati: i dati provengono dai “flussi amministrativi correnti” (*alias database* amministrativi), che costituiscono il cosiddetto “*database* OsMed Health-DB” e ai fini della presente analisi sono stati considerati i dati relativi alle prescrizioni di farmaci erogati a carico del SSN in regime di dispensazione convenzionata, diretta e per conto. I dati si riferiscono a 40 Aziende Sanitarie Locali (ASL) e 8 Regioni, distribuite tra Nord, Centro e Sud Italia, a cui afferisce una popolazione di circa 38,7 milioni di assistibili (il 63,8% della popolazione italiana complessiva), distribuiti geograficamente nelle aree del Nord (67,6% con 7 Regioni e 2 Province autonome), Centro (45,8% con 4

Regioni), Sud (68,9% con 8 Regioni) e rappresentativi della totalità delle Regioni italiane.

L'età media degli assistibili del campione di ASL e Regioni selezionate è pari a 43,8 anni contro 43,7 anni del dato nazionale. La percentuale di maschi è di 48,5% *versus* il 51,5% di femmine. Nello specifico, in analogia ai dati del Rapporto Osmed 2015 [AIFA - *L'uso dei farmaci in Italia* - 2015], per ognuna delle ASL e Regioni partecipanti sono stati acquisiti i dati relativi a:

- ▶ anagrafe degli assistibili: informazioni anagrafiche degli individui titolati a ricevere prestazioni a carico del SSN attraverso i servizi offerti dalla ASL, in particolare la data di nascita e il sesso;
- ▶ assistenza farmaceutica territoriale: richieste di rimborso inoltrate dalle farmacie in relazione al servizio di dispensazione dei medicinali a totale o parziale carico del SSN;
- ▶ farmaci in distribuzione diretta e per conto: informazioni relative all'erogazione dei medicinali direttamente acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e dispensati al paziente per il loro consumo presso il proprio domicilio.

Le informazioni derivanti da questi flussi amministrativi sono integrate attraverso una procedura di *data linkage* (effettuata dal personale della ASL o della Regione presso la sede della ASL o della Regione stessa) sul codice identificativo (ID) del paziente (e.s. codice fiscale), permettendo la costruzione di un tracciato, cronologico e dettagliato per ogni singolo assistibile. Secondo la normativa sulla *privacy* (decreto legislativo n. 196 del 2003 e successive modifiche), i codici ID del paziente vengono resi anonimi da parte del personale delle ASL, per cui nessun riferimento viene fornito dal quale sia possibile risalire, in modo diretto o indiretto, all'identità del paziente.

Farmaci: I farmaci presi in considerazione nell'analisi sono stati definiti secondo il sistema di classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica (ATC), sistema alfa numerico previsto dall'OMS che suddivide i farmaci in base ad uno schema costituito da 5 livelli gerarchici.

Il primo livello (*tabella 3*) contiene il gruppo anatomico principale (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto).

A: apparato gastrointestinale e metabolismo
B: sangue e sistema emopoietico
C: apparato cardiovascolare
D: apparato tegumentario e pelle
G: apparato genito-urinario e ormone sessuale
H: sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina
J: Anti-infettivi per uso sistemico
L: antineoplastici e immunomodulatori
M: sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni
N: sistema nervoso
P: prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti
R: apparato respiratorio
S: organi di senso
V: vari

Tabella 3. Categorie ATC al primo livello

Il secondo livello contiene il gruppo terapeutico principale (contraddistinto da un numero di due cifre). Il terzo livello contiene il sottogruppo terapeutico farmacologico (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto). Il quarto livello contiene il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologico (contraddistinto da una lettera dell'alfabeto). Il quinto livello contiene il sottogruppo chimico (contraddistinto da un numero di due cifre) ed è specifico per ogni singola sostanza chimica (*tabella 4*).

I Livello	Gruppo anatomico principale	Sistema Nervoso	C
II Livello	Gruppo terapeutico principale	Farmaci per il sistema renina-angiotensina	C09
III Livello	Sottogruppo terapeutico farmacologico	ACE Inibitori, semplici	C09A
IV Livello	Sottogruppo chimico terapeutico farmacologico	ACE Inibitori	C09AA
V Livello	Sottogruppo chimico	Captopril	C09AA01

Tabella 4. Esempio Categorie ATC - livelli da I a V

Per la parte di farmacovigilanza, sono stati utilizzati i dati relativi al periodo di analisi e estrapolati come descritto al paragrafo 3.2.

Usi off-label: in considerazione del fatto che i dati delle prescrizioni non comprendono informazioni circa l'indicazione per la quale il prodotto è prescritto, al fine di raccogliere le informazioni sulle singole molecole dai rispettivi riassunti caratteristiche del prodotto, è stata predisposta una scheda recante le seguenti voci:

- ▶ Numero di prodotti medicinali (prescritti)
- ▶ Formulazione prescritta (tipo e dose)
- ▶ Via di somministrazione prescritta
- ▶ Informazioni presenti in RCP

Gli RCP presi in considerazione per la ricerca delle informazioni sono quelli resi pubblici nella Banca dati del farmaco AIFA. La consultazione di questi documenti è stata effettuata fino a settembre 2018.

Ai fini della individuazione dell'uso come *off-label*, le informazioni considerate e presenti negli RCP sono quelle riportate in **tabella 5**.

<i>Off-label</i>	Descrizione
Età	Farmaco non raccomandato per la fascia di età
Assenza informazioni in ambito pediatrico	Nessuna informazione sull'uso pediatrico
Assenza di studi sulla popolazione pediatrica	Assenza di evidenza di efficacia e sicurezza sull'uso
Controindicazioni	Presenza di specifica informazione che il farmaco è controindicato in età pediatrica

Tabella 5. *Off-label* e RCP

Successivamente è stata verificata la presenza delle molecole nelle liste dei farmaci di cui alla L. 648/96 per uso pediatrico pubblicate sul sito istituzionale AIFA. Questo

significa, nel caso in cui il prodotto sia presente, che è rimborsato dal SSN ma non è comunque autorizzato dalla autorità competente.

Si è, quindi, proceduto con una ricerca sulla banca dati Micromedex per verificare se sono note indicazioni/posologie per l'uso pediatrico ricercando il nome del principio attivo e la voce "*Pediatric Dosage*".

Al fine di verificare le evidenze a supporto di eventuali usi *off-label* è stata avviata una ricerca bibliografica sulla banca dati Pubmed digitando "*Active Substance* (es. atenolol) AND *pediatric use*" e applicando il filtro per uso umano, lavori in lingua inglese e circoscrivendo l'analisi agli ultimi 5 anni.

Sono stati inclusi sia lavori su studi interventistici sia lavori su studi osservazionali e revisioni/metanalisi/studi descrittivi e per singola molecola organizzati all'interno di tabelle dedicate recanti informazioni su: tipo di studio, indicazione, eventuale *comparator*, popolazione in studio e risultati.

Sono stati esclusi *case report*, *case series*, lettere, commenti e studi che esulano dall'obiettivo dello studio (es. perché riguardano altri farmaci, popolazioni diverse, studi preclinici o formulazioni galeniche). Gli studi esclusi sono stati organizzati in specifiche tabelle con descrizione della motivazione che ne supporta l'esclusione (*appendice 1*).

La valutazione di studi sperimentali *ongoing* è stata effettuata mediante una ricerca nel *database Clinicaltrial.gov* selezionando il nome del principio attivo, la popolazione pediatrica 0-17 anni e lo *status* dello studio ovvero se in fase di reclutamento o attivo ma non ancora in fase di reclutamento (*recruiting e active not recruiting*).

Analisi dei dati

E' stata calcolata la prevalenza di trattamento (‰) espressa come numero di pazienti pediatrici che ha ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco afferente alla categoria ATC rapportato al numero di pazienti pediatrici che ha ricevuto una prescrizione farmaceutica nell'anno 2015 (il campione considerato prevede una popolazione che copre il 75% delle ATC). La prevalenza di trattamento per fascia di età e genere (‰) è stata calcolata considerando il numero di pazienti (M/F) trattato col farmaco (ATC al V livello) sul numero di pazienti (M/F), per fascia di età e genere, che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci nell'anno 2015 (il campione considerato prevede una popolazione che copre il 75% delle ATC).

Per singola molecola sono riportati i risultati dalla letteratura organizzati per indicazione.

3.2. Analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci *off-label* dalla RNF

Periodo di analisi: Dal 01 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016.

Popolazione: costituita da assistibili adulti e pediatrici anni 2014 al 2016.

Fonte e tipologia di dati: sono stati utilizzati dati provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza estrapolati dall'Area Vigilanza *Post-Marketing* dell'AIFA e comprensivi di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nel periodo di analisi indicato e che il responsabile di Farmacovigilanza, all'atto dell'inserimento in RNF, contraddistingue con il *flag* uso *off-label*.

I dati sono stati successivamente aggregati per :

- ▶ Sesso (M/F).
- ▶ Età: Adulti : 19-30 anni; 31-40 anni; 41-50 anni; 51-64 anni. Inoltre popolazione con età ≥ 65 anni e ≥ 75 anni.

Ai fini di questo studio la popolazione pediatrica è stata aggregata nelle seguenti fasce di età (maschi e femmine):

- Neonati e infanti: 0 - 2 anni.
- Bambini piccoli: 3 - 5 anni.
- Bambini: da 6 - 11 anni.
- Adolescenti: 12 - 17 anni.

La fascia dei 18 anni è stata considerata a sé stante.

- ▶ Severità (Non gravi, Non definite e Gravi); le segnalazioni classificate come gravi sono state ulteriormente suddivise in:
 - Decesso.
 - Ospedalizzazione o prolungamento.
 - Pericolo di vita.
 - Invalidità grave o permanente.
 - Altra condizione clinicamente rilevante.

La codifica della sospetta ADR prevede il corrispondente termine MedDRA del dizionario medico per le attività regolatorie.

E' stata effettuata, inoltre, una analisi in base alla provenienza geografica della segnalazione (Nord, Centro, Sud e Isole).

- ▶ Le Regioni sono state raggruppate in aree geografiche come segue:
 - Nord: Piemonte, Lombardia, Liguria, Toscana, Veneto. Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Trento.
 - Centro: Abruzzo, Lazio, Marche, Umbria.
 - Sud e Isole: Sicilia, Sardegna, Puglia, Campania, Calabria.
- ▶ I segnalatori sono stati identificati come segue:

Farmacista, infermiere, medico di medicina generale, medico ospedaliero, paziente/cittadino, azienda, specialista, centro antiveleno, polizia di stato, altro.

Farmaci: I farmaci presi in considerazione nell'analisi sono stati definiti secondo il sistema di classificazione Anatomica-Terapeutica-Chimica (ATC) come in precedenza descritto.

La correlazione con l'evento, riportata dal segnalatore prevede la classificazione in farmaco sospetto o farmaco concomitante.

Usi off-label: sono state selezionate solo le segnalazioni che riportano il *flag off-label*. Ai fini dello studio non sono state prese in considerazione le segnalazioni che riportano tra i *preferred terms* l'uso non registrato (non dovuto ad errore terapeutico) poiché il numero di segnalazioni è risultato molto basso e i dati inseriti incompleti.

Analisi dei dati

La prevalenza d'uso *off-label* è stata calcolata rapportando il numero di ADR associate ad *off-label* rispetto al numero totale di ADR per gli anni 2014-2016. Le ADR sono state riportate in numero assoluto e in percentuale.

4. RISULTATI

4.1. Individuazione e analisi degli usi *off-label* in pediatria

Nell'anno 2015 hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica 4.996.423 (*tabella 6*) di assistiti di età inferiore ai 18 anni.

Età	Maschi	Femmine	Maschi + Femmine
0	128.753	121.885	250.638
1	134.979	128.363	263.342
2	137.952	130.909	268.861
Età 0-2 anni	401.684	381.157	782.841
3	142.457	134.169	276.626
4	145.100	137.102	282.202
5	145.998	138.215	284.213
Età 3-5 anni	433.555	409.486	843.041
6	145.463	137.475	282.938
7	145.279	137.089	282.368
8	144.385	135.714	280.099
9	145.721	137.091	282.812
10	143.819	136.067	279.886
11	142.941	135.016	277.957
Età 6-11 anni	867.608	818.452	1.686.060
12	143.918	135.605	279.523
13	146.995	138.400	285.395
14	143.923	136.078	280.001
15	144.863	136.115	280.978
16	144.264	135.559	279.823
17	144.083	134.678	278.761
Età 12-17 anni	868.046	816.435	1.684.481
TOTALI 0-17 ANNI	2.570.893	2.425.530	4.996.423

Tabella 6. Popolazione pediatrica assistiti anno 2015 (fasce di età e sesso)

Per lo scopo di questo studio è stato considerato un campione composto da **3.726.583** di minori assistiti pari al 37,2% della popolazione pediatrica (*tabella 7*) italiana assistibile e residente al 1 gennaio 2016. Questo campione corrisponde al numero di pazienti che hanno ricevuto prescrizioni relative a principi attivi che compongono il 75% delle categorie ATC al livello I totali prescritte.

Eta'	Totale Maschi	Totale Femmine	Maschi + Femmine
0	246.656	232.955	479.611
1	257.109	243.570	500.679
2	263.019	248.741	511.760
3	274.935	259.955	534.890
4	280.787	265.221	546.008
5	288.877	272.107	560.984
6	293.468	276.604	570.072
7	295.862	280.244	576.106
8	295.281	278.398	573.679
9	295.977	277.902	573.879
10	294.098	275.775	569.873
11	295.795	279.562	575.357
12	293.485	276.903	570.388
13	291.385	275.243	566.628
14	294.562	277.383	571.945
15	300.021	281.341	581.362
16	294.237	277.158	571.395
17	296.329	277.088	573.417
TOTALE	5.151.883	4.856.150	10.008.033

Tabella 7. Popolazione pediatrica assistibile residente in Italia al 1 gennaio 2015 (età e sesso)

Nel campione considerato (**tabella 8**) il 31,4% è rappresentato da bambini di età tra 6-11 anni, il 26,2% tra 3-5 anni, il 23,2% sono adolescenti con età compresa tra 12 e 17 anni e il 19% sono neonati e infanti tra 0-2 anni,

Età	Maschi	Femmine	Maschi+ Femmine
0	59.193	47.084	106.277
1	172.403	136.313	308.716
2	164.122	134.412	298.534
0-2 anni	395.718	317.809	713.527
3	176.255	152.711	328.966
4	184.249	161.514	345.763
5	161.636	139.750	301.386
3-5 anni	522.140	453.975	976.115
6	134.978	113.711	248.689
7	110.810	92.997	203.807
8	103.629	85.375	189.004
9	96.456	80.342	176.798
10	100.239	81.703	181.942
11	95.403	76.612	172.015
6-11 anni	641.515	530.740	1.172.255
12	85.944	69.347	155.291
13	83.092	64.684	147.776
14	77.697	60.118	137.815
15	75.840	63.667	139.507
16	73.868	67.267	141.135
17	72.679	70.483	143.162
12-17 anni	469.120	395.566	864.686
TOTALI 0-17 anni	2.028.493	1.698.090	3.726.583

Tabella 8. Campione di pazienti oggetto dello studio (per fasce di età e sesso)

Inoltre, i maschi sono il 9% più numerosi delle femmine (54,5% maschi vs 45,5% femmine) (*tabella 9*).

SESSO	FREQUENZA ASSISTITI	%	RAPPORTO M/F	FREQUENZA ASSISTIBILI	ASSISTITI /ASSISTIBILI %
M	2.028.493	54,5%	1.2	5.151.883	39,4
F	1.698.090	45,5%		4.856.150	35

Tabella 9. Distribuzione assistiti nel campione per sesso

Nell'anno 2015, al campione sono stati prescritti farmaci afferenti a 40 classi terapeutico farmacologiche, 69 principi attivi e 12 associazioni di 2 principi attivi.

La categoria ATC più numerosa in termini di classi terapeutico farmacologiche prescritte è la ATC C che ricomprende farmaci utilizzati per il cuore e l'apparato cardiovascolare e conta, inoltre, un totale di 15 principi attivi prescritti (*tabella 10*).

Più in generale, i farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo risultano maggiormente prescritti in pazienti di età 0-2 anni, i farmaci del sistema endocrino, gli anti-infettivi sistemici e antiparassitari e i farmaci per l'apparato respiratorio sono più prescritti a pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni. La prevalenza di trattamento è maggiore nei pazienti di 6-11 anni (31%), è del 26% nei pazienti di 3-5 anni, del 23% negli adolescenti e si riduce nella fascia 0-2 anni (19%) (*tabella 11*).

ATC I Livello	ATC III Livello	ATC V Livello
A apparato gastrointestinale e metabolismo	A11C - Vitamine A e D, incluse le combinazioni	Colecalciferolo
B sangue e sistema emopoietico	B03B - Vitamina B12 ed acido folico	Idrossicobalamina -Acido Folico
C apparato cardiovascolare	C01B - Antiaritmici Classe I e III	Flecainide - Propafenone
	C03C - Diuretici ad azione diuretica ampia.	Furosemide
	C03D - Diuretici risparmiatori di potassio	Spironolattone
	C07A - Farmaci beta bloccanti	Atenololo – Bisoprololo- Carvedilolo - Metoprololo - Propranololo
	C08C - Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	Amlodipina
	C09A - ACE inibitori, semplici	Captopril- Enalapril- Ramipril
	C09C - Antagonisti recettore angiotensina II	Losartan
	C10A - Farmaci agenti sui lipidi	Atorvastatina
D apparato tegumentario e pelle	D05A - Antipsoriasi per uso topico	Calcipotriolo+Betametasone
	D07A - Corticosteroidi, preparati dermatologici	Metilprednisolone- Clobetasolo- Idrocortisone
	D10B - Preparazione anti acne per uso sistemico	Isotretinoina
G apparato genito-urinario e ormone sessuale	G03A Contraccettivi ormonali a uso sistemico	Etinilestradiolo+Gestodene
	G03C Estrogeni	Estradiolo
	G03D Progestinici	Nomegestrolo
	G03H Antiadrogeni	Ciproterone + Etinilestradiolo
	G04B Urologici	Oxibutinina
H sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	H02A Corticosteroidi per uso sistemico, semplici	Prednisone-Betametasone
	H03A Preparazioni tiroidee	Levotiroxina
J anti-infettivi per uso sistemico	J01C Antibiotici beta-lattamici, penicillina	Amoxicillina+clavulanico- Amoxicillina
	J01F Macrolidi, lincosamidi e streptogrammine	Azitromicina-Claritromicina

L antineoplastici e immunomodulatori	L01B Antimetaboliti	Metotrexato
	L02A Ormoni e sostanze correlate	Triptorelina
	L04A Immunosoppressori	Azatioprina - Ciclosporina
M sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni	M01A Prodotti anti infiammatori e antireumatici, non steroidei	Ketoprofene - Ibuprofene- Nimesulide- Naproxene
	M03B Rilassanti muscolari, agenti ad azione centrale	Baclofene
	M04A Preparazioni antigotta	Colchicina
N sistema nervoso	N03A Antiepilettici	Acido valproico- Carbamazepina- Fenobarbital- Levetiracetam- Oxcarbamazepina- Topiramato
	N05A Antipsicotici	Risperidone
	N06A Antidepressivi	Sertralina
	N06B Psicostimolanti, agenti usati per l'ADHD e nootropici	Metilfenidato
P prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti	P02C Agenti antinematoidi	Mebendazolo
R apparato respiratorio	R03A Adrenergici, da inalare	Salbutamolo
	R03B Altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, da inalare	Beclometasone- Budesonide- Flunisolide- Fluticasone
	R03D Altri farmaci sistemici per le malattie respiratorie ostruttive	Montelukast
	R06A Antistaminici per uso sistemico	Cetirizina
S organi di senso	S01E Antiglaucoma preparazioni e miotici	Timololo- Brimonidina- Brinzolamide- Bimatoprost - Dorzolamide- Latanoprost Associazioni: Dorzolamide + Timololo - Brinzolamide + Timololo- Latanoprost+Timololo- Timololo + Travoprost- Timololo +Dorzolamide-Timololo + Brimoprost-Timololo +Bimatoprost-Timololo+Brimonidina
V vari	V01A Allergeni	Polline graminacee-Allergene di polline graminacea
	V03A Tutti gli altri prodotti terapeutici	Diazossido- Polistirene Sulfonato- Sevelamer

Tabella 10. Classi terapeutico farmacologiche e principi attivi prescritti

ATC	Assititi	M	F	M/F	0-2 anni	3-5 anni	6-11 anni	12-17 anni
A apparato gastrointestinale e metabolismo	106.342	54.278	52.064	1	51.793	15.165	20.843	18.541
B sangue e sistema emopoietico	6.920	2.335	4.585	1	136	376	1.074	5.334
C apparato cardiovascolare	8.544	4.777	3.767	1	879	973	2.245	4.447
D apparato tegumentario e pelle	14.085	8.460	5.625	2	1.168	1.094	2.208	9.615
G apparato genito-urinario e ormone sessuale	5.645	998	4.647	0	39	110	1.090	4.406
H sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	335.969	185.300	150.669	1	64.435	81.244	96.612	93.678
J anti-infettivi per uso sistemico	1.900.540	1.011.366	889.174	1	341.628	507.949	600.155	450.808
L antineoplastici e immunomodulatori	3.714	1.398	2.316	1	48	345	1.555	1.766
M sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni	10.797	5.276	5.521	1	47	136	1.191	9.423
N sistema nervoso	37.146	21.391	15.755	1	1.053	2.578	11.965	21.550
P prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti	34.850	16.461	18.389	1	2.593	11.796	16.660	3.801
R apparato respiratorio	1.260.317	715.568	544.749	1	249.373	354.198	416.175	240.571
S organi di senso	1.416	720	696	1	321	135	364	596
V vari	298	189	109	2	14	16	118	150
TOTALI	3.726.583	2.028.517	1.698.066		713.527	976.115	1.172.255	864.686

Tabella 11. Distribuzione delle prescrizioni per classe farmacoterapica e per età

Nel campione, la categoria di farmaci più prescritta è quella degli anti infettivi ad uso sistemico (ATC J), seguita dai farmaci per l'apparato respiratorio (ATC R) e dai farmaci per il sistema endocrino (ATC H). Nell'ambito degli anti-infettivi sistemici, gli antibiotici sistemici ed, in particolare, gli antibiotici beta-lattamici, penicillina e macrolidi, lincosamidi e streptogrammine risultano le categorie più prescritte. Tra i farmaci per l'apparato respiratorio quelli più prescritti sono i farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva seguiti dai corticosteroidi per uso sistemico (*tabella 12-13*).

Ai fini di questo studio, è stato avviato un approfondimento riguardante gli usi *off-label* dei farmaci afferenti alla ATC C (C07 e C09). Si tratta di prodotti alle cui classi terapeutico farmacologiche afferiscono un elevato numero di principi attivi prescritti per condizioni cliniche a volte gravi e, spesso, croniche (i.e.: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, shock ipovolemico etc...).

ATC I Livello	Assistiti	Maschi	Femmine	Prev. di trattamento annuale %
A apparato gastrointestinale e metabolismo	106.342	54.278	52.064	28,5
B sangue e sistema emopoietico	6.920	2.335	4.585	1,9
C apparato cardiovascolare	8.544	4.777	3.767	2,3
D apparato tegumentario e pelle	14.085	8.460	5.625	3,8
G apparato genito-urinario e ormone sessuale	5.645	998	4.647	1,5
H sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	335.969	185.300	150.669	90,2
J anti-infettivi per uso sistemico	1.900.540	1.011.366	889.174	510,0
L antineoplastici e immunomodulatori	3.714	1.398	2.316	1,0
M sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni	10.797	5276	5521	2,9
N sistema nervoso	37.146	21.391	15.755	10,0
P prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti	34.850	16.461	18.389	9,4
R apparato respiratorio	1.260.317	715.568	544.749	338,2
S organi di senso	1.416	696	720	0,4
V vari	298	189	109	0,1
TOTALE	3.726.583	2.028.493	1.698.090	1000,00

Tabella 12. Prevalenza di trattamento annuale % per ATC I Livello

ATC I Livello	ATC II Livello	Prev. di trattamento annuale %	ATC III Livello	Prev. di trattamento annuale %
A apparato gastrointestinale e metabolismo	A11 - Vitamine	28,5	A11C - Vitamine A e D, incluse le combinazioni	28,5
B sangue e sistema emopoietico	B03 - Preparati anti anemici	1,9	B03B - Vitamina B12 ed acido folico	1,9
C apparato cardiovascolare	C01-La terapia cardiaca	0,2	C01B - Antiaritmici Classe I e III	0,2
	C03-Diuretici	0,4	C03C - Diuretici ad azione diuretica ampia.	0,3
			C03D - Diuretici risparmiatori di potassio	0,1
	C07-Beta-bloccanti	0,6	C07A - Farmaci beta bloccanti	0,6
	C08-Calcio-antagonisti	0,2	C08C - Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	0,2
	C09-Farmaci per il sistema renina-angiotensina	0,9	C09A - ACE inibitori, semplici	0,8
			C09C - Farmaci per il sistema renina-angiotensina	0,2
C10-Farmaci agenti sui lipidi	0,1	C10A - Farmaci agenti sui lipidi	0,1	
D apparato tegumentario e pelle	D05 -Antipsoriasi	0,6	D05A - Antipsoriasi per uso topico	0,6
	D07- Corticosteroidi, preparati dermatologici	1,5	D07A - Corticosteroidi, preparati dermatologici	1,5
	D10 - Preparazioni antiacne	1,7	D10B - Preparazione anti acne per uso sistemico	1,7
G apparato genito-urinario e ormone sessuale	G03- Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale	1,1	G03A Contraccettivi ormonali a uso sistemico	0,5
			G03C Estrogeni	0,1

			G03D Progestinici	0,2
			G03H Antiandrogeni	0,3
	G04- Urologici	0,4	G04B Urologici	0,4
H sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	H02- Corticosteroidi per uso sistemico	87	H02A Corticosteroidi per uso sistemico, semplici	86,5
	H03- Ormoni tiroidei	3,7	H03A Preparazioni tiroidee	3,7
J anti-infettivi per uso sistemico	J01- Antibiotici per uso sistemico	510	J01C Antibiotici beta-lattamici, penicillina	353,3
			J01F Macrolidi, lincosamidi e streptogrammine	156,7
L antineoplastici e immunomodulatori	L01- Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	0,4	L01B Antimetaboliti	0,4
	L02- Terapia ormonale e antagonisti ormonali	0,1	L02A Ormoni e sostanze correlate	0,1
	L04- Immunosoppressori	0,4	L04A Immunosoppressori	0,4
M sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni	M01- Prodotti antinfiammatori e Antireumatici	2,7	M01A Prodotti anti infiammatori e antireumatici, non steroidei	2,7
	M03- Miorilassanti	0,1	M03B Rilassanti muscolari, agenti ad azione centrale	0,1
	M04- Preparazioni antigotta	0,0	M04A Preparazioni antigotta	0,0
N sistema nervoso	N03- Antiepilettici	7,7	N03A Antiepilettici	7,7
	N05- Psicolettici	0,6	N05A Antipsicotici	0,6
	N06 -Psicoanalettici	1,7	N06A Antidepressivi	0,9
			N06B Psicostimolanti, agenti usati per l'ADHD e nootropici	0,7

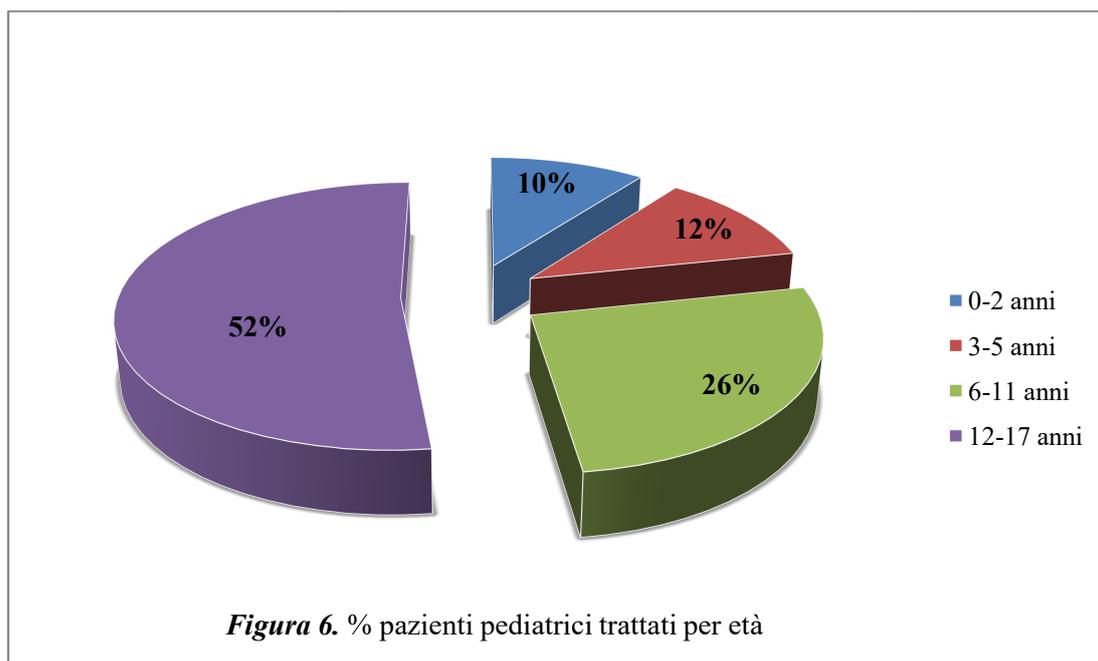
P prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti	P02 -Antielmintici	9,4	P02C Agenti antinematoidi	9,4
R apparato respiratorio	R03 - Farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva	296	R03A Adrenergici, da inalare	72,6
			R03B Altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, da inalare	207,4
			R03D Altri farmaci sistemici per le malattie respiratorie ostruttive	16,1
	R06 -Antistaminici per uso sistemico	42,2	R06A Antistaminici per uso sistemico	42,2
S organi di senso	S01 - Farmaci Oftalmologici	0,4	S01E Antiglaucoma preparazioni e miotici	0,4
V vari	V01 - Allergeni	0	V01A Allergeni	0,0
	V03 -Tutti gli altri prodotti terapeutici	0	V03A Tutti gli altri prodotti terapeutici	0,0

Tabella 13. Prevalenza di trattamento annuale ‰ per ATC II e III Livello

4.1.1. ATC C - farmaci per l'apparato cardiovascolare

Nell'anno 2015, 8.544 pazienti pediatrici (prevalenza di trattamento 2,3 ‰) hanno ricevuto un trattamento con un farmaco per l'apparato cardiovascolare. Di questi, il 56% (4.777) sono maschi e il 44 % (3.767) femmine.

Più della metà dei pazienti pediatrici trattati (52% - 4.447) ha una età compresa tra 12 e 17 anni (*figura 6*).



Le classi terapeutico farmacologiche interessate sono 8 e comprendono 15 principi attivi (*tabella 14*).

ATC III Livello	Sottogruppo terapeutico farmacologico	ATC V Livello
C01B Antiarritmici Classe I e III	Antiarritmici, classe IC	C01BC04 - FLECAINIDE
		C01BC03 - PROPAFENONE
C03C Diuretici ad azione diuretica ampia	Diuretici ad azione diuretica maggiore	C03CA01- FUROSEMIDE
C03D Diuretici risparmiatori di potassio	Diuretici antagonisti dell'aldosterone	C03DA01- SPIRONOLATTONE
C07A Beta bloccanti	β -bloccanti, non selettivi	C07AA05- PROPRANOLOLO
	β -bloccanti, selettivi	C07AB03- ATENOLOLO
		C07AB02- METOPROLOLO
		C07AB07- BISOPROLOLO
	Bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici	C07AG02- CARVEDILOLO
C08C Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	Bloccanti selettivi dei canali del calcio con prevalente effetto vascolare	C08CA01- AMLODIPINA
C09A ACE Inibitori, semplici	ACE-Inibitori	C09AA01- CAPTOPRIL

		C09AA02- ENALAPRIL
		C09AA05- RAMIPRIL
C09C Ant. recettore angiotensina II	Antagonisti dell'Angiotensina II	C09CA01- LOSARTAN
C10A Farmaci agenti sui lipidi	Inibitori della HMG-CoA riduttasi	C10AA05- ATORVASTATINA

Tabella 14. Farmaci prescritti alla popolazione pediatrica anno 2015

Gli ACE inibitori (ACE-I) seguiti dai beta bloccanti sono le categorie di farmaci maggiormente prescritte (*figura 7 - tabella 15*).

