

### OXATOMIDE E COMA

Nel corso del 2009 è pervenuta alla rete nazionale di farmacovigilanza la segnalazione di un caso di coma (*Glascow score 6*) in una bambina di 2 anni, con sonnolenza, afasia, ipotonia e allungamento del tratto QT, associato a sovradosaggio da oxatomide per ingestione accidentale. La dose assunta risultava pari a 350 mg, corrispondente a 70 volte la dose terapeutica.

L'analisi complessiva del database GIF/AIFA ha messo in evidenza 3 casi di coma da oxatomide, che hanno coinvolto bambini di età  $\leq 2$  anni. Due casi sono certamente attribuibili a sovradosaggio; il terzo caso ha riguardato una bambina di 4 mesi, in terapia concomitante con paracetamolo, che ha riportato ripetuti episodi di ipertono e fissità dello sguardo con perdita di coscienza. Le informazioni presenti sulla scheda sono poche e non consentono una valutazione approfondita. In tutti i casi segnalati il recupero dei pazienti è stato completo.

Dai dati provenienti dalla segnalazione spontanea e dalla letteratura, l'insorgenza di coma, così come di altri eventi relativi ad alterazioni dello stato di coscienza, è da considerarsi nell'ambito dei segni e dei sintomi che si manifestano nell'intossicazione da oxatomide.

L'insorgenza di coma è già prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale Tinset (*paragrafo 4.9 Sovradosaggio*), l'unico in commercio in Italia contenente oxatomide [1]. A seguito di episodi di sovradosaggio, nei casi più gravi, molto raramente, possono infatti insorgere coma, perdita di coscienza e prolungamento del tratto QT. In alcuni casi l'oxatomide ha determinato allungamento del QTc anche a dosaggi di poco superiori il range terapeutico e comunque a dosaggi molto più bassi di quanto evidenziato su studi animali [2]. Un recente studio retrospettivo, condotto dal Centro tossicologico di Pavia, ha fornito ulteriori evidenze sull'associazione tra allungamento del QTc e sovradosaggio da oxatomide nei bambini. L'analisi è relativa a un periodo di osservazione di dieci anni (1999-2008) e ha riguardato 169 bambini, per i quali si è resa necessaria una consulenza tossicologica [3].

Il rischio di sovradosaggio da oxatomide nei bambini, per errore nella somministrazione e per ingestione accidentale, è già da tempo noto in Italia, ed è stato confermato dai risultati della sorveglianza attiva su oxatomide nell'ambito di uno studio multicentrico coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità [4].

Nel corso del 2009, l'Azienda titolare di Tinset ha registrato complessivamente 8 casi di sovradosaggio da oxatomide in bambini di età  $< 3$  anni, dei quali 7 provenienti dall'Italia. Questi ultimi erano gravi e hanno richiesto ospedalizzazione; gli eventi riportati sono stati prevalentemente allungamento QTc, sonnolenza, sopore.

Nel 2010, sono stati registrati nella RNF finora 9 casi di sovradosaggio in bambini di età  $\leq 4$  anni: 3 da ingestione accidentale, 5 da errore posologico e 1 da letteratura [3]. In tutti i casi si è avuta la completa risoluzione delle reazioni avverse.

Oxatomide è un antistaminico di seconda generazione ampiamente utilizzato in Italia per il trattamento sintomatico e la prevenzione delle affezioni allergiche. Agisce con più di un meccanismo d'azione: inibisce il rilascio dei mediatori flogogeni da mastociti basofili ed eosinofili, antagonizza l'istamina a livello dei recettori H1 e incrementa l'attività cutanea dell'istamina N-metiltransferasi, enzima catabolico dell'istamina. Gli effetti di oxatomide sul sistema nervoso centrale, come le reazioni distoniche acute e le alterazioni della coscienza, sono noti nei bambini [5], anche alle dosi raccomandate. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche a bambini molto piccoli è stato infatti riscontrato un livello sierico di oxatomide superiore ai valori di range terapeutico di  $<40$  ng/ml, che può essere riconducibile in parte all'imaturità del sistema enzimatico CYP3A4 [6]. Inoltre l'insorgenza di un maggior numero di casi di disturbi extrapiramidali nell'età pediatrica, rispetto agli adulti, suggerisce l'ipotesi che i bambini siano più suscettibili agli effetti di oxatomide sul sistema nervoso centrale, a causa dell'imaturità della barriera ematoencefalica.

Risulta difficile estrapolare, dai dati di consumo di oxatomide, la quota destinata alla fascia di età pediatrica, in quanto è disponibile in commercio una formulazione orale gocce, nel dosaggio 2,5%, indicata anche per gli adulti. Tuttavia, considerando che nel 2009, a livello nazionale, sono state vendute 10.089 confezioni di oxatomide dedicate alla prima infanzia (0.25% gocce orali sospensione), che corrispondono a 12.611 DDD e 686.661 confezioni di oxatomide 2,5% gocce orali sospensione, corrispondenti a 8.583.262 DDD, è ragionevole stimare un'esposizione elevata dei bambini a questo medicinale.

In considerazione della gravità degli eventi avversi registrati nei bambini dopo sovradosaggio da oxatomide, prevalentemente a carico del sistema nervoso centrale e del cuore, l'AIFA ha già adottato una serie di provvedimenti regolatori negli ultimi due anni. Tra questi, la controindicazione all'uso nei bambini di età  $<1$  anno, la revoca della formulazione in gocce destinata alla prima infanzia, oltre che le modifiche alle informazioni di sicurezza del prodotto ed il miglioramento del sistema *child proof*.

Resta tuttavia costante, da parte dell'AIFA, il monitoraggio delle segnalazioni spontanee nella RNF ed è in valutazione l'adozione di ulteriori interventi correttivi, al fine di rendere più sicuro l'utilizzo di oxatomide nei bambini. Nello stesso tempo è importante che il medico e il farmacista spieghino accuratamente al genitore del paziente la corretta posologia da utilizzare e raccomandino di attenersi scrupolosamente alle dosi prescritte.

## Bibliografia

1. [www.codifa.it](http://www.codifa.it)
2. D.Pirlo, O.Bellagamba et al. Intossicazione da oxatomide - descrizione di un caso in età pediatrica. *XV Congresso Nazionale Sitox 2009*
3. Contessa MG, Petrolini V et al. Oxatomide induced QTc Interval Prolongation in Pediatric Patients After Single and Repeated Overdose. *Clinical Toxicology 2010; 48: 295, 2010*
4. F. Menniti Ippolito, R. Da Cas et al. and the Multicenter Study Group on Adverse Drug Reactions in Children. Risk of Oxatomide Overdose in Children in Italy. *Drug Safety, Vol 32, n.10:902, 2009*
5. Casteels-Van Daele M, et al. Acute dystonic reactions and long-lasting impaired consciousness associated with oxatomide in children. *Lancet. 1986 May 24;1(8491):1204-5*
6. Kearns G, Abdel-Rahman S et al. Drug Disposition, Action and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med. 2003; 349:1157-67*