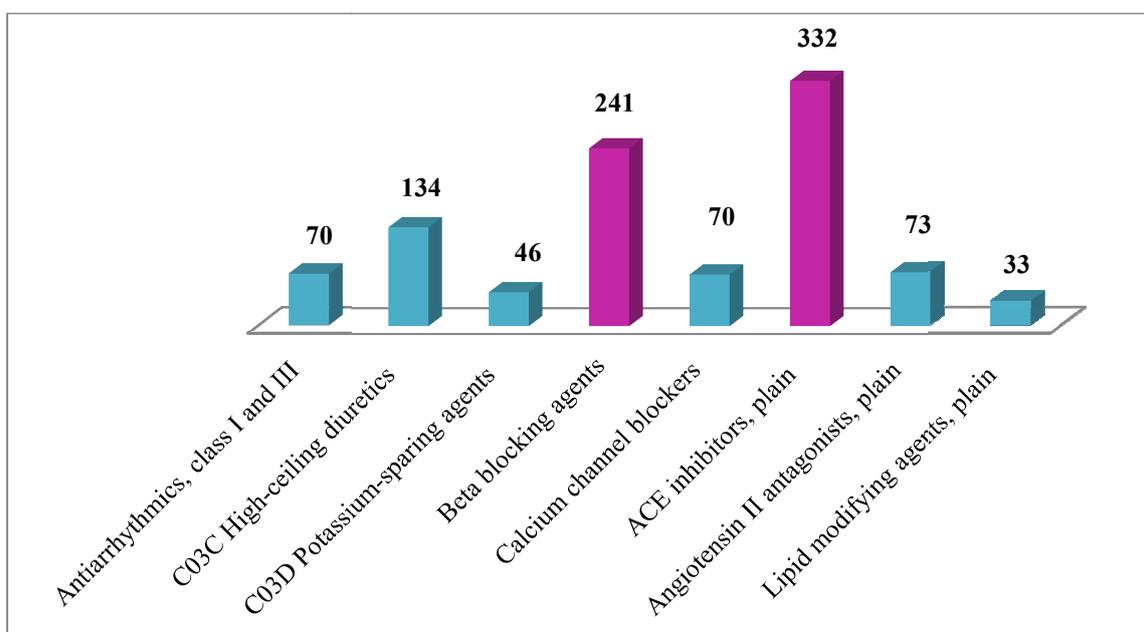


Figura 7. Prevalenza di trattamento annuale % (categorie farmaco terapeutiche)

Sesso	Categoria farmaco-terapeutica	N. pazienti	Campione	Prev. di trattamento annuale ‰
F	C01B Antiaritmici Classe I e III	284	3.767	75
M	C01B Antiaritmici Classe I e III	317	4.777	66
F	C03C Diuretici ad azione diuretica ampia	536	3.767	142
M	C03C Diuretici ad azione diuretica ampia	612	4.777	128
F	C03D Diuretici risparmiatori di potassio	276	3.767	73
M	C03D Diuretici risparmiatori di potassio	117	4.777	24
F	C07A Beta bloccanti	907	3.767	241
M	C07A Beta bloccanti	1.151	4.777	241
F	C08C Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	236	3.767	63
M	C08C Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	361	4.777	76
F	C09A ACE Inibitori, semplici	1.159	3.767	308
M	C09A ACE Inibitori, semplici	1.677	4.777	351
F	C09C Ant. recettore angiotensina II	229	3.767	61
M	C09C Ant. recettore angiotensina II	398	4.777	83
F	C10A Farmaci agenti sui lipidi	140	3.767	37
M	C10A Farmaci agenti sui lipidi	144	4.777	30
F + M	C01B Antiaritmici Classe I e III	601	8.544	70
F+ M	C03C Diuretici ad azione diuretica ampia	1.148	8.544	134
F+ M	C03D Diuretici risparmiatori di potassio	393	8.544	46
F+ M	C07A Beta bloccanti	2.058	8.544	241
F+ M	C08C Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	597	8.544	70
F+ M	C09A ACE Inibitori, semplici	2.836	8.544	332
F+ M	C09C Ant. recettore angiotensina II	627	8.544	73
F+ M	C10A Farmaci agenti sui lipidi	284	8.544	33

Tabella 15. Prevalenza di trattamento annuale ‰ (categorie farmaco terapeutiche e sesso)

I principi attivi più prescritti sono ramipril ed enalapril (maschi > femmine) tra gli ACE-I, seguiti da furosemide tra i diuretici ad azione maggiore e dal bisoprololo tra i beta bloccanti (*figura 8- tabella 16*).

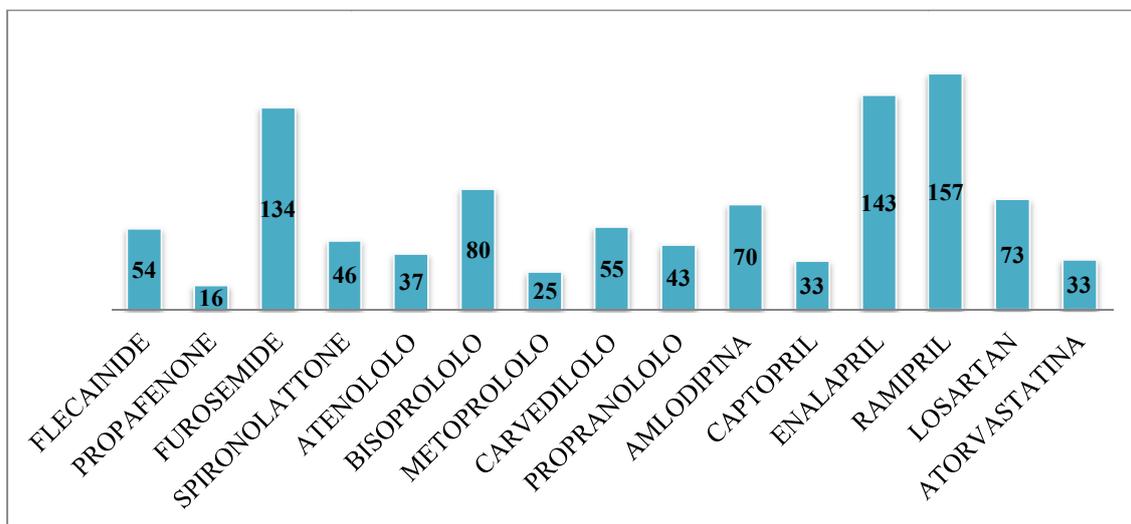


Figura 8. Prevalenza di trattamento annuale ‰ (principio attivo)

ATC	Categoria Farmacoterapica	P. Attivo	M	F	TOT.
C03B	Antiaritmici	FLECAINIDE	252	209	461
		PROPAFENONE	65	75	140
C03C	Diuretici ad azione maggiore	FUROSEMIDE	612	536	1148
C03D	Diuretici risparmiatori di potassio	SPIRONOLATTON E	117	276	393
C07A	Beta-bloccanti, selettivi	ATENOLOLO	196	122	318
		BISOPROLOLO	380	305	685
		METOPROLOLO	125	91	216
	Bloccanti dei recettori alfa e beta- adrenergici	CARVEDILOLO	273	197	470
	Beta -bloccanti, non selettivi	PROPRANOLOLO	177	192	369
C08C	Bloccanti selettivi dei canali del calcio con prevalente effetto vascolare	AMLODIPINA	361	236	597
C09A	ACE-Inibitori	CAPTOPRIL	155	123	278
		ENALAPRIL	713	505	1218
		RAMIPRIL	809	531	1340
C09C	Antagonisti dell'Angiotensina II	LOSARTAN	398	229	627
C10A	Inibitori della HMG-CoA riduttasi	ATORVASTATINA	144	140	284

Tabella 16. Numero assistiti per principio attivo (per sesso)

4.1.2. ATC C09 A - ACE inibitori

Gli ACE-I sono i farmaci più utilizzati nel campione analizzato (2.836 pazienti pediatrici). All'interno di tale classe sono stati utilizzati 3 principi attivi: ramipril è il più prescritto seguito da enalapril e captopril. Gli ACE-I agiscono in quanto inibiscono l'enzima convertitore (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II. Tale inibizione porta ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del *feedback* negativo esercitato sul rilascio della renina), a una diminuzione della secrezione di aldosterone (ormone risparmiatore di sodio), a una riduzione delle azioni dell'angiotensina II sui recettori (in particolare AT1) e del conseguente effetto costrittore sulla muscolatura liscia vascolare. Interferendo con il sistema renina, angiotensina e aldosterone (*figura 9*) determinano un abbassamento della pressione arteriosa.

La somministrazione a pazienti ipertesi determina, quindi, una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie diverse settimane di terapia.

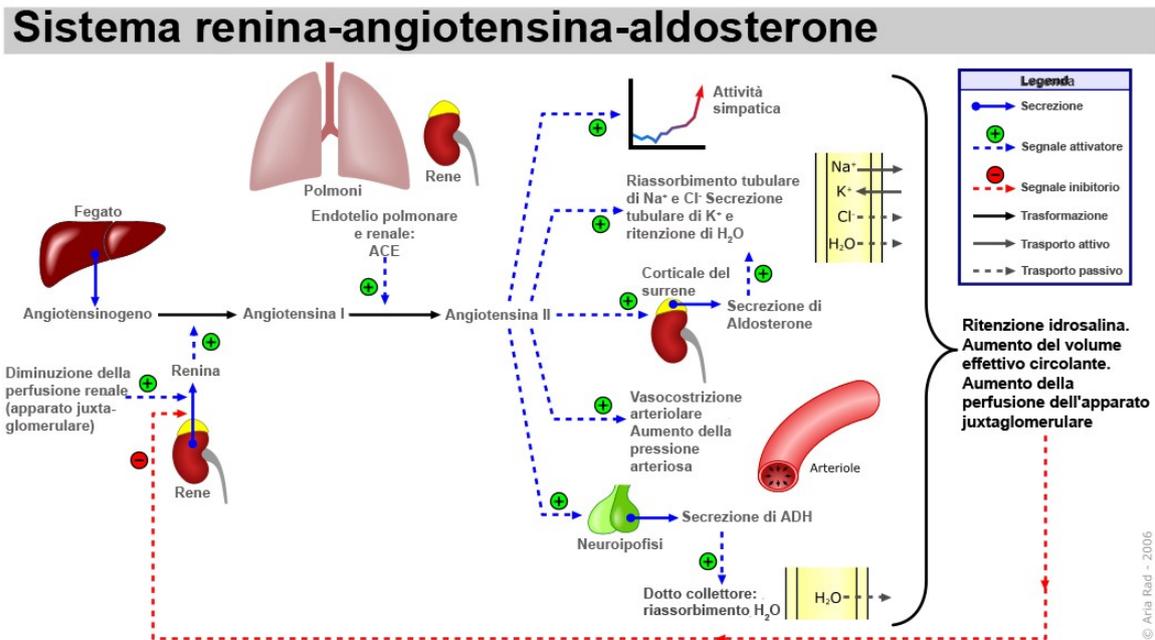


Figura 9. Sistema renina, angiotensina, aldosterone e regolazione pressione arteriosa

Il 59% dei pazienti trattati con ACE-I sono maschi. La metà (52%) del campione ha una età compresa tra i 12 e i 17 anni, il 28% tra 6 e 11 anni, l'11% e l'8% rispettivamente 3 e 5 anni e 0 e 2 anni. Ramipril ed enalapril sono i principi attivi maggiormente prescritti a pazienti di età 12-17 anni, al contrario captopril risulta maggiormente prescritto in pazienti tra 0-2 anni (*tabella 17*).

P. Attivo	N.pazienti	Maschi	Femmine	0-2 anni	3-5 anni	6-11 anni	12-17 anni
RAMIPRIL	1340	809	531	32	100	353	855
ENALAPRIL	1218	713	505	78	170	399	571
CAPTOPRIL	278	155	123	112	50	56	60
TOTALI	2836	1677	1159	222	320	808	1486

Tabella 17. Pazienti pediatriche trattati per molecola (per età e sesso)

Si tratta di molecole differenti in termini di caratteristiche farmacocinetiche (*tabella 18*).

P. Attivo	Pro Drug	Tempo picco (OS-ore)	Biod.	Legame Prot. Plasm.	Metab.	Elim.	T ½ (ore)
RAMIPRIL	Si	2 a 4	60 %	56%	Epatico	Renale	13 a 17 ore
ENALAPRIL	Si	3 - 4.8 adulti; 3-6 ped.	60 %	50-60%	Epatico	Renale	35 ore
CAPTOPRIL	No	1 ora	75%	25-30%		Renale	Meno di 3 ore

Tabella 18. Caratteristiche farmacocinetiche (forme attive)

4.1.2.1. ATC C09 A - ACE inibitori RAMIPRIL

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
22	Comprese 2.5 mg - 5mg e 10 mg	OS	<p>4.1 Indicazioni terapeutiche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'ipertensione - Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> ·Patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari periferiche) o ·Diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. - Trattamento delle patologie renali: <ul style="list-style-type: none"> ·Nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria ·Nefropatia glomerulare diabetica conclamata, definita da macroproteinuria in pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare ·Nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria 3g/die. - Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica - Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto 	<p>4.2 Posologia e modo di somministrazione</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di ramipril nei bambini non è stata ancora stabilita. I dati disponibili sono riportati al 4.8, 5.1, 5.2 e 5,3 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione specifica riguardante la posologia.</p> <p>Non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.</p>	<p>4.3 Controindicazioni</p>	<p>4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego</p>

Tabella 19. Informazioni su ramipril

Ramipril risulta prescritto come principio attivo di 22 prodotti medicinali in formulazione di compresse in tre diversi dosaggi.

Informazioni da RCP

Ramipril non ha una specifica indicazione pediatrica, al paragrafo 4.2 del RCP si sottolinea l'impossibilità di definirne una posologia e, al paragrafo 4.3, risulta non presente una controindicazione dedicata.

Le caratteristiche farmacocinetiche, come riportate al paragrafo 5.1 "*Proprietà farmacodinamiche*", sono state studiate in 30 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra 2 e 16 anni. Dopo somministrazioni di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril è stato rapidamente e in gran parte metabolizzato a ramiprilato. Picchi di concentrazione plasmatica di ramiprilato si sono verificati entro 2-3 ore. La *clearance* del ramiprilato è altamente correlata al peso corporeo e alla dose. *Clearance* e volume di distribuzione risutano aumentati con l'età dei pazienti pediatrici in ciascun gruppo di dosaggio. Con una dose di 0,05 mg/kg si sono raggiunti livelli di esposizione analoghi a quelli osservati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. Con una dose di 0,2 mg/kg si sono osservati livelli di esposizione superiori alla dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

Per gli aspetti di sicurezza, al paragrafo 4.8 "*Effetti indesiderati*" vengono riportati i dati relativi a due studi nei quali è stata evidenziata una frequenza di effetti indesiderati maggiore nei pazienti di età compresa tra i 2 e i 16 anni rispetto agli adulti:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite, sono "Comuni" (cioè $\geq 1/100$ e $< 1/10$) nei pazienti pediatrici e "Non comuni" (cioè $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) negli adulti.
- Congiuntivite "Comune" (cioè $\geq 1/100$ e $< 1/10$) nei pazienti pediatrici mentre "Raro" (cioè $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) negli adulti.
- Tremore e orticaria sono "Non comuni" (cioè $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) nei pazienti pediatrici mentre sono "Rari" (cioè $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) negli adulti.

Il profilo di sicurezza globale per ramipril nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

L'efficacia per l'ipertensione, invece, è stata valutata con un RCT con placebo condotto su bambini di età compresa tra i 6 anni ed i 16 anni di età. Al termine di 4 settimane,

ramipril è risultato inefficace nel ridurre la pressione arteriosa sistolica, ma alla dose più elevata ha abbassato la pressione arteriosa diastolica. Sia le dosi medie che le dosi alte di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione della pressione sistolica e diastolica nei bambini con ipertensione confermata. Questo effetto non è stato osservato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a dosi incrementali, interrotto dopo 4 settimane, su 218 pazienti pediatriche di età compresa tra 6-16 anni (75% ipertensione primaria), dove le pressioni sistolica e diastolica hanno dimostrato un modesto *rebound*, ma non un ritorno statisticamente significativo al valore basale, in tutti e tre i livelli di dosi di ramipril testate in base al peso [bassa dose (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg) o alta dose (5 mg - 20 mg)]. Il ramipril non ha mostrato una relazione dose/risposta lineare nella popolazione pediatrica studiata.

Presenza nelle Liste 648/96

Ramipril non è inserito nelle liste pediatriche dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Informazioni da Micromedex

Sicurezza ed efficacia non è stata stabilita nei pazienti pediatrici.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 8 lavori. Gli studi esclusi sono elencati all'*appendice 1*.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 3 studi (*tabella 20*) .

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Fearon WF. et al. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Early After Heart transplantation</i> . J Am Coll Cardiol. 2017 Jun 13;69(23):2832-2841	RCT, doppio cieco	Vasculopatia da trapianto (CAV)	Placebo	96; 7 pazienti pediatrici (12 a 19 anni)	Ramipril non rallenta lo sviluppo del volume della placca epicardica, ma stabilizza i livelli delle cellule progenitrici endoteliali e migliora la funzione microvascolare, che è stata associata a una migliore sopravvivenza a lungo termine dopo HT.
2	Ruggenti P. et al. <i>Achieving remission of proteinuria in childhood CKD</i> . Pediatr Nephrol. 2017 Feb;32(2):321-330.	Studio Osservazionale (coorte, longitudinale) Ramipril + ARB (inibitore recettore angiotensina - losartan)	Remissione delle nefropatie proteinuriche	-	20; età media 13.8±2.8 anni	I risultati supportano l'uso combinato di ACE inibitore e terapia ARB per ottenere la remissione della proteinuria e stabilizzare o addirittura migliorare la funzione renale nei bambini con malattia renale parenchimale cronica.
3	Ahmed R. et al. <i>Challenges for academic investigator-initiated pediatric trials for rare diseases</i> . Clin Ther. 2014 Feb 1;36(2):184-90.	RCT, doppio cieco	Sindrome di Alport	Placebo	> 2 anni	<i>Ongoing</i>

Tabella 20. Studi inclusi su ramipril

1. Ramipril e vasculopatia da trapianto di cuore

Lo studio citato ha riguardato sia gli aspetti di efficacia sia quelli di sicurezza dell'uso precoce di ramipril sullo sviluppo della vasculopatia *post* trapianto di cuore che è considerata la prima causa di morte in pazienti trapiantati. Nello studio, prospettico, multicentrico, doppio cieco, controllato verso placebo, su 96 pazienti risultano arruolati 7 pazienti pediatrici (12-19 anni). L'*endpoint* primario era la differenza nel volume della placca a 1 anno, con *endpoint* secondari l'effetto di ramipril sulla fisiologia coronarica, sulla funzione endoteliale e sui livelli di cellule progenitrici endoteliali. Gli autori concludono che l'uso di ramipril subito dopo il trapianto di cuore (HT) 1) sembra sicuro ed efficace nel ridurre la pressione sanguigna 2) non ha influenzato significativamente la progressione della placca epicardica 3) ha migliorato la funzione microvascolare durante il primo anno dopo HT associata a una migliore sopravvivenza a lungo termine dopo trapianto.

2. Ramipril e nefropatie proteinuriche

Negli ultimi anni è emerso un notevole interesse sugli effetti anti-proteinurici dei farmaci antipertensivi. La proteinuria viene considerata un fattore di rischio di progressione delle malattie renali per cui ogni terapia utile nel gestire la proteinuria viene considerata utile nel ridurre la progressione della malattia renale. Nei pazienti trattati con ACE-I, l'aggiunta di un antagonista del recettore dell'angiotensina II (ARA2-ARB) inibisce l'attività dell'angiotensina II prodotta da meccanismi indipendenti dall'enzima di conversione ACE; nei pazienti trattati con ARA2, gli ACE-I limitano la produzione compensatoria di angiotensina. Lo studio citato è uno studio osservazionale longitudinale di coorte che indaga l'uso contestuale di ACE-I e di losartan nella prevenzione della perdita di funzionalità renale in pazienti con nefropatie proteinuriche. Da maggio 2002 a settembre 2014 lo studio ha incluso una coorte di 20 pazienti pediatrici con nefropatie croniche e proteinuria che avevano ricevuto ramipril e losartan. Le dosi massime utilizzate sono quelle massime tollerate. L'*endpoint* primario di efficacia era una riduzione di un valore $> 50\%$ nella proteinuria nelle 24 ore a valori < 200 mg (remissione). Gli esiti secondari comprendevano cambiamenti nella proteinuria, albumina sierica, pressione sanguigna e velocità di filtrazione glomerulare

(GFR). Nove bambini hanno raggiunto la remissione della proteinuria. L'*endpoint* è stato raggiunto 11,6 (10,8-14,1) mesi dopo l'inclusione.

Gli autori concludono che, la terapia di associazione con le massime dosi di ACE-I e ARB, è risultata una strategia sicura per raggiungere la remissione della proteinuria con la stabilizzazione della funzionalità renale o addirittura il miglioramento in una proporzione sostanziale di bambini con nefropatie proteinuriche. Se i bambini sono monitorati e il trattamento è adattato alla risposta individuale, questo approccio potrebbe essere applicato in modo sicuro nella pratica quotidiana ospedaliera.

3. Ramipril e malattie rare - Alport Disease

La sindrome di Alport è una condizione genetica caratterizzata dalla progressiva perdita di funzione renale e uditiva e, in alcuni casi, da alterazioni oculari. L'incidenza della sindrome di Alport è circa di 2 persone su 100.000. Nella forma legata al cromosoma X, i maschi sono colpiti in modo più severo rispetto alle femmine. La sindrome è causata da mutazioni dei geni COL4A3, COL4A4, COL4A5, codificanti per le catene di collagene di tipo IV, uno dei principali costituenti delle membrane basali renali, uditive e oculari. Le manifestazioni principali ematuria, proteinuria e insufficienza renale progressiva, con possibile presenza di sordità neurosensoriale (di tipo percettivo, cioè per i toni alti) ed alterazioni visive. Nella maggior parte dei casi, la trasmissione avviene con modalità recessiva legata al cromosoma X: in genere solo i maschi (che hanno un solo cromosoma X) presentano i sintomi, mentre le femmine, a parte alcune eccezioni, sono portatrici sane (perché possiedono un altro cromosoma X oltre a quello mutato, che può compensarne le funzioni). Si conoscono, tuttavia, anche casi di trasmissione autosomica recessiva (occorre ereditare due copie del gene mutato da entrambi i genitori per manifestare la malattia) e autosomica dominante (basta ereditare una sola copia del gene mutato da uno dei genitori). La sindrome di Alport è la causa di circa il 2,5% delle insufficienze renali terminali nei maschi negli USA, l'1,1% in India e lo 0,64% in Europa.

Lo studio riportato parte dai dati del registro europeo sulla patologia di Alport e da pazienti trattati con ACE-I e anticipa l'avvio di un RCT vs placebo, con l'obiettivo di esaminarne l'efficacia, i rischi e i benefici. Per motivi di tollerabilità della terapia i bambini devono avere una età superiore a 2 anni. Gli autori concludono specificando che lo studio potrebbe aprire la strada per l'approvazione di ramipril come farmaco per trattare i bambini con Sindrome di Alport.

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici, filtrando per la popolazione pediatrica risultano tre studi che riguardano ramipril (**tabella 21**).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Active, not recruiting	Efficacy and Safety Study to Delay Renal Failure in Children With Alport Syndrome	Renal Insufficiency, Chronic	Drug: ramipril Drug: placebo to ramipril	University Medical Center Goettingen Goettingen, Germany
Recruiting	European Alport Therapy Registry - European Initiative Towards Delaying Renal Failure in Alport Syndrome	Alport Syndrome Hereditary Kidney Disease Pediatric Kidney Disease (and 2 more.)	Drug: ACE-inhibitor Drug: AT1-inhibitor Drug: HMG-Coenzyme inhibitor (statin) (and 2 more...)	University Hospital Goettingen Goettingen, Germany
Recruiting	Statin and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor on Symptoms in Patients With SCAD	Coronary Artery Dissection, Spontaneous	Drug: ramipril Drug: rosuvastatin Drug: placebo	Vancouver General Hospital Vancouver, British Columbia, Canada

Tabella 21. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Il primo è lo studio anticipato dal lavoro selezionato nella letteratura e riguardante l'indicazione per la sindrome di Alport in cui ramipril utilizzato per via orale alle dosi tra 1 e 6 mg della superficie corporea una volta al giorno per 3 anni è studiato verso placebo. Si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato di ramipril vs placebo, condotto in doppio cieco. Si stima che lo studio terminerà ad agosto 2019 e risultano attualmente arruolati 66 pazienti. Il secondo studio è uno studio non interventistico di coorte, *cross sectional*, che indaga se farmaci come gli ACE-I possano ritardare il tempo di dialisi e migliorare l'aspettativa di vita in tre generazioni di

famiglie con sindrome di Alport in Europa. L'ultimo studio riguarda il trattamento con ramipril 5-10mg o rosuvastatina 10-20mg o placebo nel miglioramento dei sintomi in pazienti con dissezione spontanea dell'arteria coronaria (SAFER-SCAD).

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di ramipril *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.2.2. ATC C09 A - ACE inibitori ENALAPRIL

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
17	Compresse 5 mg – 20 mg	OS	4.1 Indicazioni terapeutiche <ul style="list-style-type: none"> - Trattamento dell'ipertensione - Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica. - Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione $\leq 35\%$). 	4.2 Posologia e modo di somministrazione <p>Uso pediatrico L'esperienza di utilizzo nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatrici ipertesi è limitata.</p> <p>Per pazienti in grado di deglutire, la dose deve essere adattata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a <50 kg e di 5 mg in pazienti ≥ 50 kg, una volta al giorno. La dose deve essere calibrata secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥ 50 kg.</p>	4.3 Controindicazioni	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego <p>Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore a 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in bambini di età superiore a 2 mesi . Non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.</p>

Tabella 22. Informazioni su enalapril

Il principio attivo enalapril risulta utilizzato in compresse da 5mg e da 20mg e in totale in 17 prodotti medicinali.

Informazioni da RCP

Enalapril non ha una specifica indicazione pediatrica tanto che al paragrafo 4.2 “*Posologia e modo di somministrazione*” si sottolinea che l’esperienza di utilizzo nei pazienti pediatrici è limitata e, al paragrafo 4.4 “*Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego*”, per l’indicazione ipertensione non ci sono dati nei pazienti di età superiore ai 6 anni. Al paragrafo 4.3 non è presente una controindicazione dedicata.

Le caratteristiche farmacocinetiche sono state studiate su 40 pazienti pediatrici ipertesi di sesso maschile e femminile da 2 mesi a età < 16 anni dopo somministrazione orale giornaliera di enalapril maleato da 0,007 a 0,14mg/Kg. Non vi sono state importanti differenze nella farmacocinetica di enalaprilato nei pazienti pediatrici rispetto a quanto osservato in dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell’AUC (normalizzata al dosaggio per peso corporeo) con l’aumento dell’età; non viene tuttavia osservato un aumento dell’AUC quando i dati vengono normalizzati per area di superficie corporea. Allo stato stazionario, l’emivita media di enalaprilato è risultata di 14 ore.

Vi è esperienza d’uso limitata in pazienti pediatrici ipertesi di età superiore ai 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni con peso corporeo > 20Kg ed un tasso di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m² (peso < 50 Kg dose 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die ed > 50Kg dose 1,25, 5 o 40mg di enalapril/die), la somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la misura del valore di valle della pressione arteriosa secondo una funzione dose-dipendente. L’efficacia antipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi. Le dosi più basse studiate, 0,625mg e 1,25mg, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antipertensiva costante. Il maggior dosaggio studiato è stato di 0,58mg/kg 8 fino a 40 mg in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per pazienti pediatrici non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

Presenza nelle Liste 648/96

Enalapril è inserito nelle liste pediatriche (**figura 10**) dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
ENALAPRIL	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso orale nel neonato, tra 1 mese -12 anni, 12-18 anni	Iperensione arteriosa, scompenso cardiaco, proteinuria nelle nefriti o diabete	Vedi captopril	<p>Iperensione: SI ° Wells T, et al ; Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. J Clin Pharmacol. 2002;42(8):870-80.</p> <p>Scompenso Cardiaco: SI ° Silber JH, et al Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. J Clin Oncol. 2004;22(5):820-8.</p> <p>Proteinuria Diabete: SI ° Rudberg S, et al Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1999;42(5):589-95.</p> <p>Proteinuria Nefropatia: SI ° Bagga A, et al. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004;19(1):45-50</p>	<p>° BNF: non licenziato l'utilizzo nei bambini con peso <20Kg per trattamento ipertensione. Non licenziato nei bambini per scompenso cardiaco, proteinuria nelle nefriti-diabete; non licenziato per il trattamento dell'ipertensione nei bambini con peso <20kg. Indicazioni riportate: quelle per cui si chiede l'autorizzazione ° Guida all'uso dei farmaci bambini: non autorizzato.</p>	

Figura 10. Enalapril e indicazioni inserite nella lista L. 648/96 cardiovascolari pediatrici

Informazioni da Micromedex

Dalla ricerca effettuata nel *database* risultano riportate posologie relative alle seguenti indicazioni *off-label*.

Sindrome di Alport

- 0,07-0,72mg/kg/die per via orale; dose max 40mg/die per via orale (dosaggio *off-label*)

Nefropatia diabetica

- 0,2 mg/kg per via orale al giorno (max 10mg al giorno) (*dosaggio off-label*).

Insufficienza cardiaca

- Iniziare a basse dosi e titolare ad un dosaggio massimo tollerato e sicuro; • 0,1-0,6 mg/kg/giorno diviso una o due volte al giorno, fino a un massimo di 40mg/giorno; la dose massima di 0,94mg/kg/die in 1 studio (dosaggio *off-label*).

Ipertensione

- (bambini di età maggiore 1 mese) Dose iniziale 0,08mg/kg (fino a 5mg) per via orale una volta al giorno; regolare la dose in base alla risposta; dosi superiori a 0,58mg / kg (o superiori a 4 mg) non sono state valutate nei pazienti pediatrici.

Malattia renale, non diabetica

- (da 7 a 18 anni) malattia glomerulare resistente agli steroidi: da 0,1 a 0,5mg/kg/die per via orale. Le dosi iniziali più basse sono state aumentate ad incrementi mensili in base alla risposta. I pazienti adolescenti (17 anni) sono stati avviati con 5mg al giorno, aumentando fino a un massimo di 20mg al giorno in base alla risposta e alla tolleranza (*dosaggio off-label*).

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 41 lavori. Gli studi esclusi sono elencati all'*appendice 1*.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 12 studi (*tabella 23*).

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Zak V. et al. <i>Translating clinical trials into clinical practice: a survey assessing the potential impact of the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial</i> . Pediatric Heart Network Investigators. <i>Cardiol Young</i> . 2017 Sep;27(7):1265-1270.	Survey sullo studio "Enalapril in Infants with Single Ventricle: Results of a Multicenter Randomized Trial" Hsu DT et al. <i>Circulation</i> . 2010 Jul 27;122(4):333-40.	Cuore univentricolare	Placebo	230; entro 12 mesi	Enalapril non ha migliorato la crescita somatica, la funzione ventricolare o la severità dell'insufficienza. I risultati di questo studio randomizzato non supportano l'uso di <i>routine</i> di enalapril in questa popolazione.
	Oldenburger NJ. et al. <i>Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review</i> . <i>Cardiol Young</i> . 2016 Jun;26(5):842-50.	Revisione	Prevenzione del fallimento della procedura di Fontan	-	267	Enalapril non ha portato a miglioramenti.
2	Cheuk DK. et al. <i>Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer</i> . <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016 Aug 23;(8):CD008011.	Revisione (RCT o CT)	Trattamento della cardiotoxicità da antracicline	Placebo	135; ≤ 18 anni	L'RCT non ha mostrato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza generale, mortalità dovuta a insufficienza cardiaca, sviluppo di insufficienza cardiaca e qualità della vita tra trattamento e gruppi di controllo.
	Franco VI, Lipshultz SE. <i>Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines</i> . <i>Cardiol Young</i> . 2015 Aug; 25 Suppl 2:107-16	Revisione	Trattamento della cardiotoxicità da antracicline	-		Enalapril fornisce solo cardioprotezione temporanea.
3	Moffett BS, Price JF. <i>National prescribing trends for heart failure medications in children</i> . <i>Congenit Heart Dis</i> . 2015 Jan-Feb;10(1):78-85.	Analisi database	Trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta (ADHF)	-	1773; < 21 anni	E' stato rilevato un ampio grado di variabilità nell'uso di farmaci per l'ADHF e bassi tassi di prescrizione di beta-bloccanti e ACE-I.

4	Di Salvo G. et al. <i>Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation</i> J Hum Hypertens. 2016 Jun;30(6):363-7.	Studio comparativo	Controllo ipertensione dopo riparazione della coartazione aortica	Atenololo	51; 6-20 anni	Entrambi i farmaci sono stati in grado di ridurre significativamente la pressione sistolica delle 24 ore. Solo enalapril è stato in grado di ridurre significativamente la massa del ventricolo sinistro.
5	Hari P. et al. <i>Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: a randomized controlled trial</i> . Indian Pediatr. 2013 Oct;50(10):923-8. Epub 2013 Mar 5.	Open-label, randomized controlled trial	Riduzione proteinuria e GFR nella malattia renale cronica	Placebo	41; 2 a 18 anni	Enalapril è efficace nel ridurre la proteinuria nei bambini con malattia renale cronica e potrebbe essere renoprotettivo nella malattia renale cronica proteinurica.
	Sakalli H. et al. <i>Acidosis and hyperkalemia caused by losartan and enalapril in pediatric kidney transplant recipients</i> . Exp Clin Transplant. 2014 Aug;12(4):310-3.	Studio di coorte prospettico	Riduzione proteinuria e ipertensione nei pazienti sottoposti a trapianto renale	-	31; 4-18 anni	Losartan ed enalapril possono essere utili nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene diminuendo la pressione sanguigna e la proteinuria, ma possono essere associati a eventi avversi gravi, tra cui iperkaliemia e acidosi potenzialmente letali.
	Ghazi P. et al. <i>Hypotension as the etiology for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated acute kidney injury in pediatric patients</i> . Pediatr Cardiol. 2014 Jun;35(5):767-70.	Studio retrospettivo	Confronto della pressione arteriosa sistolica e diastolica tra i pazienti con danno renale acuto (AKI) e non	-	332;	I pazienti pediatrici con danno renale acuto hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa molto più elevata dei pazienti senza AKI.
6	Ku LC. et al. <i>Safety of Enalapril in Infants Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit</i> . Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Steering Committee. Pediatr Cardiol. 2017 Jan;38(1):155-161.	Studio di coorte retrospettivo	Valutazione della sicurezza nella ipertensione nella insufficienza cardiaca congestizia	-	887,910 di cui 667 trattati; fino a 120 giorni	Lo studio non mostra differenze significative fra i due trattamenti di overall serviva (OS), mortalità dovuta a infarto e sviluppo di infarto e la qualità della vita.
	Blake KV. et al. <i>Enhanced Paediatric Pharmacovigilance at the European</i>	Analisi database (osservazionale)	Tossicità renale	-		Un rischio più elevato di ADR renali con enalapril se usato nei bambini

<p><i>Medicines Agency: A Novel Query Applied to Adverse Drug Reaction Reports. Paediatr Drugs. 2016 Feb;18(1):55-63.</i></p>					<p>rispetto a tutti gli altri medicinali e rispetto agli adulti.</p>
<p><i>Lindle KA. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor nephrotoxicity in neonates with cardiac disease. Pediatr Cardiol. 2014 Mar;35(3):499-506.</i></p>	<p>Revisione (enalapril e captopril)</p>	<p>Tossicità renale</p>	<p>-</p>	<p>243; 15,9-18,1 giorni</p>	<p>Il 30% dei trattati dimostra insufficienza renale. I neonati prematuri avevano più probabilità di sperimentare insufficienza renale correlata ad ACE-I rispetto ai loro equivalenti a termine</p>

Tabella 23. Studi inclusi su enalapril

1. Enalapril e cuore univentricolare

La fisiologia del singolo ventricolo deriva dal sottosviluppo del ventricolo destro o sinistro durante la vita fetale. Anche se i difetti del singolo ventricolo costituiscono poco più di 1% dei difetti cardiovascolari congeniti, rappresentano una elevata causa di morbosità e di mortalità in infanti ed in bambini con patologie cardiache congenite. La mortalità nel primo anno di vita varia dal 15% al 30%. Tale patologia si caratterizza per un sovraccarico significativo del volume, a causa della necessità di sostenere sia le circolazioni polmonari che sistemiche. L'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale (BCPA) ha come fine quello di creare una separazione parziale tra le due circolazioni, sistemica e polmonare, per ridurre il sovraccarico di volume del ventricolo unico creando una connessione diretta tra la circolazione venosa sistemica, più specificamente il distretto cavale superiore, e il circolo polmonare. Il *Pediatric Heart Network* ha condotto uno studio randomizzato a doppio cieco che coinvolge 230 infanti con fisiologia del singolo ventricolo a ricevere enalapril (dose 0,4mg/kg/giorno) o placebo. La somministrazione di enalapril agli infanti non ha migliorato la crescita somatica, la funzione ventricolare o la severità di infarto. Quindi i risultati di questo studio randomizzato non supportano l'uso sistematico di enalapril in questa popolazione.

La procedura Fontan consiste nel connettere direttamente l'auricola destra all'arteria polmonare destra, chiudendo il difetto interatriale e legando il tronco dell'arteria polmonare; lo scopo dell'inserimento dell'atrio destro all'interno del circuito è quello di sfruttare una seppur minima funzione di pompa da parte di quest'ultimo. Nel tempo, il classico intervento di Fontan è stato modificato dall'anastomosi cavopolmonare totale intracardiaca. La revisione citata ha lo scopo di descrivere le terapie farmacologiche usate per favorire la buona riuscita della procedura. Gli studi analizzati in questa revisione riportano che bosentan, sildenafil e ilprost possono migliorare la capacità di esercizio a breve termine mentre enalapril non ha portato a miglioramenti.

2. Enalapril e cardiotossicità da antracicline

Gli studi considerati sono revisioni sull'impiego di enalapril nella cardiotossicità indotta da antracicline. Nello studio più recente pubblicato nel 2016 è stato considerato un RCT che ha arruolato 135 pazienti pediatriche con disfunzione cardiaca indotta da antracicline asintomatica e confrontato enalapril con placebo. L'RCT non ha mostrato differenze

statisticamente significative nella sopravvivenza generale, mortalità dovuta a insufficienza cardiaca, sviluppo di insufficienza cardiaca clinica e qualità della vita tra trattamento e gruppo di controllo. I partecipanti trattati con enalapril, inoltre, presentavano un rischio maggiore di capogiri, ipotensione e affaticamento [Cheuk DK. *et al.*, 2016]. L'altra revisione pubblicata l'anno prima ha analizzato alcuni approcci cardioprotettivi tra cui enalapril concludendo che quest'ultimo fornisce solo cardioprotezione temporanea mentre dexrazoxane riduce la cardiotoxicità antraciclina-correlata [Franco VI, Lipshultz SE, 2015].

3. Enalapril e insufficienza cardiaca acuta (ADHF)

L'analisi delle prescrizioni inclusa tra gli studi considerati è uno studio di farmaco utilizzazione nell'ambito del trattamento farmaceutico delle cardiomiopatie in Texas. Un totale di 1.773 pazienti (55,8% maschi) ha soddisfatto i criteri dello studio. Alla dimissione è stato prescritto un beta-bloccante nel 36,8% dei pazienti (carvedilolo nel 77,1% di questi) e un ACE-I nel 69,6% (enalapril nel 59,9% di questi). È stata osservata un'ampia variabilità nelle pratiche prescrittive e una tendenza alla riduzione del consumo di inotropi e di beta-bloccanti. In generale i tassi prescrittivi sono stati bassi sia di beta-bloccanti che di ACE-I.

4. Enalapril e ipertensione arteriosa da coartazione

L'ipertensione arteriosa è stata identificata come importante predittore di morbosità e mortalità in pazienti con coartazione aortica ovvero una malformazione congenita che determina un restringimento del lume aortico. Lo studio ha voluto valutare la l'efficacia sulla pressione sanguigna (BP) e sulla massa ventricolare sinistra (LVMI) nonché la tollerabilità di atenololo ed enalapril. I pazienti considerati avevano età compresa tra 6-20 anni. Tutti i pazienti sono stati valutati con monitoraggio ambulatoriale della pressione delle 24-h. Il lavoro riporta una pari efficacia dei due farmaci nel ridurre la pressione sistolica tuttavia, solo enalapril ha dimostrato un effetto significativo sulla riduzione del ventricolo sinistro. Sono state registrate interruzioni di trattamento in 2 pazienti trattati con atenololo mentre, in nessun caso, l'enalapril è stato sospeso a causa di eventi avversi.

5. Enalapril e nefropatie

Uno degli studi presi in considerazione è studio controllato randomizzato in aperto in pazienti pediatrici con patologia renale cronica (CKD) avviato per valutare l'efficacia del trattamento con enalapril sulla velocità di filtrazione glomerulare e sulla riduzione della proteinuria. Sono stati randomizzati a ricevere enalapril o placebo 41 bambini. Durante il primo anno, la riduzione del GFR non era diversa nei due gruppi mentre enalapril è risultato efficace nel ridurre la proteinuria e potrebbe essere renoprotettivo nella malattia renale cronica proteinurica.

Un altro studio della durata di un anno ha valutato sicurezza ed efficacia di losartan ed enalapril in pazienti trapiantati di rene concludendo che a fronte di efficacia nel ridurre la pressione e la proteinuria, l'uso dei farmaci potrebbe essere associato a eventi avversi gravi potenzialmente letali, tra cui iperkaliemia e acidosi. Infine, uno studio retrospettivo ha confrontato gli effetti degli ACE-I sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica tra i pazienti con danno renale acuto (AKI) e non, il confronto ha evidenziato che l'effetto è maggiore nei pazienti con AKI.

6. Enalapril e studi su aspetti di sicurezza

Alcuni studi riguardano gli aspetti di sicurezza del prodotto quando utilizzato nella popolazione pediatrica. Uno studio di coorte retrospettivo analizza il profilo di sicurezza di enalapril nei primi 120 giorni di vita in una popolazione di neonati. La coorte comprensiva di 887.910 pazienti comprende 662 infanti (0,07%) esposti a enalapril. È stata valutata la percentuale di neonati esposti che ha sviluppato eventi avversi, tra cui la morte, ipotensione, iperkaliemia e aumento della creatinina sierica ed è risultato che 142 esposti (21%) hanno sviluppato un evento avverso.

L'evento avverso più comune è stato l'iperkaliemia (13%), l'aumento della creatinina sierica (5%), l'ipotensione (4%) e la morte (0,5%). Fattori di rischio significativi per gli eventi avversi comprendevano l'età post-natale <30 giorni alla prima esposizione e una maggiore durata dell'esposizione. Questo studio è il più grande, ad oggi, che esamina la sicurezza di enalapril nei neonati a termine e pretermine senza significativa malattia cardiaca strutturale.

Il secondo studio di sicurezza ha previsto una analisi di PRR (*proportional reporting ratio*) per indagare in che misura l'associazione tra enalapril e tossicità renale si

riflettesse nelle ADR segnalate. Il confronto dei PRR per i bambini rispetto agli adulti ha confermato un rischio più elevato di ADR renali con enalapril se usato nei pazienti pediatrici rispetto a tutti gli altri medicinali e rispetto agli adulti. Il terzo studio è una revisione che ha avuto lo scopo di testare la nefrotossicità mediata da ACE-I nei neonati. È stata eseguita una revisione retrospettiva su 243 neonati con malattie cardiache tra il 2007 e il 2010. Una diminuzione significativa di CrCl si è verificata sia per i neonati pretermine ($p < 0,01$) che per quelli a termine ($p < 0,001$) mentre stavano ricevendo ACE-I. Quasi il 42% di tutti i pazienti mostrava un rischio renale, con circa il 30% che dimostrava insufficienza renale. I neonati prematuri avevano più probabilità di sperimentare insufficienza renale correlata ad ACE-I rispetto ai loro equivalenti a termine. Nonostante l'uso comune per i neonati a termine con malattie cardiache, gli ACE-I devono essere usati con cautela.

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici in corso, filtrando per la popolazione pediatrica risultano tre studi (*tabella 24*).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696 Followed by a 52-week Study of LCZ696 Compared With Enalapril in Pediatric Patients With Heart Failure	Pediatric Heart Failure	Drug: LCZ696 Drug: Enalapril Drug: Placebo of LCZ696 Drug: Placebo of Enalapril	Novartis Investigative Site Phoenix, Arizona, Novartis Investigative Site Loma Linda, California (and more...)
Active, not recruiting	Reduction of Night-time Blood Pressure in Pediatric Renal Transplant Recipients	Hypertension Secondary to Kidney Transplant	Drug: New Medication: Enalapril Isradipine, Propranolol	Cohen Children's Medical Center of NY New Hyde Park, New York, United States Children's Hospital of Philadelphia

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Angiotensin-II Receptor Antibodies Blockade With Losartan in Patients With Lupus Nephritis	Atherosclerosis Lupus Nephritis	Drug: Losartan Drug: Enalapril	Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran Mexico City

Tabella 24. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Il primo è uno studio (fase 2- 3) che recluterà pazienti anche in Italia con l'obiettivo di determinare la tollerabilità e l'efficacia di sacubitril/valsartan vs enalapril. I pazienti da trattare hanno insufficienza cardiaca cronica dovuta a disfunzione sistolica ventricolare sinistra in terapia cronica per insufficienza cardiaca ed età compresa tra 1 mese e 17 anni.

Il secondo studio è proposto per indagare la riduzione della pressione sanguigna con enalapril (o propranololo o isradipina) somministrato al mattino nei pazienti pediatrici trapiantati di rene (età da 5 a 21 anni).

Il terzo studio (un RCT in aperto a gruppi paralleli) indaga l'uso di enalapril vs losartan nell' aterosclerosi e nella nefrite lupica in pazienti di età da 16 anni a 50 anni.

Uno studio precedente ha rilevato un'elevata prevalenza di anticorpi del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (AT1R-Ab) nei pazienti con nefrite lupica. Gli anticorpi diretti contro il recettore dell'angiotensina II (AT1R-Ab) sono agonisti precedentemente studiati in condizioni quali preeclampsia, trapianto e sclerodermia. Agiscono legandosi al recettore dell'angiotensina 1 e i loro effetti possono essere bloccati con l'uso di ARB. In questo studio clinico i ricercatori studieranno l'effetto del blocco di AT1-Ab con losartan nella progressione dello spessore della media intima carotidea nei pazienti con nefrite lupica rispetto ai pazienti trattati con enalapril.

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di enalapril *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.2.3. ATC C09 A - ACE inibitori CAPTOPRIL

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
4	Compresse 25 mg e 50 mg	OS	<p>4.1 Indicazioni terapeutiche</p> <p>-Ipertensione: trattamento dell'ipertensione.</p> <p>-Insufficienza cardiaca: trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con riduzione della funzionalità sistolica ventricolare, in combinazione a diuretici e, qualora appropriato, a digitale e betabloccanti.</p> <p>-Infarto del miocardio: - Trattamento a breve termine (4 settimane): Captopril è indicato per pazienti clinicamente stabili entro le prime 24 ore dall'insorgenza di un infarto.</p> <p>-Profilassi a lungo termine dell'insufficienza è indicato per pazienti clinicamente stabili con disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione ≤ 40%)</p> <p>-Nefropatia diabetica del Tipo I: è indicato per il trattamento della nefropatia diabetica con macroproteinuria in pazienti affetti da diabete del tipo I.</p>	<p>4.2 Posologia e modo di somministrazione Uso pediatrico</p> <p>L'efficacia e la sicurezza non sono state completamente stabilite. L'impiego in bambini ed adolescenti deve avvenire sotto stretto controllo medico. La dose iniziale di captopril deve essere circa 0.3 mg/kg peso corporeo. Per pazienti soggetti a speciali precauzioni (bambini affetti da disfunzioni renali, prematuri, neonati e lattanti, in considerazione del fatto che la loro funzionalità renale non è equivalente a quella di bambini più grandi o degli adulti) la dose iniziale deve essere solo 0.15 mg di captopril/peso in kg. In linea generale captopril viene somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma il dosaggio e l'intervallo tra le somministrazioni devono tuttavia essere adattati individualmente in base alla risposta del paziente.</p>	<p>4.3 Controindicazioni</p>	<p>4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego</p>

Tabella 25. Informazioni su captopril

Il principio attivo captopril risulta utilizzato in 4 prodotti medicinali e prescritto in compresse da 25mg e da 50mg.

Informazioni da RCP

Captopril non ha una specifica indicazione pediatrica tanto che al paragrafo 4.2 e al paragrafo 4.1 del RCP non vengono riportate le popolazioni su cui può essere utilizzato; al paragrafo 4.2 “*Posologia e modo di somministrazione*” viene ricordato che l’efficacia e la sicurezza non sono state completamente stabilite. L’impiego in bambini ed adolescenti deve avvenire sotto stretto controllo medico. La dose iniziale di captopril deve essere circa 0,3mg/kg peso corporeo. Per pazienti soggetti a speciali precauzioni (bambini affetti da disfunzioni renali, prematuri, neonati e lattanti, in considerazione del fatto che la loro funzionalità renale non è equivalente a quella di bambini più grandi o degli adulti) la dose iniziale deve essere solo 0,15mg di captopril/peso in kg. In linea generale captopril viene somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma il dosaggio e l’intervallo tra le somministrazioni devono, tuttavia, essere adattati individualmente in base della risposta del paziente.

Non sono presenti controindicazioni o avvertenze speciali.

Presenza nelle Liste 648/96

Captopril è inserito nelle liste pediatriche (**figura 11**) dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
CAPTOPRIL	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci nei Bambini per un uso orale nel neonato, tra 1 mese -12 anni, 12-18 anni	Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, proteinuria nelle nefriti o diabete	<ul style="list-style-type: none"> ° Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. Paediatr Drugs. 2006;8(1):55-69 ° Stern H, Captopril in children with dilated cardiomyopathy: acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects. Pediatr Cardiol 1990;11(1):22-8. ° Fenton M et al Understanding chronic heart failure. Arch Dis Child. 2007;92(9):812-6. ° Simonetti et al. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. J Hypertens. 2007;25(12):2370-6. ° Robinson RF, et al. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. Paediatr Drugs. 2005;7(1):27-40. ° Almerie MQ, et al. Should Angiotensin converting enzyme inhibitors be used in children with Type 1 diabetes and Microalbuminuria? Arch Dis Child. 2008;93(7): 633-5. 	<p>Ipertensione: SI</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Sinaiko A et al. Antihypertensive effect and elimination kinetics of captopril in hypertensive children with renal disease. J Pediatr. 1983;103(5):799-805. <p>Scompenso Cardiaco: NO, case series</p> <p>Proteinuria Diabete: SI</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Cook et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease microalbuminuria in normotensive children with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 1990;117:39-45 <p>Proteinuria Nefropatia: No per captopril (case series); SI per altri ACE inibitori</p>	<ul style="list-style-type: none"> ° BNF: non licenziato l'utilizzo nei bambini. Indicazioni riportate: quelle per cui si chiede l'autorizzazione ° Guida all'uso dei farmaci bambini: autorizzato l'uso per tutte le età nell'ipertensione grave e nell'insufficienza cardiaca, non autorizzato per ipertensione lieve-moderata: 	L'utilizzo nel neonato richiede particolare attenzione e monitoraggio. Documentato il rischio di inefficacia o di sovradosaggio con le preparazioni del farmaco adatte dalle formulazioni disponibili per l'adulto [Mulla H, et al. Arch Dis Child. 2007;92(5):409-11]. Esperienze molto limitate sull'uso degli ACE inibitori nella nefropatia diabetica del bambino

Figura 11. Captopril e indicazioni inserite nella lista L. 648/96 cardiovascolari pediatrici

Informazioni da Micromedex

Dalla ricerca effettuata nel *database* risultano riportate posologie relative alle seguenti indicazioni *off-label*.

Insufficienza cardiaca congestizia, di solito in combinazione con diuretici e digitale

- (Neonati o bambini) Dose di 0,1mg/kg per via orale; monitorare la pressione arteriosa (PA) per 2 ore.
- (Neonati o bambini) Iniziale 0,6mg/kg/die suddivisi per via orale 3 volte al giorno; titolazione, aumento di 0,6mg/kg/giorno ogni 48 ore al dosaggio di mantenimento; obiettivo di 2,4-3mg/kg/die in dosi suddivise per la maggior parte dei pazienti, alcuni possono richiedere fino a 4mg/kg/die.
- (Bambini) Intervallo di dosaggio usuale, da 0,3 a 2,5mg/kg/ giorno suddiviso per via orale ogni 8-12 ore.
- (Bambini e adolescenti) Intervallo di dosaggio abituale, da 0,3 a 6mg/kg/die suddiviso per via orale ogni 8-12 ore.
- (Neonati) Intervallo di dosaggio usuale, da 0,4 a 1,6mg/kg/giorno diviso ogni 8 ore. Dosi iniziali più basse da 0,05 a 0,1mg/kg/die in 3 dosi divise nei neonati o 0,01mg/kg ogni 12 ore nei neonati prematuri possono minimizzare gli effetti avversi e migliorare la tollerabilità (dosaggio *off-label*).

Ipertensione

- (Neonati) 0,05mg/kg/dose per via orale ogni 6 a 24 ore (max 6mg/kg/giorno) .
- (1 anno o più) Iniziale, da 0,3 a 0,5mg/kg/dose per via orale 3 volte al giorno; titolare di un controllo della pressione arteriosa come tollerato, max 6mg/kg/giorno.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 15 lavori. Gli studi esclusi sono elencati all'**appendice 1**.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 5 studi (*tabella 26*) .

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Zaher H. et al. <i>Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial.</i> J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):499-505. 2015 Dec 11.	RCT	Trattamento dell'emangioma infantile	Propranololo	65	Propranololo mostra un beneficio maggiore rispetto a captopril nel trattamento de pazienti con emangioma infantile.
2	Sasongko TH. et al. <i>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease.</i> Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD009191.	Revisione (1 RCT incluso)	Proteinuria e microalbuminuria in soggetti con anemia falciforme	Placebo	22	Non ci sono abbastanza evidenze per supportare l'uso di ACE-I nell'indicazione. Una delle difficoltà è il <i>bias</i> di informazione negli studi.
	Ghazi P. et al. <i>Hypotension as the etiology for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated acute kidney injury in pediatric patients.</i> Pediatr Cardiol. 2014 Jun;35(5):767-70.	Studio retrospettivo	Pressione arteriosa sistolica e diastolica in danno renale acuto (AKI) e non	-	332	I pazienti pediatrici con danno renale acuto hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa molto più elevato dei pazienti senza AKI.
3	Övünç Hacıhamdioğlu D. et al. <i>Elevated Urinary T Helper 1 Chemokine Levels in Newly Diagnosed Hypertensive Obese Children.</i> J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015 Sep;7(3):175-82.	Studio prospettico	Ipertensione in bambini obesi	-	24 bambini ipertesi obesi (età media 13,1); 27 bambini sani (età media 11,2) e 22 bambini non ipertesi obesi (età media 11,5).	Lo stato infiammatorio cronico associato all'obesità contribuisce alla patogenesi dell'ipertensione. Nello studio, le chemochine urinarie sono state ridotte dopo il trattamento in un gruppo di pazienti ipertesi obesi.
4	Lindle KA. et al. <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor nephrotoxicity in neonates with cardiac disease.</i> Pediatr Cardiol. 2014 Mar;35(3):499-506.	Revisione (enalapril e captopril)	Tossicità renale	-	243; 15,9-18,1 giorni	Il 30% dei trattati dimostra insufficienza renale. I neonati prematuri avevano più probabilità di sperimentare insufficienza renale correlata ad ACE-I rispetto ai loro equivalenti a termine .

Tabella 26. Studi inclusi su captopril

1. Captopril ed emangioma infantile

L'unico studio considerato confronta il propranololo con il captopril per il trattamento dell'emangioma infantile. Lo studio riguarda 30 pazienti trattati con captopril e 35 con propranololo e ha mostrato maggiore efficacia del propranololo nel trattamento. Gli effetti collaterali cardiaci sono stati riportati solo nel gruppo trattato con captopril.

2. Captopril e nefropatie

Il danno renale è una complicanza frequente nella anemia falciforme (caratterizzata dalla deformazione degli eritrociti) e, la microalbuminuria e la proteinuria sono note per essere un forte predittore di una successiva insufficienza renale. La revisione inclusa, in considerazione del fatto che è pratica comune somministrare gli ACE-I per la nefropatia vista l'attività renoprotettive, ha inteso indagare l'uso del captopril nel ridurre la pressione intraglomerulare, la microalbuminuria e la proteinuria in pazienti con anemia falciforme. Nella revisione è stato incluso un solo studio [*Foucan L. et al., 1998*] che ha randomizzato 22 pazienti con anemia falciforme e microalbuminuria persistente. I pazienti hanno ricevuto 25mg/giorno di captopril o placebo e sono stati seguiti per almeno 6 mesi. Lo studio conclude che non ci sono prove sufficienti per dimostrare che la somministrazione di ACE-I sia associata a una riduzione della microalbuminuria e della proteinuria nelle persone con anemia falciforme.

L'altro studio considerato per le nefropatie è già stato citato per enalapril e ha confrontato gli effetti degli ACE-I sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica tra i pazienti pediatrici con danno renale acuto (AKI) e non; il confronto ha evidenziato che l'effetto è maggiore nei pazienti con AKI.

3. Captopril e ipertensione in pazienti obesi

L'obesità è un problema di salute comune in tutto il mondo; la maggiore conseguenza dell'obesità comprende un'aumentata prevalenza di ipertensione e una serie di disturbi renali associati. Prove crescenti suggeriscono che le cellule T hanno un ruolo significativo nella patogenesi dell'ipertensione. Una delle principali funzioni delle cellule T helper 1 (Th1) è la secrezione di interferon gamma (IFN- γ), che promuove l'espressione delle citochine, molecole di adesione e chemochine. Le chemochine

associate a Th1, sono state rilevate negli adulti con malattia coronarica, aneurisma aortico o essenziale e ipertensione con microalbuminuria.

Lo studio considerato ha valutato lo *status* dell'inflammazione Th1-mediata in bambini ipertesi obesi e l'effetto di terapie antipertensive che coinvolgono captopril e/o cambiamenti dello stile di vita su questa condizione. Nello studio, le chemochine urinarie risultano ridotte dopo il trattamento.

4. Captopril e studi su aspetti di sicurezza

Alcuni studi riguardano gli aspetti di sicurezza del prodotto quando utilizzato nella popolazione pediatrica. La revisione (già citata per enalapril) ha avuto lo scopo di testare la nefrotossicità mediata da ACE-I nei neonati. È stata eseguita una revisione retrospettiva su 243 neonati con malattie cardiache tra il 2007 e il 2010. Una diminuzione significativa di CrCl si è verificata sia per i neonati pretermine ($p < 0,01$) che per quelli a termine ($p < 0,001$) mentre stavano ricevendo ACE-I. Quasi il 42% di tutti i pazienti mostrava un rischio renale, con circa il 30% che dimostrava insufficienza renale. I neonati prematuri avevano più probabilità di sperimentare insufficienza renale correlata ad ACE-I rispetto ai loro equivalenti a termine. Nonostante l'uso comune per i neonati a termine con malattie cardiache, gli ACE-I devono essere usati con cautela.

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici in corso, filtrando per la popolazione pediatrica risultano due studi (**tabella 27**).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Prevention of Chemotherapy Induced Cardiotoxicity in Children With Bone Tumors and Acute Myeloid Leukemia	Cardiotoxicity Acute Myeloid Leukemia in Children Bone Tumor	Drug: Capoten	Cche 57357 Giza, Egypt
Recruiting	Prediction and Prevention of Asymptomatic Cardiovascular Insult in Type 1 Diabetic Children: Comparative Effectiveness of Cardioprotective Drugs	Diabetes Mellitus, Type 1	Drug: Atorvastatin Drug: Captopril Drug: L-carnitine	Faculty of Medicine- Tanta University Tanta, Gharbia, Egypt

Tabella 27. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

L'obiettivo del primo studio che sta reclutando e che interessa il captopril è determinare il ruolo dell'ACE-I nella prevenzione della cardiotossicità correlata alla chemioterapia. In particolare è indagato l'uso di captopril due volte al giorno alla dose di 0,5 mg/kg/giorno. I pazienti con leucemia mieloide acuta e tumore osseo (Osteosarcoma ed Sarcoma di Ewing) (età 1-18 anni) inclusi nello studio iniziano la terapia al 1° giorno e dovranno proseguire per 1 anno dopo la fine del trattamento.

Il secondo è uno studio per indagare l'azione cardioprotettiva di captopril, simvastatina e levocarnitina nei pazienti con diabete tipo 1.

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di captopril *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.3. ATC C07 A - Beta Bloccanti

La categoria dei beta bloccanti è, dopo quella degli ACE-I, la più prescritta. All'interno della classe dei beta bloccanti sono state utilizzate 5 molecole bisoprololo, carvedilolo, propranololo, atenololo ed, infine, metoprololo. In totale, almeno un beta bloccante risulta prescritto a 2.058 pazienti pediatrici (0-17 aa). I betabloccanti agiscono come antagonisti competitivi e agonisti parziali, quest'ultimo effetto da parte di questa classe, è dovuto all'attività simpatico-mimetica intrinseca.

I recettori su cui possono agire sono:

- Beta 1: presenti a livello del nodo seno-atriale e atrio-ventricolare dove esplicano un azione cronotropa, dromotropa, batmotropa e inotropica positiva; presenti a livello juxta-glomerulare nel rene controllano la secrezione di renina;
- Beta 2: localizzati sulle cellule muscolari lisce di vasi sanguigni, bronchi, utero e intestino dove determinano rilassamento muscolare; a livello pre-sinaptico controllano il rilascio di noradrenalina; a livello epatico regolano l' aumento della gluconeogenesi e della glicogeno lisi, nel muscolo della glicogeno lisi e la secrezione di insulina a livello delle beta-cellule pancreatiche;
- Beta 3: presenti sulle cellule adipose dove controllano la lipolisi.

Le caratteristiche principali dei betabloccanti sono:

- selettività recettoriale
- presenza di attività simpatico-mimetica intrinseca (agonista parziale)
- presenza o meno di proprietà accessorie
- attività a livello di membrane eccitabili

In base alla selettività, i betabloccanti possono essere suddivisi in:

- Beta 1 selettivi e Beta 1 non selettivi

Il bisoprololo è il capostipite delle molecole dotate di selettività per i recettori beta 1. L'importanza clinica della selettività recettoriale assume una certa rilevanza nei pazienti in

cui l'inibizione dei beta 2 recettori può comportare una serie di problemi. Infatti, il blocco di tali recettori può determinare broncocostrizione, aumento della glicemia plasmatica e, nei primi periodi di assunzione del farmaco, vasocostrizione con conseguente ipertensione arteriosa.

Nel campione considerato, il 56% dei pazienti trattati con beta bloccanti sono maschi. Più della metà (61%) del campione ha una età compresa tra i 12 e i 17 anni, il 23% tra 6 e 11 anni, mentre percentuali molto basse rispettivamente il 9% e 7% sono assistiti tra 3 e 5 anni e tra 0 e 2 anni. Bisoprololo e carvedilolo sono le molecole maggiormente prescritte (*tabella 28*).

P. Attivo	N.pazienti	Maschi	Femmine	0-2 anni	3-5 anni	6-11 anni	12-17 anni
BISOPROLOLO	685	380	305	20	39	123	503
CARVEDILOLO	470	273	197	44	72	118	236
PROPRANOLOLO	369	177	192	66	40	87	176
ATENOLOLO	318	196	122	6	19	88	205
METOPROLOLO	216	125	91	10	18	48	140
TOTALI	2058	1151	907	146	188	464	1260

Tabella 28. Pazienti pediatrici trattati per molecola (per età e sesso)

Si tratta di molecole differenti in termini di caratteristiche farmacocinetiche (*tabella 29*).

P. Attivo	Pro Drug	Tempo picco (OS-ore)	Biod.	Legame Prot. Plasm.	Metab.	Elim.	T ½ (ore)
BISOPROLOLO	no	2 a 4	80% a 94%	30%	Epatico 50%	Renale 50% a 60%	9 a 12.4

CARVEDILOLO	no	1 ora	25 a 35%	98%- 99%	Epatico via Cyt-P450 2D6	Fecale	7 a 10
PROPRANOLOLO	no	1.5 a 2	30% a 70%	93%	Epatico	Fecale	3 a 6
ATENOLOLO	no	2 a 4	50%	6% a 16%	Epatico basso	Renale 50%	6 a 7
METOPROLOLO	no	10	50%	12%	Epatico via Cyt-P450 2D6	Renale	3 a 7

Tabella 29. Caratteristiche farmacocinetiche (forme attive)

4.1.3.1. ATC C07 A - Beta Bloccanti BISOPROLOLO

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
12	Compresse da 1,25 mg- 2,5 mg- 3,75 mg- 5 mg- 7,5 mg- 10 mg	OS	<p>4.1 Indicazioni terapeutiche</p> <p>Trattamento dell'ipertensione essenziale.</p> <p>Trattamento dell'angina pectoris stabile cronica.</p> <p>Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabile, con ridotta funzionalità ventricolare sinistra in terapia combinata con ACE-I, diuretici e, se richiesto, con glicosidi cardiaci.</p>	<p>4.2 Posologia e modo di somministrazione</p> <p>Uso pediatrico</p> <p>Non c'è esperienza pediatrica con bisoprololo, perciò il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti pediatrici.</p>	<p>4.3 Controindicazioni</p>	<p>4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego</p>

Tabella 30. Informazioni su bisoprololo

Il bisoprololo, nella popolazione oggetto dello studio, risulta utilizzato in compresse a diversi dosaggi e prescritto quale principio attivo di 12 prodotti medicinali.

Informazioni da RCP

Il bisoprololo è un beta bloccante altamente selettivo per i recettori beta-1, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e relativa attività stabilizzante di membrana. Presenta una bassa affinità verso i recettori beta-2 della muscolatura liscia bronchiale e vasale così come verso i recettori beta-2 che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non è atteso che bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta-2. La selettività di bisoprololo verso i beta-1 recettori non è dose dipendente. Bisoprololo non ha una specifica indicazione pediatrica tanto che al paragrafo 4.2 “*Posologia e modo di somministrazione*” si sottolinea che il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti pediatrici. Al paragrafo 4.3 non è presente, tuttavia, una controindicazione dedicata.

Presenza nelle Liste 648/96

Bisoprololo non risulta inserito nelle liste pediatriche dei farmaci cardiovascolari.

Informazioni da Micromedex

Sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 6 lavori. Gli studi esclusi sono elencati all'**appendice 1**.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 3 studi (*tabella 31*).

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Schranz D. Voelkel NF. <i>Nihilism of chronic heart failure therapy in children and why effective therapy is withheld.</i> Eur J Pediatr. 2016 Apr;175(4):445-55.	Revisione	Trattamento insufficienza cardiaca sistolica	-		L'esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sistolica con bisoprololo, lisinopril e spironolattone è risultata positiva.
	Cho MJI. <i>Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric and congenital heart disease patients: a meta-analysis of published studies.</i> Minerva Cardioangiol. 2015 Dec;63(6):495-505.	Metanalisi	Insufficienza cardiaca nella cardiopatia pediatrica congenita	-		Lo studio ha concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra.
2	Chaturvedi S. et al. <i>Pharmacological interventions for hypertension in children.</i> Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 1;(2):CD008117.	Revisione sistematica (RCT)	Ipertensione	-		Nel complesso, ci sono vari dati che informano sull'uso di agenti antipertensivi nei bambini. Non ci sono evidenze di una relazione dose-risposta consistente per dosi crescenti di bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio antagonisti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Tutti gli agenti sembrano sicuri, almeno nel breve periodo.

Tabella 31. Studi inclusi su bisoprololo

1. Bisoprololo e patologie cardiache

Il meccanismo dell'insufficienza cardiaca sistolica cronica sembra associato alla attivazione neuro-umorale e all'aumento dei livelli dei neuro-ormoni (noradrenalina, adrenalina, renina, angiotensina II, aldosterone, vasopressina), che portano alla vasocostrizione e alla ritenzione idrica e di sodio. La continua attivazione neuro-umorale porta all'apoptosi dei miocardiociti, alla necrosi, e alla fibrosi cardiaca. Il trattamento medico per l'insufficienza cardiaca cronica negli adulti è basato su studi controllati e randomizzati. Farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca come bloccanti dei recettori beta-adrenergici, ACE-I e antagonisti dei recettori dell'aldosterone, riducono significativamente la mortalità. Studi clinici di coorte di grandi dimensioni non possono essere realisticamente condotti nei bambini con insufficienza cardiaca cronica per il numero di pazienti ridotto e l'eterogeneità delle cause. La terapia pediatrica è attualmente basata su diuretici, restrizione dei fluidi e digossina.

Tra gli studi considerati il primo è una revisione che riporta come positiva l'esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca in neonati e bambini in particolare con inibitori del recettore β_1 -adrenergico (ARB), ACE-I e antagonisti dei mineralcorticoidi che secondo gli autori devono essere raccomandati nei pazienti pediatrici nonostante la mancanza di dati sufficienti derivanti da studi randomizzati. Sono raccomandati bisoprololo, lisinopril e spironolattone mentre la terapia cronica con diuretici a lunga durata d'azione e la restrizione dei liquidi non dovrebbe essere considerata per via degli effetti a breve termine a scapito di un'ulteriore stimolazione neuro-umorale. Nelle conclusioni dello studio si riporta anche come la terapia farmacologica raccomandata per l'insufficienza cardiaca sistolica viene anche consigliata per l'utilizzo del bendaggio arterioso polmonare reversibile (PAB) in bambini piccoli con cardiomiopatia dilatativa (DCM) e con funzione ventricolare destra conservata.

L'altro studio considerato è una metanalisi che indaga gli effetti dei beta-bloccanti in pazienti con cardiopatia pediatrica congenita (CHD) affetti da insufficienza cardiaca. In questo studio sono inclusi lavori che riguardano tre beta-bloccanti (carvedilolo, bisoprololo e metoprololo succinato a rilascio prolungato). Dall'analisi emerge che i beta-bloccanti sono stati associati a significativi miglioramenti nella frazione di eiezione ventricolare sinistra (LV), riduzione della dimensione del ventricolo sinistro durante la

diastole e sistole. Non è stata osservata alcuna variazione significativa nella frazione di eiezione ventricolare destra. Gli autori hanno concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra. Tuttavia, l'uso di beta-bloccanti non ha fornito benefici significativi in termini di miglioramento nei pazienti con insufficienza del ventricolo destro.

2. Bisoprololo e ipertensione

La prevalenza di ipertensione nei pazienti pediatrici è in aumento, molto probabilmente a causa di un contemporaneo aumento dei tassi di obesità. La revisione considerata tra gli studi evidenzia come nei bambini con ipertensione sono spesso raccomandate come terapia di prima linea misure non farmacologiche, ma una percentuale significativa di bambini alla fine richiederà un trattamento farmacologico, specialmente se c'è un danno agli organi. La revisione sistematica presa in considerazione indaga gli effetti degli antipertensivi a lungo termine nei pazienti pediatrici e riporta il dato riferito ad un totale di 21 studi che hanno valutato farmaci antipertensivi di varie classi in una popolazione ampia e costituita da 3.454 bambini ipertesi. Il dato del bisoprololo è riferito alla combinazione col diuretico (bisoprololo / idroclorotiazide, uno studio, n = 94) rispetto al placebo; lo studio di fatto conclude che bisoprololo/idroclorotiazide non ha determinato una significativa riduzione della pressione sistolica (-4,0 mmHg, 95% CI -8,99 a -0,19), ma ha avuto un effetto sulla pressione diastolica (-4,50 mmHg, 95% CI -8,26 a -0,74) (evidenza di bassa qualità). Gli eventi avversi associati agli agenti antipertensivi erano per lo più minori e includevano cefalea, vertigini e infezioni delle vie respiratorie superiori.

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici in corso, filtrando per la popolazione pediatrica non risultano studi.

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di bisoprololo *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.3.2. ATC C07 A - Beta Bloccanti CARVEDILOLO

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
			4.1 Indicazioni terapeutiche	4.2 Posologia e modo di somministrazione	4.3 Controindicazioni	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
20	Compresse 6,25, 12,5 mg e 25 mg	OS	<p>Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in monoterapia o in associazione con altri antiipertensivi, specialmente con i diuretici tiazidici.</p> <p>Trattamento dell'angina pectoris.</p> <p>Trattamento dello scompenso cardiaco</p>	<p>Uso pediatrico</p> <p>Non vi sono dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza di carvedilolo in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni.</p>		

Tabella 32. Informazioni su carvedilolo

Il principio attivo carvedilolo risulta utilizzato in compresse a diversi dosaggi e in 20 prodotti medicinali.

Informazioni da RCP

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo che esplica attività vasodilatante mediata principalmente attraverso un blocco dei recettori alfa 1-adrenergici, ed è dotato di proprietà antiossidanti. Carvedilolo riduce le resistenze vascolari periferiche mediante vasodilatazione e deprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone tramite il beta-blocco; non presenta attività simpaticomimetica intrinseca ed è dotato di attività stabilizzante di membrana. Proprio perché non è beta-selettivo presenta un profilo di reazioni avverse anche a carico dell'apparato respiratorio e descritte al paragrafo 4.8 come di seguito:

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Dispnea - Comune; Edema polmonare - Comune; Asma in pazienti predisposti - Comune; Congestione nasale- Evento Raro.

Carvedilolo non ha una specifica indicazione pediatrica tanto che al paragrafo 4.2 "*Posologia e modo di somministrazione*" si sottolinea che non vi sono dati sufficienti sull'efficacia e la sicurezza di carvedilolo in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Presenza nelle Liste 648/96

Carvedilolo è inserito nelle liste pediatriche (**figura 12**) dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
CARVEDILOLO	Nessuna	Riportata nel BNF per uso orale tra 2-18 anni	Ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> ° Greenway SC, Benson LN. The use of carvedilol in pediatric heart failure. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2006;6(1):35-42. ° Bruns LA, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. J Pediatr. 2001;138(4):505-11. ° Foerster SR, Pediatric heart failure therapy with beta-adrenoceptor antagonists. Paediatr Drugs 2008;10(2):125-34. 	<p>Scompenso: SI</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Shaddy RE, Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:1171-9. Bajcetic M et al. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. Clin Ther 2008;30(4):702-14. 	Non licenziato nei bambini. Indicazioni riportate: scompenso cardiaco (terapia aggiuntiva); esperienze limitate	Nella terapia dello scompenso cardiaco l'utilizzo nell'adulto dei beta-bloccanti può dare risultati favorevoli. In età pediatrica l'esperienza prodotta con l'utilizzo del carvedilolo è limitata. Il trial clinico pubblicato su JAMA 2007 riporta risultati negativi, anche se con il limite di una potenza dello studio non adeguata per risultati conclusivi.

Figura 12. Carvedilolo e indicazioni inserite nella lista cardiovascolari pediatrici L. 648/96

Informazioni da Micromedex

Nel *database* si specifica che sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 13 lavori. Gli studi esclusi sono elencati all'**appendice 1**.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati 5 studi (*tabella 33*) .

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Moffett BS, Price JF. <i>National prescribing trends for heart failure medications in children</i> . Congenit Heart Dis. 2015 Jan-Feb;10(1):78-85.	Analisi database	Trattamento dello scompenso cardiaco scompensato acuto (ADHF)	-	1773; < 21 anni	Risultano un ampio grado di variabilità nell'uso di farmaci per l'ADHF e bassi tassi di prescrizione di beta-bloccanti.
	Prijic S. <i>Beta-Blockers (Carvedilol) in Children with Systemic Ventricle Systolic Dysfunction - Systematic Review and Meta-Analysis</i> . Rev Recent Clin Trials. 2014;9(2):68-75.	Metanalisi	Disfunzione sistolica ventricolare	-		La meta-analisi ha dimostrato il beneficio clinico di carvedilolo nei bambini con insufficienza cardiaca cronica.
	Cho MJI. <i>Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric and congenital heart disease patients: a meta-analysis of published studies</i> . Minerva Cardioangiol. 2015 Dec;63(6):495-505.	Metanalisi	Insufficienza cardiaca nella cardiopatia pediatrica congenita	-		Lo studio ha concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra.
2	Roeleveld PP, Zwijsen EG <i>Treatment Strategies for Paradoxical Hypertension Following Surgical Correction of Coarctation of the Aorta in Children</i> . World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017 May;8(3):321-331.	Survey	Trattamento ipertensione paradossa dopo coartazione dell'aorta	-		Ampia variabilità a causa della mancanza di sufficienti prove. La maggior parte (66%) dei caregivers usa il nitro prussiato.
3	Armenian SH.et al. <i>Rationale and design of the Children's Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk for developing heart failure</i> . BMC Cardiovasc Disord. 2016; 16: 187.	RCT	Cardiotossicità da antracicline	Placebo	215; età inferiore 21 anni	Questo studio fornirà le informazioni necessarie per quanto riguarda una strategia farmacologica di riduzione del rischio per i sopravvissuti al cancro infantile di sviluppare HF da antracicline.

Tabella 33. Studi inclusi su carvedilolo

1. Carvedilolo e patologie cardiache

L'analisi delle prescrizioni inclusa tra gli studi considerati è uno studio di farmaco sulla utilizzazione di farmaci utilizzati per il trattamento delle cardiomiopatie in Texas, già citata per enalapril. Carvedilolo è stato prescritto nel 77,1% dei casi. È stata osservata un'ampia variabilità nelle pratiche prescrittive e una tendenza alla riduzione del consumo di inotropi e di beta-bloccanti. In generale i tassi prescrittivi sono stati bassi sia di beta-bloccanti che di ACE-I.

Gli altri due studi sono delle metanalisi, la prima indaga l'efficacia dei beta-bloccanti nei pazienti pediatrici con disfunzione sistemica sistolica del ventricolo e, in particolare, l'efficacia del trattamento con carvedilolo. Un totale di 8 studi prospettici/osservazionali ha dimostrato che il carvedilolo può prevenire il trapianto di cuore o la morte. Quindi la metanalisi ha dimostrato il beneficio clinico di carvedilolo nei bambini con insufficienza cardiaca cronica. L'altra metanalisi è stata già citata per bisoprololo, e indaga gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti con cardiopatia pediatrica congenita (CHD) affetti da insufficienza cardiaca. Sono stati inclusi studi che indagano carvedilolo, bisoprololo e metoprololo. Dalla analisi emerge che i beta-bloccanti sono stati associati a significativi miglioramenti nella frazione di eiezione ventricolare sinistra (LV), riduzione della dimensione del ventricolo sinistro durante la diastole e sistole. Non è stata osservata alcuna variazione significativa della differenza nella frazione di eiezione ventricolare destra. Come già riportato, gli autori hanno concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra. Tuttavia, l'uso di beta-bloccanti non ha fornito benefici significativi in termini di miglioramento nei pazienti con insufficienza del ventricolo destro.

2. Carvedilolo e ipertensione paradossa dopo coartazione aortica

Lo studio riportato è un *survey* e una revisione sistematica sulle evidenze per il trattamento dell'ipertensione paradossa dopo coartazione aortica. Il nitroprussiato è il farmaco di scelta per il controllo della pressione arteriosa iniziale nel 66% degli intervistati, esmololo nell'11%, labetalolo nell'11% e gli ACE-I sono utilizzati dal 3% degli intervistati. Per il controllo orale della pressione sanguigna il 75% degli

intervistati usa ACE-I, il 18% utilizza labetalolo e il 12% utilizza altri beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, atenololo, metoprololo).

3. Carvedilolo e cardiotossicità da antracicline

Uno dei ben noti effetti collaterali della terapia con antracicline è la cardiomiopatia dose-dipendente che può progredire fino allo scompenso cardiaco (HF) anni dopo il completamento della terapia diretta contro il cancro. Lo studio è un RCT che ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia dei beta-bloccanti a basso dosaggio (carvedilolo) per la riduzione del rischio di scompenso cardiaco nei sopravvissuti al cancro infantile a più alto rischio di scompenso cardiaco. Gli obiettivi secondari sono stati stabilire sicurezza e tollerabilità del corso di 2 anni di carvedilolo mediante 1) misure oggettive: tossicità epatica e cardiovascolare, aderenza al trattamento e 2) misure soggettive: risultati auto-riportati dai partecipanti. Lo studio ha coinvolto 250 precedentemente trattati con antracicline ad alte dosi ($\geq 300 \text{ mg/m}^2$). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere carvedilolo (dose massima: 12,5mg/die) o placebo. Lo studio è in corso (*tabella 34*) e una volta completato potrebbe fornire informazioni per quanto riguarda una strategia farmacologica di riduzione del rischio per i sopravvissuti al cancro infantile ad alto rischio di sviluppare insufficienza cardiaca.

Studi in corso - clinicaltrials.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici, filtrando per la popolazione pediatrica risultano 4 studi che riguardano carvedilolo (*tabella 34*).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Effect of Carvedilol on Exercise Performance in Fontan Patients	Single Ventricle Fontan	Drug: Carvedilol Drug: Placebo	University of Texas Southwestern Dallas, Texas, United States
Recruiting	Carvedilol in Preventing Heart Failure in Childhood Cancer Survivors	Cancer Survivor	Drug: Carvedilol Other: Laboratory Biomarker Analysis Other: Pharmacogenomic Study	Children's Hospital of Alabama Birmingham, Alabama (and more...)

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Doppler Ultrasound Hepatic Vein Waveform as a Non-invasive Tool in the Assessment of Severity of Portal Hypertension	Portal Hypertension	Drug: Carvedilol	Aga Khan University, Karachi, Sind, Pakistan
Active, not recruiting	Pharmacologic Reversal of Ventricular Remodeling in Childhood Cancer Survivors at Risk for Congestive Heart Failure (PREVENT-CHF): A Phase IIB Randomized Placebo-Controlled Trial	Cancer Survivor	Drug: Carvedilol Other: placebo Other: 0pharmacogenomic studies (and 7 more...)	City of Hope Medical Center Duarte, California, University of Michigan, C.S. (and more...)

Tabella 34. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Il primo studio riguarda l'uso del carvedilolo per l'insufficienza cardiaca in pazienti che hanno avuto un intervento di Fontan al cuore. I partecipanti allo studio riceveranno placebo o carvedilolo per 12 settimane, alla fine delle 12 settimane i partecipanti eseguiranno un *test*. Si tratta di uno studio di *cross over* in pazienti dai 10 anni ai 35 anni. Il secondo è un trial randomizzato di fase IIB e studia quanto il carvedilolo a basse dosi possa essere efficace nel prevenire l'insufficienza cardiaca nei sopravvissuti al cancro esposti ad alte dosi di antracicline per la gestione del cancro infantile. Si tratta dello studio che è stato riportato in letteratura. Il terzo studio indaga l'uso del carvedilolo orale alla dose di 12,5mg in un *single group assignment, open-label* per l'ipertensione portale in pazienti arruolati di età da 17 anni a 70 anni. Infine, il quarto che risulta attivo ma non in fase di arruolamento ha come obiettivo quello di valutare carvedilolo vs placebo nella cardiotossicità da antracicline.

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di carvedilolo *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.3.3. ATC C07 A - Beta Bloccanti PROPRANOLOLO

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
1	Compresse 40 mg	OS	<p>4.1 Indicazioni terapeutiche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Controllo dell'ipertensione arteriosa -Trattamento dell'angina pectoris. - Profilassi post-infartuale. -Controllo della maggior parte delle forme di aritmia cardiaca. - Profilassi dell'emicrania. - Trattamento del tremore essenziale. - Controllo dell'ansietà e della tachicardia su base ansiosa. -Coadiuvante nella terapia della tireotossicosi e delle crisi tireotossiche. -Trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. -Trattamento del feocromocitoma (associato a un farmaco bloccante gli alfa recettori). 	<p>4.2 Posologia e modo di somministrazione</p> <p>Uso pediatrico</p> <p>Aritmie La dose deve essere determinata individualmente e il seguente schema costituisce solo una guida: Bambini e adolescenti: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 volte al giorno, aggiustati in accordo alla risposta. Dose massima 1 mg/kg 4 volte al giorno, la dose totale giornaliera non deve superare i 160 mg.</p>	<p>4.3 Controindicazioni</p> <p>Controindicato in età pediatrica</p>	<p>4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego</p>

Tabella 35. Informazioni su propranololo

Propranololo risulta prescritto come principio attivo di un solo prodotto medicinale in formulazione di compresse da 40mg. Il propranololo è disponibile dal 2016 anche in formulazione pediatrica ovvero soluzione orale da 3,75mg/ml. Nel periodo di studio, tuttavia, il farmaco utilizzato, è in compresse e, dunque, *off-label*.

Informazioni da RCP

Il propranololo è un antagonista competitivo sia dei beta-1 che dei beta-2 adrenocettori. Non presenta attività agonista a livello dei beta-adrenocettori, ma manifesta attività stabilizzante di membrana a concentrazioni superiori a 1-3 mg/litro; tali livelli tuttavia vengono raramente raggiunti durante il trattamento per via orale. Il propranololo, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi ed è quindi controindicato nello scompenso cardiaco non controllato. Il propranololo è una miscela racemica e la sua forma attiva è S (-) isomero di propranololo.

Nei RCP, al paragrafo 4.2 si riporta la posologia pediatrica e al paragrafo 4.3 è presente una specifica controindicazione all'uso pediatrico. Inoltre, il farmaco presenta eventi avversi respiratori rari (0,01-0,09%). Al paragrafo 4.8 è riportato che in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici può verificarsi broncospasmo, a volte anche con esito fatale.

Presenza nelle Liste 648/96

Propranololo è inserito nelle liste pediatriche (**figura 13**) dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
PROPRANOLOLO	Nessuna	Riportata nel BNF e Guida uso farmaci bambini per un uso orale/e.v., nel neonato, tra 1 mese-12 anni, 12-18 aa	Ipertensione arteriosa; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva; tetralogia di Fallot; aritmie; ipertiroidismo, compresa la tireotossicosi neonatale; profilassi dell'emicrania; ipertensione portale con rischio di sanguinamento da varici gastroesofagee;	° Eiland LS, et al. Pediatric Migraine: Pharmacologic Agents for Prophylaxis. Ann Pharmacother 2007;41(7):1181-90 ° Barnes N, Migraine headache in children. Clin Evid 2006;(15):469-75. ° Robinson RF, et al. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. Paediatr Drugs. 2005;7(1):27-40. Blood Pressure Education Program Working Group. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114(suppl): 555 ° Ling SC. Should children with esophageal varices receive beta-blockers for the primary prevention of variceal hemorrhage? Can J Gastroenterol 2005;19(11):661-6	Ipertensione: SI ° Gidding SS, Therapeutic effect of propranolol on paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta. N Engl J Med. 1985;312(19):1224-8. Emicrania: SI ° Victor S, Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD002761 (dati limitati e controversi)	° BNF: Non licenziato nei bambini per il trattamento dell'ipertensione in bambini < 12 anni. Indicazioni riportate: quelle per cui si chiede l'autorizzazione, fatta eccezione per l'ipertensione portale. ° Guida all'uso dei farmaci: autorizzato l'uso nei bambini	° Nella profilassi dell'emicrania l'efficacia del propranololo è dimostrata in RCT di piccole dimensioni con breve follow-up. Il suo utilizzo rimane controverso e deve tenere conto del bilancio tra i rischi e i benefici, in considerazioni anche delle alternative terapeutiche (farmacologiche e non). Riportato come unico farmaco della profilassi dell'emicrania dalla lista dei farmaci essenziali per i bambini 2007 dell'OMS ° L'efficacia dei beta bloccanti nella profilassi primaria e secondaria nel sanguinamento da varici gastroesofagee nei casi di ipertensione portale è dimostrata nei pazienti adulti. In età pediatrica mancano RCT che ne abbiano dimostrato chiaramente il profilo favorevole. Nella pratica clinica è largamente utilizzata ° Riportato nel National High Blood Pressure Education Program Working Group. (The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114(suppl): 555-576) come farmaco di possibile impiego nel controllo dell'ipertensione arteriosa.

Figura 13. Propranololo e indicazioni inserite nella lista cardiovascolari pediatrici L. 648/96

Informazioni da Micromedex

Dalla ricerca effettuata nel *database* risultano riportate posologie relative alle seguenti indicazioni *off-label*.

Ustione, ipermetabolismo post-evento

- 4 mg/kg/die orale per 1 anno e 6,3mg/kg/ giorno orale per 4 settimane.

Emangioma

- (Topico) 1% al 3% applicato topicamente da 2 a 4 volte al giorno; 1% due volte al giorno era il protocollo più utilizzato. La durata della terapia andava da 5 settimane a 17 mesi; durata ottimale sconosciuta (dosaggio *off-label*).

Disritmia cardiaca

- iniziale, da 0,5 a 1mg/kg/giorno orale (a rilascio immediato, suddiviso ogni 6-8 ore, a rilascio prolungato diviso ogni 12-24 ore); mantenimento, può aumentare di 1 mg/kg/giorno ogni 3-4 giorni fino ad un massimo di 4 mg/kg/giorno orale (rilascio immediato, suddiviso ogni 6-8 ore, a rilascio prolungato diviso ogni 12-24 ore).
- Da 0,01 a 0,15mg/kg EV ogni 6-8 ore (velocità non superiore a 1 mg / min), massimo da 1 a 3 mg/dose.

Sindrome del QT lungo congenita

- Da 2 a 3 mg/kg/die.

Insufficienza cardiaca congestizia

- (Rilascio immediato) Iniziale, da 0,5 a 1mg/kg/die per via orale in 3 dosi divise, può essere titolato a 2 - 3mg/kg/die in 3 dosi separate (dosaggio *off-label*).

Ipertensione

- (Rilascio immediato) Iniziale, da 0,5 a 1mg/kg per via orale suddivisi ogni giorno da 6 a 12 ore (dosaggio *off-label*). Titolazione (a rilascio immediato), può aumentare di 1 mg/kg/giorno con incrementi ogni 3-7 giorni fino ad un massimo di 6mg/kg/giorno (dosaggio *off-label*).

Retinopatia della prematurità

- Stadio 2 (da 23 a 25 settimane di gestazione) 0,25mg/kg per via orale ogni 6 ore (dosaggio *off-label*); (età gestazionale media di 28 settimane) 0,5mg/kg per via orale ogni 6 ore in soluzione salina (dosaggio *off-label*). Stadio 2 o 3 (età media della

gestazione 26,6 settimane) 1,5mg/kg/die per via orale in dosi divise ogni 8 ore (dosaggio *off-label*).

Tachicardia sopraventricolare, profilassi e trattamento nei neonati

- (Più giovane di 1 anno) 4 mg/kg/die suddivisi per via orale ogni 6 ore; titolazione per aumento di peso ; (Meno di 4 mesi) 0,5mg/kg per via orale per 1 dose, poi 1mg/kg per via orale 3 volte al giorno per circa 6 mesi.

Tetralogia di Fallot

- iniziale, 1mg/kg orale ogni 6 ore

Tiroide

- Neonati, 2mg/kg orale per 24 ore (divisi ogni 6 ore) Orale, a rilascio immediato, adolescenti, da 10 a 40mg orale ogni 6 ore IV, adolescenti, da 1 a 3mg/dose IV una volta ogni 10 minuti.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 253 lavori. Sono stati esclusi gli studi riguardanti l'uso per le indicazioni approvate per la formulazione orale in sciroppo e quindi la ricerca è stata limitata con l'operatore booleano NOT, inserendo nella stringa di ricerca "*Propranolol AND pediatric use NOT hemangioma*". Con questa metodica risultano esclusi 146 studi. Dei 107 studi rimanenti, 42 sono stati ulteriormente esclusi perché, *case report*, lettere all'editore e per le motivazioni riportate all'**appendice 1**.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 29 studi (*tabella 36*) .

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Donnet A, Redon S. <i>Cyclic Vomiting Syndrome in Children</i> . Curr Pain Headache Rep. 2018 Mar 19;22(4):30.	Revisione	Profilassi emicrania e crisi di vomito (CVS)	-		Amitriptilina, ciproptadina o propranololo sono i trattamenti più comuni, a seconda dell'età e delle comorbidità.
	Saito Y et al. <i>Reconsideration of the diagnosis and treatment of childhood migraine: A practical review of clinical experiences</i> . Brain Dev. 2017 May;39(5):386-394.	Revisione	Trattamento emicrania	-	154; ≤5 anni	I farmaci ad alta efficacia per la terapia preventiva sono amitriptilina e propranololo.
	Bakhshandeh Bali M. et al. <i>Comparison of propranolol and pregabalin for prophylaxis of childhood migraine: a randomised controlled trial</i> . Acta Med Iran. 2015;53(5): 276-80.	RCT	Profilassi emicrania	Pregabalin	99; 3-15 anni	L'efficacia di pregabalin nel ridurre frequenza e durata dell'emicrania pediatrica è maggiore del propranololo.
	Fallah R. et al. <i>Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine</i> . Indian J Pediatr. 2013 Nov;80(11):920-4	RCT	Profilassi emicrania	Topiramato	100; età 10,34 ± 2,31 anni	Il topiramato è più efficace del propranololo per la profilassi dell'emicrania pediatrica.
	Topcu Y. et al. <i>The Paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment</i> . Acta Paediatr. 2014 Nov;103(11):e484-9.	Osservazionale	Profilassi emicrania	Topiramato e flunarizina	88; 6- 17anni	I trattamenti con topiramato, propranololo e flunarizina si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Il topiramato e il propranololo più efficaci della flunarizina.
2	Kaempfen S. et al. <i>Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants</i> . Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 2;3.	Metanalisi	Prevenzione e trattamento della retinopatia del prematuro (ROP)	Placebo	366; età gestazionale inferiore a 37 sett.	Una limitata evidenza di qualità da bassa a moderata suggerisce che la somministrazione profilattica di beta-bloccanti orali potrebbe ridurre la progressione verso la fase 3 ROP.
	Sanghvi KP. et al. <i>Prophylactic propranolol for prevention of ROP and visual outcome at 1 year (PreROP trial)</i> . Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Sep;102(5):F389-F394.	RCT	Prevenzione ROP	-	109; neonati pretermine di ≤ 32 settimane di gestazione con età postnatale ≤8 giorni.	Il propranololo in profilassi alla dose di 1mg/kg/giorno ha mostrato una tendenza di diminuzione benchè statisticamente non significativa.

	Korkmaz L. et al. <i>The Efficacy of Propranolol in Retinopathy of Prematurity and its Correlation with the Platelet Mass Index</i> . Curr Eye Res. 2017 Jan; 42(1):88-97.	RCT	Prevenzione e trattamento ROP	Sol. salina	171 neonati pretermine	Il propranololo ha ridotto significativamente la necessità di fotocoagulazione laser. Inoltre, è stata osservata una diminuzione nei valori di PMI.
	Bührer C, Bassler D. <i>Oral Propranolol: A New Treatment for Infants with Retinopathy of Prematurity?</i> Neonatology. 2015;108(1):49-52.	Revisione	Trattamento della ROP	Placebo	Neonati pretermine con età gestazionale tra 26 e 32 sett. a 1 settimana di età	In corso
	Núñez-Villaveirán T. et al. <i>Systematic review of the effect of propranolol on hypermetabolism in burn injuries</i> . Med Intensiva. 2015 Mar;39(2):101-13.	Revisione	Trattamento ustioni	-		La maggior parte degli studi sugli effetti del propranololo sono stati portati avanti nei bambini, con risultati molto promettenti.
3	Diaz EC. Et al. <i>Effects of pharmacological interventions on muscle protein synthesis and breakdown in recovery from burns</i> . Burns. 2015 Jun;41(4):649-57.	Revisione	Trattamento ustioni	-		Fatta eccezione per l'oxandrolone, gli effetti dei farmaci sulla cinetica delle proteine muscolari dopo la dimissione dall'ospedale sono in gran parte sconosciuti.
	Herndon DN. Et al. <i>Reversal of Growth Arrest With the Combined Administration of Oxandrolone and Propranolol in Severely Burned Children</i> . Ann Surg. 2016 Sep;264(3):421-8.	Studio Prospettico randomizzato	Trattamento ustioni	Propranololo + oxandrolone	612 ; età 0,5-14 anni (maschi) e età ,5-12 anni (ragazze)	L'uso combinato di oxandrolone e propranololo ha ridotto il periodo di arresto della crescita correlato all'evento.
	Pimenta JR. et al. <i>Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents</i> . Arq Gastroenterol. 2016 Oct-Dec;53(4):257-261.	Studio di coorte	Ipertensione portale	-	26;	9 paz. hanno avuto controindicazioni all'uso propranololo; 6 dei 17 pazienti che hanno ricevuto propranololo, ha sanguinato dopo un periodo di 1,9 anni. 7 pazienti hanno sospeso la terapia per sonnolenza, broncospasmo e ipotensione.
4	El-Karakasy HM. Et al. <i>Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children</i> . J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Jan;60(1):105-9.	Osservazionale	Ipertensione portale	-	169; da 1 mese a 12 anni	Il propranololo è stato associato a riduzione degli episodi emorragici ma anche ad effetti collaterali al torace.
	Poddar U. et al. <i>β-Blocker therapy ameliorates hypersplenism due to portal</i>	CT	Trombocitopenia in pazienti con		51; (media 11,5 \pm	Propranololo corregge la trombocitopenia e rende possibile la

	<i>hypertension in children.</i> Hepatol Int. 2015 Jul;9(3):447-53.		patologia epatica cronica	-	3.0)	biopsia epatica in quasi due terzi dei casi attraverso la vasocostrizione dell'arteria splenica.
5	Tunca Sahin G. et al. <i>Sustained tachyarrhythmia in children younger than 1 year of age: Six year single-center experience.</i> <i>Pediatr Int.</i> 2018 Feb;60(2):115-121.	Osservazionale	Tachiaritmia	-	99; età media 30 giorni	Tachiaritmie nei bambini <1 anno di età richiedono terapie multimediche. L'ablazione con catetere è un'efficace terapia alternativa in caso di resistenza alla terapia medica e / o disfunzione ventricolare sinistra.
	Bolin EH. Et. al. <i>Propranolol Versus Digoxin in the Neonate for Supraventricular Tachycardia (from the Pediatric Health Information System).</i> <i>Am J Cardiol.</i> 2017 May 15;119(10):1605-1610.	Osservazionale	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	Digossina	2.657; < due giorni	I dati hanno confermato i benefici in termini di mortalità per il propranololo. In conclusione, l'uso di propranololo per il neonato con SVT è associato a una minore mortalità intra-ospedaliera e costi ospedalieri più bassi rispetto alla digossina.
	Moffett BS. Et al. <i>Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: analysis of a large, national database.</i> <i>Cardiol Young.</i> 2015 Aug;25(6):1080-5.	Studio comparativo	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	Digossina	374; neonati	La digossina o il propranololo possono essere ugualmente efficaci per il trattamento ospedaliero della tachicardia sopraventricolare infantile
	Hornik CP. et al. <i>Comparative effectiveness of digoxin and propranolol for supraventricular tachycardia in infants.</i> <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2014 Nov;15(9):839-45.	Studio comparativo	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	Digossina	484; neonati	La digossina era associata a un minor numero di episodi di recidiva di tachicardia sopraventricolare ma a una più frequente ipotensione nei neonati ospedalizzati rispetto al propranololo.
	Guerrier K. et al. <i>Variation in Antiarrhythmic Management of Infants Hospitalized with Supraventricular Tachycardia: A Multi-Institutional Analysis.</i> <i>Pediatr Cardiol.</i> 2016 Jun;37(5):946-52.	Revisione	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	Amiodarone,atenolol, digoxin,esmolol, flecainide, procainamide, propafenone, sotalol.	851; neonati	Vari approcci in base alle caratteristiche dei pazienti.
	Barton AL. et al. <i>Efficacy and safety of high-dose propranolol for the management of infant supraventricular tachyarrhythmias.</i> <i>J Pediatr.</i> 2015	Osservazionale	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	-	287; età inferiore ad un anno	Gli autori hanno concluso che il propranololo ad alte dosi è sicuro e ha un discreto successo nel trattamento della SVT infantile.

	Jan;166(1):115-8. 101.					
	Östman-Smith I. <i>Beta-Blockers in Pediatric hypertrophic Cardiomyopathies. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(2):82-5.</i>	Revisione	Cardiomiopatia ipertrofica	-		La terapia con beta-bloccanti è senza dubbio il trattamento di scelta per i pazienti con insufficienza cardiaca causata da cardiomiopatia ipertrofica.
	Berthold F. <i>Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. Pediatr Hematol Oncol. 2017 Aug;34(5):308-319.</i>	CT	Neuroblastoma	-	23;	Uno studio prospettico che include propranololo nell'approccio metronomico è <i>ongoing</i>
6	Wolter JK. et. al. <i>Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma. Oncotarget. 2014 Jan 15;5(1):161-72.</i>	Revisione	Neuroblastoma	-		I risultati suggeriscono che il propranololo ha attività contro il NB e quindi dovrebbe essere considerato nei trattamenti di combinazione per i pazienti con NB.
	George A et al. <i>Pilot study of propranolol premedication to reduce FDG uptake in brown adipose tissue on PET scans of adolescent and young adult oncology patients. Pediatr Hematol Oncol. 2017 Apr;34(3):149-156.</i>	CT	Prevenzione assorbimento FDG nel tessuto adiposo	-	10; età media 18 anni	Efficace nel prevenire la captazione del 18 FDG nel tessuto adiposo.
7	Defnet AM. <i>Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options. Pediatr Surg Int. 2016 May;32(5):425-33.</i>	Revisione	Malformazioni linfatiche	-		Lo studio delle malformazioni linfatiche potrebbe aumentare le opzioni di trattamento.
	Bagrodia N. et al. <i>Curr Management of lymphatic malformations in children. Opin Pediatr. 2015 Jun;27(3): 356-63.</i>	Revisione	Malformazioni linfatiche	-		Il trattamento multimodale delle malformazioni linfatiche continua ad espandersi man mano che vengono scoperte nuove informazioni sulla biologia e sulla genetica di queste lesioni.
8	Pozzi M. <i>Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Pathological Features and Scheduled</i>	Studio retrospettivo di coorte	Iperattività simpatica parossistica	-	23;	I risultati incoraggiano ulteriori studi sull'uso di propranololo e diazepam per favorire la remissione

	<i>Pharmacological Therapies. J Head Trauma Rehabil.</i> 2017 Mar/Apr;32(2):117-124.		(PSH)			di PSH.
9	Britt J. et al. Incidence of Adverse Events Requiring Intervention After Initiation of Oral Beta-Blocker in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. <i>Pediatric Cardiology</i> August 2014, Volume 35, Issue 6, pp 1062–1066.	Studio retrospettivo	Eventi avversi associati alla terapia	-		Almeno un evento avverso clinico si è verificato per il 38% dei pazienti. I pazienti trattati con propranololo erano predisposti ad avere almeno un evento avverso (p = 0,045).

Tabella 36. Studi inclusi su propranololo

1. Propranololo e emicrania

L'emicrania interessa il 5-10% di bambini e adolescenti. Il 30% dei bambini con gravi attacchi di emicrania hanno un'assenza scolastica e una ridotta qualità della vita e richiedono una terapia preventiva. Alcune revisioni hanno indagato l'uso di propranololo nella prevenzione dei cicli di vomito e dell'emicrania concludendo che per la profilassi i farmaci più utilizzati ed efficaci, a seconda dell'età, sono stati amitriptilina, ciproheptadina, acetaminofene e ibuprofene o il propranololo [Donnet A, Redon S, 2018; Saito Y et al., 2017].

Alcuni studi pubblicati in precedenza [Bakhshandeh Bali M. et al., 2015; Topcu Y. et al., 2014; Fallah R. et al., 2013] hanno confrontato l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità nella profilassi dell'emicrania di propranololo e pregabalin, topiramato e flunarizina. Nello studio di confronto con pregabalin c'è una differenza significativa in base alla riduzione della frequenza del mal di testa ($P = 0,04$) tra i due gruppi a favore di pregabalin che è risultato più efficace anche nel ridurre la durata della cefalea rispetto al propranololo. Nello studio che valuta topiramato (TPM) vs propranololo la frequenza mensile, la gravità e la durata della cefalea diminuita con propranololo è variata da ($16,2 \pm 6,74$) a ($8,8 \pm 4,55$) attacchi, da ($6,1 \pm 1,54$) a ($4,8 \pm 1,6$) e da ($2,26 \pm 1,26$) a ($1,35 \pm 1,08$), rispettivamente. Il punteggio di valutazione di disabilità dell'emicrania pediatrica risulta ridotto da ($31,88 \pm 9,72$) a ($9,26 \pm 7,21$) con topiramato e da ($33,08 \pm 8,98$) a ($23,64 \pm 9,88$) con propranololo. Effetti indesiderati lievi transitori sono stati osservati nel 18% dei pazienti con topiramato e nel 10% dei gruppi propranololo. Gli autori hanno concluso che il topiramato è più efficace del propranololo per la profilassi dell'emicrania pediatrica. Infine, l'ultimo studio si poneva come obiettivo quello di valutare il punteggio della disabilità per l'emicrania pediatrica (PedMIDAS) in 88 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni. I 53 bambini del gruppo di trattamento sono stati divisi in tre gruppi in base al farmaco in profilassi ricevuto ovvero topiramato, flunarizina e propranololo e valutati usando PedMIDAS. I 35 pazienti nel gruppo di controllo non hanno ricevuto un trattamento profilattico e sono stati valutati con PedMIDAS in tre occasioni, a 3 mesi di distanza. I trattamenti con topiramato, propranololo e flunarizina hanno ridotto in modo significativo i PedMIDAS e si sono

dimostrati efficaci nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Il topiramato e il propranololo erano più efficaci della flunarizina.

2. Propranololo e retinopatia del prematuro (ROP)

La retinopatia della prematurità (ROP) è una vitreoretinopatia proliferativa che è una delle cause più frequenti di cecità nei bambini. La fase I ROP è dovuta alla vaso-obliterazione che inizia immediatamente dopo la nascita, a seguito di una marcata diminuzione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e del fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1). La fase II inizia intorno all'età postmenstrale (PMA) di circa 33 settimane. Durante questa fase, i livelli di VEGF aumentano, specialmente se c'è un'ipossia retinica con aumento del metabolismo della retina e richiesta di ossigeno che porta ad anormale vasoproliferazione. Nel tentativo di trovare una soluzione a questo importante problema nei neonati pretermine è in corso la ricerca di nuove modalità di trattamento efficaci con minori effetti collaterali. Nella metanalisi pubblicata nel 2018 sono stati considerati 3 studi per un totale di 366 neonati pretermine di età gestazionale inferiore a 37 settimane. Tutti gli studi riportati riguardano la prevenzione della ROP e confrontano propranololo orale con placebo. Una limitata evidenza di qualità da bassa a moderata suggerisce che la somministrazione profilattica di beta-bloccanti orali potrebbe ridurre la progressione verso la fase 3 ROP e diminuire la necessità di uso agenti anti-VEGF o terapia *laser*. Eventi avversi attribuiti a propranololo orale alla dose di 2 mg/kg/die sollevano preoccupazioni riguardanti la somministrazione sistemica di questo farmaco per la prevenzione del ROP alla dose utilizzata. Secondo gli autori i ricercatori dovrebbero prendere in considerazione studi di *dose-finding* dei beta-bloccanti sistemici e somministrazione topica, al fine di ottimizzare la somministrazione del farmaco e minimizzare gli eventi avversi. Il trattamento considerato tuttavia ha riguardato sia somministrazione sistemica di qualsiasi beta-bloccante a qualsiasi dose e durata rispetto al placebo o nessun trattamento, sia la somministrazione oculare di qualsiasi beta-bloccante a qualsiasi dose e durata, contro placebo o senza trattamento. Lo studio [Bührer C, Bassler D., 2015] anticipa lo studio *ongoing* per il trattamento della ROP in neonati pretermine con età gestazionale tra 26 e 32 settimane a 1 settimana di età con propranololo verso placebo.

3. Propranololo e ustioni

Le gravi ustioni sono il tipo di lesione che mostra il più grande grado di ipermetabolismo nell' uomo. In caso di grave ustione il dispendio energetico può essere fino a due volte più alto rispetto al dispendio energetico stimato a riposo. Tale ipermetabolismo è accompagnato da un aumento del metabolismo del muscolo nel tentativo di fornire al corpo i nutrienti richiesti dalle elevate esigenze energetiche. Questa situazione ha un impatto negativo su organi e sistemi, tra cui muscolo scheletrico, pelle, sistema immunitario e sistemi di trasporto trans-membrana. Di conseguenza, l'ipermetabolismo può portare a disfunzioni multiorganiche e anche alla morte. I pazienti sovralimentati tendono a conservare le calorie in eccesso sotto forma di grasso, senza modificare il catabolismo di massa magra. Diversi farmaci per ridurre il catabolismo sono stati studiati in tempi recenti. I farmaci più importanti utilizzati in questo senso includono ormoni anabolici (ormone della crescita, insulina, IGF-1, combinazioni di IGF-1 e IGFBP-3, oxandrolone e testosterone) e agenti anti-catabolici come antagonisti adrenergici (propranololo o metoprololo). L'uso di propranololo è stato proposto in pazienti ustionati per vari motivi.

Le revisioni considerate, pubblicate entrambe nel 2015, indagano l'uso di propranololo per ridurre la risposta ipermetabolica dei pazienti con lesioni da ustione. Il propranololo a dosi 4-6mg/kg/giorno p.o. riduce la termogenesi sopraffisiologica, il lavoro cardiaco, il dispendio energetico a riposo e la lipolisi periferica. Allo stesso modo aumenta l'efficienza della sintesi proteica muscolare. La maggior parte degli studi sono stati condotti su pazienti con ustioni pediatriche e ha mostrato una riduzione della risposta ipermetabolica nei pazienti pediatrici con ustioni. I dati supportano l'efficacia di testosterone, oxandrolone, ormone della crescita ricombinante umano, insulina, metformina e propranololo nel migliorare l'equilibrio netto delle proteine muscolari scheletriche nei pazienti con gravi ustioni. I meccanismi alla base del miglioramento dell'equilibrio proteico variano tra tipi e dosaggi di farmaci, ma il loro principale effetto è sulla sintesi proteica [Núñez-Villaveirán T. et al., 2015; Diaz EC. et al., 2015].

L'ultimo studio pubblicato successivamente alle due revisioni è uno studio prospettico randomizzato su 612 bambini ustionati di età 0,5-14 anni (maschi) e età 0,5-12 anni (ragazze). Prevede la somministrazione individuale di questi farmaci e la

somministrazione combinata di oxandrolone e propranololo alle stesse dosi, per 1 anno dopo l'ustione. L'uso combinato di oxandrolone e propranololo ha ridotto il periodo di arresto della crescita di 84 giorni e ha determinato aumento del tasso di crescita di 1,7 cm/anno [Herndon DN. *Et al.*, 2016].

4. Propranololo e patologie epatiche

L'incidenza della trombosi della vena porta (PVT) è di circa il 16% nei pazienti cirrotici. La PVT cronico causa spesso due principali conseguenze indesiderabili: ipertensione portale sintomatica (come sanguinamento delle vene varicose o ascite) e trasformazione cavernosa della vena porta (CPTV). Il primo evento potrebbe portare alla morte e l'ultimo aumenta la difficoltà del trattamento transgiugulare intraepatico porto sistemico (TIPS), che è considerato efficace per l'ipertensione portale sintomatica. Alcuni pazienti con CPTV e sanguinamento da varici devono solo ricevere un trattamento conservativo (beta bloccanti non selettivi, terapia endoscopica e/o anticoagulante). L'efficacia dei beta-bloccanti e delle procedure endoscopiche, nella legatura endoscopica delle varici, come profilassi primaria dell'emorragia negli adulti con cirrosi è stata dimostrata ma il numero di studi nella popolazione pediatrica è molto ridotto. L'obiettivo dello studio è stato valutare la profilassi primaria con il beta-bloccante in bambini e adolescenti cirrotici con ipertensione portale. Della coorte di 26 pazienti, 9 ha controindicazioni all'uso di propranololo, 6 dei 17 pazienti che hanno ricevuto propranololo, ha sanguinato dopo un periodo di *follow-up* mediano di 1,9 anni. Sette pazienti hanno sospeso la terapia per effetti avversi, come sonnolenza, broncospasmo e ipotensione. L'altro studio osservazionale che ha indagato l'ostruzione extraepatica della vena porta come causa importante dell'ipertensione portale in termini di fattori di rischio e trattamenti. Lo studio ha incluso 169 pazienti di età compresa tra 1 mese e 12 anni. Il propranololo è stato associato a riduzione degli episodi emorragici, ma anche ad aumento di problemi al torace. L'ultimo studio ha voluto valutare l'efficacia del propranololo nel correggere la trombocitopenia dovuta all'ipersplenismo per consentire la possibilità di mettere in atto la biopsia percutanea del fegato in pazienti pediatriche con patologia cronica del fegato (CLD). Sono stati selezionati 51 bambini di età e 32 pazienti hanno risposto a propranololo con aumento significativo delle piatrine. Inoltre sono risultati ridotti la pressione arteriosa e le dimensioni della milza. Gli autori

hanno concluso che propranololo corregge la trombocitopenia e rende possibile la biopsia epatica in quasi i due terzi dei casi riducendo il sequestro splenico attraverso la vasocostrizione dell'arteria splenica.

5. Propranololo e patologie cardiache

L'effetto del farmaco nelle tachicardie, in particolare, delle tachicardie sopraventricolari è oggetto di alcuni studi. Lo scopo del primo studio era di valutare i risultati dell'approccio non operatorio in pazienti di età <1 anno. Dei 99 pazienti considerati, 91 avevano una tachicardia sopraventricolare sostenuta e otto avevano una tachicardia ventricolare sostenuta; l'età media era di 30 giorni. Diciassette pazienti sono stati sottoposti a terapia medica combinata con cardioversione. La terapia di combinazione più comune è stata propranololo e amiodarone, seguita da una combinazione di propranololo e propafenone. Le tachiaritmie nei bambini di età <1 anno richiedono approcci con *multidrug*. L'ablazione con catetere è un'efficace terapia alternativa in caso di resistenza alla terapia medica e/o disfunzione ventricolare sinistra.

Esistono comunque dati contrastanti per la gestione appropriata di neonati con tachicardia sopraventricolare (SVT). Alcuni studi hanno cercato di valutare le tendenze prescrittive per i neonati con SVT e l'efficacia di propranololo al posto della digossina. Gli studi hanno evidenziato come l'uso di propranololo per il neonato con SVT è associato a una minore mortalità intra-ospedaliera e costi ospedalieri più bassi rispetto alla digossina. In generale, propranololo, digossina e amiodarone erano gli antiaritmici più frequentemente utilizzati. Il propranololo ha avuto successo nel controllo della SA durante la degenza ospedaliera. Infine, un altro studio ha indagato l'efficacia del propranololo ad alte dosi nella profilassi e trattamento delle aritmie sopraventricolari infantili (SA) concludendo che il farmaco è sicuro e ha un discreto successo nel trattamento della SA infantile. Una revisione ripercorre l'uso dei beta bloccanti nella cardiomiopatia ipertrofica specificando che l'uso dei beta-bloccanti è considerato la scelta di prima linea per i pazienti pediatrici sintomatici ma l'intervallo di dose impiegato è da valutare. Per carvedilolo, che è metabolizzato dallo stesso sistema enzimatico di propranololo, la *clearance* del farmaco aggiustata in base al peso è 3,9 volte più veloce nei bambini di 1 anno rispetto a quelli di 19 anni e da mantenere per mantenere gli stessi livelli plasmatici i bambini richiedono una dose più alta. Questo è

il motivo per cui i bambini nell'insufficienza cardiaca a volte richiedono dosi molto elevate, 20mg/kg/die e altro ancora, per ottenere un beta-blocco efficace. L'effetto collaterale più comunemente sperimentato del propranololo e del metoprololo ad alte dosi è stato verificato nei bambini più grandi e negli adolescenti, e consiste in incubi, e a volte allucinazioni al risveglio. Questi sintomi possono essere eliminati passando a dosi equivalenti di bisoprololo come prima scelta, o atenololo, ma atenololo è adatto solo per quei pazienti che non hanno rischio di problemi di aritmia.

6. Propranololo e patologie oncologiche

Il neuroblastoma (NB) è un tumore pediatrico del sistema nervoso simpatico, spesso associato ad aumento delle catecolamine circolanti. Il concetto di terapia metronomica utilizza basse dosi di farmaci chemioterapici, anti-angiogenetici e immunomodulanti in modo continuativo. Lo studio considerato e pubblicato di recente tratta 23 pazienti con neuroblastoma ad alto rischio utilizzando celecoxib, ciclofosfamide, vinblastina ed etoposide per un massimo di 24 mesi. È in corso uno studio prospettico che include il propranololo come quinto farmaco sfruttandone l'attività selettiva nei confronti del recettore adrenergico β_2 . I risultati suggeriscono che il propranololo ha attività contro NB e quindi dovrebbe essere considerato nei trattamenti di combinazione [Berthold F., 2017].

Un altro ambito di interesse risulta la premedicazione con propranololo per ridurre l'assorbimento nel tessuto adiposo del 18F-fluorodeossiglucosio (FDG) nei pazienti oncologici, evitando così di confondere l'interpretazione delle scansioni con tomografia ad emissione di positroni (PET). I risultati confermano tali proprietà ed escludono effetti avversi o cambiamenti clinicamente significativi della glicemia, della frequenza cardiaca o della pressione sanguigna [George A et al., 2017].

7. Propranololo e malformazioni linfatiche

Le malformazioni linfatiche sono masse rare e non maligne che consistono in canali pieni di liquido o spazi causati dallo sviluppo anomalo del sistema linfatico. Le attuali opzioni di trattamento comprendono osservazione, chirurgia, scleroterapia, ablazione con radiofrequenza e terapia *laser*. Nuove terapie mediche e chirurgiche stanno emergendo e comprendono l'uso di farmaci quali sildenafil, propranololo, sirolimus e il

trasferimento di linfonodi vascularizzati. I ricercatori continuano a studiare le malformazioni linfatiche con l'obiettivo di aumentare le opzioni terapeutiche e sviluppare percorsi clinici efficaci per queste lesioni complicate [Defnet AM.,2016; Bagrodia N. et al., 2015].

8. Propranololo e iperattività simpatica parossistica

Sintomi da iperattività critica del sistema nervoso autonomo associati a segni di iperattività muscolare si osservano nel 10-30% di casi con gravi lesioni cerebrali acquisite, e possono protrarsi per settimane o mesi. La sindrome è caratterizzata da crisi di tachicardia, aumento della frequenza respiratoria, ipertensione arteriosa, febbre, ipersudorazione, postura in decerebrazione o in decorticazione, aumento del tono muscolare. Non è ancora stato raggiunto un accordo sulla denominazione della sindrome, variamente definita in letteratura come disautonomia, tempesta simpatica (*Sympathetic Storms*), PAID (*Paroxysmal Autonomic Instability with Dystonia*). Il termine proposto più recentemente è quello di “ Iperattività Simpatica Parossistica” (PSH). In un recente studio di coorte retrospettivo sono stati analizzati 23 pazienti pediatrici con danno cerebrale acquisito post-acuto. Le terapie con propranololo, baclofen, niaprazina e diazepam sono state progressivamente aumentate, indicandone potenziale utilità. Durante il *test* dei possibili predittori di remissione, sono stati rilevati effetti positivi di propranololo e diazepam. Gli autori concludono che i risultati dovrebbero essere interpretati attentamente per quanto riguarda le relazioni causali e le dosi e le combinazioni di farmaci, ma incoraggiano ulteriori studi sull' uso di propranololo e diazepam per favorire la remissione di PSH [Pozzi M., 2017].

9. Propranololo e tossicità

Alcuni studi riguardano gli aspetti di sicurezza del prodotto quando utilizzato nella popolazione pediatrica. Il lavoro preso in considerazione è uno studio retrospettivo e riporta come siano disponibili solo dati clinici limitati per stabilire i fattori di rischio per eventi avversi e la loro frequenza tra i bambini che hanno ricevuto beta-bloccanti orali in un contesto di terapia intensiva. Nella coorte analizzata si è verificato almeno un evento avverso clinico per il 38% dei pazienti. Nello specifico, il profilo degli eventi avversi clinici comprendeva la bradicardia (11%), l'ipoglicemia (19%) e l'inizio o

l'escalation di inotropi (15%). Inoltre, il 17% dei pazienti sono stati riammessi alla CV-ICU dopo il trasferimento. I pazienti trattati con propranololo erano predisposti ad avere almeno un evento avverso ($p = 0,045$) [Britt J. et al., 2014].

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici, filtrando per la popolazione pediatrica risultano 20 studi che riguardano propranololo (*tabella 37*).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Combined Effects of Early Behavioral Intervention and Propranolol on ASD	Autism	Drug: Propranolol Drug: Placebo	Thompson Center for Autism & Neurodevelopmental Disorders Columbia, Missouri,
Recruiting	Efficacy and Safety of Propranolol Versus Atenolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma	Hemangioma	Drug: Propranolol Drug: Atenolol	West China Hospital of Sichuan
Recruiting	Nadolol Versus Propranolol in Children With Infantile Hemangiomas	Infantile Hemangioma	Drug: Nadolol Drug: Propranolol	The Hospital for Sick Children Toronto, Ontario
Recruiting	Oral Propranolol Improve Retinopathy of Prematurity Outcomes in Very Preterm Infants	Retinopathy of Prematurity	Drug: Propranolol	Propranolol Zhengzhou, Henan, China
Recruiting	Comparative Study to Evaluate the Effectiveness of Atenolol and Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas	Infantile Hemangioma	Drug: oral propranolol Drug: oral atenolol	PGIMER Chandigarh, India
Recruiting	Oral Propranolol for Reducing Pediatric Dental Patients Anxiety	Extrusion of Tooth	Drug: Propranolol Drug: Midazolam	Department of Paedodontics, University of Damascus Dental School Damascus
Recruiting	Propranolol in Severely Burned Children	Burn	Drug: Propranolol Drug: Placebo	Shriners Hospitals for Children California

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Trial of Propranolol in Children and Youth With Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response	Autism Spectrum Disorder	Drug: Propranolol Drug: Placebo Device: Magnetic Resonance Imaging (MRI)	Thompson Center for Autism & Neurodevelopmental Disorders Columbia, Missouri
Recruiting	In Vitro Optimization of Oxytocin-induced Myometrial Contractility by Propranolol	Postpartum Hemorrhage	Drug: Oxytocin Drug: Propranolol	Mount Sinai Hospital Toronto, Ontario,
Recruiting	A Comparison Between the Effect of Oxytocin Only and Oxytocin Plus Propranolol on Induction of Labor in Term Pregnancy	Induction of Labor Affected Fetus / Newborn	Drug: Propranolol Drug: Placebo Oral Tablet	Ain Shams university maternity hospital Cairo
Recruiting	Sirolimus Plus Propranolol Versus Sirolimus Plus Prednisolone for Kaposiform Hemangioendothelioma	Kaposiform Hemangioendothelioma Kasabach Merritt Phenomenon	Drug: Sirolimus Drug: Prednisolone Drug: Propranolol	West China Hospital of Sichuan
Active, not recruiting	Reduction of Night-time Blood Pressure in Pediatric Renal Transplant Recipients	Hypertension Secondary to Kidney Transplant	Drug: New Medication: Enalapril, Isradipine, Propranolol	Cohen Children's Medical Center of NY New Hyde Park, New York, Children's Hospital of Philadelphia
Recruiting	Propranolol Dose Escalation in Lymphedema in Patients	Primary Lymphedema	Drug: Propranolol	Columbia University New York, New York
Recruiting	Fenofibrate and Propranolol in Burn Patients	Burn	Drug: Fenofibrate Drug: Placebo Drug: Propranolol	Shriners Hospitals for Children Galveston, Texas,
Recruiting	Metronomic Treatment in Children and Adolescents With Recurrent or Progressive High Risk Neuroblastoma	Neuroblastoma Recurrent	Drug: metronomic therapy	University of Cologne; Dept. Ped. Oncology Cologne

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	TIPS for Variceal Rebleeding in Cirrhotic Patients With Occlusive Portal Vein Thrombosis and CTPV	Portal Vein, Cavernous Transformation of Portal Vein Thrombosis Liver Cirrhosis Bleeding Esophageal Varices	Procedure: TIPS Drug: Propranolol Procedure: Endoscopic therapy Drug: Warfarin	Department of Radiology Guangzhou, Guangdong, China
Recruiting	Assessment of the Treatment of Severely Burned With Anabolic Agents on Clinical Outcomes, Recovery and Rehabilitation	Burns	Procedure: Stable Isotope Infusion Study Procedure: Collection of blood and tissues Procedure: Radiology testing: Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), ultrasound, MRI (and 9 more...)	University of Texas Medical Branch Galveston, Texas
Active, not recruiting	A Prospective Longitudinal Study to Identify Biomarkers in Children With Hemangiomas	Hemangioma	Procedure: Urine collection and ultrasonography Procedure: Urine collection	Nationwide Children's Hospital Columbus, Ohio
Recruiting	A Clinical Trial of Pulsed-dye Laser Versus Timolol Topical Solution Versus Observation on the Growth of Hemangioma in Newborn	Hemangioma	Drug: topical timolol maleate Device: Pulsed dye laser	Massachusetts General Hospital Boston, Massachusetts
Active, not recruiting	The Pathophysiology of Orthostatic Hypotension	Autonomic Nervous System Diseases Orthostatic Hypotension Dopamine Beta-Hydroxylase Deficiency Orthostatic Intolerance	Procedure: Standing or upright tilt Procedure: Microneurography Procedure: QSweat (and 10 more...)	Vanderbilt University Nashville, Tennessee

Tabella 37. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Gli studi 2,3,5,18 e 19 riguardano l'uso di propranololo nel trattamento degli emangiomi per la quale indicazione il farmaco ha già ottenuto una AIC in formulazione orale liquida.

Gli studi 1 e 8 riguardano lo spettro autistico. Nel primo *Combined Effects of Early Behavioral Intervention and Propranolol on ASD* si esplorano gli effetti delle dosi seriali di propranololo in combinazione con un intervento comportamentale intensivo precoce sull'interazione sociale, e secondariamente sulle attività linguistiche, ansia, comportamenti adattivi e sulla funzione globale nei bambini con autismo. L'ipotesi è che il propranololo potrebbe aumentare gli effetti della terapia comportamentale sulle attività sociali e sulle abilità linguistiche. I pazienti arruolati avranno età compresa tra 3 e 8 anni. Il propranololo sarà somministrato sotto forma liquida tramite siringa orale dal genitore/caregiver dei partecipanti alla dose minima: i partecipanti di peso > 30 kg riceveranno 4mg, i partecipanti di peso 22,5-30 kg riceveranno 3mg, i partecipanti pesando 15 - 22,5 kg verranno somministrati 2mg. Lo studio *Trial of Propranolol in Children and Youth With Autism Spectrum Disorder and Predictors of Response* ha obiettivi analoghi al precedente. Il propranololo verrà somministrato secondo un programma in cui i partecipanti inizieranno con piccole dosi (singole capsule) che aumenteranno fino a un dosaggio maggiore (diviso in 3 capsule) nel corso di tre settimane. I partecipanti avranno età compresa tra i 15 ei 24 anni . E' previsto che lo studio si chiuderà nel 2020.

La retinopatia della prematurità, precedentemente discussa, è un'altra indicazione per la quale si sta indagando l'uso del propranololo. Assumendo nei neonati pretermine umani con ROP che la sovraespressione e la neovascolarizzazione retinica del VEGF in risposta all'ipossia possano comportare l'attivazione di b-AR, gli autori propongono uno studio (4) prospettico randomizzato per valutare l'effetto del propranololo orale sulla progressione delle prime fasi del ROP in neonati con peso alla nascita molto basso. Il propranololo per via orale alla dose di 1,5mg/kg diviso ogni 8 ore sciolto in destrosio al 5%. Il trattamento continuerà fino allo sviluppo completo della vascolarizzazione della retina, sebbene la somministrazione non è permessa per più di 90 giorni e i pazienti arruolati sono neonati pretermine con GA <32 settimane di età e fase 2 ROP.

Lo studio numero 6 riguarda l'uso del propranololo orale per ansia, comportamento, sedazione e segni vitali durante l'estrazione dentale dopo aver assunto oralmente propranololo, midazolam, una combinazione di entrambi o placebo in pazienti non collaborativi di 6-9 anni. La dose di propranololo è di 0,5mg/Kg.

Gli studi 7, 14 e 17 riguardano le ustioni. Il numero 7 indaga sicurezza ed efficacia del propranololo nei bambini gravemente ustionati. I bambini di età fino a 18 anni sono randomizzati in cieco verso placebo e il propranololo per via orale è somministrato giornalmente durante l'ospedalizzazione fino a 12 mesi. Lo studio 14 verifica se propranololo, fenofibrato e fenofibrato più propranololo abbiano effetti terapeutici, fisiologici e metabolici che miglioreranno gli esiti clinici e il recupero a lungo termine, la riabilitazione e la QOL nei pazienti ustionati. Lo studio, che arruola pazienti fino a 80 anni, comprende anche pazienti pediatrici. Lo studio 17 ha come obiettivo quello di studiare e caratterizzare le ferite da ustione, con particolare attenzione al miglioramento in fase di riabilitazione dei sopravvissuti alle ustioni, compresi i bambini.

Lo studio 11 riguarda l'emangioendotelioma Kaposiforme (KHE) che è una rara neoplasia vascolare che si verifica prevalentemente nell'infanzia o nella prima infanzia. L'incidenza annuale è stata stimata in 0,071 su 100.000 bambini. Lo studio pilota indaga, in pazienti tra 0 e 18 anni, l'uso di sirolimus e propranololo verso sirolimus più prednisolone nel trattamento di pazienti con diagnosi di emangioendotelioma kaposiforme (KHE) e di Kasabach-Merritt (KMP) che non possono essere trattati chirurgicamente. Lo scopo di questo studio è di confrontare l'efficacia e la sicurezza di sirolimus somministrato per via orale rispetto a sirolimus più prednisolone nel trattamento della KHE associata a KMP. Il sirolimus è utilizzato ad un dosaggio di 0,8 mg/m² somministrato due volte al giorno. Il propranololo è iniziato alla dose di 1mg/kg al giorno, 3 volte al giorno per 1 settimana e poi aumentato a 2mg/kg al giorno, 3 volte al giorno dalla seconda settimana.

Lo studio 12 proposto indagherà l'effetto dell'alterazione cronotermica dei farmaci anti-ipertensivi sull'ipertensione notturna e sulla lesione terminale dell'organo nei pazienti trapiantati di rene. I ricercatori ipotizzano tra l'altro che la somministrazione serale di farmaci anti-ipertensivi migliorerà la pressione sanguigna media notturna (BP) e il carico notturno della pressione arteriosa. I criteri di inclusione comprendono pazienti di

età 5-21 anni. Il comparatore attivo è un nuovo farmaco anti-ipertensivo (enalapril, propranololo o isradipina) aggiunto alle 20:00 verso nessun intervento aggiuntivo.

Lo studio 13 riguarda la *dose escalation* con propranololo nel linfedema che è considerato tra le malformazioni linfatiche in pazienti dai 12 anni in su. L'*endpoint* primario di questo studio è quello di accertare se i pazienti con LM possano tollerare dosi più elevate di propranololo, considerando gli effetti avversi noti e i sintomi riferiti dal paziente. Le dosi utilizzate sono dosi crescenti di propranololo da 1mg/kg/giorno a 2 mg/kg/giorno a 3mg/kg/ giorno. Lo studio 15 riguarda l'uso del propranololo nel neuroblastoma e di fatto è lo studio che già è stato citato nella bibliografia. Lo studio 16 indaga l'effetto conservativo (beta bloccanti non selettivi, terapia endoscopica e/o anticoagulante) nei pazienti con PVT e CPTV. E' previsto l'arruolamento dei pazienti di età dai 14 ai 75 anni. Infine l'ultimo studio (20) si pone come obiettivo quello di determinare la causa della bassa pressione sanguigna in pazienti (età 12-70 anni) con problemi con il loro sistema nervoso autonomo.

Gli studi 9 e 10 riguardano l'uso nella gravidanza e quindi non sono considerabili nel contesto del progetto.

Informazioni dalla RNF

Nella RNF risulta una segnalazione di reazione avversa per l'anno 2015 in un paziente pediatrico di un anno di età trattato *off-label* per emangioma alla dose di 15mg. La reazione descritta prevede "Bradycardia, Ipoglicemia, Incoscienza, Acidosi metabolica".

Nel RCP al paragrafo 4.8 "*Effetti indesiderati*" sono riportati i seguenti eventi avversi noti:

Comuni (1-9,9%): Cardiovascolari: bradicardia.

Frequenza non nota: Sistema endocrino: è stata segnalata ipoglicemia nei neonati, nei bambini.

Il farmaco, oggi, in formulazione adatta all'uso pediatrico ha una specifica indicazione per l'emangioma infantile.

4.1.3.4. ATC C07 A - Beta Bloccanti ATENOLOLO

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
12	Compresse da 50 mg e 100 mg	OS	4.1 Indicazioni terapeutiche -Ipertensione arteriosa, compresa quella di origine renale. -Angina pectoris -Aritmie -Intervento precoce nell'infarto miocardico acuto	4.2 Posologia e modo di somministrazione Uso pediatrico Non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico pertanto se ne sconsiglia la somministrazione ai bambini	4.2 Controindicazioni L'atenololo è controindicato in età pediatrica. (presente in alcuni RCP).	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tabella 38. Informazioni su atenololo

Il principio attivo atenololo risulta utilizzato in compresse da 50mg e 100mg in 12 prodotti medicinali.

Informazioni da RCP

L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo (per es. agisce preferenzialmente sui beta-1 recettori adrenergici cardiaci). La selettività diminuisce con l'aumentare della dose. L'atenololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi. Come con gli altri beta-bloccanti, il meccanismo d'azione di atenololo nel trattamento dell'ipertensione non è chiaro. L'efficacia di atenololo nell'eliminare o ridurre i sintomi nei pazienti affetti da angina è probabilmente determinata dalla riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità.

Nei RCP, al paragrafo 4.2 viene dichiarato che non esistono esperienze cliniche relative all'impiego pediatrico e, pertanto, se ne sconsiglia l'impiego. Al paragrafo 4.3 di alcuni prodotti medicinali è controindicato. Avendo una attività selettiva sui beta 1 adrenergici, il farmaco registra minori effetti indesiderati mediati dal blocco dei recettori beta 2 soprattutto a carico dell'apparato respiratorio infatti negli RCP i "Disturbi respiratori, toracici e del mediastino" sono riportati come "Rari: in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici può verificarsi broncospasmo". Atenololo possiede caratteristiche farmacocinetiche diverse rispetto ad altri prodotti tipo propranololo o metoprololo infatti questi sono liposolubili, completamente assorbiti dall'intestino tenue e metabolizzati nel fegato, hanno biodisponibilità variabile e emivita plasmatica breve; atenololo è più idrofilo ed eliminato per via renale ha un'emivita più lunga (da 6 a 9 ore). Un vantaggio di atenololo rispetto a propranololo è la bassa penetrazione del farmaco nel liquido cerebrospinale con meno effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale.

Presenza nelle Liste 648/96

Atenololo non è inserito nelle liste pediatriche dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Informazioni da Micromedex

Dalla ricerca effettuata nel *database* risulta che sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici non è stata stabilita e risultano riportate posologie relative alle seguenti indicazioni *off-label*.

Disritmia cardiaca

- Range, da 0,3 a 1,4mg/kg orale una volta al giorno; titolazione, può aumentare di 0,5 mg/kg/giorno con incrementi ogni 3 o 4 giorni; Dose max 2mg/kg orale una volta al giorno (dosaggio *off-label*).

Sindrome del QT lungo congenita

- Dose iniziale media, 40mg/die (circa 1mg/kg/die) per via orale (*off-label*)

Ipertensione

- (da 1 a 17 anni) Iniziale, da 0,5 a 1mg/kg/die per via orale in una dose singola o divisa; max 2mg/kg/giorno fino a 100mg/giorno.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubmed utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 23 lavori. Quelli esclusi sono elencati all'*appendice 1*.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 10 studi (*tabella 39*).

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Ji Y. et al. <i>Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study</i> . Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(24):e3908.	Studio prospettico	Emangioma infantile (IH)	-	76;5 e 20 settimane	Una risposta terapeutica "eccellente" è stata osservata nel 56,5% dei pazienti alla settimana 24.
	Bayart CB, Brandling-Bennett HA. <i>Beta-blockers for childhood vascular tumors</i> . Curr Opin Pediatr. 2015 Aug; 27(4):454-9.	Revisione	Emangioma infantile (IH)	-		Rimangono domande senza risposta sulla scelta ottimale di agente, meccanismo, dosaggio, necessità di una valutazione di pretrattamento o monitoraggio continuo e durata della terapia.
	de Graaf M et al. <i>Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group</i> . Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Dec;66(12):1732-40.	Studio comparativo osservazionale	Emangioma infantile (IH)	propranololo	30 vs 28;	Anche atenololo è efficace nel trattamento dell'emangioma infantile.
	Ábarzúa-Araya A. et al. <i>Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study</i> . J Am Acad Dermatol. 2014 Jun;70(6):1045-9.	RCT di non inferiorità	Emangioma infantile (IH)	propranololo	23; 1 a 15 mesi	Atenololo sembra efficace quanto il propranololo. Non sono state riscontrate differenze significative tra questi in termini di efficacia o eventi avversi.
	Bayart CB. et al. <i>Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study</i> . Pediatr Dermatol. 2017 Jul;34(4): 413-421.	Studio retrospettivo di non inferiorità	Emangioma infantile (IH)	propranololo	70;	Lo studio supporta l'idea che atenololo sia efficace almeno quanto il propranololo per il trattamento di IH e pone meno rischi di broncospasmo.
2	Singh MN, Lacro RV. <i>Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications</i> . Can J Cardiol. 2016 Jan;32(1):66-77.	Revisione	Sindrome di Marfan	losartan		Atenololo e losartan riducono ciascuno il tasso di dilatazione aortica.
	Lacro RV et. <i>Pediatric Heart Network Investigators Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome</i> . N Engl J Med. 2014 Nov 27;371(22):2061-71.	RCT	Sindrome di Marfan	losartan	608; 6 mesi a 25 anni	Non si riscontrano differenze significative nella velocità di dilatazione della radice aortica tra i due gruppi di trattamento per un periodo di 3 anni.

3	Roeleveld PP, Zwijsen EG <i>Treatment Strategies for Paradoxical Hypertension Following Surgical Correction of Coarctation of the Aorta in Children</i> . World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017 May;8(3):321-331.	Survey	Trattamento ipertensione paradossa dopo coartazione dell'aorta	-		Ampia variabilità a causa della mancanza di sufficienti prove. La maggior parte (66%) dei caregivers usa il nitroprussiato.
	Di Salvo G, et al. <i>Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation</i> J Hum Hypertens. 2016 Jun;30(6):363-7.	Studio comparativo	Controllo ipertensione dopo riparazione della coartazione aortica.	enalapril	51; 6-20 anni	Entrambi i farmaci sono stati in grado di ridurre significativamente la pressione sistolica delle 24 ore. Solo enalapril è stato in grado di ridurre significativamente la massa del ventricolo sinistro.
4	Guerrier K. et al. <i>Variation in Antiarrhythmic Management of Infants Hospitalized with Supraventricular Tachycardia: A Multi-Institutional Analysis</i> . Pediatr Cardiol. 2016 Jun;37(5):946-52.	Osservazionale retrospettivo	Tachicardia sopraventricolare (SVT)	-	851;	Propranololo, digossina e amiodarone erano gli antiaritmici più frequentemente utilizzati. La maggior parte dei bambini con SVT viene trattata con un piccolo numero di farmaci antiaritmici durante il ricovero. Sebbene esista una variazione da ospedale a ospedale nella scelta antiaritmica, non sembra esserci differenza nella riammissione.

Tabella 39. Studi inclusi su atenololo

1. Atenololo ed emangiomi infantili

Gli emangiomi infantili (IH) sono i più comuni tumori vascolari nei bambini, con una prevalenza stimata del 5% al 10%. Gli emangiomi sono clinicamente eterogenei, con aspetto dettato dalla posizione, profondità e fase di evoluzione. Possono essere localizzati in qualsiasi regione del corpo, compresi gli organi interni, ma si trovano principalmente nella pelle della testa, del viso e del collo. In alcuni casi possono crescere in modo drammatico e distruggere i tessuti, compromettendone la funzione, o addirittura minacciando la vita del paziente.

Ricerche recenti hanno dimostrato che il propranololo è un trattamento più efficace e più sicuro per gli emangiomi infantili rispetto ad altre opzioni terapeutiche tanto che il principio attivo ha ottenuto specifica AIC. È più efficace se iniziato durante la fase proliferativa del tumore. Alcuni studi, tuttavia, stanno indagando anche l'efficacia e la sicurezza di atenololo negli emangiomi infantili per i quali la terapia di scelta è il propranololo. L'obiettivo è anche quello di evitare eventuali eventi avversi associati all'uso di propranololo. Inoltre, i beta-bloccanti topici come il timololo sembrano essere efficaci nel trattamento di piccoli emangiomi infantili superficiali.

In analogia a propranololo il meccanismo dell'atenololo negli emangiomi infantili in fase proliferativa sarebbe legato a:

- ▶ un effetto locale emodinamico (vasocostrizione e riduzione della perfusione delle lesioni dell'emangioma infantile);
- ▶ un effetto antiangiogenico (riduzione della proliferazione delle cellule endoteliali dei vasi, riduzione della neovascolarizzazione e della formazione di tubuli vascolari, riduzione della secrezione della metalloproteinasi di matrice 9);
- ▶ un effetto scatenante dell'apoptosi sulle cellule endoteliali dei capillari;
- ▶ una riduzione delle vie di segnalazione del VEGF e del bFGF e conseguente angiogenesi proliferazione.

Gli studi condotti concludono che atenololo è efficace e sicuro nel trattamento sia degli emangiomi proliferativi sia degli ulcerativi. In tutti i casi in cui atenololo e propranololo sono confrontati, l'atenololo mostra pari efficacia, maggiore *compliance* (monosomministrazione) ed effetti collaterali ridotti o simili per incidenza rispetto al propranololo. I punti a favore dell'atenololo sono monosomministrazione e minori

effetti collaterali legati alla scarsa attività sui recettori beta 2 e al non superamento della barriera emato-liquorale; i punti a favore del propranololo restano il più frequente uso in età pediatrica e la maggiore attività vasocostrittrice periferica legata alla sua azione sui beta 2.

2. Atenololo e malattie rare - Sindrome di Marfan

Dalla ricerca di letteratura è emersa la pubblicazione di alcuni studi avviati per indagare l'uso di atenololo nel trattamento della Sindrome di Marfan, una malattia rara del tessuto connettivo che affligge attualmente in Italia circa 12.000 - 20.000 persone. Il 25% dei pazienti non ha storia familiare e nel resto dei casi la patologia risulta ereditaria. All'origine della sindrome c'è l'alterazione della fibrillina 1 (FBN1) una proteina essenziale del tessuto connettivo. La trasmissione è autosomica dominante. La malattia coinvolge principalmente il cuore ed i vasi sanguigni, i legamenti ed il sistema scheletrico, gli occhi ed i polmoni.

Il coinvolgimento cardiovascolare è caratterizzato da:

- 1) progressiva dilatazione dell'aorta, associata a un aumento del rischio di dissezione aortica, che compromette la prognosi; la dilatazione aortica può esitare in un'insufficienza della valvola aortica;
- 2) insufficienza della valvola mitralica, che può essere complicata da aritmie, endocarditi o insufficienza cardiaca.

La dissezione della radice aortica è la principale causa di morte nella sindrome di Marfan e il trattamento può comprendere la somministrazione profilattica di β -bloccanti per rallentare la dilatazione dell'aorta ascendente e la chirurgia aortica.

La terapia medica per la sindrome di Marfan deve essere individualizzata in base alla tolleranza del paziente e ai fattori di rischio come età, dimensione aortica e storia familiare di dissezione aortica. La revisione più recente considera studi su atenololo e losartan concludendo che entrambi i principi attivi sono efficaci [*Singh MN, Lacro RV., 2016*].

3. Atenololo e ipertensione

L'ipertensione paradossa dopo la riparazione della coartazione dell'aorta è un fenomeno ben noto e la patogenesi comporta l'attivazione del sistema nervoso simpatico (prima fase) e del sistema renina-angiotensina (seconda fase). Lo studio (*survey*) è stato già citato per carvedilolo e riporta come nitroprussiato sia il primo farmaco di scelta per il controllo della pressione arteriosa iniziale nel 66% degli intervistati, esmololo nell'11%, labetalolo nell'11% e ACE-I sono utilizzati dal 3% degli intervistati. Per il controllo orale della pressione sanguigna il 75% degli intervistati usa ACE-I, il 18% utilizza labetalolo e il 12% utilizza altri beta-bloccanti (propranololo, carvedilolo, atenololo, metoprololo). *Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation* è un RCT che studia atenololo vs enalapril e conclude specificando che enalapril e atenololo sono efficaci nel ridurre la pressione sistolica delle 24 ore. Solo enalapril è però stato in grado di ridurre significativamente la massa del ventricolo sinistro.

4. Atenololo e aritmie cardiache

Lo studio riportato è una analisi retrospettiva da *database* che ha cercato di fornire una panoramica sulle pratiche relative alla gestione delle aritmie pediatriche in Europa e in particolare della tachiaritmia sopraventricolare. Gli antiaritmici studiati includevano amiodarone, atenololo, digossina, esmololo, flecainide, procainamide, propafenone, propranololo e sotalolo. Propranololo, digossina e amiodarone erano gli antiaritmici più frequentemente utilizzati.

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici, filtrando per la popolazione pediatrica risultano 2 studi (*tabella 40*).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Efficacy and Safety of Propranolol Versus Atenolol on the Proliferative Phase of Infantile Hemangioma	Hemangioma	drug: Propranolol drug: Atenolol	West China Hospital of Sichuan University Chengdu, Sichuan, China

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Comparative Study to Evaluate the Effectiveness of Atenolol and Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas	Infantile Hemangioma	Drug: oral propranolol Drug: oral atenolol	PGIMER Chandigarh, India

Tabella 40. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Entrambi gli studi riguardano l'uso di atenololo nell'emangioma con *comparator* propranololo. Il primo è uno studio di fase III che lo confronta con propranololo a un dosaggio di 1mg/kg al giorno 3 volte al giorno per 1 settimana, poi aumentato a 2mg / kg al giorno 3 volte al giorno dalle settimane 2 a 24 e atenololo iniziato alla dose di 0,5 mg/kg al giorno in una singola dose per 1 settimana, e poi aumentato a 1mg/kg al giorno in una singola dose dalla 2 alla 24 settimana. Il secondo studio è una fase III che compara propranololo orale 1-2mg/kg/die in compresse schiacciate in due dosi separate rispetto atenololo orale 0,5-1mg/kg/die in compresse schiacciate in una singola dose in pazienti di età inferiore ad 1 anno.

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di atenololo *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.1.3.5. ATC C07 A - Beta Bloccanti METOPROLOLO

N. Prodotti medicinali	Formulazione prescritta	Via Somm.	Informazioni presenti in RCP			
			4.1 Indicazioni terapeutiche	4.2 Posologia e modo di somministrazione	4.3 Controindicazioni	4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
6	Compresse da 100 mg e 200 mg compresse a rilascio proungato	OS	<p>4.1 Indicazioni terapeutiche</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trattamento dell'ipertensione arteriosa. -Trattamento e prevenzione cardiopatia coronarica (angina pectoris). -Trattamento dell'infarto miocardico acuto. -Trattamento di aritmie cardiache (escluse le -bradiaritmie). -Trattamento dell'ipertiroidismo -Prevenzione dell'emicrania. 	<p>4.2 Posologia e modo di somministrazione</p> <p>Popolazione pediatrica</p> <p>Non sono stati effettuati studi pediatrici. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici.</p> <p>In alcuni RCP : esperienza nei bambini limitata</p>		

Tabella 41. Informazioni su metoprololo

Il principio attivo metoprololo risulta utilizzato in compresse da 100mg e in compresse a rilascio prolungato da 200mg.

Informazioni da RCP

Metoprololo non ha una specifica indicazione pediatrica e al paragrafo 4.2 si sottolinea che non sono stati effettuati studi in tale popolazione. Al paragrafo 4.3 non è presente una controindicazione dedicata. Metoprololo è un β -bloccante β 1-selettivo, in quanto blocca i β 1-recettori a dosi più basse di quelle necessarie per bloccare i β 2-recettori, ha uno scarso effetto stabilizzante di membrana e non mostra attività di agonista parziale. Riduce o inibisce l'effetto di agonista che le catecolamine hanno sul cuore (rilasciate durante condizioni di stress fisico o mentale). Ciò significa che l'usuale aumento della frequenza cardiaca, gittata cardiaca, contrattilità cardiaca e pressione arteriosa dovuti ad un aumento acuto delle catecolamine, viene ridotto. Nel caso in cui i livelli di adrenalina endogena dovessero essere elevati, metoprololo interferisce in maniera minore nel controllo pressorio rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

Nei pazienti adulti con sintomi di patologie polmonari ostruttive, quando strettamente necessario, metoprololo può essere somministrato in combinazione con un β 2-agonista. Somministrato alle dosi terapeutiche, in associazione ad un β 2-agonista, metoprololo interferisce meno rispetto ai β -bloccanti non selettivi con la broncodilatazione β 2-mediata causata dai β 2-agonisti. Rispetto ai β -bloccanti non selettivi, metoprololo interferisce in modo minore con il rilascio di insulina ed il metabolismo dei carboidrati, così come con la risposta cardiovascolare all'ipoglicemia.

Studi a breve termine hanno dimostrato che metoprololo può causare un lieve incremento dei trigliceridi ed una diminuzione degli acidi grassi liberi nel sangue. In alcuni casi, si è osservata una piccola diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), sebbene in modo minore rispetto a quanto accade con la somministrazione di β -bloccanti non selettivi. Tuttavia, in uno studio a lungo termine, dopo trattamento con metoprololo è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli serici del colesterolo totale.

Presenza nelle Liste 648/96

Metoprololo è inserito nelle liste pediatriche (**figura 14**) dei farmaci cardiovascolari (agg. febbraio 2017).

Principio attivo	Indicazione pediatrica autorizzata	Posologia pediatrica autorizzata	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Presenza di almeno 1 RCT SI / NO (referenza)	BNF for Children 2009, Guida all'Uso dei Farmaci nei Bambini 2003	Note
METOPROLOLO	Nessuna	Riportata nel BNF per uso orale tra 1 mese -12 anni; 12-18 anni	Iipertensione arteriosa	°Chesney RW. Is there a role for beta-adrenergic blockers in treating hypertension in children? J Pediatr. 2007;150(2):121-2	SI ° Batsky DL, et al. Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. J Pediatr. 2007;150(2):134-9, 139.e1.]	Non licenziato nei bambini Indicazioni riportate: quelle per cui si chiede l'autorizzazione	Riportato nel National High Blood Pressure Education Program Working Group. [The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114(suppl): 555-576] come farmaco di possibile impiego nella ipertensione arteriosa del bambino/adolescente. Risultati positivi in termini di controllo dei valori pressori e profilo di sicurezza nel RCT pubblicato su J Pediatrics per bambini/adolescenti età: 6-16 anni

Figura 14. Metoprololo e indicazioni inserite nella lista cardiovascolari pediatrici L. 648/96

Informazioni da Micromedex

Dalla ricerca effettuata nel *database* non risultano dosaggi per metoprololo nella popolazione pediatrica e viene indicato come la sicurezza e l'efficacia in tale ambito non siano state stabilite.

Ricerca su Pubmed (agg. agosto 2018)

Dalla ricerca su Pubemnd utilizzando la metodica descritta nel paragrafo dedicato risultano in totale 19 lavori. Quelli esclusi sono elencati all'*appendice 1*.

Per l'obiettivo del progetto sono stati considerati i seguenti 7 studi (*tabella 42*).

	Studio di riferimento	Tipo di studio	Indicazione	Eventuale Comparator	Popolazione in studio (n; età)	Risultati principali (riportati dagli autori)
1	Saqan R. et al. <i>Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series.</i> <i>Pediatr Nephrol.</i> 2017 Nov;32(11):2107-2113.	Studio retrospettivo	Crisi ipertensive acute		13; 2 mesi e 16 anni	Un'infusione di metoprololo per un'emergenza ipertensiva è un trattamento sicuro ed efficace per i pazienti pediatrici
	Roeleveld PP, Zwijssen EG <i>Treatment Strategies for Paradoxical Hypertension Following Surgical Correction of Coarctation of the Aorta in Children.</i> <i>World J Pediatr Congenit Heart Surg.</i> 2017 May;8(3):321-331.	Survey	Trattamento ipertensione paradossa dopo coartazione dell'aorta			Ampia variabilità a causa della mancanza di sufficienti prove. La maggior parte (66%) dei caregivers usa il nitro prussiato.
	Chaturvedi S. et al. <i>Pharmacological interventions for hypertension in children.</i> <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Feb 1;(2):CD008117.	Revisione sistematica (RCT)	Ipertensione			Nel complesso, ci sono vari dati che informano sull'uso di agenti antipertensivi nei bambini. Non ci sono evidenze di una relazione dose-risposta consistente per dosi crescenti di bloccanti dei recettori dell'angiotensina, calcio antagonisti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Tutti gli agenti sembrano sicuri, almeno nel breve periodo.
2	Cho MJI. <i>Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric and congenital heart disease patients: a meta-analysis of published studies.</i> <i>Minerva Cardioangiol.</i> 2015 Dec;63(6):495-505.	Metanalisi	Insufficienza cardiaca nella cardiopatia pediatrica congenita			Lo studio ha concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra.
3	Lin J. et al. <i>Plasma C-type natriuretic peptide as a predictor for therapeutic response to metoprolol in children with postural tachycardia syndrome.</i> <i>PLoS One.</i> 2015 Mar 26;10(3):e0121913.	Caso Controllo	Sindrome da tachicardia posturale (POTS)		61	Il CNP potrebbe servire come utile predittore dell'efficacia terapeutica del metoprololo sui bambini con POTS..
	Zhang Q. et al. <i>Orthostatic plasma norepinephrine level as a predictor for therapeutic response to metoprolol in children with postural tachycardia</i>	Caso Controllo	Sindrome da tachicardia posturale (POTS)		27	Il livello di norepinefrina plasmatica ortostatica > 3,59 pg / ml può essere un indicatore dell'efficacia della terapia con metoprololo per i POT in bambini e

<i>syndrome. J Transl Med. 2014 Sep 10;12:249.</i>					adolescenti
<i>Zhao J. et al. Usefulness of plasma copeptin as a biomarker to predict the therapeutic effectiveness of metoprolol for postural tachycardia syndrome in children. Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):601-5.</i>	Caso Controllo	Sindrome da tachicardia posturale (POTS)		73	Il livello di copeptina plasmatica di base può essere utilizzato come biomarker per predire l'efficacia terapeutica di metoprololo nei bambini con POTS.

Tabella 41. Studi inclusi su metoprololo

1. Metoprololo e ipertensione

L'ipertensione acuta grave si verifica raramente nei pazienti pediatrici e, di conseguenza, i dati sull'efficacia e sulla sicurezza della maggior parte degli agenti antipertensivi, nonché degli eventi avversi associati a questi, sono molto limitati in questa popolazione. Lo studio retrospettivo considerato analizza una serie di casi trattati con metoprololo in infusione. Gli autori concludono che l'infusione di metoprololo per un'emergenza ipertensiva è un trattamento sicuro ed efficace per i pazienti pediatrici [Saqan R. et al., 2017].

2. Metoprololo e cardiopatia pediatrica congenita (CHD)

Gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti con cardiopatia congenita pediatrica (CHD) affetti da insufficienza cardiaca sono controversi. La metanalisi già citata per bisoprololo e carvedilolo, indaga gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti con cardiopatia pediatrica congenita (CHD) affetti da insufficienza cardiaca. Come in precedenza riportato, dall'analisi emerge che i beta-bloccanti sono stati associati a significativi miglioramenti nella frazione di eiezione ventricolare sinistra (LV), riduzione della dimensione del ventricolo sinistro durante la diastole e sistole. Non è stata osservata alcuna variazione significativa della differenza nella frazione di eiezione ventricolare destra. Gli autori hanno concluso che la terapia con beta-bloccanti è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri ecocardiografici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra. Tuttavia, l'uso di beta-bloccanti non ha fornito benefici significativi in termini di miglioramento nei pazienti con insufficienza del ventricolo destro.

3. Metoprololo e sindrome da tachicardia posturale (POTS)

La POTS è una reazione anomala del sistema nervoso autonomo alla posizione eretta. Sebbene i sintomi siano simili a quelli che hanno le persone con pressione sanguigna eccessivamente bassa, la pressione sanguigna di solito in questi pazienti non diminuisce. Metoprololo è stato usato per trattare la POTS nei bambini, ma la sua efficacia è insoddisfacente. Sarebbero necessari *biomarkers* per predirne l'efficacia terapeutica. Alcuni ricercatori si sono, quindi, occupati di ricercare predittori delle risposte a metoprololo nei pazienti pediatrici con POTS. Alcuni hanno indagato il valore

predittivo del peptide natriuretico di tipo C plasmatico (CNP), del livello di noradrenalina plasmatica ortostatica e dei cambiamenti nel livello di coeptina nel plasma. Sia il CNP, che la noradrenalina che la coeptina potrebbero essere utili come predittori dell'efficacia terapeutica del metoprololo [Lin J. et al., 2015; Zhang Q. et al., 2014; Zhao J. et al., 2014].

Studi in corso - clinicaltrial.gov (agg. ottobre 2018)

Avviando la ricerca nel *database* degli studi clinici, filtrando per la popolazione pediatrica risulta un solo studio (**tabella 42**).

Status	Titolo dello studio	Indicazione	Interventi	Siti di Sper.
Recruiting	Assessment of the Treatment of Severely Burned With Anabolic Agents on Clinical Outcomes, Recovery and Rehabilitation	<ul style="list-style-type: none"> Burns 	Procedure: Stable Isotope Infusion Study Procedure: Collection of blood and tissues Procedure: Radiology testing: Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), ultrasound, MRI (and 9 more...)	University of Texas Medical Branch Galveston, Texas, United States

Tabella 42. Studi presenti nel *database* clinicaltrial.gov

Lo studio attualmente in fase di *recruitment* riguarda approcci multipli (tra cui metoprololo) nel trattamento di pazienti ustionati (età 0-80 anni).

Informazioni dalla RNF

Nella Rete Nazionale di farmacovigilanza, per l'anno 2015, non risultano segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite all'uso pediatrico di metoprololo *off label* sia come farmaco sospetto sia come farmaco concomitante.

4.2. Analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci *off-label* dalla RNF

Dall'estrazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite in RNF nel triennio 2014-2016 risulta siano presenti un totale di 748 segnalazioni identificate, al momento del caricamento, dal *flag off label*.

Ai fini dello studio non sono state considerate le segnalazioni che riportano tra i *preferred terms* l'uso non registrato (non dovuto ad errore terapeutico) poiché il numero di segnalazioni inserite in RNF è esiguo e i dati incompleti.

Nel grafico seguente viene descritto l'andamento delle segnalazioni di ADR contrassegnate dal *flag off label* rispetto al totale delle segnalazioni inserite in RNF nel periodo di riferimento (esclusa letteratura).

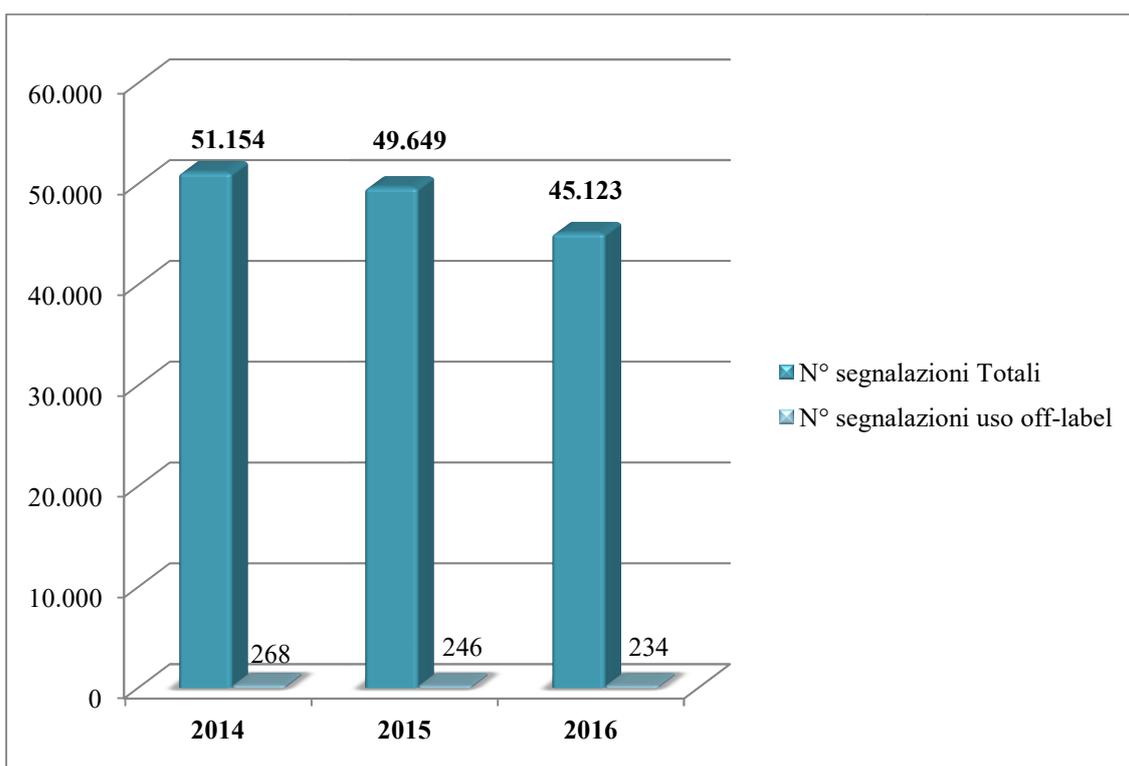


Figura 15. Andamento segnalazioni 2014-2016

Nel triennio considerato si sono registrate 145.926 segnalazioni di sospetta ADR e la % di ADR identificate dal *flag off-label* risulta pari ad una media dello 0,50% del totale (*tabella 43*).

Anno	N. ADR Off-label	N. totale ADR	% ADR Off-label
2014	268	51.154	0,52
2015	246	49.649	0,50
2016	234	45.123	0,52

Tabella 43. % ADR identificate dal *flag off-label* sul totale segnalazioni per anno

La segnalazione spontanea costituisce un'importante fonte di informazione sulla sicurezza dei medicinali usati fuori dai termini di autorizzazione. Tuttavia, il fenomeno della sotto-segnalazione è un limite rilevante, specialmente nel caso di uso *off-label*.

Dall'analisi delle segnalazioni risulta che queste riguardano per il 56% il genere femminile e per il 43% il maschile (*tabella 44*).

	N. ADR Off-label 2014	N. ADR Off-label 2015	N. ADR Off-label 2016	Totali
Maschi	112 (42%)	105 (43%)	107 (46%)	324 (43%)
Femmine	155 (58%)	140 (57%)	124 (53%)	419 (56%)
Non registrato	1	1	3	5 (1%)
Totali	268	246	234	748

Tabella 44. % ADR identificate dal *flag off-label* sul totale segnalazioni per anno

L'analisi per età evidenzia come le segnalazioni di ADR *off-label* relative all'uso pediatrico rappresentino il 16% del totale, mentre il 32% ha riguardato anziani di età ≥ 65 anni.

ETA'	ADR 2014	ADR 2015	ADR 2016	TOTALI
0-18 aa	52	30	38	120
19-30 aa	19	24	20	63
31-40 aa	31	30	23	84
41-50 aa	32	42	25	99
51-64 aa	50	46	45	141
≥ 65 aa	40	29	40	109
≥ 75 aa	44	45	39	128
Totali	268	246	230*	744 + 4

* 4 segnalazioni non viene riportata l'età.

Tabella 45. ADR identificate dal *flag off-label* e distribuzione per età

Una ulteriore analisi per fasce di età nella popolazione pediatrica ha consentito di verificare come la fascia per la quale è stata registrata una percentuale di segnalazioni

off-label maggiore sia quella compresa tra 0-2 anni (neonati ed infanti) come riportato nella **tabella 46**.

ETA'	ADR 2014	ADR 2015	ADR 2016	TOTALI
0-2 aa	20	14	14	48
3-5 aa	9	0	5	14
6-11 aa	10	8	10	28
12-17 aa	13	5	9	27
18 aa	0	3	0	3
Totale	52	30	38	120

Tabella 46. ADR identificate dal *flag off-label* per fasce età pediatrica

Una ulteriore analisi circa la severità delle reazioni ha evidenziato un importante 42 % di reazioni gravi sul totale.

ANNO	Non Grave	Non definito	Grave	Totale
2014	146	5	117	268 (33%)
2015	127	23	96	246 (33%)
2016	120	16	98	234 (31%)
Totale	393 (52%)	44 (6%)	311 (42%)	748

Tabella 47. ADR identificate dal *flag off-label* e % per severità

Una sottoanalisi delle ADR gravi per tipologia ha consentito di verificare come il 47 % è relativo a ospedalizzazione o prolungamento della stessa.

Anno	Decesso	Ospedal. o prolungamento	Pericolo di vita	Invalid.grave o perman.	Altra condizione clinicamente rilevante	Totale
2014	3	50	6	3	55	117
2015	2	54	6	1	33	96
2016	6	41	5	4	42	98
Totale	11	145 (47%)	17	8	130	311

Tabella 48. ADR gravi identificate dal *flag off-label* per tipologia

Esistono, inoltre, notevoli differenze geografiche sul territorio nazionale che farebbero presupporre una sottosegnalazione prevalentemente nel centro Italia.

Anno	Nord	Centro	Sud e Isole	Non riportato
2014	174	16	78	0
2015	152	45	36	13
2016	182	17	26	9
Totali	508 (68%)	78 (10%)	140 (19%)	22

Tabella 50. ADR identificate dal *flag off-label* e % per aree geografiche

Le segnalazioni provengono per il 44% dai medici ospedalieri seguito da farmacisti per il 16%. Solo il 5,6% del totale sono MMG.

Anno	Farm.	Infer.	MMG	Medico ospedaliero	Paz./ cittadino	Azienda	Specialista	Centro antiveleeno	Altro
2014	48	9	10	133	2	42	14	0	7
2015	29	1	17	97	28	9	43	1	21
2016	42	3	15	103	30	0	18	0	23
Totali	119 (16%)	13	42	333 (44%)	60	51	75	1	50

Tabella 51. ADR identificate dal *flag off-label* e % per segnalatore

L'analisi per ATC al I livello per tutte le età mette in evidenza come la maggior parte delle segnalazioni riguarda immunosoppressori e antineoplastici, farmaci del sistema nervoso e antiinfettivi.

ATC I LIVELLO	2014	2015	2016	Totale	% su totale
A apparato gastrointestinale e metabolismo	17	8	15	39	5,2
B sangue e sistema emopoietico	10	18	14	42	5,6
C apparato cardiovascolare	5	6	7	18	2,4
D apparato tegumentario e pelle	3	7	2	12	1,6
G apparato genito-urinario e ormone sessuale	5	9	7	21	2,8
H sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	4	8	10	22	2,9
J anti-infettivi per uso sistemico	32	28	26	86	11,5
L antineoplastici e immunomodulatori	100	55	65	220	29,5
M sistema muscolare - sistema scheletrico e articolazioni	25	16	22	63	8,4
N sistema nervoso	44	81	57	182	24,4
P prodotti antiparassitari, insetticidi e repellenti	1		2	3	0,4

R apparato respiratorio	13	6	6	25	3,3
S organi di senso	8	3	1	12	1,6
V vari	1	1		2	0,3
Totali	268	246	234	747	

Tabella 52. ADR identificate dal *flag off-label* e % per ATC anno

Se si considerano inoltre solo le fasce di età pediatrica, la distribuzione percentuale delle segnalazioni prevede il 19% immunosoppressori e antineoplastici, 18% antiinfettivi e il 15% rispettivamente apparato gastrointestinale e sistema nervoso.

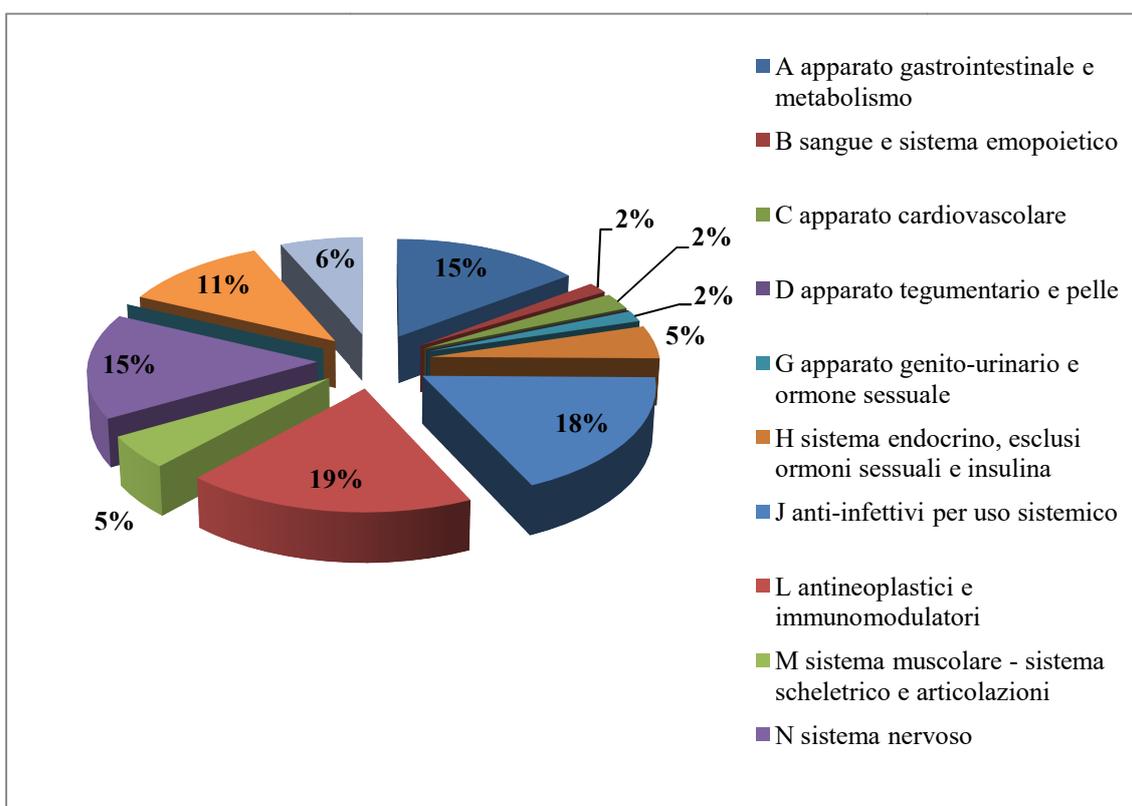


Figura 16. % ADR identificate dal *flag off-label* per ATC in ambito pediatrico

All'interno delle diverse fasce di età si registrano, inoltre, notevoli differenze. Segnalazioni di sospetta reazione avversa *off-label* relative agli antiinfettivi sono prevalenti nei neonati ed infanti 0-2 anni mentre negli adolescenti prevalgono quelle relative a farmaci dell'apparato gastrointestinale e del SNC.

Infine, effettuando una analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa *off-label* per principio attivo, si rileva la situazione riportata in **tabella 53** dove sono riportate per fasce di età le segnalazioni per principio attivo e registrate in percentuale minima del 3%.

Principio attivo	0-2 anni	3-5 anni	6-11 anni	12-17 anni	18 anni	19-30 anni	31-40 anni	41- 50 anni	51-64 anni	≥65 anni	≥75 anni
Tropicamide Fenilefrina	12 % (6)										
Busulfano	6 % (3)										
Betaina		28 % (4)									
Levetiracetam			7 % (2)								
Betametasone			7 % (2)								
Metoclopramide			7 % (2)	6 % (2)							
Paracetamolo				6 % (2)							
Rituximab				10 % (3)							
Asenapina						10 % (6)	7 % (6)				
Ibuprofen						5 % (3)					
Aripiprazolo							6 % (5)	4 % (6)	4 % (6)		
Rituximab							6 % (5)	9 % (9)		10 % (11)	
Bevacizumab								7 % (7)	4 % (6)		10 % (12)
Sorafenib										5 % (6)	
Quetiapina											14 % (18)

Tabella 53. % e numero ADR identificate dal *flag off-label* per fasce di età per principio attivo

5. Discussione e Conclusioni

Lo scopo di questo progetto è duplice. La prima parte, riguardante la popolazione pediatrica, partendo dalle prescrizioni effettuate nell'anno 2015, ha inteso identificare eventuali usi *off-label*, evidenze ricavabili dalla letteratura, da studi in corso e dati di sicurezza correlati. La seconda parte, riguardante la popolazione generale, considerando le segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite ad usi *off-label* per il triennio 2014-2016, ha lo scopo di identificare le sottopopolazioni interessate, le aree geografiche, le categorie farmacologiche maggiormente coinvolte, i segnalatori più attivi, l'impatto sul totale delle segnalazioni e, in generale, valutare se tale approccio sia correlato a problematiche di sicurezza.

Obiettivi del progetto sono quelli di creare e verificare un modello per la raccolta sistematica dei dati sugli usi *off-label* e l'identificazione di aree di *unmet medical need*; di sensibilizzare all'avvio di studi in tali aree e campagne di comunicazione mirate e di suggerire possibili nuovi *target* molecolari per l'eziopatogenesi di patologie per le quali il meccanismo d'azione del farmaco non è approvato.

Per quanto riguarda la prima parte, i risultati presentati dimostrano inequivocabilmente che, sebbene, nel corso degli ultimi anni, molte iniziative siano state messe in campo per assicurare un numero maggiore di opzioni terapeutiche sicure ed efficaci ai pazienti pediatrici, l'uso *off-label* è ampiamente utilizzato.

Il progetto si è focalizzato sui farmaci afferenti alla categoria ATC C (2,3%) e, in particolare ACE-I e beta bloccanti, prescritti in Italia alla popolazione pediatrica. Infatti, sebbene dall'analisi delle prescrizioni risulti che siano maggiormente prescritti gli anti-infettivi per uso sistemico e i farmaci per l'apparato respiratorio, l'area cardiologica è stata indicata dai *report* internazionali [EMA,2010; EC,2017] come quella maggiormente interessata all'uso *off-label* ed, inoltre, le prescrizioni evidenziano come ad essa afferiscano il maggior numero di categorie farmaco terapeutiche e principi attivi prescritti (9 e 15 rispettivamente).

Sono coinvolte otto molecole prescritte a circa 4.900 pazienti pediatrici nel 2015 e per le quali è stato avviato un approfondimento. Per tali molecole, non risulta autorizzazione pediatrica, nella formulazione prescritta. Una situazione emersa che merita una riflessione è in taluni casi la discordanza tra informazioni presenti nei RCP, in particolare tra la sezione relativa alla posologia e la sezione relativa all'indicazione clinica; tali discordanze risultano potenzialmente fuorvianti per il prescrittore in quanto potrebbero indurlo a credere di prescrivere un farmaco *on-label*.

Qualora il prescrittore abbia scelto l'uso *off-label* si è fatto carico della responsabilità del trattamento del proprio paziente, poiché ha ritenuto di non avere alternativa terapeutica, con tutte le implicazioni che ne derivano sul piano etico e di sicurezza.

La ricerca dalla letteratura ha messo in evidenza come tali molecole potrebbero essere utilizzate per un ampio ventaglio di indicazioni nella *real life*, anche per patologie rare.

Lo studio ha mostrato l'esistenza di una grande quantità di evidenze cliniche nei bambini tuttavia scaturite da studi su campioni di dimensioni molto ridotte. Andrebbe, inoltre, considerata l'opportunità di avviare analisi anche dei risultati che derivano dai *case report/series*, non inclusi nel presente studio, che, sebbene non rappresentino fonti di evidenza per i decisori, potrebbero fornire importanti spunti per ulteriori approfondimenti.

Tra gli ACE-I, sono stati utilizzati ramipril, che è in assoluto il principio attivo più prescritto tra i farmaci cardiovascolari, enalapril e captopril. Enalapril e captopril prescrivibili *off-label* a carico del SSN poiché presenti nelle liste di cui alla L. 648/96 per ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e proteinuria.

Gli studi pubblicati negli ultimi cinque anni e riguardanti ramipril nella popolazione pediatrica si sono focalizzati su tre principali impieghi. Sugli effetti nello sviluppo della vasculopatia *post* trapianto di cuore che è considerata la prima causa di morte in pazienti trapiantati; tuttavia, il numero di pazienti pediatrici studiati è esiguo (n.7; 12-19 aa) rispetto alla popolazione arruolata (n.96). Ramipril sembrerebbe comunque efficace e sicuro nel ridurre la pressione sanguigna e nel migliorare la funzione microvascolare durante il primo anno dopo trapianto [Fearon WF. et al., 2017]. L'altra indicazione per la quale esistono pubblicazioni ha riguardato l'associazione con losartan per la remissione delle nefropatie proteinuriche. In generale, negli ultimi anni è emerso un notevole interesse sugli effetti anti-proteinurici dei farmaci antipertensivi. Gli autori

hanno concluso che, la terapia di associazione con le massime dosi di ACE-I e ARB, è risultata una strategia sicura per raggiungere la remissione della proteinuria o addirittura il miglioramento [Ruggenti P. et al., 2017]. Infine, un ambito molto interessante, è l'utilizzo per il trattamento di una condizione genetica rara caratterizzata dalla progressiva perdita di funzione renale e uditiva e, in alcuni casi, da alterazioni oculari, conosciuta come Sindrome di Alport [Ahmed R. et al., 2014]. Dal database degli studi clinici registrati Clinicaltrial.gov risultano studi avviati proprio per quest'ultima indicazione che fanno pensare a possibili futuri sviluppi autorizzativi.

La letteratura su enalapril riguarda l'uso nel trattamento del cuore univentricolare e come supporto farmacologico per la procedura di Fontan per i quali non risulterebbe efficace [Zak V. et al., 2017; Oldenburger NJ. et al., 2016], così come per il trattamento della cardi tossicità da antracicline [Cheuk DK. et al., 2016; Franco V, Lipshultz SE., 2015]. Nei pazienti con coartazione aortica ha mostrato efficacia nella riduzione della massa ventricolare sinistra (LVMI) ma, tuttavia, ha registrato eventi avversi che hanno portato ad interruzione di trattamento [Di Salvo G. et al., 2016]. E' risultato efficace nel ridurre la proteinuria e potrebbe essere renoprotettivo nella malattia renale proteinurica [Hari P. et al., 2013; Ghazi P. et al. 2014]. In analogia a ramipril, anche enalapril è stato studiato in associazione a losartan per la remissione delle nefropatie proteinuriche ma l'uso potrebbe essere associato a eventi avversi gravi potenzialmente letali, tra cui iperkaliemia e acidosi [Sakalli H. et al., 2014].

Infine, per captopril, la letteratura ha riguardato il trattamento degli emangiomi infantili dove tuttavia è risultato più efficace propranololo che ha una specifica indicazione d'uso, nella formulazione liquida orale. Come per gli altri ACE-I anche captopril è stato utilizzato per il trattamento delle nefropatie proteinuriche in particolare nei pazienti con anemia falciforme ma l'evidenza non è così forte da supportarne l'uso [Foucan L. et al, 1998]. Sembra, invece, efficace nel ridurre i livelli di chemochine urinarie causa dello stato infiammatorio cronico associato all'obesità e che contribuiscono alla patogenesi dell'ipertensione [Övünç Hacıhamdioğlu D. et al., 2015].

Gli studi attualmente in corso con captopril stanno valutandone il ruolo nella prevenzione della cardi tossicità correlata alla chemioterapia e l'azione cardioprotettiva di captopril, simvastatina e levocarnitina nei pazienti con diabete tipo 1.

Le informazioni di sicurezza ricavabili dalla letteratura sono poche e, in considerazione del fatto che il numero di pazienti arruolati negli studi clinici è limitato, potrebbero evidenziare solo gli eventi più frequenti. Inoltre, non sempre il prodotto è utilizzato nella formulazione rilasciata dall'industria e per questo gli studi che prevedono manipolazioni della formulazione e del dosaggio non sono stati considerati per evitare di ottenere informazioni discordanti rispetto a quelle presenti nella RNF.

Ad ogni modo il profilo di eventi evidenziati richiederebbe un approfondimento. Per enalapril la letteratura riporta nei neonati (120 giorni) eventi quali l'iperkaliemia (13%), l'aumento della creatinina sierica (5%), l'ipotensione (4%) e la morte (0,5%). Anche altri studi pubblicati hanno confermato un rischio più elevato di ADR renali con enalapril se usato nei pazienti pediatrici rispetto a tutti gli altri medicinali e rispetto agli adulti [Ku LC. *et al.*, 2017; Blake KV. *et al.*, 2016; Lindle KA. *et al.*, 2014]. Un profilo di sicurezza simile per gli aspetti legati alla nefrotossicità si evidenzia anche per captopril [Lindle KA. *et al.*, 2014].

La categoria dei beta bloccanti è, dopo quella degli ACE-I, la più prescritta (2.058 pazienti) con 5 molecole: bisoprololo, atenololo e metoprololo - β 1 selettivi, propranololo non selettivo e carvedilolo α e β bloccante. Le molecole non presentano autorizzazione all'uso pediatrico tranne propranololo che ha ottenuto, in formulazione diversa rispetto a quella prescritta nel 2015, autorizzazione per gli emangiomi infantili in fase proliferativa. Sebbene bisoprololo risulti la molecola più prescritta, non è presente nelle liste di cui alla L.648/96 dove risultano prescrivibili a carico del SSN metoprololo, carvedilolo e propranololo; tutti per l'indicazione ipertensione arteriosa, il metoprololo per lo scompenso cardiaco e il propranololo per le cardiopatie, aritmie, ipertiroidismo, profilassi emicrania, ipertensione portale a rischio varici.

Il farmaco sul quale si concentrano maggiormente sia gli studi da letteratura sia gli studi registrati è il propranololo. Una delle indicazioni per le quali è autorizzato nell'adulto ovvero la profilassi dell'emicrania è stata valutata anche in ambito pediatrico mediante revisioni che hanno concluso che per la profilassi i farmaci più utilizzati ed efficaci, a seconda dell'età, sono stati amitriptilina, ciproptadina, acetaminofene e ibuprofene o il propranololo [Donnet A, Redon S, 2018; Saito Y *et al.*, 2017]. Inoltre, altri studi ne avevano valutato l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità in confronto con pregabalin, topiramato e flunarizina concludendo che il topiramato è più efficace del propranololo,

e che topiramanto e propranololo sono più efficaci di flunarizina [Bakhshandeh Bali M. et al., 2015; Topcu Y. et al., 2014; Fallah R. et al., 2013].

Gli studi in corso sono rivolti alla retinopatia del prematuro (ROP), una vitreoretinopatia proliferativa che è una delle cause più frequenti di cecità nei neonati pretermine. Tuttavia, eventi avversi attribuiti a propranololo orale sollevano preoccupazioni riguardanti la somministrazione sistemica di questo farmaco. Gli autori degli studi pubblicati stanno considerando studi di *dose-finding* per la somministrazione sistemica e somministrazione topica [Kaempfen S. et al., 2018; Sanghvi KP. et al., 2017; Korkmaz L. et al., 2017; Bühner C, Bassler D., 2015].

Altri ambiti di studio riguardano il trattamento metronomico con basse dosi di farmaci chemioterapici, anti-angiogenetici e immunomodulanti per il neuroblastoma. I risultati suggeriscono che il propranololo ha attività e quindi dovrebbe essere considerato nei trattamenti di combinazione [Berthold F., 2017]; è attualmente in corso uno studio dedicato a questa indicazione. Altre indicazioni per le quali risultano evidenze sono tachicardia sopraventricolare, ipertensione da iperattività simpatica parossistica e ipertensione portale. Inoltre, i meccanismi alla base dell'impiego di propranololo nell'ipermetabolismo da ustione, una situazione che può portare a disfunzioni multiorganiche e anche alla morte, sono riconducibili all'aumentata efficienza della sintesi proteica muscolare [Núñez-Villaveirán T. et al., 2015; Diaz EC. et al., 2015] e in tale ambito risulta in fase di studio anche il metoprololo. Gli studi attualmente in corso con il propranololo riguardano approcci nel campo dello spettro autistico in combinazione con un intervento comportamentale intensivo, nella retinopatia del prematuro, nella risposta ipermetabolica dei pazienti con lesioni da ustione, in una rara neoplasia vascolare (emangioendotelioma Kaposiforme) e nel neuroblastoma.

Per bisoprololo [Schranz D. Voelkel NF., 2016; Chaturvedi S. et al., 2014; Cho MJI, 2015] e carvedilolo [Moffett BS, Price JF., 2015; Prijic S., 2014; Roeleveld PP, Zwijsen EG., 2017] esiste letteratura in ambito cardiologico nel trattamento dell'insufficienza cardiaca nella cardiopatia pediatrica congenita, nell'ipertensione e nella disfunzione sistolica ventricolare; per bisoprololo non ci sono studi attivi mentre per carvedilolo risultano attivi studi per valutarne l'efficacia nell'ipertensione portale, nell'insufficienza cardiaca in pazienti che hanno avuto un intervento di Fontan al cuore e nel prevenire l'insufficienza cardiaca nei sopravvissuti al cancro esposti ad alte dosi di antracicline.

La situazione relativa all'atenololo risulta interessante poichè studiato in confronto con propranololo, con l'obiettivo anche di evitare eventuali eventi avversi associati all'uso di quest'ultimo, per il trattamento degli emangiomi infantili e, a differenza di captopril, gli autori ne evidenziano efficacia e sicurezza sia negli emangiomi proliferativi sia negli ulcerativi [Ji Y. et al., 2016; Bayart CB. et al., 2017; Araya A. et al., 2014; de Graaf M et al., 2013]. Un'altra indicazione per la quale risultano studi di letteratura ma nessuno studio in corso è il trattamento di malattia rara del tessuto connettivo, la sindrome di Marfan. Questa patologia coinvolge principalmente il cuore ed i vasi sanguigni, i legamenti ed il sistema scheletrico, gli occhi ed i polmoni [Singh MN, Lacro RV., 2016].

Il profilo di eventi avversi evidenziati in letteratura che riguardano propranololo sono bradicardia, ipoglicemia e inizio o *escalation* di inotropi [Britt J. et al., 2014].

Per cui, gli impieghi sono molteplici e molti ambiti richiederebbero ulteriori approfondimenti basti pensare i possibili impieghi per le patologie rare.

Fa riflettere l'esiguo numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse contrassegnate con *flag off-label*. Dall'analisi emerge come a fronte di circa 4.900 pazienti trattati risulta registrata una sola segnalazione di sospetta reazione avversa nell'anno e nella popolazione considerata per il propranololo.

Anche l'analisi nell'intera popolazione per il triennio 2014-2016 e comprensiva di farmaci ospedalieri mette in evidenza a fronte di 145.926 segnali solo 748 segnalazioni riferite ad usi *off-label*. In merito alla severità, il 42% risulta grave, e di queste quasi la metà (47%) è relativa a ospedalizzazione o prolungamento.

Se l'ampio utilizzo potrebbe far pensare alla sicurezza nell'uso di queste molecole nella popolazione pediatrica, tuttavia l'analisi generale fa ipotizzare invece un possibile *under reporting* e suggerisce come sarebbero opportune campagne di sensibilizzazione e informazione alla segnalazione spontanea da avviare soprattutto in particolari aree geografiche e rivolte a particolari operatori che potrebbero contribuire alla identificazione di segnali di sicurezza relativi a farmaci usati *off-label*.

Infatti, esistono notevoli differenze geografiche sul territorio nazionale nel Centro Italia (10%), mentre al Nord la percentuale è abbastanza elevata (68%). Le segnalazioni provengono per il 44% dai medici ospedalieri seguite da farmacisti per il 16%. Solo il 5,6% del totale provengono invece da medici di medicina generale.

La maggior parte delle segnalazioni riguarda immunosoppressori e antineoplastici, farmaci del sistema nervoso e anti-infettivi; in ambito pediatrico le segnalazioni spontanee riguardano immunosoppressori e antineoplastici, anti-infettivi, farmaci per l'apparato gastrointestinale e il sistema nervoso.

Campagne di sensibilizzazione dovrebbero informare come il potenziale uso *off-label* di un medicinale è di particolare interesse ai fini dell'identificazione di rischi non verificati nelle fase di sviluppo del farmaco.

Il presente studio presenta alcune limitazioni: sebbene risulti chiaro l'utilizzo *off-label* dei farmaci considerati, risultano tuttavia assenti informazioni circa l'indicazione d'uso. Attualmente tali informazioni non sono estrapolabili dalle banche dati disponibili ma potrebbero, qualora si avvii un monitoraggio sistematico, essere oggetto di raccolta attraverso strumenti dedicati.

Un ulteriore limite è l'assenza di dati di prescrizione riferiti a farmaci ospedalieri il cui utilizzo *off-label* oltre all'interesse scientifico può essere di interesse economico finanziario dovuto all'impatto sulla spesa a carico del SSN.

Inoltre, per questo studio sono state considerate le segnalazioni inserite con *flag off-label*: è possibile supporre però che esista un *bias* di informazione dovuto alla qualità della segnalazione. Questo richiama l'importanza che i segnalatori codifichino correttamente le reazioni avverse per indirizzare adeguatamente le conseguenti attività di farmacovigilanza.

Questo progetto potrebbe servire da aprir pista per consolidare un'attività di monitoraggio sistematico a livello nazionale, ad esempio, allargando l'analisi a tutte le ATC interessate all'uso pediatrico con specifica attenzione ai farmaci che possono avere un impatto in termini di salute e sicurezza pubblica, nonché di controllo della spesa.

Questo studio va, infine, nella direzione del recente piano di azione avviato il 2 ottobre 2018 con la sigla dell'accordo tra EMA e Commissione Europea. Il piano ha come obiettivo principale, tra gli altri, quello di indagare possibili metodi per identificare aree terapeutiche dove è maggiormente necessario avviare studi in ambito pediatrico.

Nella mia opinione, questo studio attraverso l'analisi delle prescrizioni *off-label* in ambito pediatrico, l'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse e la ricerca della letteratura può rappresentare un possibile metodo in linea con l'obiettivo del piano d'azione citato.

Disclosure

Le opinioni espresse in questo studio sono personali e non devono essere intese o citate come riferibili alla posizione dell'Istituzione per la quale lavoro.

6. BIBLIOGRAFIA

Ábarzúa-Araya A. et al. *Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study*. J Am Acad Dermatol. 2014 Jun;70(6):1045-9.

Agenzia Italiana del farmaco - Farmaci off-label in cure palliative (cp) per la popolazione pediatrica e allegato 21/03/2018; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/uso-label-dei-farmaci-le-cure-palliative-nelle-popolazioni-pediatrica-e-adulta-0>

Agenzia Italiana del Farmaco - *L'uso dei farmaci in Italia* - Rapporto OsMed 2015. Disponibile <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>

Ahmed R. et al. *Challenges for academic investigator-initiated pediatric trials for rare diseases*. Clin Ther. 2014 Feb 1;36(2):184-90.

Armenian SH. et al. *Rationale and design of the Children's Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk for developing heart failure*. BMC Cardiovasc Disord. 2016; 16: 187.

Bagrodia N. et al. *Curr Management of lymphatic malformations in children*. Opin Pediatr. 2015 Jun;27(3): 356-63.

Bajcetic M. et al. *Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 61, 775–779 (2005).

Bakhshandeh Bali M. et al. *Comparison of propranolol and pregabalin for prophylaxis of childhood migraine: a randomised controlled trial*. Acta Med Iran. 2015;53(5): 276-80.

Barton AL. et al. *Efficacy and safety of high-dose propranolol for the management of infant supraventricular tachyarrhythmias*. J Pediatr. 2015 Jan;166(1):115-8. 101.

Bayart CB, Brandling-Bennett HA. *Beta-blockers for childhood vascular tumors*. Curr Opin Pediatr. 2015 Aug; 27(4):454-9.

Bayart CB. et al. *Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study*. Pediatr Dermatol. 2017 Jul;34(4): 413-421.

Bellis JR. et al. *Adverse drug reaction and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital*. BMC Medicine 2013 11:238.

Berthold F. *Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma*. Pediatr Hematol Oncol. 2017 Aug;34(5):308-319.

Blake KV. et al. *Enhanced Paediatric Pharmacovigilance at the European Medicines Agency: A Novel Query Applied to Adverse Drug Reaction Reports*. Paediatr Drugs. 2016 Feb;18(1):55-63.

- Bolin EH. Et. al. *Propranolol Versus Digoxin in the Neonate for Supraventricular Tachycardia (from the Pediatric Health Information System)*. Am J Cardiol. 2017 May 15;119(10):1605-1610.
- Britt J. et al. *Incidence of Adverse Events Requiring Intervention After Initiation of Oral Beta-Blocker in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients*. Pediatric Cardiology August 2014, Volume 35, Issue 6, pp 1062–1066.
- Bührer C, Bassler D. *Oral Propranolol: A New Treatment for Infants with Retinopathy of Prematurity?* Neonatology. 2015;108(1):49-52.
- Carnovale C. et al. *Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches*. Eur J Pediatr. 2013 Dec;172(12):1679-85.
- Carton L. et al. *Off-label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends*. Curr Pharm Des. 2015;21(23):3280-97.
- Chaturvedi S. et al. *Pharmacological interventions for hypertension in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 1;(2):CD008117.
- Cheuk DK. et al. *Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 23;(8):CD008011.
- Cho MJ. *Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric and congenital heart disease patients: a meta-analysis of published studies*. Minerva Cardioangiol. 2015 Dec;63(6):495-505.
- Clavenna A. et al. *Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 65, 749–755 (2009).
- Coppini R. et al. *Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspective*. Pharmacological Research 108 (2016) 80–87.
- Defnet AM. *Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options*. Pediatr Surg Int. 2016 May;32(5):425-33.
- De Graaf M et al. *Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group*. J Plast Reconstr Aesthet Surg.2013 Dec;66(12):1732-40.
- Diaz EC. Et al. *Effects of pharmacological interventions on muscle protein synthesis and breakdown in recovery from burns*. Burns. 2015 Jun;41(4):649-57.
- Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance.
- Di Salvo G, et al. *Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation* J Hum Hypertens. 2016 Jun;30(6):363-7.

- Donnet A, Redon S. *Cyclic Vomiting Syndrome in Children*. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Mar 19;22(4):30.
- Dooms M. et al. *Off-label use of orphan medicinal products: a Belgian qualitative study*. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 144.
- Egualé T. et al. *Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population*. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55-63.
- El-Karakasy HM. et al. *Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jan;60(1):105-9.
- European Alliance for access to safe medicines. *When is a medicine not a medicine? Off-label use of medicines*. <http://www.eaasm.eu/off-label-use-of-medicines>. (ultima visita sept. 2018)
- European Commission. *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*. February 2017.
- European Medicine Agency & Head of Medicine Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 4)*- 9 October 2017 EMA/876333/2011.
- European Medicines Agency. *10-year report to the European Commission: general report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation London: European Medicines Agency; 2016*.
- European Medicine Agency- *Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe*. 10 December 2010 - EMA/794083/200926.
- European Medicine Agency. *Guideline on requirements for first in man clinical trials for potential high risk medicinal products*- 22 March 2007 Doc. Ref.EMA/CHMP/SWP/28367/2007 Corr.
- European Medicines Agency and European Commission (DG Health and Food Safety) *Action plan on paediatrics*, 02/10/2018.
- Fallah R. et al. *Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine*. *Indian J Pediatr*. 2013 Nov;80(11):920-4.
- Fearon WF. et al. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Early After Heart Transplantation*. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 13;69(23):2832-2841.
- Foucan L. et al. *A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia*. *Am J Med*. 1998 Apr;104(4):339-42.
- Franco VI, Lipshultz SE. *Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines*. *Cardiol Young*. 2015 Aug;25 Suppl 2:107-16
- George A. et al. *Pilot study of propranolol premedication to reduce FDG uptake in brown adipose tissue on PET scans of adolescent and young adult oncology patients*. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Apr;34(3):149-156.

Ghazi P. et al. *Hypotension as the etiology for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated acute kidney injury in pediatric patients*. *Pediatr Cardiol*. 2014 Jun;35(5):767-70.

Glass H. et al. *Drug development through modeling and simulation- The business case*. Applied Clinical trial- July 2016.

Goodman & Gilman – *Le basi farmacologiche della terapia* .XI ed.

Guerrier K. et al. *Variation in Antiarrhythmic Management of Infants Hospitalized with Supraventricular Tachycardia: A Multi-Institutional Analysis*. *Pediatr Cardiol*. 2016 Jun;37(5):946-52.

Hari P. et al. *Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: a randomized controlled trial*. *Indian Pediatr*. 2013 Oct;50(10):923-8. Epub 2013 Mar 5.

Herndon DN. Et al. *Reversal of Growth Arrest With the Combined Administration of Oxandrolone and Propranolol in Severely Burned Children*. *Ann Surg*. 2016 Sep;264(3):421-8.

Hornik CP. et al. *Comparative effectiveness of digoxin and propranolol for supraventricular tachycardia in infants*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Nov;15(9):839-45.

Hsieh E.M. et al. *Medication use in the neonatal intensive care unit*. *Am. J. Perinatol*. 31 (2014) 811–822.

Hsu DT. et al. *Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial*. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):333-40.

ICH Addendum to ICH E11: *clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11 (R1)* current step 4 version dated 20 July 2017.

ICH Harmonised tripartite guideline-*Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population- E11-* dated 20 July 2000.

Impicciatore P. et al. *Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Jul; 52(1): 77–83.

Ji Y. et al. *Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study*. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3908.

Kaempfen S. et al. *Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 2;3.

Kearns Gregory L. *Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges*. *J. Allergy Clin. Immunol*. Volume 106, Issue 3, Supplement, Pages S128–S138

Kimland E. et al. *Off-label Drug Use in Pediatric Patients*. *Clinical pharmacology & Therapeutics* – Vol. 91 Number 5 - May 2012.

- Korkmaz L. et al. *The Efficacy of Propranolol in Retinopathy of Prematurity and its Correlation with the Platelet Mass Index*. *Curr Eye Res*. 2017 Jan; 42(1):88-97.
- Ku LC. et al. *Safety of Enalapril in Infants Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit*. *Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Steering Committee. Pediatr Cardiol*. 2017 Jan;38(1):155-161.
- Lacro RV. et al. *Pediatric Heart Network Investigators Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome*. *N Engl J Med*. 2014 Nov 27;371(22):2061-71.
- Lacroix I. et al. *Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Aug;65(8):839-46.
- Lass J. et al. *Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients*. *BMC Pediatr* 2012;12:136.
- Lat I. et al. *Off-label medication use in adult critical care patients*. *J Crit Care*. 2011; 26(1):89-94.
- Legge 8 aprile 1998, n. 94 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”.
- Legge 16 maggio 2014, n. 79 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonche' di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale”.
- Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”.
- Lenk C. et al. *Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 537–54.
- Lin J. et al. *Plasma C-type natriuretic peptide as a predictor for therapeutic response to metoprolol in children with postural tachycardia syndrome*. *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0121913.
- Lindle KA. et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor nephrotoxicity in neonates with cardiac disease*. *Pediatr Cardiol*. 2014 Mar;35(3):499-506.
- Magalanes J. et al. *Use of label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review*. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 71:1-13.
- Mason J. et al. *Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;68(1):21-8.

Moffett BS. et al. *Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: analysis of a large, national database.* *Cardiol Young.* 2015 Aug;25(6):1080-5.

Moffett BS, Price JF. *National prescribing trends for heart failure medications in children.* *Congenit Heart Dis.* 2015 Jan-Feb;10(1):78-85.

Núñez-Villaveirán T. et al. *Systematic review of the effect of propranolol on hypermetabolism in burn injuries.* *Med Intensiva.* 2015 Mar;39(2):101-13.

Oldenburger NJ. et al. *Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: a systematic review.* *Cardiol Young.* 2016 Jun;26(5):842-50.

Östman-Smith I. *Beta-Blockers in Pediatric hypertrophic Cardiomyopathies.* *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):82-5.

Övünç Hacıhamdioğlu D. et al. *Elevated Urinary T Helper 1 Chemokine Levels in Newly Diagnosed Hypertensive Obese Children.* *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Sep;7(3):175-82.

Pandolfini C. et al. *Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study.* *Acta Paediatr.* 91, 339–347 (2002).

Pani L. et al. *I rischi e le opportunità dell'uso di farmaci fuori indicazione.* AIFA Editorial 17/11/2015.

Pasquali S.K. et al. *Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease.* *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 1, 74–83 (2008).

Pimenta JR. et al. *Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents.* *Arq Gastroenterol.* 2016 Oct-Dec;53(4):257-261.

Poddar U. et al. *β-Blocker therapy ameliorates hypersplenism due to portal hypertension in children.* *Hepatol Int.* 2015 Jul;9(3):447-53.

Pozzi M. *Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Pathological Features and Scheduled Pharmacological Therapies.* *J Head Trauma Rehabil.* 2017 Mar/Apr;32(2):117-124.

Pratico AD. et al. *Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study.* *Curr Drug Saf.* 2018 Jun 19.

Prijic S. *Beta-Blockers (Carvedilol) in Children with Systemic Ventricle Systolic Dysfunction - Systematic Review and Meta-Analysis.* *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(2):68-75.

Provvedimento CUF *Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/96.* 20 luglio 2000.

Regulation (EC) No. 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 december 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of

medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.

Regulation (EC) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.

Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.

Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. Official Journal of the European Union. L 378/1. 2006 Dec 27.

Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006. Official Journal of the European Union. L 378/20. 2006 Dec 27.

Roeleveld PP, Zwijsen EG. *Treatment Strategies for Paradoxical Hypertension Following Surgical Correction of Coarctation of the Aorta in Children*. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017 May;8(3):321-331.

Ruggenti P. et al. *Achieving remission of proteinuria in childhood CKD*. Pediatr Nephrol. 2017 Feb;32(2):321-330.

Saito Y. et al. *Reconsideration of the diagnosis and treatment of childhood migraine: A practical review of clinical experiences*. Brain Dev. 2017 May;39(5):386-394.

Sakallı H. et al. *Acidosis and hyperkalemia caused by losartan and enalapril in pediatric kidney transplant recipients*. Exp Clin Transplant. 2014 Aug;12(4):310-3.

Salvo I. et al. *Use and reimbursement of off-label drugs in pediatric anesthesia: the Italian experience*. Paediatr Anaesth. 2014 Jun;24(6):625-31.

Sanghvi KP. et al. *Prophylactic propranolol for prevention of ROP and visual outcome at 1 year (PreROP trial)*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Sep;102(5):F389-F394.

Saqan R. et al. *Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series*. Pediatr Nephrol. 2017 Nov;32(11):2107-2113.

Sasongko TH. et al. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD009191.

Schranz D. Voelkel NF. *Nihilism of chronic heart failure therapy in children and why effective therapy is withheld*. Eur J Pediatr. 2016 Apr;175(4):445-55.

Singh MN, Lacro RV. *Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications*. Can J Cardiol. 2016 Jan;32(1):66-77.

Souza A. Jr et al. *Toxic excipients in medications for neonates in Brazil*. Eur J Pediatr 2014;173:935–945.

Topcu Y. et al. *The Paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment*. Acta Paediatr. 2014 Nov;103(11):e484-9.

Tunca Sahin G. et al. *Sustained tachyarrhythmia in children younger than 1 year of age: Six year single-center experience*. Pediatr Int. 2018 Feb;60(2):115-121.

Wittich C. et al. *Ten common questions (and their answers) about off-label drug use*. Mayo Clin Proc. 2012 Oct;87(10):982-90.

Wolter JK. et al. *Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma*. Oncotarget. 2014 Jan 15;5(1):161-72.

Zaher H. et al. *Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial*. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):499-505. 2015 Dec 11.

Zak V. et al. *Translating clinical trials into clinical practice: a survey assessing the potential impact of the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial*. Pediatric Heart Network Investigators. Cardiol Young. 2017 Sep;27(7):1265-1270.

Zhang Q. et al. *Orthostatic plasma norepinephrine level as a predictor for therapeutic response to metoprolol in children with postural tachycardia syndrome*. J Transl Med. 2014 Sep 10;12:249.

Zhao J. et al. *Usefulness of plasma copeptin as a biomarker to predict the therapeutic effectiveness of metoprolol for postural tachycardia syndrome in children*. Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):601-5.

7. SITOGRAFIA

Agenzia Italiana del Farmaco - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

Banca Dati Farmaci - <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

Database Studi clinici - <https://clinicaltrials.gov/>

European Medicine Agency - <https://www.ema.europa.eu/>

Istituto Nazionale Statistica - <http://demo.istat.it/>

Medical Dictionary for regulatory Activities - <https://www.meddra.org/>

Micromedex drug database - <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>

Portale Malattie rare e farmaci orfani- <https://www.orpha.net/>

APPENDICE 1. STUDI ESCLUSI DALL'ANALISI

Studio	Motivo esclusione
Ramipril	
Uestuener P. et al. Taste acceptability of pulverized brand-name and generic drugs containing amlodipine or candesartan. <i>Int J Pharm.</i> 2014 Jul 1;468(1-2):196-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Kuriata E, Sawicki W Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula . <i>Acta Pol Pharm.</i> 2015 May-Jun;72(3):551-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Seeman T. et al. Nonpharmacologic treatment is an indispensable part of antihypertensive therapy in all hypertensive children. <i>Am J Hypertens.</i> 2013 Dec;26(12):1460-1.	Lettera di commento a studi precedenti.
Wróblewski K et al. Antihypertensive treatment prescription in pediatric dialysis patients in Poland: A comparison between two nationwide studies 2003/2004-2013. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2017 Nov;26(8):1263-1268.	Studio di confronto delle prescrizioni in Polonia (2013 vs 2003/2004)
Cressman AM. Et al. A population-based study of the drug interaction between clopidogrel and angiotensin converting enzyme inhibitors. Canadian Drug Safety Effectiveness Research Network (CDSERN). <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2015 Oct;80(4):662-9.	Lo studio riguarda l'interazione tra farmaci.
Enalapril	
Wang Y. et al. Effect of Levocarnitine on the Therapeutic Efficacy of Conventional Therapy in Children with Dilated Cardiomyopathy: Results of a Randomized Trial in 29 Children. <i>Paediatr Drugs.</i> 2018 Jun;20(3):285-290.	Lo studio ha come obiettivo quello di valutare l'effetto di levocarnitina in aggiunta a terapia convenzionale.
Wróblewski K et al. Antihypertensive treatment prescription in pediatric dialysis patients in Poland: A comparison between two nationwide studies 2003/2004-2013. <i>Adv Clin Exp Med.</i> 2017 Nov;26(8):1263-1268.	Studio di confronto dei trattamenti prescrittivi in Polonia (2013 vs 2003/2004)
Ladapo TA. Et al. <i>Cyclosporine in the treatment of childhood idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre experience in Nigeria.</i> <i>Pan Afr Med J.</i> 2016 Dec 29;25:258.	Lo studio ha come obiettivo quello di valutare l'effetto di ciclosporina.
Kuriata E. Sawicki W. <i>Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula V.</i> <i>Acta Pol Pharm.</i> 2015 May-Jun;72(3):551-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Nishizono R et al. FSGS as an Adaptive Response to Growth-Induced Podocyte Stress. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2017 Oct;28(10):2931-2945.	E' uno studio di preclinica
Hickmann L. et al. Persistent and inducible neogenesis repopulates progenitor renin lineage cells in the kidney. <i>Kidney Int.</i> 2017 Dec;92(6):1419-1432.	E' uno studio su modello animale

Fraint E et al. J Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Cerebral Sinus Thrombosis in a Case of Pediatric B-Cell ALL. <i>Pediatr Hematol Oncol.</i> 2017 Mar;39(2):e71-e73.	<i>Case Report</i>
Antza C et al. Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2016 Nov 15;12:443-451. eCollection 2016. Review.	Lo studio non comprende la popolazione pediatrica.
Gellai R. et al. Role of O-linked N-acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> 2016 Dec 1;311(6):F1172-F1181. doi: 10.1152/ajprenal.00545.2015	E' uno studio di preclinica
Stancil SL et al. Contraceptive Provision to Adolescent Females Prescribed Teratogenic Medications. <i>Pediatrics.</i> 2016 Jan;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-1454. Epub 2015 Dec 16.	E' uno studio sulla valutazione dell'uso di contraccettivi in donne età fertile in trattamento con teratogeni.
Miller TA . Growth Asymmetry, Head Circumference, and Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Single Ventricles. <i>J Pediatr.</i> 2016 Jan;168:220-5.e1. Growth	Lo studio non riguarda gli effetti farmacologici
Castellanos D. Acute Aortic and Mitral Valve Perforations Caused by Granulomatosis With Polyangiitis. <i>Circulation.</i> 2015 Jun 16;131(24):e527-9.	<i>Case Report</i>
Natarajan AR. The Renin-Angiotensin and Renal Dopaminergic Systems Interact in Normotensive Humans. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2016 Jan;27(1):265-79	Studio che non coinvolge pazienti pediatrici
Moffett BS et al. Bioequivalence of enalapril oral solution for treatment of pediatric hypertension and enalapril tablets. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> 2014 Nov;3(6):493-8.	Lo studio indaga la biodisponibilità di enalapril in formulazione liquida.
Nishida M IgA nephropathy in a girl with mitochondrial disease. <i>Pediatr Int.</i> 2015 Apr;57(2):e50-2.	<i>Case Report</i>
Uestuener P. et al. <i>Taste acceptability of pulverized brand-name and generic drugs containing amlodipine or candesartan.</i> <i>Int J Pharm.</i> 2014 Jul 1;468(1-2):196-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Nakamura H et al. How do Japanese children take their medicines, and what are pharmacists and paediatricians doing about it? <i>Int J Pharm.</i> 2014 Aug 5;469(2):249-50.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche
Casas M, Alvarez J . <i>Physicochemical stability of captopril and enalapril extemporaneous formulations for pediatric patients.</i> <i>Pharm Dev Technol.</i> 2015 May;20(3):271-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche
Shaddy R. et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). <i>Am Heart J.</i> 2017 Nov;193:23-34.	Lo studio usa enalapril come comparator
Assadi F. et al. <i>Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension.</i> <i>J Nephrol.</i> 2014 Feb;27(1):51-6.	Lo studio riguarda l'aggiunta di allopurinolo alla terapia convenzionale.
Giani M Alport syndrome: the effects of spironolactone on proteinuria and urinary TGF-β1. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2013 Sep;28(9):1837-42.	Lo studio riguarda l'aggiunta di spironolattone alla terapia convenzionale.
Elkiran O. Evaluation by N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide concentrations and ross scoring of the efficacy of digoxin in the treatment of heart failure secondary to congenital heart disease with left-to-right shunts. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2013 Oct;34(7):1583-9.	Lo studio riguarda l'aggiunta di digossina alla terapia convenzionale.
Fabiano V. et al. Enalapril Associated with Furosemide Induced Acute Kidney Injury in an Infant with	<i>Case Report</i>

Heart Failure. A Case Report, a Revision of the Literature and a Pharmacovigilance Database Analysis. <i>Pharmacology</i> . 2016;97(1-2):38-42.	
Srinivasaraghavan R. et al. Immunoglobulin A nephropathy in association with generalized inflammatory peeling skin syndrome. <i>Pediatr Dermatol</i> . 2015 Mar-Apr;32(2):244-7.	<i>Case Report</i>
Kanai H. et al . Pediatric case of crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. <i>Clin Nephrol</i> . 2015 Apr;83(4):243-8.	<i>Case Report</i>
Lis G . et al. Add-on treatment with nebulized hypertonic saline in a child with plastic bronchitis after the Glenn procedure. <i>J Bras Pneumol</i> . 2014 Jan-Feb;40(1):82-5.	<i>Case Report</i>
Yıldırım A. et al. Diagnosis of malignant hypertension with ocular examination: a child case. <i>Semin Ophthalmol</i> . 2014 Jan;29(1):32-5.	<i>Case Report</i>
Margossian R. et al. The Effect of the Superior Cavopulmonary Anastomosis on Ventricular Remodeling in Infants with Single Ventricle. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> . 2017 Jul;30(7):699-707.e1. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.005. Epub 2017 May 10.	Lo studio riguarda una pratica chirurgica.
Walsh J. Reflection on the Pharmaceutical Formulation Challenges Associated with a Paediatric Investigation Plan for an Off-Patent Drug. <i>AAPS PharmSciTech</i> . 2017 Feb;18(2):250-256.	<i>Reflection paper</i>
Captopril	
Yuan M. et al. "Pediatric paraganglioma of the posterior mediastinum: A case report and review of literature. <i>Medicine (Baltimore)</i> ". 2018 Jul;97(27):e11212.	<i>Case Report</i>
Stanford FC. et al. " Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after bariatric surgery--a potential consequence associated with rapid withdrawal of antihypertensive medications". <i>BMJ Case Rep</i> . 2015 Dec 23;2015. pii: bcr2015212290.	<i>Case Report</i>
Vesoulis ZA. et al. " Minoxidil-associated anorexia in an infant with refractory hypertension" <i>Pharmacotherapy</i> . 2014 Dec;34(12):e341-4.	<i>Case Report</i>
Monastirli A. et al. " Gestational Pityriasis Rosea: Suggestions for Approaching Affected Pregnant Women." <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> . 2016 Dec;24(4):312-313.	Il lavoro (una lettera all'editore) riguarda le donne in gravidanza e non la popolazione pediatrica
Pereira AC. et al. "Magistral drugs in hospitalized newborns and children". <i>Rev Paul Pediatr</i> . 2016 Dec;34(4):403-407	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche
Casas M, Álvarez J, Lucero MJ. " <i>Physicochemical stability of captopril and enalapril extemporaneous formulations for pediatric patients.</i> " <i>Pharm Dev Technol</i> . 2015 May;20(3):271-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche
Kuriata E, Sawicki W. " Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula." <i>Acta Pol Pharm</i> . 2015 May-Jun;72(3):551-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche
Ganieva U. et al. "Drug use in children hospitalized with cardio-rheumatologic diseases in Andijan, Uzbekistan: a cross-sectional descriptive study" <i>BMC Pharmacol Toxicol</i> . 2016 Feb 25;17:11	Lo studio non ha interesse poiché descrive le abitudini prescrittive in uzbekistan
Monti M. et al. "The sulphhydryl containing ACE inhibitor Zofenoprilat protects coronary endothelium from Doxorubicin-induced apoptosis" <i>Pharmacol Res</i> . 2013 Oct;76:171-81.	Lo studio riguarda l'utilizzo del Zofenoprilat
Roche SL et al. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Initiation and Dose Uptitration in Children With Cardiovascular Disease: A Retrospective Review of Standard Clinical Practice and a Prospective Randomized Clinical Trial." <i>J Am Heart Assoc</i> . 2016 May 20;5(5).	Lo studio prevede l'utilizzo di formulazioni galeniche

Bisoprololo	
Kesek M. et al. Two Cases of LQT Syndrome with Malignant Syncope after Switch from Propranolol to Bisoprolol. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2016 Mar;39(3):305-6.	<i>Case Report</i>
Toyota N. et al. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. <i>Heart Vessels.</i> 2015 Sep;30(5):687-91.	<i>Case Report</i>
Uestuener P. et al. Taste acceptability of pulverized brand-name and generic drugs containing amlodipine or candesartan. <i>Int J Pharm.</i> 2014 Jul 1;468(1-2):196-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Carvedilolo	
Faleiro Oliveira J. et al. <i>Stunned myocardium after an anesthetic procedure in a pediatric patient - case report.</i> <i>Rev Port Cardiol.</i> 2016 Jun;35(6):375.e1-5.	<i>Case Report</i>
Motoki N. et al. <i>Successful treatment of arrhythmia-induced cardiomyopathy in an infant with tuberous sclerosis complex.</i> <i>BMC Pediatr.</i> 2016 Jan 25;16:16.	<i>Case Report</i>
Taylor B et al. Race contributes to beta-blocker efficacy in pediatric patients with arrhythmias. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2014 Apr;35(4):641-4	Non di interesse poiché si tratta di differenze di razza nella risposta
Wyles SP et al. <i>Pharmacological Modulation of Calcium Homeostasis in Familial Dilated Cardiomyopathy: An In Vitro Analysis From an RBM20 Patient-Derived iPSC Model.</i> <i>Clin Transl Sci.</i> 2016 Jun;9(3):158-67.	Non di interesse poiché si tratta di studio in vitro.
Kuriata E et al. Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula <i>Acta Pol Pharm.</i> 2015 May-Jun;72(3):551-8.	Lo studio riguarda l'utilizzo di formulazioni galeniche da prodotti industriali.
Rossano JW et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Chronic Heart Failure. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2016 Mar;17(3 Suppl 1):S20-34.	Non di interesse poiché si tratta di un consensus statement
Tsuda E. et al. Left ventricular reverse remodeling with infantile dilated cardiomyopathy and pitfalls of carvedilol therapy. <i>J Cardiol.</i> 2016 Feb;67(2):147-52.	<i>Case Series</i>
Rasool MF. Et al. Predicting Stereoselective Disposition of Carvedilol in Adult and Pediatric Chronic Heart Failure Patients by Incorporating Pathophysiological Changes in Organ Blood Flows-A Physiologically Based Pharmacokinetic Approach. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2016 Jul;44(7):1103-15.	Non di interesse poiché si tratta di studio sulla stereoselettività
Propranololo	
Filippi L. et al. Study protocol: safety and efficacy of propranolol 0.2% eye drops in newborns with a precocious stage of retinopathy of prematurity (DROP-ROP-0.2%): a multicenter, open-label, single arm, phase II trial. <i>BMC Pediatr.</i> 2017 Jul 14;17(1):165.	Lo studio riguarda l'uso della preparazione oculare
Filippi L. et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. <i>Pediatr Res.</i> 2017 Feb;81(2):307-314.	Lo studio riguarda l'uso della preparazione oculare
Neri et al. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: An open-label study in 22 children. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2018 Jan;35(1):117-120.	Lo studio riguarda l'uso della preparazione topica
Bulboacă AE Preemptive Analgesic and Antioxidative Effect of Curcumin for Experimental Migraine. <i>Biomed Res Int.</i> 2017;2017:4754701.	Lo studio riguarda l'uso della curcumina
Markus TE Factors Influencing Response to Pharmacologic Treatment of Migraine in a Pediatric Headache Clinic. <i>Headache.</i> 2016 Jul;56(7):1120-31.	Lo studio si focalizza sui fattori che influenzano la risposta ai farmaci nell'emigrania

Brown DA et al. Propranolol Dosing Practices in Adult Burn Patients: Implications for Safety and Efficacy. <i>J Burn Care Res.</i> 2016 May-Jun;37(3):e218-26.	Lo studio riguarda l'uso negli adulti
von Alvensleben JC. <i>Nadolol for Treatment of Supraventricular Tachycardia in Infants and Young Children.</i> <i>Pediatr Cardiol.</i> 2017 Mar;38(3):525-530.	Lo studio riguarda l'uso di nadololo.
Isik DU. Et al. <i>A case series of neonatal arrhythmias.</i> <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2016;29(8):1344-7.	<i>Case Series</i>
Celtik C. et al. Investigation of cardiomyopathy in children and non cirrhotic portal hypertension <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015 Feb;60(2):177-81.	Lo studio indaga la cardiomiopatia e non l'effetto del farmaco
Kuriata E, Sawicki W. <i>Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula.</i> <i>Acta Pol Pharm.</i> 2015 May-Jun;72(3):551-8.	Lo studio indaga l'uso di formulazioni galeniche
Cayabyab R, Ramanathan R. <i>Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology.</i> <i>Neonatology.</i> 2016;109(4):369-76.	Lo studio è una revisione generale di tutti gli approcci alla retinopatia e non focalizza sul farmaco in esame
LeCompte MT, Rae L, Kahn SA. A survey of the use of propranolol in burn centers: Who, what, when, why. <i>Burns.</i> 2017 Feb;43(1):121-126.	Si tratta di un <i>survey</i>
Rivas E. β -Adrenergic blockade does not impair the skin blood flow sensitivity to local heating in burned and nonburned skin under neutral and hot environments in children. <i>Microcirculation.</i> 2017 May;24(4).	Lo studio ha un obiettivo che esula dai fini del nostro studio
Guillory AN <i>Oxandrolone Coadministration Does Not Alter Plasma Propranolol Concentrations in Severely Burned Pediatric Patients.</i> <i>J Burn Care Res.</i> 2017 Jul/Aug;38(4):243-250.	Lo studio ha un obiettivo che esula dai fini del nostro studio
Gonzalez R, Shanti CM. <i>Overview of current pediatric burn care.</i> <i>Semin Pediatr Surg.</i> 2015 Feb;24(1):47-9.	Lo studio è una revisione generica degli approcci
Celtik C Et al. Investigation of cardiomyopathy in children with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015 Feb;60(2):177-81.	L'obiettivo dello studio era indagare incidenza e i fattori di rischio della cardiomiopatia nei pazienti con patologia epatica.
Hoffman JIE. <i>At what age should tetralogy of Fallot be corrected?</i> <i>Cardiol Young.</i> 2017 May;27(4):625-629. Epub 2017 Jan 12. Review.	Lo studio è una revisione generica degli approcci
Toyota N. et al. <i>A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.</i> <i>Heart Vessels.</i> 2015 Sep;30(5):687-91.	<i>Case Report</i>
Buchhorn R, McConnell ME. <i>Beta blockers in childhood heart failure - why not?</i> <i>Int J Cardiol.</i> 2014 Jul 15;175(1):211-2.	Lettera all'editore
Bayart CB, Brandling-Bennett HA. <i>Beta-blockers for childhood vascular tumors.</i> <i>Curr Opin Pediatr.</i> 2015 Aug;27(4):454-9.	Lo studio riguarda l'indicazione emangioma
Patrizi A, Gurioli C, Dika E. <i>Pyogenic granulomas in childhood: New treatment modalities.</i> <i>Dermatol Ther.</i> 2015 Sep-Oct;28(5):332.	Si tratta di una lettera all'editore
McAllister SC. Et et. <i>Propranolol Decreases Proliferation of Endothelial Cells Transformed by Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Induces Lytic Viral Gene Expression.</i> <i>J Virol.</i> 2015 Nov;89(21):11144-9. 104	Lo studio è uno studio in vitro
Allegaert K <i>Better medicines for neonates: Improving medicine development, testing, and prescribing.</i> <i>Early Hum Dev.</i> 2017 Nov;114:22-25.	Lo studio è generico
Salazar TE. <i>Electroacupuncture Promotes Central Nervous System-Dependent Release of Mesenchymal Stem Cells.</i> <i>Stem Cells.</i> 2017 May;35(5):1303-1315.	Lo studio riguarda l'elettropuntura

Lackner H. et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. <i>Eur J Pediatr.</i> 2015 Dec;174(12):1579-84.	Lo studio riguarda sirolimus
Wu JK. Et al. Initial Experience With Propranolol Treatment of Lymphatic Anomalies: A Case Series. <i>Lymphatics Work Group at CUMC.Pediatrics.</i> 2016 Sep;138(3).	<i>Case Series</i>
Berger R.Nursing Implications for the Management of Lymphatic Malformation in Children. <i>J Pediatr Oncol Nurs.</i> 2017 Mar/Apr;34(2):115-121.	Lo studio riguarda l'approccio infermieristico
Mori M. et al. <i>Pulmonary and pleural lymphatic endothelial cells from pediatric, but not adult, patients with Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly, show a high proliferation rate.</i> <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2016 May 18;11(1):67.	Lo studio tratta la creazione di una biobanca
Kandel JJ.Serendipity: translational research, high quality care, and the children's hospital. Jay and Margie Grosfeld Lecture. <i>J Pediatr Surg.</i> 2014 Jan;49(1):19-24.	Si tratta di una lecture
Rotter A. et al. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. <i>An Bras Dermatol.</i> 2018 Jun;93(3):405-411.	Lo studio riguarda l'indicazione emangioma
Azizkhan RG. Complex vascular anomalies. <i>Pediatr Surg Int.</i> 2013 Oct;29(10):1023-38.	Lo studio riguarda l'indicazione emangioma
Zheng FY. Et al. . [Diagnostic value of the propranolol-exercise provocative test for growth hormone deficiency in children]. <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.</i> 2015 Feb;17(2):180-4.	Lo studio riguarda l'uso come mezzo diagnostico
Danielsson J. Airway Epithelial Cell Release of GABA is Regulated by Protein Kinase A. <i>Lung.</i> 2016 Jun;194(3):401-8	Lo studio è in vitro
Kota DJ Propranolol and Mesenchymal Stromal Cells Combine to Treat Traumatic Brain Injury. <i>Stem Cells Transl Med.</i> 2016 Jan;5(1):33-44.	Lo studio è in vitro
Tamburro J. Dermatology for the pediatrician: Advances in diagnosis and treatment of common and not-so-common skin conditions. <i>Cleve Clin J Med.</i> 2015 Nov;82(11 Suppl 1):S19-23.	Lo studio riguarda l'indicazione emangioma
Han SO A beta-blocker, propranolol, decreases the efficacy from enzyme replacement therapy in Pompe disease. <i>Mol Genet Metab.</i> 2016 eb;117(2):114-9.	Lo studio è in vitro per Pompe disease
Justicz N. Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor. <i>Laryngoscope.</i> 2016 Jan;126(1):113-7.	Lo studio riguarda la popolazione adulta
Atenololo	
Kim S. et al. Bilateral Obstructive Uropathy Caused by Congenital Bladder Diverticulum Presenting as Hypertensive Retinopathy. <i>J Korean Med Sci.</i> 2018 Feb 19;33(8):e54.	<i>Case Report</i>
Fujita S. et al. . Virus myocarditis in a 1-month-old boy presenting as two types of paroxysmal supraventricular tachycardia. <i>Pediatr Int.</i> 2017 May;59(5):627-632.	<i>Case Report</i>
Knollman PD. Et al. Surgical Intervention for Medically Refractory hyperthyroidism. <i>Pediatr Ann.</i> 2016 May 1;45(5):e171-5.	<i>Case Report</i>
Uber M. et al. Hematohidrosis: insights in the pathophysiology. <i>Int J Dermatol.</i> 2015 Dec;54(12):e542-3.	<i>Case Report</i>
Chirico V. et al.LMNA gene mutation as a model of cardiometabolic dysfunction: from genetic analysis to treatment response. <i>Diabetes Metab.</i> 2014 Jun;40(3):224-8.	<i>Case Report</i>
Morri M. et al. First Development, Optimization, and Stability Control of a Pediatric Oral Atenolol	Lo studio riguarda preparazioni galeniche

Formulation. AAPS PharmSciTech. 2018 May;19(4):1781-1788.	
Monastirli A. et al. Gestational Pityriasis Rosea: Suggestions for Approaching Affected Pregnant Women. Acta Dermatovenerol Croat. 2016 Dec;24(4):312-313.	Lo studio riguarda donne in gravidanza
Bateman BT. Et al. Late Pregnancy β Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. Pediatrics. 2016 Sep;138(3).	Lo studio riguarda donne in gravidanza
Uestuener P. et al. Taste acceptability of pulverized brand-name and generic drugs containing amlodipine or candesartan. Int J Pharm. 2014 Jul 1;468(1-2):196-8.	Lo studio riguarda preparazioni galeniche
Taylor B. et al. Race contributes to beta-blocker efficacy in pediatric patients with arrhythmias. Pediatr Cardiol. 2014 Apr;35(4):641-4.	Lo studio indaga l'impatto della razza sull'effetto
de Graaf M. Response from the authors of "Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 Mar;67(3):411-2.	Si tratta di una lettera all'editore
Ruitenber G. Ulcerated infantile haemangiomas: the effect of the selective beta-blocker atenolol on wound healing. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):1357-1360.	Si tratta di una lettera all'editore
Happonen JM et al. Management of paediatric arrhythmias in Europe. Europace. 2015 Dec;17(12):1879. Guerrier K. et al.	Si tratta di una lettera all'editore
Metoprololo	
Maskell KF et al. Survival After Cardiac Arrest: ECMO Rescue Therapy After Amlodipine and Metoprolol Overdose. Cardiovasc Toxicol. 2017 Apr;17(2):223-225.	<i>Case Report</i>
Duan H. A delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with a mutant of RYR2 at c.7580T>G for 6 years in a 9-year-old child. Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(16):e0368.	<i>Case Report</i>
Kacirova I. et al. Lethal suicide attempt with a mixed-drug intoxication of metoprolol and propafenone - A first pediatric case report. Forensic Sci Int. 2017 Sep;278:e34-e40	<i>Case Report</i>
Toyota N. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. Heart Vessels. 2015 Sep;30(5):687-91.	<i>Case Report</i>
Mantziari L. et al. A de novo novel cardiac ryanodine mutation (Ser4155Tyr) associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013 Nov;18(6):571-6.	<i>Case Report</i>
Wang Y. et al. Effect of Levocarnitine on the Therapeutic Efficacy of Conventional Therapy in Children with Dilated Cardiomyopathy: Results of a Randomized Trial in 29 Children. Paediatr Drugs. 2018 Jun;20(3):285-290.	Lo studio riguarda l'efficacia di levocarnitina nella cardiomiopatia
Bell R. et al. M9th Hatter Biannual Meeting: position document o ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. Basic Res Cardiol. 2016 Jul;111(4):41.	<i>Position paper</i>

Rossano JW. Et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Chronic Heart Failure. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2016 Mar;17(3 Suppl 1):S20-34.	<i>Consensus statements</i>
Toyota N. et al. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. <i>Heart Vessels.</i> 2015 Sep;30(5):687-91	<i>Case Report</i>
Taylor B. et al. Race contributes to beta-blocker efficacy in pediatric patients with arrhythmias. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2014 Apr;35(4):641-4.	Non di interesse poiché si tratta di differenze di razza nella risposta
Ge H. et al. Predictors of Pharmacological Therapy of Ectopic Atrial Tachycardia in Children. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2017 Feb;38(2):289-295.	Lo studio riguarda sotalolo e propafenone
Li Y. et al. Prognostic analysis of orthostatic intolerance using survival model in children. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2014;127(21):3690-4.	Lo studio indaga fattori prognostici alla patologia